



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Disposición**

**Número:** DI-2018-5824-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Miércoles 6 de Junio de 2018

**Referencia:** 1-0047-0000-003416-18-4

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003416-18-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada UXALUN 50 – UXALUN 100 – UXALUN 200 / OXALIPLATINO Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, OXALIPLATINO 50 mg/10 ml – 100 mg/200ml – 200 mg/40ml; aprobada por Certificado N° 47.052.

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 Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

**DISPONE:**

ARTICULO 1° – Autorízase a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada UXALUN 50 – UXALUN 100 – UXALUN 200 / OXALIPLATINO Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE,

OXALIPLATINO 50 mg/10 ml – 100 mg/200ml – 200 mg/40ml; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos: IF-2018-19258876-APN-DERM#ANMAT (rótulo primario 50 mg) – IF-2018-19258820-APN-DERM#ANMAT (rótulo primario 100 mg) – IF-2018-19258668-APN-DERM#ANMAT (rótulo primario 200 mg) – IF-2018-19258630-APN-DERM#ANMAT (rótulo secundario 50 mg) – IF-2018-19258443-APN-DERM#ANMAT (rótulo secundario 100 mg) – IF-2018-19258397-APN-DERM#ANMAT (rótulo secundario 200 mg); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-19258935-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-19258992-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 47.052, 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.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-003416-18-4

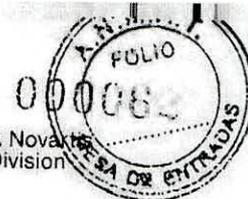
Digitally signed by LEDE Roberto Luis  
Date: 2018.06.06 09:47:21 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede  
SubAdministrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.06.06 09:47:23 -0300'



**SANDOZ** A Novartis  
Division



**Uxalun® 50**  
**Oxaliplatino**  
**50 mg/10 ml**  
Solución inyectable

Industria Austríaca  
Venta bajo receta archivada

**Fórmula:**

Cada ml de solución concentrada de Uxalun 50 mg/10 ml contiene:

Oxaliplatino 5,0 mg.

Excipientes: Agua para inyectables c.s.

Conservar el vial en su envase original para protegerlo de la luz, a temperatura menor a los 25°C. No congelar.

E.M.A.M.S. Cert. N° 47.052

Lote:

Vto.:



Novartis Argentina  
Farm. Paola Mar  
Gte. de Asuntos Regit  
IF-2018-19258876-APN-**DERM#ANMAT**  
Apoderado



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-19258876-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Jueves 26 de Abril de 2018

**Referencia:** rótulo primario 50 mg 3416-18-4 Certif 47.052

---

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

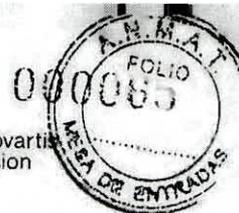
Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.04.26 09:28:45 -03'00'

Ana Alicia Alvarez  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.04.26 09:28:46 -03'00'



**SANDOZ** A Novartis  
Division



**Uxalun® 100**  
**Oxaliplatino**  
**100 mg/20 ml**  
Solución inyectable

Industria Austriaca  
Venta bajo receta archivada

**Fórmula:**

Cada ml de solución concentrada de Uxalun 100 mg/20 ml contiene:

Oxaliplatino 5,0 mg.

Excipientes: Agua para inyectables c.s.

Conservar el vial en su envase original para protegerlo de la luz, a temperatura menor a los 25°C. No congelar.

E.M.A.M.S. Cert. N° 47.052

Lote:

Vto.:

  
Novartis Argentina S.A  
Farm. Pablo Mauricio  
Gte. de Asesor. Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 1510  
Apoderado

IF-2018-19258820-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-19258820-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 26 de Abril de 2018

**Referencia:** rótulo primario 100 mg 3416-18-4 Certif 47.052

---

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117584  
Date: 2018.04.26 09:28:31 -03'00'

Ana Alicia Alvarez  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117584  
Date: 2018.04.26 09:28:31 -03'00'



**SANDOZ** A Novartis  
Division



**Uxalun® 200**  
**Oxaliplatino**  
**200 mg/40 ml**  
Solución inyectable

Industria Austríaca  
Venta bajo receta archivada

**Fórmula:**

Cada ml de solución concentrada de Uxalun 200 mg/40 ml contiene:

Oxaliplatino 5,0 mg.

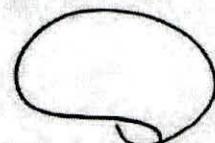
Excipientes: Agua para inyectables c.s.

Conservar el vial en su envase original para protegerlo de la luz, a temperatura menor a los 25°C. No congelar.

E.M.A.M.S. Cert. N° 47.052

Lote:

Vto.:



Novartis Argentina S.A.  
Farm. Paula Mauricio

IF-2018-19258668-APN-DERM#ANMAT  
Coordinador Farmacia  
Apoderado



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-19258668-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Jueves 26 de Abril de 2018

**Referencia:** rótulo primario 200 mg 3416-18-4 Certif 47.052

---

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

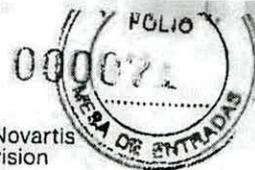
Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.04.26 09:27:55 -03'00'

Ana Alicia Alvarez  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.04.26 09:27:56 -03'00'



**SANDOZ** A Novartis  
Division



**Uxalun® 50**

**Oxaliplatino**

**50 mg/10 ml**

**Solución Inyectable**

Venta bajo receta archivada

Industria Austríaca

**Contenido:** 1 vial.

**Fórmula:**

Cada ml de solución concentrada de Uxalun 50 mg/10 ml contiene:

Oxaliplatino..... 5,0 mg.

Excipientes: Agua para inyectables c.s.

**Posología:** Ver prospecto adjunto.

Conservar el vial en su envase original para protegerlo de la luz, a temperatura menor a los 25°C. No congelar.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 47.052

Elaborado en:

**Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg.KG,**

Mondseestrasse 11, AT 4866 Unterach am Attersee, Austria

Importado por:

**Novartis Argentina S.A.**

Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

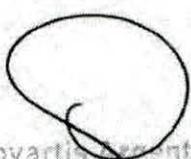
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

[www.novartis.com.ar](http://www.novartis.com.ar)

Lote:

Vto.:

  
Novartis Argentina S.A.  
Farm. Paula Mauricio  
Cto. de Asesoría Regulatoria  
Codirector Técnico – M.N. 15101

IF-2018-19258630-APN-~~DERM~~#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-19258630-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 26 de Abril de 2018

**Referencia:** rótulo secundario 50 mg 3416-18-4 Certif 47.052

---

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.04.26 09:27:44 -03'00'

Ana Alicia Alvarez  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.04.26 09:27:45 -03'00'



**Uxalun® 100**  
**Oxaliplatino**  
**100 mg/20 ml**  
**Solución Inyectable**  
Venta bajo receta archivada  
Industria Austríaca

**Contenido:** 1 vial.

**Fórmula:**

Cada ml de solución concentrada de Uxalun 100 mg/20 ml contiene:

Oxaliplatino..... 5,0 mg.

Excipientes: Agua para inyectables c.s.

**Posología:** Ver prospecto adjunto.

Conservar el vial en su envase original para protegerlo de la luz, a temperatura menor a los 25°C. No congelar.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N° 47.052

Elaborado en:

**Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg.KG,**

Mondseestrasse 11, AT 4866 Unterach am Attersee, Austria

Importado por:

**Novartis Argentina S.A.**

Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

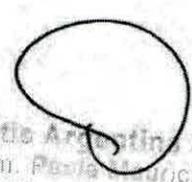
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

[www.novartis.com.ar](http://www.novartis.com.ar)

Lote:

Vto.:



Novartis Argentina S.A.  
Fam. Paolo Jeroncic  
Glo. de Asesoría Regulatoria  
Codirector Técnico – M.N. 15101  
Apoderado

IF-2018-19258443-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-19258443-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Jueves 26 de Abril de 2018

**Referencia:** rótulo secundario 100 mg 3416-18-4 Certif 47.052.

---

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.04.26 09:27:06 -03'00'

Ana Alicia Alvarez  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.04.26 09:27:06 -03'00'

**Uxalun® 200**  
**Oxaliplatino**  
**200 mg/40 ml**  
**Solución Inyectable**  
Venta bajo receta archivada  
Industria Austríaca

**Contenido:** 1 vial.

**Fórmula:**

Cada ml de solución concentrada de Uxalun 200 mg/40 ml contiene:

Oxaliplatino..... 5,0 mg.

Excipientes: Agua para inyectables c.s.

**Posología:** Ver prospecto adjunto.

Conservar el vial en su envase original para protegerlo de la luz, a temperatura menor a los 25°C. No congelar.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N° 47.052

Elaborado en:

**Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg.KG,**

Mondseestrasse 11, AT 4866 Unterach am Attersee, Austria

Importado por:

**Novartis Argentina S.A.**

Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

[www.novartis.com.ar](http://www.novartis.com.ar)

Lote:

Vto.:



Novartis Argentina S.A.  
Farm. Paolo Maurizio  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico – M.N. 1510  
IF-2018-19258397-APN-DE#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-19258397-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Jueves 26 de Abril de 2018

**Referencia:** rótulo secundario 200 mg 3416-18-4 Certif 47.052.

---

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.04.26 09:26:53 -03'00'

Ana Alicia Alvarez  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.04.26 09:26:54 -03'00'

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**Uxalun® 50**

**Uxalun® 100**

**Uxalun® 200**

**Oxaliplatino**

**50 mg/10 ml – 100 mg/20 ml – 200 mg/40 ml**

Solución Inyectable

Industria Austríaca

Venta bajo receta archivada

**FORMULA**

Cada ml de solución concentrada de Uxalun® 50 mg/10 ml, Uxalun® 100 mg/20 ml y Uxalun® 200 mg/40 ml contiene:

Oxaliplatino.....5,0 mg  
Agua para inyectables.....c.s.p. 1 ml

**ACCION TERAPEUTICA**

Citostático alquilante. Código ATC: L01XA03.

**INDICACIONES**

- Oxaliplatino en combinación con 5-fluorouracilo (5-FU) y ácido folínico (AF) está indicado para:
- Tratamiento adyuvante del cáncer de colon de estadio III (estadio C de Duke) después de la resección completa del tumor primario.
  - Tratamiento del cáncer colorrectal metastásico.

**CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES**

**Propiedades farmacodinámicas**

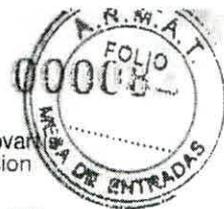
Grupo farmacoterapéutico: otros agentes antineoplásicos, compuestos de platino.

El oxaliplatino es una sustancia activa antineoplásica que pertenece a una nueva clase de compuestos derivados del platino en la cual el átomo de platino se une con 1,2-diaminociclohexano ("DACH") y un grupo oxalato para formar un complejo.

El oxaliplatino es un enantiómero simple, (SP-4-2)-[(1R,2R)-ciclohexano-1,2-diamino-kN, kN'] [etanodioato(2-)-kO<sup>1</sup>, kO<sup>2</sup>] platino.

El oxaliplatino presenta un amplio espectro tanto de citotoxicidad *in vitro* como de actividad antitumoral *in vivo* en varios sistemas de modelos tumorales, incluidos modelos de cáncer colorrectal en seres humanos.

El oxaliplatino también demuestra actividad *in vitro* e *in vivo* en diversas líneas resistentes al cisplatino.



Se ha observado una acción citotóxica sinérgica en combinación con 5-fluorouracilo (5-FU) tanto *in vitro* como *in vivo*.

Estudios sobre el mecanismo de acción del oxaliplatino, que si bien no se ha dilucidado por completo, muestran que los derivados hidratados que surgen como resultado de la biotransformación del oxaliplatino interactúan con el ADN y forman puentes intra e intercatenarios, lo que provoca la alteración de la síntesis de ADN y lleva a efectos citotóxicos y antitumorales.

### Propiedades farmacocinéticas

#### Absorción y distribución

No se ha determinado la farmacocinética de los compuestos activos individuales. La farmacocinética del platino ultrafiltrable, que representa una mezcla de todas las especies de platino activas e inactivas no unidas, después de una infusión de dos horas de oxaliplatino a 130 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas durante un total de 1 a 5 ciclos y oxaliplatino a 85 mg/m<sup>2</sup> cada dos semanas durante un total de 1 a 3 ciclos es la siguiente:

**Tabla 1: Resumen de los parámetros farmacocinéticos del platino en ultrafiltrado después de dosis múltiples de oxaliplatino a 85 mg/m<sup>2</sup> cada 2 semanas o a 130 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas**

Dosis	C <sub>máx.</sub> (µg/ml)	ABC <sub>0-48</sub> (µg.h/ml)	ABC (µg.h/ml)	t <sub>1/2α</sub> (h)	t <sub>1/2β</sub> (h)	t <sub>1/2γ</sub> (h)	V <sub>ss</sub> (l)	CL (l/h)
<b>85 mg/m<sup>2</sup></b>								
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
<b>130 mg/m<sup>2</sup></b>								
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

Se determinaron los valores de ABC<sub>0-48</sub> y C<sub>máx</sub> medios para el ciclo 3 (85 mg/m<sup>2</sup>) o para el ciclo 5 (130 mg/m<sup>2</sup>).

Se determinaron los valores medios de ABC, V<sub>ss</sub> y CL para el ciclo 1.

Los valores de C<sub>máx</sub>, ABC, ABC<sub>0-48</sub>, V<sub>ss</sub> y CL se determinaron mediante un análisis no compartimental.

Los valores de t<sub>1/2α</sub>, t<sub>1/2β</sub> y t<sub>1/2γ</sub> se determinaron mediante un análisis compartimental (ciclos 1-3 combinados).

Al final de la infusión de 2 horas, el 15% del platino administrado está presente en la circulación sistémica, el 85% restante se distribuye rápidamente a los tejidos o se elimina a través de la orina. La unión irreversible a glóbulos rojos y a plasma provoca valores de vida media en estas matrices cercanos al recambio natural de glóbulos rojos y albúmina sérica. No se observó acumulación de platino en el ultrafiltrado plasmático después de 85 mg/m<sup>2</sup> cada dos semanas o 130 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas, y el estado estacionario se alcanzó en el ciclo uno en esta matriz. Por lo general, la variabilidad en un mismo sujeto y entre sujetos es baja.

#### Biotransformación

Se considera que la biotransformación *in vitro* es el resultado de la degradación no enzimática, y no hay evidencia de metabolismo mediado por el citocromo P450 del anillo diaminociclohexano (DACH). El oxaliplatino sufre una amplia biotransformación en los pacientes, y no es posible

detectar ninguna sustancia activa intacta en el ultrafiltrado plasmático al final de la infusión de 2 horas. Se han identificado varios productos de biotransformación citotóxica, incluidas las especies de platino monoclora-, dicloro- y diaquo-DACH en la circulación sistémica junto con una serie de conjugados inactivos en puntos cronológicos posteriores.

#### *Eliminación*

El platino se excreta principalmente en la orina, y la depuración se produce mayormente en el término de 48 horas después de la administración.

Para el día 5, aproximadamente el 54% de la dosis total se detectó en la orina y <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. Se evidenció que la eliminación de oxaliplatino está significativamente correlacionada con el aclaramiento de creatinina.

El aclaramiento corporal total del platino en UFP se vio reducido, respectivamente, en un 26% en los pacientes con insuficiencia renal leve, en un 57% en los pacientes con insuficiencia renal moderada y en un 79% en los pacientes con insuficiencia renal severa en comparación con los pacientes con función normal.

Hubo un aumento en la vida media beta del platino en UFP con un aumento del grado de insuficiencia renal principalmente en el grupo de insuficiencia renal severa.

#### **Datos de seguridad preclínica**

Los órganos blanco identificados en la especies preclínicas (ratones, ratas, perros y/o monos) en estudios con dosis simples y múltiples incluyeron la médula ósea, el sistema gastrointestinal, el riñón, los testículos, el sistema nervioso y el corazón. Las toxicidades del órgano blanco observadas en animales son consistentes con las producidas por otros productos medicinales con contenido de platino y productos medicinales citotóxicos dañinos para el ADN, productos usados en el tratamiento de cánceres humanos con la excepción de los efectos producidos en el corazón. Los efectos sobre el corazón fueron observados solamente en los perros e incluyeron perturbaciones electrofisiológicas con fibrilación ventricular letal. La cardiotoxicidad es considerada específica del perro no solamente porque fue observada solamente en el perro, sino también porque dosis similares a las que producen cardiotoxicidad letal en perros (150 mg/m<sup>2</sup>) fueron bien toleradas por los seres humanos. Los estudios preclínicos usando neuronas sensoriales de rata sugieren que los síntomas neurosensoriales agudos relacionados con el oxaliplatino pueden implicar una interacción con canales Na<sup>+</sup> voltaje-dependientes.

El oxaliplatino es mutagénico y clastogénico en células de mamíferos y produce toxicidad embriofetal en las ratas. El oxaliplatino es considerado un probable carcinógeno, aunque no se hayan realizado estudios carcinogénicos.

**POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION**

La preparación de soluciones inyectables de agentes citotóxicos debe ser realizada por personal especializado capacitado, que tenga conocimiento de los medicamentos utilizados, en condiciones que garanticen la integridad del producto medicinal, la protección del medioambiente y, en particular, la protección del personal que manipula los medicamentos, de acuerdo con la política del hospital. Se requiere un área de preparación reservada para este fin. Está prohibido fumar, comer o beber en esta área (ver "Precauciones especiales para la eliminación y otros tipos de manipulación" para obtener información detallada).

**Posología****PARA ADULTOS ÚNICAMENTE**

La dosis recomendada de oxaliplatino utilizada en el tratamiento adyuvante es de 85 mg/m<sup>2</sup>, administrada por vía intravenosa cada 2 semanas durante 12 ciclos (6 meses).

La dosis recomendada de oxaliplatino para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico es de 85 mg/m<sup>2</sup>, administrada por vía intravenosa cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se produzca toxicidad inaceptable.

La dosis administrada debe ajustarse de acuerdo con la tolerabilidad (ver "Advertencias y Precauciones").

La administración de oxaliplatino siempre debe preceder a la administración de fluoropirimidinas, es decir, 5-fluorouracilo (5-FU).

Oxaliplatino se administra como infusión intravenosa de 2 a 6 horas en 250 a 500 ml de solución de glucosa al 5% (50 mg/ml), de modo que la concentración de la solución para infusión es de 0,2 mg/ml a 0,7 mg/ml. 0,7 mg/ml es la concentración máxima en la práctica clínica para una dosis de oxaliplatino de 85 mg/m<sup>2</sup>.

Oxaliplatino se utilizó principalmente en combinación con regímenes de infusión continua basados en 5-fluorouracilo. Para el cronograma de tratamiento cada dos semanas, se utilizaron regímenes combinados de 5-fluorouracilo (5-FU) en bolo e infusión continua.

**Posología en poblaciones especiales*****Pacientes con insuficiencia renal:***

No debe administrarse oxaliplatino en pacientes con insuficiencia renal severa (ver "Contraindicaciones" y "Propiedades farmacocinéticas").

En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, la dosis recomendada de oxaliplatino es de 85 mg/m<sup>2</sup> (ver "Advertencias y Precauciones" y "Propiedades farmacocinéticas").

***Pacientes con insuficiencia hepática:***

En un estudio de fase I que incluía pacientes con diferentes niveles de insuficiencia hepática, la frecuencia y la severidad de los trastornos hepatobiliares parecieron estar relacionadas con la progresión de la enfermedad y las alteraciones en los resultados de las pruebas de la función

hepática al inicio. No se realizó ningún ajuste de la dosis específico en el caso de los pacientes con resultados anormales en las pruebas de la función hepática durante el desarrollo clínico.

*Pacientes de edad avanzada:*

No se observó ningún aumento en las toxicidades severas cuando se utilizó oxaliplatino como agente único o en combinación con 5-fluorouracilo (5-FU) en pacientes mayores de 65 años. En consecuencia, no se requiere ninguna adaptación de dosis específica para los pacientes de edad avanzada.

*Pacientes pediátricos:*

No existe ninguna indicación relevante para el uso de oxaliplatino en niños. No se ha establecido la efectividad del oxaliplatino como agente único en las poblaciones pediátricas con tumores sólidos (ver "Propiedades farmacodinámicas").

**Forma de administración**

El oxaliplatino se administra mediante infusión intravenosa.

La administración de oxaliplatino no requiere hiperhidratación.

El oxaliplatino diluido en 250 a 500 ml de solución de glucosa al 5% (50 mg/ml) para obtener concentraciones de 0,2 mg/ml o más altas debe infundirse a través de una línea venosa central o de una vena periférica durante un período de 2 a 6 horas.

La infusión de oxaliplatino siempre debe preceder a la administración de 5-fluorouracilo (5-FU).

En caso de extravasación, debe interrumpirse la administración de inmediato.

Instrucciones para el uso

Oxaliplatino debe ser diluido antes del uso. Se debe utilizar únicamente el diluyente glucosa al 5% para diluir el concentrado para solución para infusión (ver "Dilución para la perfusión intravenosa").

Precauciones especiales para la administración

- NO utilizar material de inyección que contenga aluminio.
- NO administrar sin diluir.
- Sólo debe utilizarse solución de glucosa al 5% como diluyente. NO diluir para infusión con cloruro de sodio ni con soluciones que contengan cloruro (incluyendo calcio, potasio o cloruro sódico).
- NO mezclar con otros productos medicinales en la misma bolsa de infusión ni administrar en forma simultánea a través de la misma línea de infusión.
- NO mezclar con soluciones o productos medicinales alcalinos, en particular, 5-fluorouracilo, trometamol y productos con ácido folínico que contengan trometamol como excipiente y sales de trometamol de otros productos. Las soluciones o productos medicinales alcalinos afectarán de manera adversa la estabilidad del oxaliplatino.

Instrucciones para el uso con ácido folínico (como folinato de calcio o folinato disódico)

Se administra una infusión IV de 85 mg/m<sup>2</sup> de oxaliplatino en 250 a 500 ml de solución de glucosa al 5% al mismo tiempo que una infusión IV de ácido folínico en solución de glucosa al 5%, durante un período de 2 a 6 horas, utilizando una vía en Y colocada inmediatamente antes del sitio de la infusión. Estos dos productos medicinales no deben combinarse en la misma bolsa de infusión. El ácido folínico no debe contener trometamol como excipiente y sólo debe diluirse utilizando solución de glucosa isotónica al 5%, nunca en soluciones alcalinas ni en cloruro de sodio ni soluciones que contengan cloruro.

Instrucciones para el uso con 5-fluorouracilo

**El oxaliplatino siempre debe administrarse antes de las fluoropirimidinas, es decir 5-fluorouracilo.**

Después de la administración de oxaliplatino, enjuagar la vía y luego administrar 5-fluorouracilo.

Para obtener información adicional sobre los productos medicinales combinados con oxaliplatino, ver el resumen de las características del producto del fabricante correspondiente.

Concentrado para solución para infusión

Inspeccionar visualmente antes de su uso. Deben utilizarse únicamente soluciones transparentes que no contengan partículas visibles.

Este producto medicinal es para un solo uso únicamente. Cualquier concentrado no utilizado debe desecharse.

Dilución para infusión intravenosa

Retirar la cantidad de concentrado requerida del (de los) vial(es) y luego diluir con 250 ml a 500 ml de una solución de glucosa al 5 % para una concentración de oxaliplatino no inferior a 0,2 mg/ml.

Administrar mediante infusión IV.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse de inmediato. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos y las condiciones de almacenamiento en uso y las condiciones antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deben superar las 24 horas a 2-8 °C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

Se ha demostrado estabilidad físico-química en uso por 28 días a una temperatura de entre 2 y 8 °C con protección de la luz cuando se diluyó a las concentraciones de 0,2 mg/ml y 2,0 mg/ml con glucosa al 5%, así como por 28 días a 20-25 °C con o sin protección de la luz cuando se diluyó a la concentración de 2,0 mg/ml con glucosa al 5%.

NUNCA utilizar una solución de cloruro de sodio o soluciones con cloruro para la dilución.

### Infusión

La administración de oxaliplatino no requiere hidratación previa.

El oxaliplatino diluido en 250 a 500 ml de una solución de glucosa al 5% para una concentración no inferior a 0,2 mg/ml debe infundirse a través de una vena periférica o de una línea venosa central durante un período de 2 a 6 horas. Cuando se administra oxaliplatino con 5-fluorouracilo, la infusión de oxaliplatino debe preceder a la administración de 5-fluorouracilo.

### **Precauciones especiales para la eliminación y otros tipos de manipulación**

Al igual que con otros compuestos potencialmente tóxicos, se debe tener cuidado al manipular y preparar las soluciones de oxaliplatino.

### Instrucciones para la manipulación

La manipulación de este agente citotóxico por parte de personal de atención de la salud requiere que se tomen todas las precauciones posibles para garantizar la protección de quien lo manipula y de su entorno.

La preparación de soluciones inyectables de agentes citotóxicos debe ser realizada por personal especializado capacitado, que tenga conocimiento de los medicamentos utilizados, en condiciones que garanticen la integridad del producto, la protección del medioambiente y, en particular, la protección del personal que manipula los medicamentos, de acuerdo con la política del hospital. Se requiere un área de preparación reservada para este fin. Está prohibido fumar, comer o beber en esta área.

Se debe proporcionar al personal los materiales apropiados para la manipulación, en particular, batas con mangas largas, mascarillas de protección, gorras, gafas de protección, guantes descartables estériles, cubiertas de protección para el área de trabajo y bolsas de recolección de residuos.

Los excrementos y los vómitos deben manipularse con cuidado.

Se debe advertir a las mujeres embarazadas que eviten manipular agentes citotóxicos.

Cualquier recipiente roto debe tratarse con las mismas precauciones que los residuos contaminados y debe considerarse como tal. Los residuos contaminados deben incinerarse en recipientes rígidos correctamente etiquetados. Ver sección "Eliminación" que aparece a continuación.

Si la solución para infusión o el concentrado de oxaliplatino entraran en contacto con la piel, lavar bien el área con agua de inmediato.

Si la solución para infusión o el concentrado de oxaliplatino entraran en contacto con membranas mucosas, lavar bien el área con agua de inmediato.

### Eliminación

Los restos del producto medicinal así como todos los materiales que se hayan utilizado para la reconstitución, la dilución y la administración deben destruirse de acuerdo con los

procedimientos estándares del hospital correspondientes a agentes citotóxicos y conforme a los requisitos locales relacionados con la eliminación de residuos peligrosos.

### Incompatibilidades

Este producto medicinal no debe mezclarse con otros productos medicinales excepto aquellos mencionados en la sección "Precauciones especiales para la eliminación y otros tipos de manipulación".

- NO mezclar con soluciones o productos medicinales alcalinos, en particular, 5-fluorouracilo, trometamol y productos con ácido folínico que contengan trometamol como excipiente y sales de trometamol de otros productos medicinales. Las soluciones o productos medicinales alcalinos afectarán de manera adversa la estabilidad del oxaliplatino (ver "Precauciones especiales para la eliminación y otros tipos de manipulación").
- NO diluir el oxaliplatino con solución salina ni otras soluciones que contengan iones de cloruro (incluidos cloruros de calcio, potasio o sodio).
- NO mezclar con otros productos medicinales en la misma bolsa de infusión o línea de infusión (ver "Precauciones especiales para la eliminación y otros tipos de manipulación" para obtener las instrucciones sobre la administración simultánea con ácido folínico).
- NO utilizar equipo de inyección que contenga aluminio.

### CONTRAINDICACIONES

El oxaliplatino está contraindicado en pacientes que:

- Tienen antecedentes conocidos de hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Están en período de lactancia.
- Presentan mielosupresión antes de la administración inicial, según lo demuestra un recuento basal de neutrófilos  $< 2 \times 10^9/l$  y/o de plaquetas  $< 100 \times 10^9/l$ .
- Tienen neuropatía sensorial periférica con deterioro funcional antes de la administración inicial.
- Sufren de insuficiencia renal grave (depuración de creatinina  $< 30$  ml/min) (ver "Propiedades farmacocinéticas").

### ADVERTENCIAS

El oxaliplatino debe utilizarse únicamente en departamentos de oncología especializados y debe administrarse bajo la supervisión de un oncólogo con experiencia.

#### Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada deben ser monitoreados atentamente para verificar que no se presenten reacciones adversas, y se debe ajustar la dosis de dichos pacientes de acuerdo con la toxicidad (ver "Propiedades farmacocinéticas").

#### Reacciones de hipersensibilidad

Se debe vigilar especialmente a los pacientes con antecedentes de manifestaciones alérgicas a otros productos que contengan platino. En caso de manifestaciones anafilácticas, se debe interrumpir la infusión de inmediato y se debe comenzar un tratamiento sintomático

adecuado. Está contraindicada la reanudación de la administración de oxaliplatino en dichos pacientes. Se han informado reacciones cruzadas, a veces mortales, con todos los compuestos de platino.

En caso de extravasación de oxaliplatino, debe detenerse de inmediato la infusión y se debe iniciar el tratamiento sintomático local habitual.

#### Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)

Se han informado casos de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR, también conocido como SEPR, síndrome de encefalopatía posterior reversible) en pacientes que recibieron oxaliplatino en combinación con quimioterapia. La SLPR es una afección neurológica de rápida evolución, reversible y rara, que puede incluir crisis convulsivas, hipertensión, dolor de cabeza, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas (ver "Reacciones adversas").

El diagnóstico de SLPR se basa en la confirmación mediante estudios de diagnóstico por imágenes del cerebro, preferentemente RM (resonancias magnéticas).

#### Síntomas neurológicos

Se debe monitorear atentamente la toxicidad neurológica del oxaliplatino, especialmente si se coadministra con otros medicamentos con toxicidad neurológica específica. Se debe realizar un examen neurológico antes y después de cada administración.

En el caso de los pacientes que desarrollan disestesias laringofaríngea aguda (ver "Reacciones adversas") durante una infusión de 2 horas o en el término de varias horas después de esta, la infusión de oxaliplatino subsiguiente debe administrarse durante 6 horas.

#### Neuropatía periférica

Si se presentan síntomas neurológicos (parestias, disestesias), debe ajustarse la siguiente dosis recomendada de oxaliplatino en función de la duración y la severidad de los síntomas existentes:

- Si los síntomas duran más de 7 días y son molestos, debe reducirse la dosis de oxaliplatino subsiguiente de 85 a 65 mg/m<sup>2</sup> (tratamiento del cáncer colorrectal metastásico) o a 75 mg/m<sup>2</sup> (tratamiento adyuvante), respectivamente.
- Si persiste la parestesia sin deterioro funcional hasta el próximo ciclo, debe reducirse la dosis de oxaliplatino subsiguiente de 85 a 65 mg/m<sup>2</sup> (tratamiento del cáncer colorrectal metastásico) o a 75 mg/m<sup>2</sup> (tratamiento adyuvante), respectivamente.
- Si persiste la parestesia con deterioro funcional hasta el próximo ciclo, debe suspenderse el tratamiento con oxaliplatino.
- Si los síntomas mejoran después de la suspensión del tratamiento con oxaliplatino, puede considerarse la reanudación de la terapia.

Se debe informar a los pacientes acerca de la posibilidad de que presenten síntomas de neuropatía sensorial periférica persistentes después del final del tratamiento. Puede presentarse parestesia moderada localizada o parestesia con interferencia en la actividad funcional persistentes durante un período de hasta 3 años después del cese del tratamiento en adyuvancia.

### Náuseas, vómitos, diarrea, deshidratación y cambios hematológicos

La toxicidad gastrointestinal del oxaliplatino, que se manifiesta con síntomas como náuseas y vómitos, justifica el uso profiláctico y/o terapéutico de antieméticos (ver "Reacciones adversas").

La diarrea/vómitos severos pueden causar deshidratación, íleo paralítico, obstrucción intestinal, hipopotasemia, acidosis metabólica e insuficiencia renal, particularmente al combinar oxaliplatino con 5-fluorouracilo (5-FU).

Se reportaron casos de isquemia intestinal, incluyendo casos con desenlace fatal, con el tratamiento con oxaliplatino. En caso de isquemia intestinal, el tratamiento debe ser discontinuado y se deben iniciar las medidas adecuadas.

Si se presenta toxicidad hematológica (neutrófilos  $< 1,5 \times 10^9/l$  o plaquetas  $< 50 \times 10^9/l$ ), debe posponerse la administración del próximo ciclo de la terapia hasta que los valores hematológicos regresen a valores aceptables. Debe realizarse un hemograma completo con recuento leucocitario diferencial antes del comienzo de la terapia con oxaliplatino y antes de cada ciclo subsiguiente.

Los efectos mielosupresores pueden sumarse a los de la quimioterapia concomitante. Los pacientes con mielosupresión grave y persistente tienen un riesgo alto de complicaciones infecciosas. Se han notificado casos de sepsis, sepsis neutropénica y shock séptico en pacientes tratados con oxaliplatino que incluye desenlace fatal (ver Reacciones adversas). Si apareciera cualquiera de estos acontecimientos, el tratamiento con oxaliplatino debe interrumpirse.

Se debe informar adecuadamente a los pacientes acerca del riesgo de diarrea/vómitos, mucositis/estomatitis y neutropenia después de la administración de oxaliplatino y 5-fluorouracilo (5-FU), a fin de que se comuniquen de inmediato con su médico para recibir el tratamiento apropiado.

Si se presentan mucositis/estomatitis con o sin neutropenia, debe demorarse el siguiente tratamiento hasta que la mucositis/estomatitis mejoren y lleguen al grado 1 o menos y/o hasta que el recuento de neutrófilos sea  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ .

Para el oxaliplatino combinado con 5-fluorouracilo (5-FU) (con o sin ácido folínico), las dosis de 5-fluorouracilo generalmente recomendadas deben ajustarse en función de su toxicidad.

Si se presenta diarrea de grado 4, neutropenia de grado 3-4 (neutrófilos  $< 1 \times 10^9/l$ ), neutropenia febril (fiebre de origen desconocido sin infección clínica o microbiológicamente documentada, con recuento absoluto de neutrófilos  $< 1.0 \times 10^6/l$ , una única temperatura  $> 38.3^\circ C$  o una temperatura sostenida  $> 38^\circ C$  por más de una hora), o trombocitopenia de grado 3-4 (plaquetas  $< 50 \times 10^9/l$ ), debe reducirse la dosis de oxaliplatino de  $85 \text{ mg/m}^2$  a  $65 \text{ mg/m}^2$  (tratamiento del cáncer metastásico) o a  $75 \text{ mg/m}^2$  (tratamiento adyuvante) respectivamente, además de cualquier reducción de la dosis de 5-fluorouracilo (5-FU) requerida.

### Síntomas pulmonares

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Emilia Mauricio  
Cto. de San Martín, 15101  
Apoderado

IF-2018-19258935-APN-DERM#ANMAT

En los casos de síntomas respiratorios no justificados, como tos no productiva, disnea, crepitaciones o infiltrados pulmonares radiológicos, debe interrumpirse la administración de oxaliplatino hasta que pruebas pulmonares adicionales hayan descartado la presencia de enfermedad pulmonar intersticial (ver "Reacciones adversas").

#### Trastornos de la sangre

El Síndrome Urémico Hematológico (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.

Se reportaron casos de Coagulación Intravascular Diseminada (CID), con desenlaces fatales, en asociación con el tratamiento con oxaliplatino. Si ocurre la Coagulación Intravascular Diseminada, se debe discontinuar el tratamiento con oxaliplatino, y se debe administrar el tratamiento apropiado. Se debe tener precaución en pacientes con desordenes relacionados a la CID como infecciones, sepsis, etc.

#### Prolongación QT

La prolongación del intervalo QT puede conducir a un mayor riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo *Torsades de Pointes*, que puede ser fatal. El intervalo QT debe ser monitoreado de cerca 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 están tomando medicamentos que prolongan el intervalo QT y aquellos con alteraciones electrolíticas como hipocalcemia, hipocalcemia o hipomagnesemia. En caso de prolongación del intervalo QT, debe suspenderse el tratamiento con oxaliplatino.

#### Rabdomiólisis

Se ha descrito Rabdomiólisis en pacientes tratados con oxaliplatino, incluyendo resultados fatales. En caso de dolor muscular e hinchazón, en combinación con debilidad, fiebre u orina oscura, debe suspenderse el tratamiento con oxaliplatino. Si se confirma rabdomiólisis, deben tomarse las medidas apropiadas. Se recomienda precaución si se administran medicamentos asociados con rabdomiólisis concomitantemente con oxaliplatino.

#### Úlcera gastrointestinal / hemorragia gastrointestinal y perforación

El tratamiento con oxaliplatino puede causar úlcera gastrointestinal y posibles complicaciones, como hemorragia gastrointestinal y perforación, que pueden ser fatales. En caso de úlcera gastrointestinal, se debe suspender el tratamiento con oxaliplatino y tomar las medidas apropiadas.

#### Síntomas hepáticos

En el caso de parámetros hepáticos patológicos o hipertensión portal, que aparentemente no se debe a metástasis hepáticas, debe considerarse la presencia de trastornos vasculares hepáticos inducidos por el producto medicinal, lo cual podría suceder en casos muy raros.



### Fertilidad

En estudios preclínicos, se han observado efectos genotóxicos con oxaliplatino. En consecuencia, los pacientes de sexo masculino no deben procrear durante el tratamiento con oxaliplatino ni durante los 6 meses posteriores al tratamiento. Asimismo, los pacientes de sexo masculino deben buscar asesoramiento sobre la conservación del esperma antes del tratamiento, debido a que el oxaliplatino puede tener un efecto de esterilidad que podría ser irreversible.

Deben utilizarse métodos anticonceptivos efectivos durante todo el tratamiento y después del tratamiento (ver "Embarazo, lactancia y fertilidad").

## **PRECAUCIONES**

### **Interacciones**

En los pacientes que han recibido una dosis única de 85 mg/m<sup>2</sup> de oxaliplatino, inmediatamente antes de la administración de 5-fluorouracilo (5-FU), no se ha observado ningún cambio en los niveles plasmáticos del 5-fluorouracilo (5-FU).

*In vitro*, no se ha observado ningún desplazamiento significativo de la unión del oxaliplatino a proteínas plasmáticas con los siguientes fármacos: eritromicina, salicilatos, granisetron, paclitaxel y valproato de sodio.

Se recomienda precaución cuando el oxaliplatino se administra en conjunto con otros medicamentos conocidos por causar una prolongación del intervalo QT. En caso de combinación con estos medicamentos, se debe monitorear de cerca el intervalo QT. Se recomienda precaución cuando el tratamiento con oxaliplatino es administrado concomitantemente con otros medicamentos asociados a rabdomiólisis.

### **Embarazo, Lactancia y Fertilidad**

#### *Embarazo*

Hasta la fecha, no hay información disponible sobre la seguridad del uso de oxaliplatino en mujeres embarazadas.

En estudios experimentales en animales, se ha observado toxicidad en la reproducción (ver Datos de seguridad preclínica). Por lo tanto, no se recomienda el uso de oxaliplatino durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no estén usando métodos anticonceptivos efectivos.

Debe considerarse el tratamiento con oxaliplatino durante el embarazo únicamente después de que la paciente haya sido debidamente informada acerca del riesgo para el feto y después de obtener el consentimiento de la paciente.

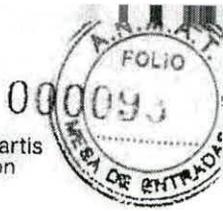
#### *Fertilidad*

Deben utilizarse métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con oxaliplatino y, luego del tratamiento, durante un período de 4 meses en el caso de las mujeres y de 6 meses en el caso de los hombres.

El oxaliplatino puede afectar la fecundidad (ver "Contraindicaciones").

Novartis Argentina S.A.  
Firm. País Argentino  
Gobierno Argentino  
Buenos Aires

IF-2018-19258935-APN-DERM#ANMAT


**Lactancia**

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

**Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria. Sin embargo, el tratamiento con oxaliplatino y el resultante aumento del riesgo de mareos, náuseas y vómitos, y otros síntomas neurológicos que afectan la marcha y el equilibrio pueden conllevar a una influencia leve o moderada en la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria.

Las anomalías en la visión, en particular la pérdida transitoria de la visión (reversible después de la interrupción de la terapia), pueden afectar la capacidad del paciente para conducir vehículos y utilizar maquinaria. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes acerca del posible efecto de estos eventos en la capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinaria.

**REACCIONES ADVERSAS**
**Resumen del perfil de seguridad**

Los efectos adversos más frecuentes del oxaliplatino en combinación con 5-fluorouracilo y ácido folínico (5-FU y AF) fueron de naturaleza gastrointestinal (diarrea, náuseas, vómitos y mucositis), hematológica (neutropenia, trombocitopenia) y neurológica (neuropatía periférica sensorial aguda y por dosis acumuladas).

En general, estos efectos secundarios fueron más frecuentes y severos cuando se administró 5-FU/AF en combinación con oxaliplatino en comparación con 5-FU/AF solos.

**Tabla de reacciones adversas**

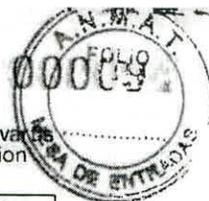
Los datos sobre la frecuencia de los efectos secundarios informados en la tabla que aparece a continuación provienen de ensayos clínicos sobre el tratamiento de metástasis y el tratamiento adyuvante y de la experiencia post-comercialización.

Las frecuencias que aparecen en esta tabla se definen usando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raros ( $< 1/10.000$ ), desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Se proporcionan más detalles a continuación de esta tabla.

Tabla 2: Reacciones adversas según clasificación MedDRA órgano-sistema

Clasificación según MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Frecuencia desconocida
Infecciones e infestaciones*	- Infecciones	- Rinitis - Infecciones del tracto superior de las vías respiratorias - Sepsis - Sepsis neutropénica*	- Sepsis*	----	----



Clasificación según MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Frecuencia desconocida
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático*	- Anemia - Neutropenia - Trombocitopenia - Leucopenia - Linfopenia	- Neutropenia febril	----	- Trombocitopenia inmunoalérgica - Anemia hemolítica	- Pancitopenia autoinmune
Trastornos del sistema inmunitario*	- Alergia - Reacciones alérgicas**	----	----	----	----
Trastornos nutricionales y del metabolismo	- Anorexia - Hiperglucemia - Hipopotasemia - Hipernatremia	- Deshidratación - Hipocalcemia	- Acidosis metabólica	----	----
Trastornos psiquiátricos	----	- Depresión - Insomnio	- Nerviosismo	----	----
Trastornos del sistema nervioso*	- Neuropatía sensorial periférica - Alteración sensorial - Trastornos del gusto - Cefalea	- Mareos - Neuritis motora - Meningitis	----	- Disartria - Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR, también conocido como SEPR)	----
Trastornos oculares	----	- Conjuntivitis - Alteración de la visión	----	- Reducción transitoria de la agudeza visual - Alteraciones del campo visual - Neuritis óptica - Pérdida transitoria de la visión (reversible después de la interrupción de la terapia)	----
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 mortal) - Fibrosis pulmonar**	----
Trastornos gastrointestinales*	- Náuseas - diarrea - Vómitos - Estomatitis / mucositis,	- Dispepsia - Reflujo gastroesofágico - Hemorragia gastrointestinal	- Íleo - Obstrucción intestinal	- Colitis, incluida diarrea por Clostridium difficile - Pancreatitis	----

Clasificación según MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Frecuencia desconocida
	- Dolor abdominal - Estreñimiento	- Hemorragia rectal			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	- Trastornos de la piel - Alopecia	- Exfoliación de la piel (síndrome de manos y pies) - Erupción eritematosa - Erupción - Aumento de la sudoración (hiperhidrosis) - Alteraciones de las uñas	----	----	- Vasculitis por hipersensibilidad
Trastornos del sistema musculoesquelético, del tejido conectivo	- Dolor de espalda	- Artralgia - Dolor óseo	----	----	----
Trastornos renales y urinarios	----	- Hematuria - Disuria - Frecuencia de micción anormal	----	----	----
Trastornos generales y del lugar de administración*	- Fiebre*** - Cansancio - Astenia - Dolor - Reacciones en el lugar de la inyección****	----	----	----	----
Investigaciones	- Aumento de los niveles de enzimas hepáticas (SGPT/ALAT, SGOT/ASAT) - Aumento de la fosfatasa alcalina - Aumento de bilirrubina - Aumento de lactato deshidrogenasa (LDH) - Aumento de peso (entorno adyuvante)	- Aumento de la creatinina - Pérdida de peso (entorno metastásico)	----	----	----

\* Ver la información detallada en la sección a continuación.

\*\* Ver "Advertencias".

+ Sepsis neutropénica frecuente que incluye desenlace fatal.

Novartis Argentina S.A.  
Farmacia Indurcio  
Gente de Regulaciones  
Córdoba, Argentina  
Aprobado

IF-2018-19258935-APN-DERM#ANMAT

++ Reacciones alérgicas muy comunes, que ocurren principalmente durante la infusión, a veces mortales. Las reacciones alérgicas comunes incluyen erupción cutánea, particularmente urticaria, conjuntivitis y rinitis.

Reacciones anafilácticas o anafilactoides comunes, incluidos broncoespasmo, angioedema, hipotensión, sensación de dolor torácico y shock anafiláctico. Se han reportado también casos de hipersensibilidad retardada al oxaliplatino horas o incluso días después de la infusión.

+++ Muy comúnmente fiebre, escalofríos (temblor), ya sea por infección (con o sin neutropenia febril) o posiblemente por un mecanismo inmunitario.

++++ Se han informado reacciones en el lugar de la inyección, incluidos dolor local, enrojecimiento, hinchazón y trombosis. La extravasación puede provocar dolor local e inflamación, que pueden ser severos y llevar a complicaciones, incluida necrosis, especialmente cuando se infunde el oxaliplatino a través de una vena periférica (ver "Advertencias").

### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

#### Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Tabla 3: Incidencia por paciente (%) y por grado

Oxaliplatino y 5 FU/AF, 85 mg/m <sup>2</sup> cada 2 semanas	Tratamiento de metástasis			Terapia adyuvante		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 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

Raros (>1/10.000 a <1/1.000)

Coagulación intravascular diseminada (CID), incluyendo desenlaces fatales.

Experiencia post-comercialización con frecuencia desconocida: Síndrome urémico hemolítico. Pancitopenia autoinmune.

#### Infecciones e infestaciones

Tabla 4: Incidencia por paciente (%)

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

Experiencia post-comercialización con frecuencia no conocida: Shock séptico que incluye desenlace fatal.

#### Trastornos gastrointestinales

Tabla 5: Incidencia por paciente (%) y por grado

Oxaliplatino/5 FU/AF, 85 mg/m <sup>2</sup> cada 2 semanas	Tratamiento de metástasis			Terapia adyuvante		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 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 la profilaxis y/o tratamiento con agentes antieméticos potentes.

La diarrea/vómitos severos pueden causar deshidratación, íleo paralítico, obstrucción intestinal, hipopotasemia, acidosis metabólica e insuficiencia renal, particularmente al combinar oxaliplatino con 5-fluorouracilo (5-FU) (ver "Advertencias").

Experiencia post-comercialización de frecuencia no conocida: Isquemia intestinal, incluyendo desenlaces fatales. Úlcera gastrointestinal y perforación, que puede ser fatal.

#### *Trastornos del sistema nervioso*

El oxaliplatino presenta toxicidad neurológica limitante de la dosis. Comprende una neuropatía sensorial periférica caracterizada por disestesias y/o parestesias de las extremidades con o sin calambres, a menudo exacerbadas por el frío. Estos síntomas se presentan en hasta el 95% de los pacientes tratados. La duración de estos síntomas, que generalmente remiten entre los ciclos de tratamiento, aumenta con la cantidad de ciclos de tratamiento.

La aparición de dolor y/o deterioros funcionales son indicaciones para realizar ajustes de la dosis o, incluso, interrumpir el tratamiento, según la duración de estos síntomas (ver "Advertencias").

Este deterioro funcional incluye dificultades para realizar movimientos delicados y son una posible consecuencia de alteraciones sensoriales. El riesgo de aparición de síntomas persistentes para una dosis acumulada de 850 mg/m<sup>2</sup> (10 ciclos) es de, aproximadamente, el 10% y del 20% para una dosis acumulada de 1020 mg/m<sup>2</sup> (12 ciclos).

En la mayoría de los casos, los signos y síntomas neurológicos mejoraron o desaparecieron por completo cuando se interrumpió el tratamiento. En el entorno adyuvante de cáncer de colon, 6 meses después del cese del tratamiento, el 87% de los pacientes no presentaron síntomas o presentaron síntomas leves. Después de un seguimiento de hasta 3 años, alrededor del 3% de los pacientes presentaron parestesia localizada persistente de intensidad moderada (2,3%) o parestesia con deterioro funcional (0,5%).

Se han informado manifestaciones neurosensoriales agudas (ver "Datos de seguridad preclínica") que aparecieron en el término de horas de la administración y, a menudo, estuvieron relacionadas con la exposición al frío. Pueden presentarse como parestesia, disestesia e hipoestesia transitorias o como un síndrome agudo de disestesia faringolaríngea. Este síndrome agudo de disestesia faringolaríngea con una incidencia de entre el 1% y el 2% está caracterizado por sensaciones subjetivas de disfagia o disnea/sensación de sofoco, sin evidencia objetiva de distrés respiratorio (ni cianosis o hipoxia) o de laringoespasmos o broncoespasmos (sin estridor ni sibilancias). Si bien se han administrado antihistamínicos y broncodilatadores en dichos casos, los síntomas fueron rápidamente reversibles, incluso cuando no se administró tratamiento. La prolongación de la infusión ayuda a reducir la incidencia de estos efectos secundarios (ver "Advertencias"). Además, en ocasiones, se observaron los siguientes síntomas: espasmos de la mandíbula, espasmos musculares, contracciones musculares involuntarias, tics, sacudidas musculares, mioclonía, alteración de la coordinación, marcha anormal, ataxia, trastornos del equilibrio, opresión o sensación de presión, molestias, dolor en la garganta o en el pecho.

Adicionalmente, pueden presentarse disfunciones del nervio craneal asociadas con los eventos mencionados anteriormente, o también pueden presentarse como un evento aislado como ptosis, diplopía, afonía, disfonía, ronquera, a veces descrita como parálisis de las cuerdas vocales, sensación anormal en la lengua o disartria, a veces descrita como afasia, neurragia del

trigémimo, dolor facial, dolor ocular, disminución de la agudeza visual, trastornos del campo visual.

Durante el tratamiento con oxaliplatino también se informaron otros síntomas neurológicos como disartria, pérdida de los reflejos tendinosos profundos y signo de Lhermitte.

Se han informado casos aislados de neuritis óptica.

Experiencia después de la comercialización con frecuencia desconocida: Convulsiones.

*Trastornos cardíacos*

Experiencia post-comercialización de frecuencia no conocida: Prolongación del intervalo QT, que puede llevar a arritmias ventriculares incluyendo *torsades de pointes*, que pueden ser fatales.

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*

Experiencia post-comercialización de frecuencia no conocida: Laringoespasmo.

*Trastornos hepatobiliares*

Muy raros (1/10000): Síndrome de obstrucción sinusoidal hepática, también conocida como enfermedad veno-oclusiva del hígado, o manifestaciones patológicas relacionadas con ese desorden del hígado, incluyendo la peliosis hepática, hiperplasia regenerativa nodular, fibrosis perisinusoidal. Las manifestaciones clínicas pueden ser la hipertensión portal y/o aumento de las transaminasas.

*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo*

Rabdomiólisis, incluyendo desenlaces fatales.

*Desórdenes renales y urinarios*

Muy raros (1/10000): Necrosis tubular aguda, nefritis intersticial aguda y falla renal aguda.

*Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo*

Vasculitis alérgica.

*Trastornos del sistema inmunológico*

Tabla 6: Incidencia por paciente (%) y por grado

Oxaliplatino y 5 FU/AF, 85 mg/m <sup>2</sup> cada 2 semanas	Tratamiento de metástasis			Terapia adyuvante		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
Reacciones alérgicas/alergia	9,1	1	< 1	10,3	2,3	0,6

**SOBREDOSIFICACION**

No se conoce ningún antídoto para el oxaliplatino. En casos de sobredosis, puede esperarse la exacerbación de los efectos adversos. Se debe iniciar el monitoreo de los parámetros hematológicos y se debe administrar tratamiento sintomático.

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

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

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

### PRESENTACIONES

Envases conteniendo 1, 2, 3, 5, 10 y 50 viales, siendo los dos últimos para uso exclusivo hospitalario.

### CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar el vial en su envase original para protegerlo de la luz, a temperatura menor a los 25°C. No congelar.

#### Estabilidad en uso después de la dilución

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse de inmediato.

Si no se utiliza de inmediato, los tiempos y las condiciones de almacenamiento antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deben superar las 24 horas a una temperatura de entre 2 y 8 °C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asepticas controladas y validadas.

Se ha demostrado estabilidad fisico-química en uso por 28 días a una temperatura de entre 2 y 8 °C con protección de la luz cuando se diluyó a las concentraciones de 0,2 mg/ml y 2,0 mg/ml con glucosa al 5%, así como por 28 días a 20-25 °C con o sin protección de la luz cuando se diluyó a la concentración de 2,0 mg/ml con glucosa al 5%.

### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N° 47.052.

Elaborado en:

**Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg.KG**

Mondseestrasse 11

AT 4866 Unterach am Attersee, Austria

Importado por:

**Novartis Argentina S.A.**

Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

[www.novartis.com.ar](http://www.novartis.com.ar)

Última revisión: febrero de 2018 (CDS v05 07/2016). Aprobado por Disposición N°

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Paola Mauricio  
Gte. de Asesoría Regulatoria  
Codirector Técnico N. 15101

IF-2018-19258935-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-19258935-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Jueves 26 de Abril de 2018

**Referencia:** prospectos 3416-18-4 Certif 47.052

---

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.04.26 09:28:59 -03'00'

Ana Alicia Alvarez  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.04.26 09:29:00 -03'00'

**PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE****Uxalun® 50****Uxalun® 100****Uxalun® 200****Oxaliplatino****50 mg/10 ml – 100 mg/20 ml – 200 mg/40 ml**

Solución Inyectable

Industria Austríaca

Venta bajo receta archivada

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.**

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

**Contenido del prospecto:**

1. Qué es Uxalun y para qué se utiliza
2. Antes de usar Uxalun
3. Uso apropiado de Uxalun
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Uxalun
6. Información adicional

**1. QUÉ ES UXALUN Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

El principio activo de Uxalun es oxaliplatino. Uxalun 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 colorrectal metastásico). Uxalun se emplea en combinación con otros medicamentos anticancerosos como 5-fluorouracilo (5-FU) y ácido folínico (AF). Uxalun es un medicamento antineoplásico o anticancerígeno que contiene platino.

**2. ANTES DE USAR UXALUN****No tome Uxalun si**

- Es alérgico (hipersensible) al principio activo o a cualquiera de los otros componentes de Uxalun.
- Está en período 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.

**Tenga especial cuidado con Uxalun si**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de comenzar a usar Uxalun:

- Si alguna vez ha sufrido una reacción alérgica a medicamentos que contienen platino tales como carboplatino, cisplatino. Puede tener lugar reacciones alérgicas durante cualquier perfusión de oxaliplatino.
- Si tiene problemas leves o moderados de riñón.
- Si tiene cualquier problema de hígado o análisis anormales de la función del hígado durante su tratamiento.
- Si tiene o ha tenido trastornos cardíacos como una señal eléctrica anormal, denominada prolongación del intervalo QT, un latido cardíaco irregular o antecedentes familiares de problemas cardíacos.

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

- 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, 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. Su médico puede necesitar reducir la dosis de Uxalun o posponer su tratamiento con Uxalun.
- Si tiene síntomas respiratorios inexplicables como tos, o dificultad para respirar. Su médico puede necesitar interrumpir su tratamiento con Uxalun.
- Si desarrolla cansancio extremo, falta de aliento, o problemas de riñón que hacen que usted orine poca cantidad o no orine (síntomas de una insuficiencia renal aguda).
- Si tiene fiebre (temperatura mayor o igual a 38°C), o escalofríos, contacte con su médico inmediatamente ya que pueden ser signos de infección. Puede tener riesgo de sufrir una infección en la sangre.
- Si inesperadamente experimenta una hemorragia o un moretón (coagulación intravascular diseminada), ya que pueden ser signos de coágulos sanguíneos a lo largo de los pequeños vasos sanguíneos de su cuerpo.
- Si está mareado (pérdida de conciencia) o tiene un latido irregular, ya que puede ser un signo de un trastorno cardíaco grave.
- Si desarrolla dolor muscular e hinchazón, junto con debilidad, fiebre y orina roja-marrón. Estos podrían ser signos de daño muscular (rabdomiólisis) y podrían llevar a problemas en el riñón u otras complicaciones.

- Si tiene dolor abdominal, náuseas, vómitos con sangre o deposiciones oscuras que pueden ser signos de una úlcera intestinal (úlcera gastrointestinal con potencial hemorragia o perforación).
- Si tiene dolor abdominal (a la altura del ombligo), diarrea con sangre, náuseas y/o vómitos que pueden ser causados por una disminución del flujo de sangre a las paredes de su intestino (isquemia intestinal).

**Uso de Uxalun con otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta y los remedios de herbolarios.

**Embarazo, lactancia y fertilidad***Embarazo*

No es recomendable quedar embarazada durante el tratamiento con Uxalun 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 planea quedar embarazada 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 debe amamantar.

*Fertilidad*

Oxaliplatino puede afectar la fertilidad de manera 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 o farmacéutico 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 pueden afectar a la marcha y el equilibrio. Si esto ocurriera, usted no debe conducir o manejar maquinaria. Si tiene problemas de visión mientras toma Uxalun, no conduzca, ni maneje máquinas pesadas o participe en actividades peligrosas.

**3. USO APROPIADO DE UXALUN**

Uxalun sólo se administra a adultos.

Para un solo uso.

**Dosis**

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Regia Muzio  
Gto. de Análisis y Recetas  
Codirector Técnico - M.N. 13101

La dosis de Uxalun 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/m<sup>2</sup> de superficie corporal. La dosis que reciba también dependerá de los análisis de sangre y de si usted ha experimentado previamente efectos adversos con Uxalun.

**Método y vía de administración**

- Uxalun le será prescrito por un especialista en el tratamiento del cáncer.
- Usted será tratado por un profesional sanitario, que habrá preparado la dosis adecuada de Uxalun.
- Uxalun se administra por inyección lenta en una vena (perfusión intravenosa) durante un período de tiempo de 2 a 6 horas. Le administrarán Uxalun al mismo tiempo que ácido folínico y antes de la perfusión de 5-fluorouracilo.

**Frecuencia de administración**

Normalmente 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 usa más Uxalun del que debiera**

Su medicamento 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 usted tiene alguna pregunta acerca de su tratamiento, pregunte a su médico, enfermero o farmacéutico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación o ingestión accidental, 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, Uxalun puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

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.

**Contacte a su médico inmediatamente** si 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).

- Moretones anómalos, 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 no productiva, 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 posterior reversible, un trastorno neurológico raro).
- 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 Uxalun son:**

**Muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes)**

- Uxalun 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 nevera o sostener una bebida fría. También puede tener dificultad 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 repentino por los brazos o el tronco.

- Uxalun puede causar algunas veces una sensación desagradable en la garganta, en particular cuando se traga, y puede tener sensación de falta de aire. Esta sensación, si ocurre, generalmente 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.

- Uxalun puede producir diarrea, náuseas leves (sensación de mareo) y vómitos (encontrarse mal); sin embargo su médico, generalmente, lo tratará para prevenir este malestar antes de iniciar el tratamiento, y deberá ser continuado después del mismo.

- Uxalun causa una reducción transitoria en el número de células de la sangre. La disminución de glóbulos rojos puede causar anemia, 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 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 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 anómalo incluyendo sangrado de nariz.
- Tos, dificultad para respirar.
- Reacciones alérgicas, erupción cutánea que puede ser rojiza y con picazón, caída moderada del pelo (alopecia).
- Alteraciones en los análisis de sangre que muestran cambios en la función del hígado.

**Frecuentes (afectan hasta 1 de cada 10 pacientes)**

- 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.
- 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 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.

**Poco frecuentes (afectan hasta 1 de cada 100 pacientes)**

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

**Raros (afectan hasta 1 de cada 1000 pacientes)**

- 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 (afectan hasta 1 de cada 10000 pacientes)**

- 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)
- Infección grave de la sangre y disminución de la presión sanguínea (shock séptico) que puede ser fatal.
- Reacción autoinmune que ocasiona la reducción de todas las células sanguíneas (pancitopenia autoinmune)
- 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 cardíaco anormal (prolongación QT) que se puede ver en un electrocardiograma (ECG), que puede ser mortal.
- 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 deposiciones oscuras (síntomas de úlcera gastrointestinal con potencial hemorragia o perforación), que puede ser mortal.
- Disminución del flujo de la sangre al intestino (isquemia intestinal), que puede ser mortal.

Informe a su médico si nota alguno de los efectos adversos mencionados, si considera que empeoraron o nota algún efecto no mencionado en este prospecto.

## **5. CONSERVACIÓN DE UXALUN**

Conservar el vial en su envase original para protegerlo de la luz, a temperatura menor a los 25°C. No congelar.

### **Estabilidad en uso después de la dilución**

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse de inmediato.

Si no se utiliza de inmediato, los tiempos y las condiciones de almacenamiento antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deben superar las 24 horas a una temperatura de entre 2 y 8°C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

Se ha demostrado estabilidad en uso química y física por 28 días a una temperatura de entre 2 y 8°C con protección de la luz cuando se diluyó a las concentraciones de 0,2 mg/ml y 2,0 mg/ml con glucosa al 5%, así como por 28 días a 20-25°C con o sin protección de la luz cuando se diluyó a la concentración de 2,0 mg/ml con glucosa al 5%.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita.

#### Instrucciones de manipulación

La manipulación de este agente citotóxico por parte de personal de atención de la salud requiere que se tomen todas las precauciones posibles para garantizar la protección de quien lo manipula y de su entorno.

La preparación de soluciones inyectables de agentes citotóxicos debe ser realizada por personal especializado capacitado, que tenga conocimiento de los medicamentos utilizados, en condiciones que garanticen la integridad del producto, la protección del medioambiente y, en particular, la protección del personal que manipula los medicamentos, de acuerdo con la política del hospital. Se requiere un área de preparación reservada para este fin. Está prohibido fumar, comer o beber en esta área.

Se debe proporcionar al personal los materiales apropiados para la manipulación, en particular, batas con mangas largas, mascarillas de protección, gorras, gafas de protección, guantes descartables estériles, cubiertas de protección para el área de trabajo y bolsas de recolección de residuos.

Los excrementos y los vómitos deben manipularse con cuidado.

Se debe advertir a las mujeres embarazadas que eviten manipular agentes citotóxicos.

Cualquier recipiente roto debe tratarse con las mismas precauciones que los residuos contaminados y debe considerarse como tal. Los residuos contaminados deben incinerarse en recipientes rígidos correctamente etiquetados. Ver sección "Eliminación" que aparece a continuación.

Si la solución para infusión o el concentrado de oxaliplatino entraran en contacto con la piel, lavar bien el área con agua de inmediato.

Si la solución para infusión o el concentrado de oxaliplatino entraran en contacto con membranas mucosas, lavar bien el área con agua de inmediato.

#### **6. INFORMACIÓN ADICIONAL**

##### **Fórmula**

Cada ml de solución concentrada de Uxalun 50 mg/10 ml, Uxalun 100 mg/20 ml y Uxalun 200 mg/40 ml contiene:

Oxaliplatino..... 5,0 mg

Excipientes: Agua para inyectables c.s.p. 1 ml

*"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"*

##### **Presentaciones**

Envases conteniendo 1, 2, 3, 5, 10 y 50 viales, siendo los dos últimos para uso exclusivo hospitalario.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

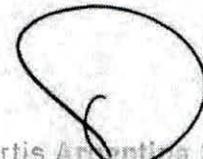
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 47.052

Elaborado en:  
**Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg.KG**  
Mondseestrasse 11  
AT 4866 Unterach am Attersee, Austria

Importado por:  
**Novartis Argentina S.A.**  
Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.  
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111  
[www.novartis.com.ar](http://www.novartis.com.ar)

Última revisión: febrero de 2018 (CDS v05 07/2016). Aprobado por Disposición N°



Novartis Argentina S.A.  
Farm. Paola Mauricio  
Cto. de Avances Populares  
Conector Surco - M.H.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-19258992-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Jueves 26 de Abril de 2018

**Referencia:** inf pacientes 3416-18-4 Certif 47.052

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.04.26 09:29:14 -03'00'

Ana Alicia Alvarez  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.04.26 09:29:15 -03'00'