



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-02975292-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-02975292-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLENMARK GENERICS S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada OXALIPLATINO GLENMARK / OXALIPLATINO, Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE / OXALIPLATINO 50 mg / ampolla y 100 mg / ampolla; aprobada por Certificado N° 50.200.

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

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma GLENMARK GENERICS S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal

denominada OXALIPLATINO GLENMARK / OXALIPLATINO, Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE / OXALIPLATINO 50 mg / ampolla y 100 mg / ampolla; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2021-120939368-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2021-120939433-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 50.200, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EX-2021-02975292-APN-DGA#ANMAT

Js

Mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2022.01.05 16:44:37 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.01.05 16:44:40 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

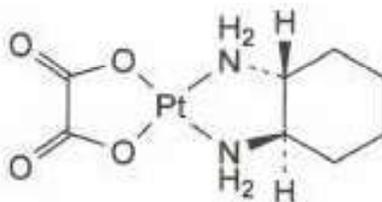
OXALIPLATINO GLENMARK
OXALIPLATINO 50 mg y 100mg
Polvo Liofilizado Inyectable**Venta bajo receta archivada****Industria Argentina****COMPOSICIÓN**

Cada frasco ampolla de OXALIPLATINO GLENMARK de 50 mg contiene: Oxaliplatino 50 mg. Excipiente: Manitol.

Cada frasco ampolla de OXALIPLATINO GLENMARK de 100 mg contiene: Oxaliplatino 100 mg. Excipiente: Manitol.

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

Fórmula estructural:



Fórmula molecular: C₈ H₁₄ N₂ O₄ Pt

Clasificación ATC: L01X A03

ACCION TERAPEUTICA: agente antineoplásico.

INDICACIONES

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

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica: el oxaliplatino pertenece a una nueva clase de compuestos de platino, en los que el átomo de platino está formando un complejo con un 1,2-diaminociclohexano y un grupo oxalato. El oxaliplatino es un enantiómero único, (SP-4-2)-[(1R, 2R)-Ciclohexano-1,2-diamino-kN, kN'] [etanodioato(2-)-kO1, kO2] platino y 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 demuestra también actividad *in vitro* e *in vivo* en diversas líneas resistentes al cisplatino. Se ha observado una acción citotóxica sinérgica con el 5-FU *in vitro* e *in vivo*. Los estudios acerca del mecanismo de acción del oxaliplatino, aun cuando éste no se ha elucidado del todo, muestran que los derivados hidratados resultantes de la biotransformación del oxaliplatino interaccionan con el ADN formando puentes intra e intercatenarios que entrañan una interrupción de la síntesis de ADN, causante de la actividad citotóxica y antitumoral.

Farmacocinética: los parámetros farmacocinéticos de los compuestos activos individuales no se han determinado.

Absorción y distribución: a continuación se indican los parámetros farmacocinéticos del platino ultra filtrable, que representa una mezcla de todas las formas de platino libres, activas e inactivas, generadas tras una infusión de oxaliplatino de 2 horas de duración en dosis de 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:

DOSIS	C _{max} (µg/mL)	ABC ₀₋₄₈ (µg h/mL)	ABC (µg h/mL)	t _{1/2α} h	t _{1/2β} h	t _{1/2γ} h	V _{ss} L	Cl 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 ABC₀₋₄₈ y C_{max} se calcularon en el Ciclo 3 (85 mg/m²) o en el Ciclo 5 (130 mg/m²).

Los valores medios de ABC, V_{ss} y Cl se calcularon en el Ciclo 1.

Los valores de C_{max}, ABC, ABC₀₋₄₈, V_{ss}, y Cl se determinaron mediante análisis no compartimental.

Las 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 una infusión 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 hematies y al plasma da lugar a semividas que están próximas al proceso de recambio natural de los hematies y de la albúmina sérica. No se ha observado ninguna acumulación en el ultrafiltrado plasmático tras la administración de 85 mg/m² cada dos semanas o de 130 mg/m² cada 3 semanas y el estado de estacionario se alcanzó en el Ciclo 1. La variabilidad inter e intra-individual en la exposición al platino es, en general, baja.

Metabolismo: 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 un amplio metabolismo y no se detectó principio activo inalterado en el ultrafiltrado plasmático al final de la infusión de 2 horas. La biotransformación de varios productos citotóxicos incluyendo las especies del monoclóro-, dicloro- y diacuo-DACH de platino han sido identificados en la circulación sistémica junto con un número de conjugados inactivos en momentos posteriores.

Glenmark Generics S.A.
Adriana Soric
RA/CM Manager
Technical Co Director &
Legal Representative

-*Eliminación:* la eliminación del platino es predominantemente urinaria, con una depuración principalmente en las primeras 48 horas tras administración. En el día 5, aproximadamente el 54% de la dosis total se recupera en la orina y menos del 3% en las heces.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

El efecto de la insuficiencia renal sobre la metabolización de oxaliplatino se estudió en pacientes con diferentes grados de función renal. Oxaliplatino se administró a dosis de 85 mg/m² en el grupo control con una función renal normal (CLcr > 80 ml/min, n=12) y en pacientes con insuficiencia renal leve (CLcr 50 a 80 ml/min, n=13) y moderada (CLcr 30 a 49 ml/min, n=11) y a dosis de 65 mg/m² en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min, n=5). La mediana de exposición fue 9, 4, 6, y 3 ciclos, respectivamente, y se obtuvieron datos farmacocinéticos en el Ciclo 1 en 11, 13, 10, y 4 pacientes respectivamente.

Hubo un incremento en el ABC del plasma ultrafiltrado (PUF) de platino, ABC/dosis y una disminución en la depuración total y renal y Vss con incremento de la insuficiencia renal, especialmente en un (pequeño) grupo de pacientes con insuficiencia renal grave: punto estimado (90% CI) de ratios medios estimados mediante estatus renal vs. función renal normal para ABC/dosis donde 1.36 (1.08, 1.71), 2.34 (1.82, 3.01) y 4.81 (3.49, 6.64) para pacientes con insuficiencia renal leve y moderada y fallo renal grave, respectivamente.

La eliminación de oxaliplatino está significativamente correlacionada con la depuración de creatinina. La depuración total del PUF de platino fue, respectivamente, 0.74 (0.59, 0.92), 0.43 (0.33, 0.55) y 0.21 (0.15, 0.29) y para Vss respectivamente 0.52 (0.41, 0.65), 0.73 (0.59, 0.91) y 0.27 (0.20, 0.36) para pacientes con insuficiencia renal leve y moderada e insuficiencia renal grave, respectivamente. La depuración corporal de PUF de platino se vio por tanto reducido en un 26% en pacientes con insuficiencia renal leve, 57% en pacientes con insuficiencia renal moderada, y 79% en pacientes con insuficiencia renal grave, respecto de los pacientes con función renal normal.

Con un mayor grado de insuficiencia renal hubo un incremento en la semivida terminal (β) del PUF de platino, principalmente en el grupo con insuficiencia renal grave. A pesar del pequeño número de pacientes con insuficiencia renal grave, estos datos son de consideración para pacientes con insuficiencia renal grave y se deben tener en cuenta cuando se prescriba oxaliplatino a pacientes insuficiencia renal (ver **POSOLOGIA / DOSIFICACION, CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

POSOLOGIA / DOSIFICACION

La dosis recomendada de Oxaliplatino Glenmark para el tratamiento adyuvante es de 85 mg/m² por vía intravenosa, repetida 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 hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La dosis deberá ajustarse en función de la tolerancia al medicamento (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Oxaliplatino siempre debe ser administrado antes de las fluoropirimidinas, es decir 5-FU.

Glenmark Generics S.A.
Adriana Baric
RA & PV Manager
Technical Co Director &
Legal Representative

Oxaliplatino se administra en infusión intravenosa de 2-6 horas de duración, en 250-500 mL de una solución de glucosa al 5% para administrar una concentración entre 0,2 mg/mL y 0,7 mg/mL, en la práctica clínica, 0,7 mg/mL es la concentración máxima para una dosis de oxaliplatino de 85 mg/m².

Oxaliplatino ha sido utilizado principalmente en combinación con 5-FU en regímenes de infusión continua. Para el régimen quincenal de tratamiento se usó una combinación de 5-FU en bolo y en infusión continua.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal: Oxaliplatino no debe administrarse a pacientes con insuficiencia renal grave (ver **CONTRAINDICACIONES** y **POSOLOGIA / DOSIFICACION**). En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, la dosis recomendada de oxaliplatino es de 85 mg/m² (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** y **POSOLOGIA / DOSIFICACION**).

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 los ensayos de función hepática alterada realizados al comienzo. No se hizo ningún ajuste de dosis específico en pacientes con las pruebas de función hepática alteradas durante el desarrollo clínico.

Pacientes de edad avanzada: no se observó ningún incremento en la toxicidad grave cuando oxaliplatino fue utilizado como agente único o en combinación con 5-FU en pacientes mayores de 65 años. Por tanto, no se requiere ninguna adaptación específica de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes pediátricos: Oxaliplatino no está indicado de forma específica en niños. No se ha establecido la eficacia de oxaliplatino en monoterapia sobre poblaciones pediátricas con tumores sólidos.

MODO DE ADMINISTRACION

Oxaliplatino Glenmark se administra en infusión intravenosa. La administración de Oxaliplatino Glenmark no requiere hiperhidratación.

El oxaliplatino, diluido en 250-500 mL de solución de glucosa al 5% para administrar una concentración no inferior a 0,2 mg/mL, se infundirá bien por vía venosa central o periférica, durante 2-6 horas. La infusión de oxaliplatino debe preceder siempre a la de 5-FU.

En caso de extravasación, interrumpir la administración inmediatamente.

Instrucciones de Uso

Oxaliplatino Glenmark debe ser reconstituido antes de su uso. **La reconstitución o dilución final nunca debe 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 GLENMARK 50 mg: agregar 10 a 20 mL de solvente para obtener una concentración de oxaliplatino de 2,5 a 5,0 mg/mL.

OXALIPLATINO GLENMARK 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 infusión): la solución reconstituida se diluye con 250 a 500 mL de solución de glucosa al 5% y se administra en infusión 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.

Precauciones de seguridad para la manipulación de este medicamento: 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.

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

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) o hasta 24 horas bajo refrigeración (2 °C – 8 °C).

Precauciones especiales para la administración:

- NO MEZCLAR con medicamentos o soluciones alcalinas, en particular los preparados de 5-FU, o ácido folínico, que contengan trometamol como excipiente, y sales de trometamol de otros medicamentos. Los medicamentos o soluciones alcalinas afectarán negativamente la estabilidad de oxaliplatino.
- NO DILUIR oxaliplatino con solución salina u otras soluciones que contengan iones cloruro (incluyendo calcio, potasio o cloruro sódico). Como disolvente sólo se puede utilizar una solución de glucosa al 5% para infusión.
- NO MEZCLAR con otros medicamentos en la misma bolsa de infusión o vía de infusión (ver abajo instrucciones sobre la administración simultánea con ácido folínico).
- NO UTILIZAR material de inyección que contenga aluminio.
- NUNCA administrar sin diluir.
- NUNCA mezclar otros medicamentos en la misma bolsa de infusión ni administrar simultáneamente en la misma vía de infusión con otros medicamentos.

Instrucciones de uso con ácido folínico (como folinato cálcico o folinato disódico): la solución de oxaliplatino 85 mg/m² en 250 a 500 mL de solución de glucosa al 5% para infusión intravenosa, se administra al mismo tiempo que el ácido folínico en solución de glucosa al 5% para infusión intravenosa, de 2 a 6 horas, utilizando una vía en Y colocada

Glenmark Generics S.A.
Adriana Santic
RA & PL Manager
Technical Co Director &
Legal Representative

inmediatamente antes del punto de infusión. Estos dos medicamentos no se deben combinar en la misma bolsa de infusión. El ácido folínico no debe contener trometamol como excipiente y sólo debe ser diluido utilizando una solución isotónica de glucosa al 5%, y nunca en soluciones alcalinas o soluciones de cloruro sódico o soluciones conteniendo cloruro.

Instrucciones de uso con 5-FU: Oxaliplatino debe administrarse siempre antes de las fluoropirimidinas, por ejemplo 5-FU. Después de la administración de oxaliplatino, lavar la vía y entonces administrar 5-FU. Para más información sobre la combinación de medicamentos con oxaliplatino, ver el prospecto para el profesional correspondiente.

Concentrado para solución para infusión: inspeccionar visualmente antes de su uso. Únicamente deben utilizarse soluciones transparentes sin partículas. Este medicamento es para un solo uso. Cualquier concentrado no utilizado debe desecharse.

Dilución para la infusión intravenosa: retirar la cantidad necesaria del concentrado del vial(es) y entonces diluir con 250 a 500 mL de una solución de glucosa al 5% para administrar una concentración de oxaliplatino comprendida entre 0,2 mg/mL y 2 mg/mL, intervalo de concentración para el que la estabilidad fisico-química ha quedado demostrada.

Administrar la solución por infusión intravenosa.

Desde un punto de vista microbiológico, la infusión preparada debe ser utilizada inmediatamente.

Inspeccionar visualmente antes de su uso. Únicamente deben utilizarse soluciones transparentes sin partículas. Este medicamento es para un solo uso. Cualquier solución para infusión no utilizada debe desecharse.

La compatibilidad de la solución de oxaliplatino ha sido verificada para sistemas de administración con componentes de PVC.

Infusión: la administración de oxaliplatino no requiere de pre-hidratación. El oxaliplatino diluido en 250 o 500 mL de solución de glucosa al 5% para administrar una concentración no inferior a 0,2 mg/mL se infundirá por vía venosa periférica o venosa central, durante 2 a 6 horas. Cuando se administre el oxaliplatino con 5-FU, la infusión de oxaliplatino debe preceder a la de 5-FU.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

Insuficiencia renal: los pacientes que sufran insuficiencia renal leve o moderada deben ser estrechamente monitorizados para detectar reacciones adversas y debe ajustarse su dosis de acuerdo con la toxicidad (ver **POSOLOGIA / DOSIFICACION**).

Reacciones de hipersensibilidad: los pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas a otros productos que contengan platino serán objeto de una vigilancia clínica especial. En caso de aparición de manifestaciones de tipo anafiláctico, se interrumpirá inmediatamente la infusión y se emprenderá un tratamiento sintomático apropiado. La re-administración de oxaliplatino está contraindicada en estos pacientes. Se han notificado reacciones cruzadas, a veces fatales, con todos los compuestos de platino.

En caso de producirse una extravasación, debe interrumpirse inmediatamente la infusión y aplicar un tratamiento sintomático local habitual.

Glenmark Generics S.A.
Adriana Saric
Regional Manager
Technical Co Director &
Legal Representative

Síntomas neurológicos: la toxicidad neurológica del oxaliplatino deberá ser objeto de una vigilancia particular, especialmente en caso de administración conjunta con medicamentos que presenten una toxicidad neurológica propia. Debe practicarse un examen neurológico periódicamente antes y después de cada administración. En los pacientes que desarrollen disestesias laringo-faríngeas agudas (ver **REACCIONES ADVERSAS**) durante o en las horas siguientes a una infusión 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 (parestias, disestesias), se realizarán los siguientes ajustes de dosis de oxaliplatino recomendados en función de la duración y gravedad 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.

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

Síndrome de Leucoencefalopatía posterior reversible (LEPR): se han notificado casos de Leucoencefalopatía posterior reversible (LEPR, también llamado SERP, síndrome de encefalopatía reversible posterior) en pacientes que recibieron oxaliplatino en combinación con quimioterapia. LEPR es una afección rara, reversible, de rápida evolución neurológica, que puede incluir convulsiones, hipertensión, dolor de cabeza, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas. El diagnóstico de LEPR se basa en la confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente por resonancia magnética nuclear.

Náuseas, vómitos, diarrea, deshidratación y cambios hematológicos: la toxicidad gastrointestinal, que se manifiesta en forma de náuseas y vómitos, justifica un tratamiento antiemético profiláctico y/o terapéutico. La presencia de diarrea/vómitos graves puede provocar deshidratación, íleo paralítico, obstrucción gastrointestinal, hipokalemia, acidosis metabólica e insuficiencia renal, particularmente cuando el oxaliplatino se combina con 5-FU. Si presenta toxicidad hematológica (neutrófilos < 1,5 x 10⁹/L o plaquetas < 50 x 10⁹/L), la administración del siguiente ciclo de tratamiento se pospondrá hasta el retorno a valores hematológicos aceptables. Debe realizarse un recuento sanguíneo completo con diferenciación de glóbulos blancos antes de iniciar el tratamiento con oxaliplatino y antes de cada ciclo nuevo de tratamiento. Los pacientes deben ser debidamente informados del riesgo de presentar diarrea/vómitos, mucositis/estomatitis y neutropenia tras la administración de oxaliplatino/5-FU, de manera que puedan contactar urgentemente con su médico prescriptor para su tratamiento adecuado. Si presenta mucositis/estomatitis, con o sin neutropenia, el tratamiento siguiente se retrasará hasta recuperación de la mucositis/estomatitis en grado 1 o menor y/o hasta que el valor de neutrófilos sea ≥ 1,5 x 10⁹/L.

Glenmark Generics S.A.
Ana Soric
Vice President
Technical Co Director &
Legal Representative

Cuando el oxaliplatino se administra con 5-FU (con o sin ácido folínico), deberán seguirse los ajustes de dosis habituales para las toxicidades asociadas a 5-FU.

Si presenta 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-FU.

Sintomatología pulmonar: en el caso de síntomas respiratorios no explicables, tales como tos no productiva, disnea, infiltrados pulmonares crepitantes o radiológicos, debe suspenderse el tratamiento con oxaliplatino hasta que posteriores exploraciones permitan descartar enfermedad pulmonar intersticial (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Trastornos de la sangre: el síndrome urémico hemolítico (SUH) es un efecto adverso amenazante para la vida (de frecuencia no conocida). El tratamiento con oxaliplatino debe interrumpirse a los primeros signos de evidencia de anemia hematólitica microangiopática como descenso rápido de la hemoglobina junto con trombocitopenia, elevación de la bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre, o LDH. La insuficiencia renal puede ser irreversible después de la discontinuación del tratamiento y puede ser necesario diálisis.

Asociado con el tratamiento de oxaliplatino se han notificado casos de coagulación intravascular diseminada (CID) que incluyen desenlace fatal. Si se presenta CID, el tratamiento con oxaliplatino se debe interrumpir y se debe administrar el tratamiento adecuado (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Se debe tener precaución en pacientes con trastornos relacionados con CID como infecciones, sepsis, etc.

Prolongación del intervalo QT

La prolongación del intervalo QT puede incrementar el riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo Torsade de Pointes que pueden ser mortales (ver **REACCIONES ADVERSAS**). El intervalo QT se debe monitorizar estrechamente de forma regular, antes y después de la administración de oxaliplatino. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes o predisposición para la prolongación del intervalo QT, aquellos que tomen medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT y aquellos con desordenes electrolíticos como hipocalcemia, hipocalcemia o hipomagnesemia. En caso de prolongación del intervalo QT, el tratamiento con oxaliplatino se debe interrumpir (ver **INTERACCIONES** y **REACCIONES ADVERSAS**).

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

Rabdomiólisis

Se han descrito casos de rabdomiólisis en pacientes en tratamiento con oxaliplatino que incluyen desenlace mortal. En casos de dolor muscular e inflamación, combinado con debilidad, fiebre u orina oscura, el tratamiento con oxaliplatino se debe interrumpir. Si la rabdomiólisis se confirma, se deben tomar las medidas adecuadas. Se recomienda precaución si se administran concomitantemente con oxaliplatino medicamentos que se asocian con rabdomiólisis (ver **INTERACCIONES** y **REACCIONES ADVERSAS**).

Úlcera gastrointestinal/Perforación y hemorragia de la úlcera gastrointestinal

El tratamiento con oxaliplatino puede causar úlcera gastrointestinal y complicaciones potenciales, como hemorragia gastrointestinal y perforación que pueden ser mortales. En caso de úlcera gastrointestinal, el tratamiento con oxaliplatino se debe interrumpir y tomar las medidas adecuadas (ver **REACCIONES ADVERSAS**).



Glenmark Genética S.A.
Adriana Lopez
RA & PV Manager
Technical Director &
Legal Representative

Interacciones medicamentosas: en aquellos pacientes que recibieron una dosis única de oxaliplatino de 85 mg/m² inmediatamente antes de la administración de 5-FU, no se observó ninguna modificación en el grado de exposición a 5-FU. *In vitro*, no se ha observado desplazamiento significativo de la fijación a las proteínas plasmáticas del oxaliplatino con los siguientes fármacos: eritromicina, salicilatos, granisetron, paclitaxel y valproato de sodio.

Se aconseja tener precaución cuando el tratamiento con oxaliplatino se administra conjuntamente con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT. En el caso de combinación con estos medicamentos, el intervalo QT se debe monitorizar estrechamente (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Se recomienda precaución cuando el tratamiento con oxaliplatino se administra conjuntamente con otros medicamentos asociados a rabdomiólisis (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad: el oxaliplatino es mutagénico y clastogénico en células de mamíferos y produce toxicidad embrio-fetal en ratas. Aunque no se han realizado estudios carcinogénicos, el oxaliplatino es probablemente carcinógeno. Debido a los efectos potencialmente genotóxicos de oxaliplatino, deben tomarse las medidas anticonceptivas adecuadas durante y después de la finalización del tratamiento durante 4 meses en mujeres. 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 anti-fertilidad que podría ser irreversible.

Embarazo: el oxaliplatino es un medicamento de Categoría D en embarazo. Hasta la fecha, no existe información disponible sobre la seguridad del empleo de oxaliplatino en las mujeres embarazadas. En estudios realizados con animales, se ha observado toxicidad reproductiva. En consecuencia, el oxaliplatino no está recomendado durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando medidas anticonceptivas. El uso de oxaliplatino debe considerarse únicamente después de informar apropiadamente al paciente sobre el riesgo para el feto y tras obtener el consentimiento del paciente. En mujeres, deben tomarse medidas anticonceptivas adecuadas durante la terapia y después de la finalización de la misma durante 4 meses.

Lactancia: no se ha estudiado su excreción en la leche materna. Oxaliplatino está contraindicado en las mujeres en periodo de lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: no se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, el aumento del riesgo de mareos, náuseas y vómitos y otros síntomas neurológicos que pueden afectar la marcha y el equilibrio, producidos por el tratamiento con oxaliplatino, podrían influir de forma mínima o moderada sobre la capacidad de conducción y utilización de máquinas. Anomalías de la visión, en particular pérdida de visión transitoria (reversible después de la interrupción del tratamiento) pueden afectar a la capacidad de los pacientes para conducir y utilizar máquinas. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos sobre el posible efecto de estos acontecimientos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Empleo en pediatría: el oxaliplatino no está indicado de forma específica en niños. No se ha establecido la eficacia de oxaliplatino en monoterapia sobre poblaciones pediátricas con tumores sólidos.

Glenmark Generics S.A.
Adriana Sait
RA & PV Manager
Technical Director &
Legal Representative

CONTRAINDICACIONES

Oxaliplatino Glenmark está contraindicado en pacientes que:

- tienen antecedentes de hipersensibilidad conocida al principio activo.
- son mujeres en periodo de lactancia.
- tienen mielosupresión antes de empezar el primer ciclo de tratamiento, evidenciada por neutrófilos $< 2 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $< 100 \times 10^9/L$.
- tienen neuropatía periférica sensitiva con deterioro funcional antes de la primera administración del medicamento.
- tienen insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min) (ver **POSOLOGÍA / DOSIFICACION**).

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes del oxaliplatino en asociación con 5-fluorouracilo/ácido folínico (5-FU/AF) son de carácter digestivo (diarrea, náuseas, vómitos y mucositis), hematológico (neutropenia, trombocitopenia) y neurológico (neuropatía periférica sensorial aguda y por dosis acumuladas). En general, estas reacciones adversas fueron más frecuentes y graves en 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 en adyuvancia (que han incluido a 416 y a 1108 pacientes en los brazos de tratamiento oxaliplatino + 5-FU/AF respectivamente) y de los datos post-comercialización.

Las frecuencias de esta tabla se definen de la siguiente manera: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raro ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Clasificación de Órgano - Sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Infecciones e infestaciones*	Infección	Rinitis, infección del trato respiratorio superior, sepsis neutropénica	Sepsis +	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Anemia, neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, linfopenia	Neutropenia febril		Trombocitopenia inmuno-alérgica, anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico*	Alergia, reacciones alérgicas**			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia, hiperglucemia, hipokalemia, hipernatremia	Deshidratación	Acidosis metabólica	
Trastornos		Depresión,	Nerviosismo	

Glenmark Generics S.A.
 Adriana Šarić
 RA & PV Manager
 Technical & Director &
 Legal Representative

psiquiátricos		insomnio		
Trastornos del sistema nervioso*	Neuropatía sensorial periférica, alteraciones sensoriales, disgeusia, cefalea	Mareos, neuritis motora, meningismo		Disartria, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (LEPR)
Trastornos oculares		Conjuntivitis, alteraciones visuales		Agudeza visual temporalmente reducida, alteraciones del campo visual, neuritis óptica, pérdida de visión transitoria, reversible tras la interrupción del tratamiento
Trastornos del oído y del laberinto			Ototoxicidad	Sordera
Trastornos vasculares		Hemorragia, sofocos, trombosis venosa profunda, hipertensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea, tos, epistaxis	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 gastrointestinal, hemorragia rectal	Ileo, obstrucción intestinal	Colitis incluyendo diarrea por <i>clostridium difficile</i> , pancreatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Trastornos cutáneos, alopecia	Exfoliación cutánea (síndrome mano-pie), erupción eritematosa, erupción, hiperhidrosis, alteraciones de las uñas		
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de	Dolor de espalda	Artralgia, dolor óseo		

Glenmark Generics S.A.
 Adriana Baric
 RA & PV Manager
 Technical Officer &
 Legal Representative

los huesos				
Trastornos renales y urinarios		Hematuria, disuria, frecuencia anormal de micción		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga, fiebre ^{**} , astenia, dolor, reacción en el lugar de inyección ⁺⁺⁺			
Exploraciones complementarias	Aumento de enzimas hepáticas, aumento de fosfatasa alcalina sérica, aumento de bilirrubina sérica, aumento de LDH sérica, aumento de peso (posología para adyuvancia)	Aumento de creatinina sérica, disminución de peso (posología para metástasis)		
- Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Caída		

* Ver sección detallada más adelante.

** Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**.

+ Sepsis neutropénica frecuente que incluye desenlace fatal.

++La alergia/reacciones alérgicas muy frecuentes, que se producen principalmente durante la infusión, algunas veces fatales. Las reacciones alérgicas frecuentes incluyen exantema cutáneo sobre todo urticaria, conjuntivitis y rinitis. Reacciones anafilácticas o anafilactoides frecuentes incluyen broncoespasmo, angioedema, hipotensión, sensación de dolor en el pecho y shock anafiláctico.

+++ Fiebre muy frecuente, temblores, ya sea de origen infeccioso (acompañada o no de neutropenia febril) o posiblemente debido a mecanismo inmunológico.

++++ Se han notificado reacciones en el lugar 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 oxaliplatino es infundido a través de una vena periférica.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático (incidencia por paciente (%) y por grado)

Oxaliplatino y 5-	Tratamiento enfermedad	Tratamiento adyuvante
-------------------	------------------------	-----------------------

Glenmark Generics S.A.
Adriana Sarri
RA & PV
Technical & Director &
Legal Representative

FU/AF 85 mg/m ² Cada 2 semanas	metastásica			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	0,0

Raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

Coagulación intravascular diseminada (CID) que incluye desenlace mortal (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Experiencia post-comercialización con frecuencia no conocida.

Síndrome urémico hemolítico
 Pancitopenia autoinmune
 Pancitopenia
 Leucemia secundaria

Infecciones e infestaciones

Oxaliplatino y 5-FU/AF 85 mg/m ² Cada 2 semanas	Incidencia por paciente (%)	
	Tratamiento enfermedad metastásica	Tratamiento adyuvante
Sepsis (incluyendo sepsis y sepsis neutropénica)	Todos los grados 1,5	Todos los grados 1,7

Experiencia post-comercialización con frecuencia no conocida

Shock séptico que incluye desenlace fatal.

Trastornos del sistema inmunológico

Incidencia de reacciones alérgicas por paciente (%) y por grado

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

Trastornos del sistema nervioso

La toxicidad dosis-limitante del oxaliplatino es neurológica. Se trata de una neuropatía sensorial periférica caracterizada por disestesias y/o parestesias de las extremidades acompañadas o no de calambres, a menudo exacerbadas por el frío. Estos síntomas aparecen hasta en un 95% de los pacientes tratados. La duración de estos síntomas, los cuales habitualmente remiten 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 suspensión del tratamiento (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Dicho deterioro funcional, que incluye dificultad de ejecución de

Glenmark Generics S.A.
 Adriana Sanic
 R&D Manager
 Technical Co Director &
 Legal Representative

movimientos delicados, es posiblemente consecuencia de deterioro sensorial. El riesgo de aparición de síntomas persistentes en el caso de una dosis acumulada de 850 mg/m² (10 ciclos) es de alrededor del 10%, porcentaje que alcanza el 20% en el caso de 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 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 notificado manifestaciones agudas neurosensoriales. Empiezan tras varias horas de administración y a menudo ocurren tras exposición al frío. Generalmente se manifiestan como parestesia transitoria, disestesia e hipoestesia. El síndrome agudo de disestesia faríngeo-laríngea ocurre en el 1-2% de los pacientes y se caracteriza por las sensaciones subjetivas de disfagia o disnea/sensación de sofoco, sin ninguna evidencia objetiva de distrés respiratorio (ni cianosis ni hipoxia), laringoespasma o broncoespasmo (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 del tiempo de infusión favorece la disminución de la incidencia de dicho síndrome (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Ocasionalmente se han observado otros síntomas que incluyen espasmo de mandíbula, espasmos musculares, contracciones musculares involuntarias, tics musculares, mioclonías, coordinación anómala, marcha anómala, ataxia, trastorno del equilibrio, estrechez de garganta y opresión/molestia/dolor en el pecho. Además, pueden aparecer disfunciones del nervio craneal asociadas con los efectos antes mencionados, o también de forma aislada, tales como ptosis, diplopía, afonía/disfonia/ronquera, algunas veces descrita como parálisis de cuerdas vocales, sensación anómala en la lengua o disartria, algunas veces descrita como afasia, neuralgia del trigémino/dolor facial/dolor de ojos, disminución en la agudeza visual, trastornos en el 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.

Experiencia post-comercialización de frecuencia no conocida

Convulsiones

Trastornos cerebrovasculares hemorrágicos o isquémicos

Trastornos cardíacos

Experiencia post-comercialización de frecuencia no conocida

Prolongación QT que puede conducir a arritmias ventriculares incluyendo Torsade de Pointes que puede ser mortal (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Síndrome coronario agudo, incluyendo infarto de miocardio y arterioespasmo coronario y angina de pecho en pacientes tratados con oxaliplatino en combinación con 5-FU y bevacizumab.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos



Glenmark Generics S.A.
Nurana Saric
PV Manager
Technical Co Director &
Legal Representative

Experiencia post-comercialización de frecuencia no conocida:

Laringoespamo

Neumonía y bronconeumonía, incluso mortales

Trastornos gastrointestinales (incidencia por paciente (%) y por grado)

Oxaliplatino y 5-FU/AF 85 mg/m ² Cada 2 semanas	Tratamiento enfermedad metastásica			Tratamiento adyuvante		
	Todos los grados	Gr. 3	Gr. 4	Todos los grados	Gr. 3	Gr. 4
Nauseas	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-FU (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Experiencia post-comercialización de frecuencia no conocida:

Isquemia intestinal que incluye desenlace mortal (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Úlcera gastrointestinal y perforación que puede ser mortal (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Esofagitis

Trastornos hepato-biliares

Muy raros (<1/10000): síndrome de obstrucción sinusoidal hepática, también conocido como enfermedad veno-oclusiva hepática, o manifestaciones patológicas relacionadas con esta alteración hepática, incluyendo peliosis hepática, hiperplasia regenerativa nodular, fibrosis peri-sinusoidal. Las manifestaciones clínicas pueden ser hipertensión portal y/o transaminasas elevadas.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Experiencia post-comercialización de frecuencia no conocida:

Rabdomiólisis que incluye desenlace mortal (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Trastornos renales y urinarios

Muy raros (<1/10000): necrosis tubular aguda, nefritis intersticial aguda y fallo renal agudo.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Experiencia post-comercialización de frecuencia no conocida:

Vasculitis por hipersensibilidad.

SOBREDOSIS

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

Glenmark España S.A.
 Adriana Sorio
 RA & PV Manager
 Technical Co Director &
 Legal Representative

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

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

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

Hospital Dr. A. Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777 / 0800-333-0160

Hospital Pedro de Elizalde (011) 4300-2115 / 4362-6063

Hospital Dr. Juan A. Fernández (011) 4808-2655

PRESENTACION

OXALIPLATINO GLENMARK 50 mg x 1 frasco ampolla - Polvo Inyectable Liofilizado

OXALIPLATINO GLENMARK 100 mg x 1 frasco ampolla Polvo Inyectable Liofilizado

CONSERVAR ENTRE 15 °C Y 30 °C, Y AL ABRIGO DE LA LUZ.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO
PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA
NUEVA RECETA MÉDICA - NO UTILIZAR DESPUES DE LA FECHA DE
VENCIMIENTO**

**ES UN RIESGO PARA LA SALUD INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO O
MODIFICAR LA DOSIS INDICADA POR SU MÉDICO SIN CONSULTARLO**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación (A.N.M.A.T.)

Certificado N° 50.200

Última revisión: Enero 2021

Elaborado en:

Glenmark Generics S.A.

Calle 9 N° 593

Parque Industrial Pilar

(B1629MAX) Pilar, Bs. As., Argentina

T +54 0230-4529555

www.glenmarkpharma.com

Correo electrónico: infoargentina@glenmarkpharma.com

Dirección técnica: Alicia Gentile – Farmacéutica M.N. 12.609

▲ *Idem Laboratorios: IMA S.A., Quality Pharma S.A. y Kemex S.A.*

Glenmark Generics S.A.
Adriana Soric
RA & R Manager
Technical Co Director &
Legal Representative



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-02975292 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.12.13 21:36:35 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.12.13 21:36:36 -03:00

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**OXALIPLATINO GLENMARK
OXALIPLATINO 50 mg y 100mg
Polvo Liofilizado Inyectable**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Información para el Paciente

Este folleto le proporcionará información útil acerca de su medicamento. Por favor, léalo detenidamente antes de empezar su tratamiento con OXALIPLATINO GLENMARK y cada vez que renueve su receta, ya que es posible que haya nueva información.

Es importante recordar que otros médicos, farmacéuticos o enfermeros con las que pueda entrar en contacto pueden no estar totalmente familiarizados con su condición o con todos los efectos secundarios de los tratamientos que usted reciba. Por esta razón, es importante que mantenga esta información con usted y compártala con su médico de familia, enfermero que lo asista, médico de la sala de emergencia u otro personal médico que pueda estar ayudándolo.

Este folleto es un resumen y no le dirá todo sobre OXALIPLATINO GLENMARK. Comuníquese con su médico si tiene alguna pregunta sobre el medicamento.

¿Qué es el OXALIPLATINO GLENMARK?

OXALIPLATINO GLENMARK se utiliza para el tratamiento del cáncer de intestino grueso (tratamiento de cáncer de colon en estadio III después de la resección completa del tumor primario, cáncer de colon metastásico y cáncer de recto). OXALIPLATINO GLENMARK se emplea en combinación con otros medicamentos anticancerígenos como 5-fluorouracilo y ácido folínico.

OXALIPLATINO GLENMARK es un medicamento antineoplásico o anticancerígeno que contiene platino.

Composición de OXALIPLATINO GLENMARK

El principio activo es oxaliplatino. Cada vial contiene 50 mg o 100 mg de oxaliplatino.

¿Cuáles son los posibles efectos adversos del oxaliplatino (OXALIPLATINO GLENMARK)?

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren. Si nota algún efecto adverso es muy importante que lo comunique a su médico antes de iniciar el siguiente tratamiento. A continuación se describen los efectos que usted puede experimentar.

Comuníquese inmediatamente a su médico si usted nota algo de lo siguiente:

- Síntomas de una reacción alérgica o anafiláctica con signos repentinos como erupción, picor o urticaria en la piel, dificultad para tragar, hinchazón en la cara, labios, lengua u otras partes del cuerpo, falta de aliento, sibilancias o problemas para respirar, cansancio extremo (siente que se va a desmayar).



Glenmark Genéncs S.A.
Adriana Sanc
QA & PV Manager
Technical Co Director &
Legal Representative

- Moretones anormales, sangrado, o signos de infección tales como dolor de garganta y fiebre.
- Diarrea o vómitos persistentes o graves.
- Presencia de sangre o partículas marrón oscuro de color café en su vómito.
- Estomatitis/mucositis (heridas en los labios y úlceras en la boca).
- Síntomas respiratorios sin explicación, tales como tos sin catarro, dificultades para respirar o ruidos al respirar.
- Un grupo de síntomas como dolor de cabeza, funcionamiento mental alterado, convulsiones y visión anormal desde borrosa hasta pérdida de la visión (síntomas del síndrome de leucoencefalopatía reversible posterior, un trastorno neurológico raro).
- Síntomas de ictus (que incluye dolor de cabeza repentino grave, confusión, problemas de visión en uno o en ambos ojos, entumecimiento o debilidad en la cara, brazo o pierna generalmente en un lado, cara caída, dificultad para caminar, mareo, pérdida del equilibrio y dificultad para hablar).
- Cansancio extremo con descenso del número de glóbulos rojos, y falta de aliento (anemia hemolítica), solo o en combinación con descenso de plaquetas, moretones anormales (trombocitopenia) y o problemas de riñón que hacen que usted orine poca cantidad o no orine (síntomas del síndrome urémico hemolítico).

Otros efectos adversos conocidos de OXALIPLATINO GLENMARK son:

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

- OXALIPLATINO GLENMARK puede afectar los nervios (neuropatía periférica). Usted puede sentir hormigueo y/o adormecimiento en dedos de manos y pies, alrededor de la boca o en la garganta, que a veces puede ir acompañado de calambres.

A menudo, estos efectos adversos pueden ser desencadenados por la exposición al frío, como por ejemplo abrir una heladera o sostener una bebida fría. También puede tener dificultades a la hora de realizar tareas minuciosas, como abotonar una prenda. Aunque en la mayoría de los casos los síntomas desaparecen completamente por sí solos, existe la posibilidad de que persistan los síntomas de la neuropatía sensorial periférica después de finalizar el tratamiento.

Algunas personas han experimentado, cuando flexionan el cuello, una sensación de hormigueo repentina por los brazos o el tronco.

- OXALIPLATINO GLENMARK puede causar algunas veces una sensación desagradable en la garganta, en particular cuando se traga, y se puede tener sensación de falta de aire. Esta sensación, si ocurre, generalmente sucede durante o en las horas siguientes a la infusión y puede ser desencadenada por la exposición al frío. Aunque es desagradable, no durará mucho tiempo y desaparecerá sin necesidad de tratamiento.

Su médico podrá decidir si modifica su tratamiento como consecuencia de esto.

- OXALIPLATINO GLENMARK puede producir diarrea, náuseas leves (sensación de mareo) y vómitos (encontrarse mal); sin embargo su médico, generalmente, le tratará para prevenir este malestar antes de iniciar el tratamiento, y deberá ser continuado después del mismo.
- OXALIPLATINO GLENMARK causa una reducción transitoria en el número de células de la sangre. La disminución de glóbulos rojos puede causar anemia (reducción en el número de glóbulos rojos), sangrado anómalo o aparición de moretones (debido a una reducción en el número de plaquetas). La reducción en el número de glóbulos blancos puede facilitar la aparición de infecciones.

Antes de empezar el tratamiento y antes de cada sesión, su médico le realizará un análisis de sangre para comprobar que usted dispone de suficientes células en la sangre.

- Sensación de molestias cerca o en el lugar de administración durante la infusión.
- Fiebre, rigor (temblores), cansancio intenso o moderado, dolor corporal.
- Cambios de peso, pérdida o falta de apetito, alteraciones del gusto, estreñimiento.
- Dolor de cabeza, dolor de espalda.
- Inflamación de los nervios musculares, rigidez de cuello, sensación rara en la lengua que posiblemente dificulta el habla, estomatitis/mucositis (heridas en los labios y úlceras en la boca).
- Dolor de estómago.
- Sangrado anormal incluyendo sangrado de nariz.
- Tos, dificultad para respirar.
- Reacciones alérgicas, erupción cutánea que puede ser rojizo y con picazón, caída moderada del pelo (alopecia).
- Alteraciones en los análisis de sangre que muestran cambios en la función del hígado.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Infección debida a una reducción de células blancas de la sangre.
- Infección grave de la sangre así como reducción de las células blancas (neutropenia séptica) que puede ser fatal.
- Disminución de las células blancas de la sangre acompañadas de fiebre $>38,3$ °C o fiebre prolongada $>38,3$ °C durante más de una hora (neutropenia febril).
- Indigestión y ardor de estómago, hipo, sofocos, mareos.
- Aumento de la sudoración y alteración de las uñas, descamación cutánea.
- Dolor de pecho.
- Alteraciones pulmonares y goteo de nariz.
- Dolor de las articulaciones y dolor en los huesos.
- Dolor al orinar y alteraciones del funcionamiento del riñón, cambios de la frecuencia para orinar, deshidratación.
- Sangre en la orina/deposiciones, inflamación de las venas, coágulos en el pulmón.
- Presión arterial alta.
- Depresión e insomnio.
- Conjuntivitis y problemas en la vista.
- Disminución de los niveles de calcio en sangre.
- Caída.

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

- Infección grave de la sangre (sepsis) que puede ser fatal.
- Obstrucción o inflamación del intestino.
- Nerviosismo.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- Pérdida de audición.

- Formación de cicatrices. Engrosamiento de los pulmones con dificultad en la respiración a veces fatal (enfermedad intersticial del pulmón).
- Pérdida reversible de la visión a corto plazo.
- Hemorragia inesperada o moretones debido al aumento de los coágulos sanguíneos extendidos a lo largo de los pequeños vasos sanguíneos de su cuerpo (coagulación intravascular diseminada) que puede ser mortal.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- Presencia de sangre o partículas marrón oscuro de color café en el vómito.
- Problemas de riñón que hacen que usted orine poca cantidad o no orine (síntomas de insuficiencia renal aguda)
- Trastornos vasculares del hígado.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Vasculitis alérgica (inflamación de los vasos sanguíneos).
- Reacción autoinmune que ocasiona la reducción de todas las líneas celulares sanguíneas (pancitopenia autoinmune) pancitopenia (niveles bajos de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas).
- Infección grave de la sangre y bajada de la presión sanguínea (shock séptico) que puede ser fatal.
- Convulsiones (agitación descontrolada del cuerpo).
- Espasmo de garganta que puede ocasionar dificultades para respirar.
- Cansancio extremo con descenso del número de glóbulos rojos, y falta de aliento (anemia hemolítica), solo o en combinación con descenso de plaquetas, moretones anormales (trombocitopenia) y o problemas de riñón que hacen que usted orine poca cantidad o no orine (síntomas del síndrome urémico hemolítico), que puede ser fatal.
- Ritmo cardiaco anormal (prolongación QT) que se puede ver en un electrocardiograma (ECG) que puede ser mortal.
- Infarto de miocardio (ataque al corazón), angina de pecho (dolor o sensación incómoda en el pecho).
- Dolor muscular e hinchazón junto con debilidad, fiebre u orina de color rojo-marrón (síntomas de daño muscular denominado rabdomiólisis) que puede ser mortal.
- Dolor abdominal, náuseas, vómitos con sangre o vómitos como "posos de café", deposiciones oscuras (síntomas de úlcera gastrointestinal con potencial hemorragia o perforación), que puede ser mortal.
- Inflamación esofágica (inflamación del revestimiento interno del esófago - conducto que conecta la boca con el estómago - lo que provoca dolor y dificultad para tragar).
- Disminución del flujo de la sangre al intestino (Isquemia intestinal) que puede ser mortal.
- Riesgo de nuevos cánceres. Se ha notificado leucemia, una forma de cáncer de la sangre, en pacientes después de usar OXALIPLATINO GLENMARK en combinación con determinados medicamentos. Consulte a su médico acerca del potencial del aumento de riesgo de este tipo de cáncer cuando se usa OXALIPLATINO GLENMARK con determinados medicamentos.

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre OXALIPLATINO GLENMARK?

No reciba OXALIPLATINO GLENMARK si:

- Es alérgico al oxaliplatino.
- Está en periodo de lactancia.
- Presenta un número de glóbulos blancos y/o plaquetas en la sangre demasiado bajos.
- Tiene hormigueo y adormecimiento de los dedos de las manos y/o los pies, y tiene dificultad para ejecutar gestos finos tales como abrochar botones.
- Padece problemas graves de riñón.

Informe a su médico antes de empezar a usar OXALIPLATINO GLENMARK:

- Si alguna vez ha sufrido una reacción alérgica a medicamentos que contienen platino tales como carboplatino, cisplatino. Pueden tener lugar reacciones alérgicas durante cualquier perfusión de oxaliplatino.
- Si tiene problemas leves o moderados de riñón.
- Si tiene cualquier problema de hígado o analíticas de la función del hígado anormales durante su tratamiento.

Si algo de lo siguiente le sucede en cualquier momento, informe a su médico inmediatamente. Su médico puede necesitar tratarle de estos acontecimientos. Su médico puede necesitar reducir la dosis de OXALIPLATINO GLENMARK, retrasar o interrumpir el tratamiento con OXALIPLATINO GLENMARK.

- Si tiene una sensación desagradable en su garganta, en particular cuando traga, y tiene sensación de que le falta el aliento, durante el tratamiento.
- Si tiene problemas nerviosos en sus manos o pies como hormigueo y adormecimiento, o disminución de las sensaciones en sus manos o pies.
- Si tiene dolor de cabeza, alteración de la función mental, convulsiones y visión anormal, de visión borrosa a pérdida de visión.
- Si no se siente bien (náuseas y vómitos).
- Si tiene diarrea grave.
- Si tiene dolor en los labios o úlceras en la boca (mucositis/estomatitis).
- Si tiene diarrea o una disminución de las células blancas de la sangre o plaquetas, informe a su médico. Su médico puede necesitar reducir la dosis de OXALIPLATINO GLENMARK o posponer su tratamiento con OXALIPLATINO GLENMARK.
- Si tiene síntomas respiratorios inexplicables como tos, o dificultad para respirar, informe a su médico. Su médico puede parar su tratamiento con OXALIPLATINO GLENMARK.
- Si desarrolla cansancio extremo, falta de aliento, o problemas de riñón ya que hacen que usted orine poca cantidad o no orine (síntomas de una insuficiencia renal aguda), informe a su médico.

Embarazo, lactancia y fertilidad

No es recomendable quedarse embarazada durante el tratamiento con oxaliplatino y debe utilizar un método anticonceptivo eficaz. Las pacientes deben tomar medidas anticonceptivas adecuadas durante el tratamiento y hasta 4 meses después de la finalización del mismo.

Glenmark Generics S.A.
Adriana Soric
RA & PV Manager
Technical Co Director &
Legal Representative

- Si está embarazada o planeando quedarse embarazada es muy importante que comente esto con su médico antes de recibir cualquier tratamiento.
- Si se queda embarazada durante el tratamiento, debe informar a su médico inmediatamente.

Durante el tratamiento con oxaliplatino no se debe amamantar.

Oxaliplatino puede tener un efecto anti-fertilidad que podría ser irreversible. Los pacientes varones deben buscar consejo sobre la conservación del esperma antes del tratamiento. Se advierte a los pacientes varones no tener hijos durante el tratamiento y hasta 6 meses después del tratamiento y tomar las medidas anticonceptivas apropiadas durante este tiempo.

Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

¿Cómo se administra OXALIPLATINO GLENMARK?

OXALIPLATINO GLENMARK sólo se administra a adultos. Usted será tratado por un profesional sanitario, que habrá preparado la dosis adecuada de OXALIPLATINO GLENMARK.

La dosis de OXALIPLATINO GLENMARK depende de su superficie corporal. Ésta se calcula a partir de su peso y su altura. La dosis habitual para adultos incluyendo ancianos es de 85 mg/m² de superficie corporal. La dosis que reciba también dependerá de los resultados de análisis de sangre y de si usted previamente ha experimentado efectos adversos con OXALIPLATINO GLENMARK.

OXALIPLATINO GLENMARK se administra por inyección lenta en una vena (infusión intravenosa) durante un período de tiempo de 2 a 6 horas. Le administrarán OXALIPLATINO GLENMARK al mismo tiempo que ácido folínico y antes de la perfusión de 5-fluorouracilo.

Normalmente recibirá la perfusión cada 2 semanas y su médico determinará la duración del tratamiento. Su tratamiento durará un máximo de 6 meses cuando se utilice después de la extirpación completa del tumor.

¿Qué sucede si me olvido de una dosis de OXALIPLATINO GLENMARK?

Llame a su médico para recibir instrucciones, en caso que usted se olvide de concurrir a la cita médica para su inyección de oxaliplatino.

¿Qué sucede si recibo una sobredosis de OXALIPLATINO GLENMARK?

Su medicamento le será administrado por un profesional sanitario, por lo que es poco probable que le administren en exceso o en defecto.

En caso de sobredosis, usted puede experimentar un aumento de los efectos adversos. Su médico puede darle un tratamiento adecuado para estos efectos adversos.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico.

Si usted tiene alguna pregunta acerca de su tratamiento, pregunte a su médico.

¿Qué debo evitar mientras recibo OXALIPLATINO GLENMARK?

El tratamiento con oxaliplatino puede producir un aumento del riesgo de mareos, náuseas y vómitos y otros síntomas neurológicos que pueden afectar a la marcha y el equilibrio. Si esto ocurriera, usted no conduzca, ni maneje máquinas pesadas o participe en actividades peligrosas.

Glenmark Generics S.A.
Adriana Saric
RA & PV Manager
Technical Co Director &
Local Representative

¿Qué otros medicamentos afectarán a OXALIPLATINO GLENMARK?

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

¿Dónde puedo obtener más información?

Su médico le puede dar más información acerca de OXALIPLATINO GLENMARK.

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

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

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

Hospital Dr. A. Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777 / 0800-333-0160

Hospital Pedro de Elizalde (011) 4300-2115 / 4362-6063

Hospital Dr. Juan A. Fernández (011) 4808-2655

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA - NO UTILIZAR DESPUES DE LA FECHA DE VENCIMIENTO

ES UN RIESGO PARA LA SALUD INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO O MODIFICAR LA DOSIS INDICADA POR SU MÉDICO SIN CONSULTARLO

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.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (A.N.M.A.T)

Certificado N° 50.200

Última revisión: Enero 2021

Glenmark Generics S.A.

Calle 9 N° 593

Parque Industrial Pilar

(B1629MAX) Pilar, Bs. As., Argentina

T +54 0230-4529555

www.glenmarkpharma.com

Correo electrónico: infoargentina@glenmarkpharma.com

Dirección técnica: Alicia Gentile – Farmacéutica M.N. 12.609

▲ *Idem Laboratorios: IMA S.A., Quality Pharma S.A. y Kemex S.A.*

Glenmark Generics S.A.
Adriana Saric
RA / PV Manager
Technical Co Director &
Legal Representative



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-02975292 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.12.13 21:37:08 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.12.13 21:37:09 -03:00