



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-77060109-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-77060109-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS VARIFARMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada OXALIPLATINO VARIFARMA / OXALIPLATINO, Forma Farmacéutica y Concentración LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN / OXALIPLATINO 50 mg y 100 mg; aprobada por Certificado N° 48.303.

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 LABORATORIOS VARIFARMA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada OXALIPLATINO VARIFARMA / OXALIPLATINO, Forma Farmacéutica y Concentración LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN/OXALIPLATINO 50 mg y 100 mg; los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos IF-2023-01164699-APN-DERM#ANMAT; IF-2023-01164662-APN-DERM#ANMAT; IF-2023-01164613-APN-DERM#ANMAT e IF-2023-01164572-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-01164501-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-01164422-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 48.303, 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 rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-77060109-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.01.24 13:49:44 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.24 13:49:49 -03:00

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

OXALIPLATINO VARIFARMA/Oxaliplatino 50

Liofilizado para perfusión

50 mg

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Formula cuali-cuantitativa: Oxaliplatino 50mg; Lactosa monohidratada 450 mg.

Posología: Ver prospecto adjunto.

E.M.A.M.S – Cert. N°48.303

Conservar entre de 5°C y 30°C. Humedad relativa ambiente. Protegido de la luz.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”


Mantener alejado del alcance de los niños.

Elaborado en: Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las carreras 2469 – B1643AVK Béccar – Buenos Aires – Argentina

Dir. técnica: Silvina A. Gosis- Farm.

Rev. julio 2022


Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 12151
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-77060109 ROT PRIM 50mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.04 07:16:12 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.04 07:16:13 -03:00

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

OXALIPLATINO VARIFARMA /Oxaliplatino 50

Liofilizado para perfusión

50 mg

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Formula cuali-cuantitativa: Oxaliplatino 50 mg; Lactosa monohidratada 450 mg.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Lote:

Vencimiento:

Conservación: Temperaturas entre 5°C y 30°C. Humedad relativa ambiente.
Protegido de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

“Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica”

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.


Certificado N°48.303

Elaborado en: Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469 B1643AVK – Béccar Buenos Aires – Argentina

Directora Técnica: Silvina A. Gosis a Farmacéutica

Rev. julio 2022


Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 12151 / R. 4606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-77060109 ROT SEC 50mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.04 07:16:01 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.04 07:16:01 -03:00

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

OXALIPLATINO VARIFARMA/ Oxaliplatino 100

Liofilizado para perfusión

100 mg

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Formula cuali-cuantitativa: Oxaliplatino 100 mg; Lactosa monohidratada 900 mg.

Posología: Ver prospecto adjunto.

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Conservar entre 5°C y 30°C. Humedad relativa ambiente. Protegido de la luz.

“Este medicamento debe ser administrado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

Mantener fuera del alcance de los niños.

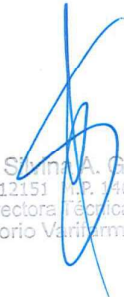
Elaborado en: Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las carreras 2469 – B1643AVK Béccar – Buenos Aires – Argentina

Dir. Tec.: Silvina A. Gosis- Farmaceutica

E.M.A.M.S.- Cert. N°48.303

Rev. julio 2022


Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 12151 / P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-77060109 ROT PRIM 100mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.04 07:15:46 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.04 07:15:47 -03:00

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

OXALIPLATINO VARIFARMA / Oxaliplatino 100

Liofilizado para perfusión

100 mg

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Formula cuali-cuantitativa: Oxaliplatino 100 mg; Lactosa monohidratada 900 mg.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Lote:

Vencimiento:

Conservación: Temperatura entre 5°C y 30°C. Humedad relativa ambiente. Protegido de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

“Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica”

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°48.303

Elaborado en: Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469 B1643AVK – Béccar Buenos Aires – Argentina

Directora Técnica: Silvina A. Gosis a Farmacéutica

Rev. julio 2022

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N °: 48.079

Elaborado en: **Laboratorio Varifarma S.A.**

Ernesto de las Carreras 2469, Béccar (B1643AVK) – Buenos Aires – Argentina

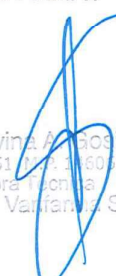
Directora Técnica: Silvina A. Gosis – Farmacéutica

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

<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes> o llamar a ANMAT

Responde
0800-333-1234”

Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 12151
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-77060109 ROT SEC 100mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.04 07:15:35 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.04 07:15:36 -03:00

OXALIPLATINO VARIFARMA

OXALIPLATINO

LIOFILIZADO PARA PERFUSION

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ARGENTINA

FORMULA CUALI - CUANTITATIVA:

OXALIPLATINO VARIFARMA / OXALIPLATINO 50 mg

Oxaliplatino.....50 mg

Lactosa monohidratada.....450 mg

OXALIPLATINO VARIFARMA / OXALIPLATINO 100 mg

Oxaliplatino.....100 mg

Lactosa monohidratada.....900 mg

ACCION TERAPEUTICA:

Grupo Farmacoterapéutico: Otros agentes antineoplásicos, compuestos de platino

Código ATC: L01XA03

INDICACIONES

En combinación con 5-fluorouracilo (5-FU) y ácido fólico (AF) está indicado para:

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

ACCION FARMACOLOGICA:

Propiedades farmacodinámicas:

El oxaliplatino es un principio activo anti neoplásico perteneciente a una nueva clase de compuestos de platino en los que el átomo central de platino está rodeado de un grupo de oxalato y un 1,2-diaminociclohexano (DACH) en posición trans.

El oxaliplatino es un enantiómero único, (SP-4-2)-[(1R,2R)-Ciclohexano-1,2-diamino-kN, kN'] [etanodioato(2-)-kO¹,kO²] platino.

Oxaliplatino muestra un amplio espectro de actividad citotóxica in vitro y de actividad antitumoral in vivo en una variedad de sistemas de modelos tumorales, incluyendo modelos de cáncer colorrectal en humanos. El oxaliplatino demuestra también actividad in vitro e in vivo en diversas líneas resistentes al cisplatino.

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

Mecanismo de acción

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 intercatenarios e intracatenarios e inhiben la síntesis y la replicación posterior del ADN, derivando en su actividad citotóxica y antitumoral.

En pacientes con cáncer colorrectal metastásico, la eficacia de oxaliplatino (85 mg/m² administrado cada dos semanas) combinado con 5-fluorouracilo/ácido fólico (5-FU/AF) queda reflejada en tres estudios clínicos:

Farm. S. A. Gosis
M.N. 12151 / P.A. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

- Un estudio de fase III (Estudio Clínico 1) con 420 pacientes aleatorizados en 2 brazos comparativos, de 5- FU/AF solos (LV5FU2, N=210) frente a la combinación de oxaliplatino con 5-FU/AF (FOLFOX4, N=210) en tratamiento de primera línea.
- Un ensayo de fase III (Estudio Clínico 2) aleatorizado y de tres grupos de tratamiento, analizó los efectos de la administración de 5-FU/AF solo (LV5FU2, N=275), oxaliplatino solo (N=275) o la asociación de ambos (FOLFOX4, N=271) en 821 pacientes previamente tratados y resistentes a la asociación de irinotecán (CPT-11) + 5-FU/AF.
- Un estudio de fase II (Estudio Clínico 3) no controlado, en pacientes refractarios a 5-FU/AF solos, tratados con la combinación de oxaliplatino y 5-FU/AF (FOLFOX4, N=57).

Los dos ensayos clínicos aleatorizados, el estudio clínico 1 en tratamiento de primera línea y el estudio clínico 2 en pacientes pretratados, demostraron una tasa de respuesta significativamente más elevada y una prolongación de la supervivencia libre de progresión (SLP)/tiempo a la progresión (THP) comparado con el tratamiento de 5- FU/AF solos. En el estudio clínico 3 realizado con pacientes tratados previamente y resistentes al tratamiento, la diferencia manifestada en la mediana de supervivencia total (ST) entre la asociación de oxaliplatino y 5-FU/AF no alcanzó significación estadística.

Tasa de respuesta con FOLFOX 4 versus LV5FU2

Tasa de respuesta, % (IC 95 %) Análisis ITT con examen radiológico independiente	LV5FU2	FOLFOX4	oxaliplatino en monoterapia
Tratamiento de primera línea Estudio Clínico 1 Evaluación de la respuesta cada 8 semanas	22 (16-27)	49 (42-56)	NA*
Valor de P=0,0001			
Pacientes tratados previamente Estudio Clínico 2 (resistentes a CPT-11+5-FU/AF) Evaluación de la respuesta cada 6 semanas	0,7 (0,0-2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)
Valor de P=0,0001			
Pacientes tratados previamente Estudio Clínico 3 (resistentes a 5-FU/AF) Evaluación de la respuesta cada 12 semanas	NA*	23 (13-36)	NA*

* NA: No aplicable

Mediana de la supervivencia libre de progresión (SLP)/Mediana de tiempo hasta la Progresión (THP)

FOLFOX versus LV5FU2

Farm. Silvana G. Gosis
M.N. 12150 M.P. 14006
Directora Técnica
Laboratorio Vanifarma S.A.

Mediana de SLP/THP, meses (IC 95%) Análisis ITT con examen radiológico independiente	LV5FU2	FOLFOX4	oxaliplatino en monoterapia
Tratamiento de primera línea Estudio clínico 1 (SLP)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	NA*
	Valor de P log-rank =0,0003		
Pacientes tratados previamente Estudio Clínico 2 (THP) (resistentes a CTP-11+5-FU/AF)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
	Valor de P log-rank <0,0001		
Pacientes tratados previamente Estudio Clínico 3 (resistentes a 5-FU/AF)	NA*	5,1 (3,1-5,7)	NA*

* NA: No aplicable.

Mediana de la supervivencia global (SG) con FOLFOX 4 versus LV5FU2

Mediana SG, meses (IC 95%) Análisis ITT	LV5FU2	FOLFOX4	oxaliplatino en monoterapia
Tratamiento de primera línea Estudio clínico 1	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	NA*
	Valor de P log-rank =0,12		
Pacientes tratados previamente Estudio clínico 2 (resistentes a CTP-11+5-FU/AF)	8,8 (7,3-9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
	Valor de P log-rank <0,09		
Pacientes tratados previamente Estudio clínico 3 (resistentes a 5-FU/AF)	NA*	10,8 (9,3-12,8)	NA*

* NA: No aplicable.

En pacientes previamente tratados (Estudio clínico 2), que presentan síntomas a nivel basal, una mayor proporción de aquellos pacientes tratados con oxaliplatino y 5-FU/FA experimentaron una mejora significativa de los síntomas relacionados con la enfermedad, en comparación con los pacientes tratados con 5-FU/FA solo (27,7% vs 14,6% p= 0,0033). En los pacientes no tratados previamente (Estudio clínico 1), no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de tratamiento, en ninguna de las dimensiones de la calidad de vida. Sin embargo, los resultados

de calidad de vida fueron en general mejores en el grupo control para la valoración del estado global de salud y dolor, y peor en el grupo de oxaliplatino para náuseas y vómitos.

En el tratamiento adyuvante, el estudio comparativo fase III (Estudio clínico 4) incluyó a 2.246 pacientes (899 en estadio II/B2 de Duke y 1.347 en estadio III/C de Duke) que habían sido sometidos a una resección completa del tumor primario de cáncer de colon y fueron aleatorizados a recibir 5-FU/AF solo (LV5FU2, N= 1123 (B2/C = 448/675) o la asociación de oxaliplatino y 5-FU/AF (FOLFOX4, N=1123 (B2/C) = 451/672).

Estudio clínico 4 - Supervivencia libre de enfermedad a los 3 años (análisis ITT)* en la población global.

Grupo de tratamiento	LV5FU2	FOLFOX4
Porcentaje de supervivencia libre de enfermedad a los 3 años (IC 95%)	73,3 (70,6-75,9)	78,7 (76,2-81,1)
Índice de riesgo (IC 95%)	0,76 (0,64-0,89)	
Prueba del log-rank estratificada	p=0,0008	

* Mediana de seguimiento de 44,2 meses (todos los pacientes fueron objeto de seguimiento un mínimo de 3 años)

El estudio demostró una ventaja global significativa en la supervivencia libre de enfermedad a los 3 años favorable a la asociación de oxaliplatino y 5-FU/AF (FOLFOX4) frente a 5-FU/AF solo (LV5FU2).

Estudio clínico 4 - Supervivencia libre de enfermedad a los 3 años (análisis ITT)* según el estadio de la enfermedad

Estadio del paciente	Estadio II (B2 de Duke)		Estadio III (C de Duke)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Porcentaje de supervivencia libre de enfermedad a los 3 años (IC 95%)	84,3 (80,9-87,7)	87,4 (84,3-90,5)	65,8 (62,2-69,5)	72,8 (69,4-76,2)
Índice de riesgo (IC 95%)	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62-0,90)	
Prueba del log-rank estratificada	p=0,151		p=0,002	

* Mediana de seguimiento de 44,2 meses (todos los pacientes fueron objeto de seguimiento un mínimo de 3 años)

Supervivencia global (análisis ITT):

En el momento de efectuar el análisis de la supervivencia libre de enfermedad a los 3 años, que fue la variable principal del Estudio clínico 4, el 85,1% de los pacientes del grupo FOLFOX4 estaba vivo frente al 83,8% del grupo LV5FU2. Estos porcentajes se tradujeron en una reducción global del riesgo de muerte del 10% favorable a FOLFOX4, un valor carente de significación estadística (índice de riesgo = 0,90). Las cifras correspondientes al subgrupo en estadio II (B2 de la escala Duke) fueron del 92,2% frente al 92,4% (índice de riesgo = 1,01) y del 80,4% frente al 78,1% entre el subgrupo en estadio III (C de la escala Duke) (índice de riesgo = 0,87) para FOLFOX4 y LV5FU2, respectivamente.

Oxaliplatino en monoterapia fue evaluado en población pediátrica en 2 ensayos en fase I (69 pacientes) y 2 de fase II (166 pacientes). Fueron tratados un total de 235 pacientes pediátricos (de 7 meses a 22 años de edad) con tumores sólidos. No se ha establecido la efectividad en población pediátrica del

tratamiento con oxaliplatino en monoterapia. Se detuvo el reclutamiento en los estudios en fase II debido a la falta de respuesta tumoral.

Propiedades farmacocinéticas:

Absorción

Los parámetros farmacocinéticos de los compuestos activos individuales no se han determinado. 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 perfusión de oxaliplatino de 2 horas de duración a una dosis de 130 mg/m² cada tres semanas durante 1 a 5 ciclos y oxaliplatino 85 mg/m² cada dos semanas durante 1 a 3 ciclos:

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

Dosis	C _{max} µg/ml	AUC ₀₋₄₈ µg.h/ml	AUC µg.h/ml	t _{1/2α} h	t _{1/2β} h	t _{1/2γ} h	V _{ss} l	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 AUC₀₋₄₈ y C_{max} se calcularon en el Ciclo 3 (85 mg/m²) o en el ciclo 5 (130 mg/m²)
Los valores medios de AUC, V_{ss} y Cl se calcularon en el Ciclo 1.

Los valores de C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss} y CL se determinaron mediante análisis no compartimental. t_{1/2α}, t_{1/2β} y t_{1/2γ} se determinaron mediante análisis compartimental (ciclos 1-3 combinados).

Distribución

Al final de la perfusión de 2 horas, el 15% del platino administrado está presente en la circulación sistémica, el 85% restante se distribuye rápidamente en los tejidos o se elimina por la orina. La fijación irreversible a los eritrocitos y al plasma, da lugar a semividas que están próximas al proceso de recambio natural de los eritrocitos y de la albúmina sérica. No se ha observado ninguna acumulación en el ultrafiltrado plasmático tras la administración de 85mg/m² cada dos semanas o 130 mg/m² cada 3 semanas y el estado estacionario se alcanzó en el ciclo 1. La variabilidad inter e intraindividual en la exposición al platino es, en general, baja.

Biotransformación

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 experimenta una biotransformación extensa en los pacientes y no se detectó principio activo inalterado en el ultrafiltrado plasmático al final de la perfusión de 2 horas. La biotransformación de varios productos citotóxicos incluyendo las especies del monoclora, dicloro y diacuo-DACH de platino han sido identificados en la circulación sistémica junto con un número de conjugados inactivos en momentos posteriores.

Eliminación

El platino es excretado predominantemente por vía urinaria, con un aclaramiento 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 < 3% en las heces.

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 (CL_{cr} > 80 ml/min, n=12) y en pacientes con insuficiencia renal leve (CL_{cr} = 50 a 80 ml/min, n=13) y

moderada ($CL_{cr} = 30$ a 49 ml/min, $n=11$), y a dosis de 65 mg/m² en pacientes con insuficiencia renal grave ($CL_{cr} < 30$ ml/min, $n=5$). La mediana de exposición fue de 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 del AUC del plasma ultrafiltrado (UFP) de platino, AUC/dosis, y una disminución del CL total y renal y V_{ss} con incremento de la insuficiencia renal, especialmente en un grupo (pequeño) de pacientes con insuficiencia renal grave: punto estimado (90% IC) de ratios medios estimados mediante estatus renal versus función renal normal para el cociente AUC/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 el aclaramiento de creatinina. El CL total del UFP de platino fue, respectivamente 0,74 (0,59-0,92), 0,43 (0,33-0,55) y 0,21 (0,15-0,29) y el V_{ss} 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 y fallo renal grave, respectivamente. El aclaramiento corporal de UFP de platino se vio por tanto reducido en un 26% en pacientes con insuficiencia renal leve, 57% en pacientes con insuficiencia renal moderada y un 79% en pacientes con insuficiencia renal grave, respecto de los pacientes con función renal normal.

El aclaramiento renal de UFP de platino se vio reducido en un 30% de pacientes con insuficiencia renal leve, 65% con insuficiencia renal moderada y 84% 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 UFP 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 con insuficiencia renal (ver secciones POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS).

Información de seguridad preclínica:

Los órganos diana identificados en las especies de los estudios preclínicos (ratón, ratas, perros, y/o monos) en dosis únicas o múltiples incluían la médula ósea, sistema gastrointestinal, riñón, testículos, sistema nervioso y corazón. Las toxicidades en órganos diana observadas en animales son consistentes con las producidas por otros medicamentos que contienen platino y medicamentos citotóxicos perjudiciales para el ADN, utilizados en el tratamiento del cáncer en humanos con excepción de los efectos producidos en el corazón. Los efectos sobre el corazón sólo se observaron en el perro e incluían alteraciones electrofisiológicas con fibrilación ventricular letal. La cardiotoxicidad se considera específica para el perro no solo porque fue observada en el perro solamente sino también porque dosis similares que produjeron cardiotoxicidad letal en perros (150 mg/m²) fueron bien toleradas en humanos. Estudios preclínicos utilizando neuronas sensitivas de rata sugieren que los síntomas de neurosensibilidad aguda relacionados con oxaliplatino pueden implicar una interacción con los canales de sodio voltaje-dependientes.

El oxaliplatino es mutagénico y clastogénico en células de mamíferos y produce toxicidad embriofetal en ratas. Aunque no se han realizado estudios carcinogénicos, el oxaliplatino es probablemente carcinógeno.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

La preparación de las soluciones inyectables de agentes citotóxicos debe ser efectuada por personal especializado con conocimiento de los medicamentos empleados, en condiciones que garanticen la integridad del medicamento, la protección del medioambiente y en particular la protección del personal que manipula el medicamento, de acuerdo con la política del hospital. Este requiere para su preparación un área reservada con este propósito. Se prohíbe fumar, comer o beber en esta área (ver sección Forma de empleo e instrucciones relativas a su manipulación).

Posología

SOLO PARA ADULTOS

La dosis recomendada de oxaliplatino para el tratamiento adyuvante es 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 fármaco (ver sección ADVERTENCIAS)

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

El oxaliplatino se administra generalmente en perfusión intravenosa corta de 2 a 6 horas, diluido en una solución de glucosa al 5% (50 mg/ml) con volumen variable de 250 a 500 ml para administrar una concentración entre 0,2 mg/ml y 0,70 mg/ml; en la práctica clínica, 0,70 mg/ml es la concentración máxima para una dosis de oxaliplatino de 85 mg/m².

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal:

Oxaliplatino no debe administrarse a pacientes con insuficiencia renal grave (ver secciones CONTRAINDICACIONES y Propiedades farmacocinéticas).

En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, la dosis recomendada de oxaliplatino es de 85 mg/m² (ver secciones ADVERTENCIAS y Propiedades farmacocinéticas).

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 la 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-fluorouracilo (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 (ver sección Propiedades farmacodinámicas).

Modo de administración

El oxaliplatino se administra en perfusión intravenosa.

La administración del oxaliplatino no requiere hiperhidratación.

El oxaliplatino, diluido en 250-500 ml de solución de glucosa al 5% (50 mg/ml) para administrar una concentración no inferior a 0,2 mg/ml, se perfundirá bien por vía venosa central o periférica, durante 2-6 horas. La perfusión de oxaliplatino debe preceder siempre a la administración de 5-fluorouracilo (5-FU).

En caso de extravasación, interrumpir la administración inmediatamente.

Instrucciones de uso

Oxaliplatino debe ser diluido antes de usarlo. Únicamente debe utilizarse el diluyente glucosa al 5% (50 mg/ml) para diluir el concentrado para solución para perfusión.

Recomendaciones especiales:

No administrar directamente por vía intravenosa.

No mezclar con ningún otro medicamento.

Toda solución reconstituida que presente signos de precipitación debe ser descartada.

Farm. S. Kina A. Gosis
M.N. 12157 M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Valfarma S.A.

Forma de empleo e instrucciones relativas a su manipulación:

La manipulación de un agente citotóxico por el personal médico requiere de la toma de precauciones para garantizar la protección del manipulador y su área de trabajo.

La preparación de soluciones inyectables de agentes citotóxicos debe realizarse por personal especializado formado en el manejo de esta clase de medicamentos, en condiciones que garanticen la integridad del medicamento y la protección medioambiental y en particular la protección del personal que manipula estos medicamentos, de acuerdo con la política del hospital. Se requiere un área preparada y reservada para este propósito. Está prohibido fumar, comer o beber en esta área.

El personal especializado debe proveerse con materiales apropiados para la manipulación, batas de manga larga, mascarilla, gorro, gafas, guantes estériles de un solo uso, traje protector para el área de trabajo, contenedores y bolsas para recoger los residuos.

Las heces y los vómitos deben ser manipulados con cuidado.

Las mujeres embarazadas tienen que evitar la manipulación de agentes citotóxicos.

Cualquier contenedor roto debe ser tratado con las mismas precauciones y consideraciones que los residuos contaminados. Los residuos contaminados deben incinerarse en contenedores rígidos apropiados convenientemente rotulados. Ver más adelante la sección "Eliminación".

Si la solución reconstituida o la solución para perfusión de oxaliplatino, entran en contacto con la piel, lavar inmediatamente con abundante agua.

Si la solución reconstituida o la solución para perfusión de oxaliplatino, entran en contacto con las membranas mucosas, lavar inmediatamente con abundante agua.

Instrucciones para el 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 perfusión intravenosa, se administra al mismo tiempo que el ácido folínico en solución de glucosa al 5% para perfusión intravenosa, de 2 a 6 horas, utilizando una vía en Y colocada inmediatamente antes del punto de perfusión.

Estos dos medicamentos no se deben combinar en la misma bolsa de perfusión. El ácido folínico no debe contener trometamol como excipiente y solo debe ser diluido utilizando una solución isotónica de glucosa al 5% y nunca en soluciones alcalinas o soluciones de cloruro de sodio o soluciones que contengan cloruro.

Instrucciones de uso con 5-fluorouracilo (5 FU)

Oxaliplatino debe administrarse siempre antes que las fluoropirimidinas, por ejemplo 5-fluorouracilo (5- FU). Después de la administración de oxaliplatino, lavar la vía y entonces administrar 5-fluorouracilo (5 FU).

Para más información sobre la combinación de medicamentos con oxaliplatino, ver el correspondiente prospecto.

Reconstitución de la solución:

Los solventes utilizables para reconstituir la solución son agua para inyección o una solución de glucosa al 5%.

OxALIPLATINO VARIFARMA 50 mg: Agregar 10 a 20 ml de solvente para obtener una concentración de oxaliplatino de 2.5 a 5.0 mg/ml.

OxALIPLATINO VARIFARMA 100 mg: Agregar 20 a 40 ml de solvente para obtener una concentración de oxaliplatino de 2.5 a 5.0 mg/ml.

La solución puede ser conservada 24 a 48 horas en el frasco original a temperatura de + 2 °C a + 8 °C.

Dilución antes de la perfusión:

La solución reconstituida se diluye con 250 ml a 500 ml de solución de glucosa al 5% y debe ser perfundida por vía venosa periférica o venosa central, durante 2 a 6 horas. Cuando se administre el oxaliplatino con 5-fluorouracilo (5-FU), la perfusión de oxaliplatino debe preceder a la administración de 5-fluorouracilo (5-FU).

Esta preparación para perfusión puede conservarse 24 horas a temperatura ambiente.

Los procedimientos de manipulación y de descarte del material apropiados deberán ser respetados para el oxaliplatino así 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.

Eliminación

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

CONTRAINDICACIONES:

Oxaliplatino está contraindicado en pacientes que:

- Tienen antecedentes de hipersensibilidad a oxaliplatino o a alguno de los excipientes incluidos en la sección FORMULA CUALI - CUANTITATIVA
- Se encuentran en período de lactancia,
- Tienen mielosupresión antes de empezar el primer ciclo de tratamiento, evidenciada por niveles basales en el recuento de neutrófilos $< 2000/\text{mm}^3$ y/o recuento de plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$
- Tienen neuropatía periférica sensitiva con deterioro funcional antes de la primera administración del medicamento
- Tienen insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min) (ver sección Propiedades farmacocinéticas)

PRECAUCIONES:

Precauciones especiales de administración

- NUNCA utilizar material de inyección que contenga aluminio.
- NUNCA administrar sin diluir.
- Sólo debe emplearse como diluyente solución de glucosa al 5%. NUNCA utilizar soluciones de cloruro de sodio o soluciones que contengan cloruros.
- NUNCA mezclar otros medicamentos en la misma bolsa de perfusión ni administrar simultáneamente en la misma vía de perfusión otros medicamentos.
- NUNCA mezclar con medicamentos o soluciones alcalinas, en particular preparados de 5-fluorouracilo, ácido fólico que contengan trometamol como excipiente o sales de trometamol de otros medicamentos. Los medicamentos alcalinos o soluciones afectarán negativamente la estabilidad de oxaliplatino.

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 venosa (Ver incompatibilidades).

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

In vitro no se observó ningún desplazamiento importante en la fijación proteica del oxaliplatino con los siguientes productos: eritromicina, salicilatos, granisetron, paclitaxel, 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 caso de combinación con estos medicamentos, el intervalo QT se debe monitorizar estrechamente (ver sección ADVERTENCIAS). Se recomienda precaución cuando el tratamiento con oxaliplatino se administra conjuntamente con otros medicamentos asociados a rabdomiólisis (ver sección ADVERTENCIAS).

Se debe evitar la vacunación con vacunas vivas o vivas atenuadas en pacientes en tratamiento con oxaliplatino (ver sección ADVERTENCIAS).
In vivo tanto en animales como en el hombre, se observó una sinergia cuando el oxaliplatino fue combinado con el 5-fluoruracilo.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

No se dispone de información sobre la seguridad del empleo del oxaliplatino en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. No se recomienda utilizar oxaliplatino durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

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.
Se deberán tomar medidas anticonceptivas adecuadas durante la terapia y después de la finalización de la misma durante 4 meses para mujeres y 6 meses para hombres.

Lactancia

No se dispone de información relativa al pasaje del oxaliplatino a la leche materna.
El oxaliplatino está contraindicado durante el período de lactancia.

Fertilidad

El oxaliplatino puede tener un efecto negativo en la fertilidad (ver sección PRECAUCIONES).

Efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria. 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 para conducir y utilizar maquinarias.
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 de ser advertidos sobre el posible efecto de estos acontecimientos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

ADVERTENCIAS:

La utilización de oxaliplatino deberá restringirse a las unidades de oncología médica y debe ser administrado bajo supervisión de un médico calificado con experiencia en la utilización de quimioterapia antineoplásica.

Trastorno renal

Pacientes con insuficiencia renal leve o moderada deben ser estrechamente monitorizados para detectar reacciones adversas y debe ajustarse su dosis de acuerdo con la toxicidad (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

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 perfusión y comenzará 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 componentes de platino.

Extravasación

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

Síntomas neurológicos

La toxicidad 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. Debe practicarse un examen neurológico periódicamente antes y después de cada administración. En los pacientes que desarrollen disestesias laringofaríngeas agudas (ver sección EFECTOS ADVERSOS) durante o en las horas siguientes a una perfusión de 2 horas de duración, la siguiente administración de oxaliplatino deberá tener una duración de 6 horas.

Neuropatía periférica

En caso de aparición de síntomas neurológicos (parestesias, disestesias), 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 parestesias moderadas de tipo localizado o las parestesias que interfieran con actividades funcionales pueden continuar hasta 3 años después de la finalización del tratamiento en adyuvancia.

Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR)

Se han notificado casos de Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR también conocida como SERP, síndrome de encefalopatía reversible posterior) en pacientes que recibieron oxaliplatino en combinación con quimioterapia. El SLPR 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 (ver sección EFECTOS ADVERSOS). El diagnóstico del SLPR se basa en la confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferentemente resonancia magnética

Náuseas, vómitos, diarrea, deshidratación y cambios hematológicos

La toxicidad digestiva del oxaliplatino, del tipo de náuseas y vómitos, justifica un tratamiento antiemético profiláctico y/o curativo (ver sección EFECTOS ADVERSOS).

La presencia de diarrea/vómitos graves puede provocar deshidratación, íleo paralítico, obstrucción gastrointestinal, hipocalemia, acidosis metabólica e insuficiencia renal, particularmente cuando el oxaliplatino se combina con 5-fluorouracilo (5-FU).

Con el tratamiento con oxaliplatino se han notificado casos de isquemia intestinal que incluyen desenlace mortal. En caso de isquemia intestinal, el tratamiento con oxaliplatino se debe interrumpir e iniciar las medidas adecuadas (ver sección EFECTOS ADVERSOS).

En caso de toxicidad hematológica (neutrófilos < 1500/mm³ o plaquetas < 50.000/mm³), postergar la administración del ciclo siguiente hasta haber alcanzado la recuperación. 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-fluorouracilo (5-FU), de manera que puedan contactar urgentemente con el médico prescriptor para su tratamiento adecuado.

Farm. Silvia A. Gosis
M.N. 12151 / P. 4606
Directora Técnica
Laboratorio Varilema S.A.

Si se presenta mucositis/estomatitis con o sin neutropenia, el siguiente tratamiento se retrasará hasta recuperación de la mucositis/estomatitis en grado 1 o menor y/o hasta que el recuento de neutrófilos sea $> 1500/\text{mm}^3$.

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

Si se presenta diarrea de grado 4, neutropenia de grado 3-4 (neutrófilos $< 1000/\text{mm}^3$), neutropenia febril (fiebre de origen desconocido sin infección clínica o microbiológica documentada con un recuento absoluto de neutrófilos de $< 1000/\text{mm}^3$, una temperatura de $> 38,3^\circ\text{C}$ o una temperatura sostenida de $> 38^\circ\text{C}$ durante más de una hora) o trombocitopenia de grado 3-4 (plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$), la dosis de oxaliplatino se reducirá de 85 a 65 mg/m^2 , (tratamiento del cáncer metastásico) o a 75 mg/m^2 (tratamiento en adyuvancia) además de la reducción necesaria de la dosis de 5-fluorouracilo (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 pulmonares permitan descartar enfermedad pulmonar intersticial o fibrosis pulmonar (ver sección EFECTOS ADVERSOS).

Trastornos en 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 hemolítica 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 sección EFECTOS ADVERSOS).

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 sección EFECTOS ADVERSOS). 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, en aquellos que estén tomando 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 secciones Interacciones medicamentosas y EFECTOS ADVERSOS).

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 secciones Interacciones medicamentosas y EFECTOS ADVERSOS).

Úlcera gastrointestinal/hemorragia gastrointestinal y perforación

Farm. Silvana A. Gósis
M.N. 12151
Directora Farmacéutica
Laboratorio Vademecum

El tratamiento con oxaliplatino puede causar úlcera gastrointestinal y complicaciones potenciales, como, úlcera duodenal hemorrágica y perforación que pueden ser mortales. En caso de úlcera duodenal el tratamiento con oxaliplatino se debe interrumpir y tomar las medidas adecuadas (ver sección EFECTOS ADVERSOS).

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.

Efectos inmunosupresores / aumento de la susceptibilidad a las infecciones:

La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas a pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterápicos puede dar lugar a infecciones graves o mortales. Se debe evitar la vacunación con vacunas vivas en pacientes en tratamiento con oxaliplatino. Las vacunas muertas o inactivadas se pueden administrar, pero la respuesta a tales vacunas puede verse reducida

Embarazo

Para la utilización en mujeres embarazadas, ver sección Embarazo, lactancia y fertilidad.

Fertilidad

En los estudios preclínicos se observaron efectos genotóxicos con oxaliplatino. Por lo tanto, se recomienda a los pacientes masculinos tratados con oxaliplatino que no sean padres durante el tratamiento ni hasta 6 meses después del mismo y que se les aconseje sobre la conservación del esperma previo al tratamiento, ya que oxaliplatino podría ejercer un efecto negativo en la fertilidad que podría ser irreversible.

Las mujeres no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento con oxaliplatino y deben utilizar un método anticonceptivo eficaz (ver sección Fertilidad, embarazo y lactancia).

Puede aparecer hemorragia peritoneal cuando oxaliplatino se administra por vía intraperitoneal (vía de administración no autorizada).

INCOMPATIBILIDADES:

Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos excepto los especificados en la sección POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION, oxaliplatino se puede administrar junto con ácido folínico utilizando una vía en Y.

- NO MEZCLAR con medicamentos o soluciones alcalinas, en particular preparados de 5-fluorouracilo, 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 soluciones salinas u otras soluciones que contengan iones cloruro (incluyendo calcio, potasio o cloruro de sodio).
- NO UTILIZAR materiales de inyección intravenosa que contengan aluminio.
- NO MEZCLAR con otros medicamentos en la misma bolsa de perfusión o vía de perfusión (ver sección POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION para instrucciones relativas a la administración simultánea con ácido folínico)

EFECTOS ADVERSOS:

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

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 1108 pacientes en los brazos de tratamiento oxaliplatino + 5-fluorouracilo (5 FU)/ ácido folínico (AF) respectivamente) y de los datos post-comercialización.

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

A continuación de la tabla se ofrecen más datos.

Infecciones e infestaciones		
	muy frecuentes	Infección
	frecuentes	Rinitis, Infección del tracto respiratorio superior, Sepsis neutropénica
	raras	Sepsis ²
	frecuencia no conocida ¹	Shock séptico (incluyendo desenlace mortal)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
	muy frecuentes	Anemia, Neutropenia, Trombocitopenia, Leucopenia, Linfopenia.
	frecuentes	Neutropenia febril
	raras	Trombocitopenia inmunoalérgica, Anemia hemolítica, Coagulación intravascular diseminada (CID) incluyendo desenlace mortal ³ .
	frecuencia no conocida ¹	Leucemia secundaria, Síndrome urémico hemolítico, Pancitopenia autoinmune, Pancitopenia.
Trastornos del sistema inmunológico*		
	muy frecuentes	Alergia/reacción alérgica ²
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
	muy frecuentes	Anorexia, Hiperglucemia, Hipocalemia, Hipernatremia
	frecuentes	Deshidratación, Hipocalcemia.
	poco frecuentes	Acidosis metabólica.
Trastornos psiquiátricos		
	frecuentes	Depresión, Insomnio.
	poco frecuentes	Nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso*		
	muy frecuentes	Neuropatía sensorial periférica, Alteraciones sensoriales, Disgeusia, Cefalea
	frecuentes	Mareos, Neuritis motora, Meningismo
	raras	Disartria, Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR o SERP) ³

Farm. Silvana A. Giosis
M.N. 12151 N.P. 1606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

	frecuencia no conocida ¹	Isquemia o trastorno cerebrovascular hemorrágico, Convulsiones
Trastornos oculares		
	frecuentes	Conjuntivitis, Alteraciones visuales
	raras	Reducción temporal de la agudeza visual, Alteraciones del campo visual, Neuritis óptica, Pérdida de visión transitoria, reversible tras la interrupción del tratamiento
Trastornos del oído y del laberinto		
	poco frecuentes	Ototoxicidad
	raras	Sordera
Trastornos cardíacos		
	frecuencia no conocida ¹	Síndrome coronario agudo ⁴ , Prolongación del intervalo QT ⁵
Trastornos vasculares		
	frecuentes	Hemorragia, Sofocos, Trombosis venosa profunda, Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
	muy frecuentes	Disnea, Tos, Epistaxis
	frecuentes	Hipo, Embolismo pulmonar
	Raras	Enfermedad pulmonar intersticial (a veces fatal), Fibrosis pulmonar ³
	frecuencia no conocida ¹	Laringoespasma, Neumonía y bronconeumonía (incluyendo desenlace mortal)
Trastornos gastrointestinales*		
	muy frecuentes	Náuseas, Diarrea, Vómitos, Estomatitis/Mucositis, Dolor abdominal, Estreñimiento.
	frecuentes	Dispepsia, Reflujo gastroesofágico, Hemorragia gastrointestinal, Hemorragia rectal.
	poco frecuentes	Íleo, Obstrucción intestinal.
	Raras	Colitis incluyendo diarrea por <i>Clostridium difficile</i> , Pancreatitis
	frecuencia no conocida ¹	Isquemia intestinal (incluyendo desenlace mortal) ³ , Úlcera gastrointestinal y perforación, (que pueden ser fatales) ³ , Esofagitis
Trastornos hepatobiliares		
	muy raras	Síndrome de obstrucción sinusoidal del hígado (también conocido como enfermedad veno-oclusiva del hígado) ⁶
	frecuencia no conocida ¹	Hiperplasia nodular focal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
	muy frecuentes	Trastornos cutáneos, Alopecia
	frecuentes	Exfoliación cutánea (por ejemplo: síndrome mano- pie), Erupción eritematosa, Erupción, Hiperhidrosis, Alteraciones de las uñas
	Frecuencia no conocida ¹	Vasculitis por hipersensibilidad
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		

	muy frecuentes	Dolor de espalda
	frecuentes	Artralgia, Dolor óseo
	frecuencia no conocida ¹	Rabdomiólisis, (incluyendo desenlace mortal) ³
Trastornos renales y urinarios		
	frecuentes	Hematuria, Disuria, Frecuencia anormal de micción
	muy raras	Necrosis tubular aguda, Nefritis intersticial aguda, Fallo renal agudo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
	muy frecuentes	Fatiga, Fiebre ⁷ , Astenia, Dolor, Reacción en el lugar de inyección ⁸ , Rigores.
Exploraciones complementarias		
	muy frecuentes	Aumento de enzimas hepáticas, Aumento de fosfatasa alcalina en sangre, Aumento de bilirrubina en sangre, Aumento de lactato deshidrogenasa en sangre, Aumento de peso (posología para adyuvancia)
	frecuentes	Aumento de creatinina en sangre, Disminución de peso (posología para metástasis)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		
	frecuentes	Caída

- * Ver información detallada en la parte inferior
- 1 Frecuencia desconocida con experiencia post-comercialización.
- 2 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. Hipersensibilidad retardada, también ha sido notificada con oxaliplatino, horas o incluso días después de la perfusión.
- 3 Ver sección ADVERTENCIAS
- 4 Síndrome coronario agudo, incluyendo infarto de miocardio, espasmo de las arterias coronarias y angina de pecho en pacientes tratados con oxaliplatino en combinación con 5-FU y bevacizumab.
- 5 Prolongación del intervalo QT que puede ocasionar arritmias ventriculares incluyendo Torsade de Pointes, que pueden ser mortales (ver sección ADVERTENCIAS).
- 6 O manifestaciones patológicas relacionadas como trastornos hepáticos incluyendo peliosis, hepatitis, hiperplasia regenerativa nodular o fibrosis perisinusoidal. Las manifestaciones clínicas pueden ser hipertensión portal y/o aumento de las transaminasas.
- 7 Fiebre y/o temblores muy frecuentes, ya sea por infección (con o sin neutropenia febril) o posiblemente debido a mecanismo inmunológico.
- 8 Se han notificado reacciones en el lugar de la 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, especialmente cuando el oxaliplatino es perfundido a través de una vena periférica (ver sección ADVERTENCIAS).

Sistema hematopoyético y linfático:

El oxaliplatino es poco hematotóxico.

En monoterapia, la administración de oxaliplatino puede llevar a los siguientes efectos indeseables: anemia, leucopenia, granulopenia, trombocitopenia, algunas veces del grado 3 ó 4 (severidad del grado 4, neutrófilos < 500 mm³, plaquetas < 25.000/mm³, hemoglobina < 6.5 g/100 ml).

En asociación con 5-fluoruracilo/Acido fólnico la toxicidad hematológica está aumentada.

Incidencia por paciente (%) y por grado en combinación con 5-FU/AF

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
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
Sepsis neutropénica	1,1	0,7	0,4	1,1	0,6	0,4

Infecciones e infestaciones

Incidencia por paciente (%) en combinación con 5-FU/AF

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

Trastornos en el sistema inmune

Sistema digestivo:

En monoterapia el oxaliplatino produce náuseas, vómitos y diarreas.

Estos síntomas a veces son severos.

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

Incidencia por paciente (%), por grado en combinación con 5-FU/AF

Oxaliplatino y 5FU/FA 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
Náuseas	69,9	8	<1	73,7	4,8	0,3
Diarrea	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5
Vómitos	49,0	6	1	47,2	5,3	0,5
Mucositis / Estomatitis	39,9	4	<1	42,1	2,8	0,1

Se recomienda profilaxis y/o tratamiento con antieméticos.

La presencia de diarrea/vómitos severos puede provocar deshidratación, íleo paralítico, obstrucción intestinal, hipocalcemia, acidosis metabólica e insuficiencia renal, particularmente cuando se combinan oxaliplatino con 5-fluoracilo (5-FU) (ver sección ADVERTENCIAS).

Trastornos del sistema nervioso:

La toxicidad dosis-limitante de 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, a un ajuste de dosis, o incluso a la suspensión del tratamiento (ver sección ADVERTENCIAS).

Dicho deterioro funcional incluye dificultad de ejecución de movimientos delicados, y es una posible consecuencia del deterioro sensorial. El riesgo de aparición de síntomas persistentes en el caso de una dosis acumulativa de 850 mg/m² (10 ciclos), es de alrededor del 10%, porcentaje que alcanza el 20% en el caso de una dosis acumulada de 1020 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 podrían interferir con las actividades funcionales (0,5%).

Se han notificado manifestaciones agudas neurosensoriales (ver sección Información de seguridad preclínicas). 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 faringolaríngea ocurre en el 1-2% de los pacientes y se caracteriza por sensaciones subjetivas de disfagia o disnea/sensación de sofoco, sin ninguna evidencia objetiva de distrés respiratorio (ni cianosis o hipoxia), laringoespasma o broncoespasma (sin estridor o sibilancia). Aunque se han administrado antihistamínicos y broncodilatadores en estas situaciones, la sintomatología es rápidamente reversible incluso en ausencia de tratamiento. La prolongación del tiempo de perfusión favorece la disminución de la incidencia de dicho síndrome (ver sección ADVERTENCIAS). Ocasionalmente se han observado otros síntomas que incluyen espasmo mandibular/espasmos musculares/contracciones musculares involuntarias/tics musculares/mioclonía, coordinación anómala/marcha anómala/ataxia/trastornos del equilibrio/opresión en la garganta o pecho/presión/molestia/dolor. Además, pueden aparecer disfunciones del nervio craneal asociadas con los efectos antes mencionados, o también de forma aislada, tales como ptosis, diplopía, afonía/disfonía, 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.

SOBREDOSIS:

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

Debe iniciarse la monitorización de los parámetros hematológicos, así como administrarse tratamiento sintomático.

Válido para Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

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

PRESENTACIÓN:

OXALIPLATINO VARIFARMA/OXALIPLATINO 50 mg: Envase con 1 frasco ampolla.

OXALIPLATINO VARIFARMA/OXALIPLATINO 100 mg: Envase con 1 frasco ampolla.

CONSERVACION:

TEMPERATURAS ENTRE 5 Y 30 °C

HUMEDAD RELATIVA AMBIENTE

PROTEGIDO DE LA LUZ

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Farm. Silvina A. Gocis
M.N. 12151 M.P. 17306
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

Certificado Nro. 48.303

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede ser repetido sin mediar una nueva receta médica."

Elaborado en:

LABORATORIO VARIFARMA S.A.

Ernesto de las Carreras 2469 - B1643AVK

Béccar - Buenos Aires - Argentina

Directora Técnica: Silvina A. Gosis - Farmacéutica



Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 1215 / B. 146
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-77060109 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.04 07:15:13 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.04 07:15:15 -03:00

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

OXALIPLATINO VARIFARMA

Oxaliplatino 50 mg y 100 mg

Liofilizado para perfusión

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

- Conserve este prospecto. Puede que necesite leerlo otra vez.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlos.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Oxaliplatino Varifarma y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Oxaliplatino Varifarma
3. Cómo usar Oxaliplatino Varifarma
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Oxaliplatino Varifarma
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Oxaliplatino Varifarma y para qué se utiliza

El principio activo de Oxaliplatino Varifarma es oxaliplatino. Oxaliplatino 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 metastático y cáncer de recto). Oxaliplatino se emplea en combinación con otros medicamentos anticancerígenos como 5-Fluoracilo y ácido folínico.

Oxaliplatino es un medicamento antineoplásico o anticancerígeno que contiene platino

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Oxaliplatino Varifarma

No use Oxaliplatino Varifarma si:

- Es alérgico al oxaliplatino o a alguno de los demás componentes de este medicamento. (incluidos en la sección 6).
- Está en periodo de lactancia
- Presenta niveles bajos de células sanguíneas
- 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

Advertencias y precauciones:

Farm. Silvana A. Carpio
M.N. 12151 M.P. 11006
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

Consulte con su médico antes de empezar a usar Oxaliplatino Varifarma:

- 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 valores de laboratorio de la función hepática anormales durante su tratamiento.
- Si tiene o ha tenido trastornos cardíacos como una anomalía en el electrocardiograma (ECG) denominada prolongación del intervalo QT, latidos cardíacos irregulares o antecedentes familiares de problemas cardíacos.
- Si se le ha administrado o tiene planeada la administración de alguna vacuna. Durante el tratamiento con oxaliplatino no debe ser vacunado con vacunas vivas o vivas atenuadas, como la vacuna de la fiebre amarilla.

Otros medicamentos y Oxaliplatino Varifarma

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

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

- No es recomendable quedar 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. Si está embarazada o planeando un embarazo es muy importante que comente esto con su médico antes de recibir cualquier tratamiento. Si queda embarazada durante el tratamiento, debe informar a su médico inmediatamente.

Lactancia

Durante el tratamiento con oxaliplatino no se debe amamantar.

Fertilidad

- Oxaliplatino puede tener un efecto negativo en la fertilidad que podría ser irreversible. Los pacientes varones deben consultar 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 con su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

El tratamiento con oxaliplatino puede producir un aumento del riesgo de mareos, náuseas y vómitos, y otros síntomas neurológicos que puedan afectar a la marcha y el equilibrio. Si esto ocurriera, usted no debe conducir o manejar maquinaria. Si tiene problemas de visión mientras toma oxaliplatino, no conduzca, ni maneje máquinas pesadas o participe en actividades peligrosas.

3. Cómo se utiliza Oxaliplatino Varifarma

Oxaliplatino solo se administra a adultos.

Dosis


Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 1215 / I.P. 1400
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

La dosis de oxaliplatino depende de su superficie corporal. Ésta se calcula a partir de su altura y peso. La dosis que reciba dependerá también de los estudios de sangre y de si usted previamente ha experimentado efectos adversos con oxaliplatino.

Método y vía de administración

- Oxaliplatino le será prescrito por un especialista en el tratamiento del cáncer.
- La administración de oxaliplatino será realizada por un profesional sanitario, que habrá preparado la dosis adecuada de oxaliplatino.
- Oxaliplatino se administra por inyección lenta en una vena (perfusión intravenosa) durante un periodo de 2 a 6 horas.
- Le administraran oxaliplatino al mismo tiempo que ácido folínico y antes de la perfusión de 5-Fluoracilo.

Frecuencia de administración

Normalmente, usted recibirá la perfusión cada 2 semanas.

Duración del tratamiento

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.

Si recibe más Oxaliplatino Varifarma del que debe

Este 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.

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

Válido para Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

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

4. Posibles efectos adversos

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

A continuación, se describen los efectos adversos que usted puede experimentar.

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

- Síntomas de una reacción alérgica o anafiláctica con signos repentinos como erupción, picazón o urticaria en la piel, dificultad para tragar, hinchazón en la cara, labios, lengua u otras partes del cuerpo, falta de aire, sibilancias o problemas para respirar, cansancio extremo (siente que se va a desmayar). En la mayoría de los casos, estos síntomas ocurrieron durante la perfusión o inmediatamente después pero también se han observado reacciones alérgicas retardadas horas o incluso días después de la perfusión,
- Moretones anómalos, sangrado o signos de infección tales como dolor de garganta y fiebre,

Farm. Sylvia A. Gosis
M.N. 12151, M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

- Diarrea o vómitos persistentes o graves,
- Presencia de sangre o partículas marrón oscuro de color café en su vómito,
- Si está mareado y pierde el conocimiento o tiene un ritmo cardíaco irregular mientras usa Oxaliplatino Varifarma, informe a su médico de inmediato, ya que esto puede ser un signo de una afección cardíaca grave,
- Si experimenta dolor e hinchazón en los músculos, en combinación con debilidad, fiebre u orina de color marrón rojizo, informe a su médico. Estos podrían ser signos de daño muscular (rabdomiólisis) y podrían conducir a problemas renales u otras complicaciones,
- Heridas en los labios o úlceras bucales,
- Síntomas respiratorios tales como tos seca o productiva, dificultades para respirar o ruidos al respirar, falta de aire y sibilancias ya que podrían ser indicadores de una enfermedad pulmonar grave que podría ser mortal,
- Un grupo de síntomas como dolor de cabeza, alteración del estado mental, convulsiones y visión anormal desde borrosa hasta pérdida de la visión (síntomas del síndrome de leucoencefalopatía reversible posterior, un trastorno neurológico raro),
- Síntomas de un Accidente Cerebro Vascular (ACV) (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 aire (anemia hemolítica) sólo o en combinación con descenso de plaquetas, moretones anormales (trombocitopenia) y problemas de riñón que hacen que usted orine poca cantidad o no orine (síntomas del síndrome urémico hemolítico).

Otros efectos adversos conocidos de oxaliplatino son:

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

Oxaliplatino puede afectar a 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 abrochar una prenda de vestir. 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 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, normalmente sucede durante o en las horas siguientes a la perfusión 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 puede producir diarrea, náuseas leves y vómitos; sin embargo su médico, generalmente, le indicará un tratamiento para prevenir este malestar antes de iniciar el tratamiento y deberá ser continuado después del mismo.
- Oxaliplatino 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 de la sangre 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 perfusión.
- Fiebre, temblores, cansancio moderado o intenso, 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.
- Heridas en los labios o úlceras en la boca.
- Dolor en el estómago.
- Sangrado anómalo, incluyendo sangrado de nariz.
- Tos, dificultad para respirar.
- Reacciones alérgicas, erupción cutánea que puede ser rojiza y con picazón, caída moderada de pelo (alopecia).
- Alteración 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 los glóbulos blancos de la sangre.
- Infección grave de la sangre así como reducción de los glóbulos blancos (neutropenia séptica) que puede ser fatal
- Disminución de los glóbulos blancos de la sangre acompañadas de fiebre > 38,3°C o fiebre prolongada >38°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 la sangre.
- Caídas

Poco frecuentes (puede 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 y engrosamiento de los pulmones con dificultad en la respiración, a veces fatal (enfermedad intersticial de 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) puede ser mortal.

Muy raros (afectan 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):

- inflamación de los vasos sanguíneos de origen alérgico (vasculitis alérgica)
- 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 aire (anemia hemolítica), solo o en combinación con descenso de plaquetas, problemas de riñón que hacen que usted orine poca cantidad o no orine (síntomas del síndrome urémico hemolítico), que puede ser fatal.
- Ritmo cardíaco anormal (prolongación QT) que se puede ver en un electrocardiograma (ECG) que puede ser mortal.
- Infarto de miocardio (ataque cardíaco), dolor o sensación incómoda en el pecho (angina de pecho)
- Inflamación del revestimiento interno del esófago - conducto que conecta la boca con el estómago - lo que provoca dolor y dificultad para tragar (inflamación esofágica).
- 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 "borra de café", deposiciones oscuras (síntomas de úlcera gastrointestinal con potencial hemorragia o perforación), que puede ser mortal.
- Disminución del flujo de 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 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 con determinados medicamentos.
- Nódulos hepáticos anormales, no cancerosos (hiperplasia nodular focal)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte con su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Oxaliplatino Varifarma

Conservar en temperaturas entre 5 Y 30 °C con humedad relativa ambiente, protegido de la Luz.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Oxaliplatino Varifarma

Farm. Silvana A. Goetz
M.N. 12157 / I.O. 14505
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

El principio activo es oxaliplatino.

Oxaliplatino Varifarma / oxaliplatino 50 mg contiene oxaliplatino 50 mg y lactosa monohidratada 450 mg.

Oxaliplatino Varifarma / oxaliplatino 100 mg contiene oxaliplatino 100 mg y lactosa monohidratada 900 mg.

Contenido del envase

Oxaliplatino Varifarma/oxaliplatino 50 mg: Envase con 1 frasco ampolla.

Oxaliplatino Varifarma/ oxaliplatino 100 mg: Envase con 1 frasco ampolla.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en

la Página Web de la ANMAT:

<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes> o llamar a ANMAT Responde
0800-333-1234”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N °: 48.303

Elaborado en: **Laboratorio Varifarma S.A.**

Ernesto de las Carreras 2469, Béccar (B1643AVK) – Buenos Aires – Argentina

Directora Técnica: Silvina A. Gosis – Farmacéutica

Última Actualización:


Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 12151 M.P. 1606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-77060109 INF PTE

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.04 07:14:46 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.04 07:14:47 -03:00