



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

DISPOSICIÓN Nº **7442**

BUENOS AIRES, **26 NOV 2010**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-003527-09-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

**CONSIDERANDO:**

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

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

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

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

*[Firma manuscrita]*



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

DISPOSICIÓN N° **7 4 4 2**

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

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

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

5.  
Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

87  
Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

**DISPOSICIÓN Nº 7442**

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

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

Por ello;

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

**DISPONE:**

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

5.



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

DISPOSICIÓN Nº **7442**

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

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

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

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

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

5



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

DISPOSICIÓN N°

**7 4 4 2**

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

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-003527-09-7

DISPOSICIÓN N°: **7 4 4 2**

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





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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **7 4 4 2**

Nombre comercial: OXALIPLATINO ASOFARMA

Nombre/s genérico/s: OXALIPLATINO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: Elaboración hasta el granel, fraccionamiento de la solución estéril y liofilizado: Quality Pharma SA: VILLEGAS 1320/1510 San Justo -Pcia. de Buenos Aires-.

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

Forma farmacéutica: INYECTABLE LIOFILIZADO.

Nombre Comercial: OXALIPLATINO ASOFARMA

Clasificación ATC: L01XA.

Indicación/es autorizada/s: CARCINOMA COLO RECTAL (TRATAMIENTO ADJUNTO). OXALIPLATINO ES INDICADO PARA USO EN COMBINACION CON 5-FLUORO-URACILO/LEUCOVORINA EN INFUSION (5 FU/LV) COMO TRATAMIENTO DE SEGUNDA LINEA DE COLON METASTASICO O CARCINOMA DE RECTO) DESPUES QUE LA ENFERMEDAD HA RECURRIDO O PROGRESADO DURANTE O EN

01





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

**7 4 4 2**

EL PLAZO DE 6 MESES DESPUES DE HABERSE COMPLETADO LA TERAPIA DE PRIMERA LINEA CON LA COMBINACION DE BOLO 5 -FU/LV E IRINOTECAN. OXALIPLATINO TAMBIEN ES INDICADO EN COMBINACION CON 5 - FU/LV PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DE CARCINOMA AVANZADO DE COLON METASTASICO O CARCINOMA RECTAL. COMO ADJUVANTE DE LA CIRUGIA DE CANCER DE COLON ESTADIO III QUE HAN OBTENIDO UNA RESECCION COMPLETA DEL TUMOR PRIMARIO.

Concentración/es: 50.000 MG de OXALIPLATINO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: OXALIPLATINO 50.000 MG.

Excipientes: LACTOSA MONOHIDRATO 450.000 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV

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

Presentación: 1 FRASCO AMPOLLA

Contenido por unidad de venta: 1 FRASCO AMPOLLA

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: Conservar a temperatura ambiente entre 15°C. y 30 °C, en su envase original. Proteger de la luz y la humedad.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

07



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

**7442**

Forma farmacéutica: INYECTABLE LIOFILIZADO.

Nombre Comercial: OXALIPLATINO ASOFARMA

Clasificación ATC: L01XA

Indicación/es autorizada/s: CARCINOMA COLO RECTAL (TRATAMIENTO ADJUNTO). OXALIPLATINO ES INDICADO PARA USO EN COMBINACION CON 5-FLUORO-URACILO / LEUCOVORINA EN INFUSION (5 FU/LV) COMO TRATAMIENTO DE SEGUNDA LINEA DE COLON METASTASICO O CARCINOMA DE RECTO) DESPUES QUE LA ENFERMEDAD HA RECURRIDO O PROGRESADO DURANTE O EN EL PLAZO DE 6 MESES DESPUES DE HABERSE COMPLETADO LA TERAPIA DE PRIMERA LINEA CON LA COMBINACION DE BOLO 5 -FU/LV E IRINOTECAN. OXALIPLATINO TAMBIEN ES INDICADO EN COMBINACION CON 5 -FU/LV PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DE CARCINOMA AVANZADO DE COLON METASTASICO O CARCINOMA RECTAL. COMO ADJUVANTE DE LA CIRUGIA DE CANCER DE COLON ESTADIO III QUE HAN OBTENIDO UNA RESECCION COMPLETA DEL TUMOR PRIMARIO.

Concentración/es: 100.000 MG de OXALIPLATINO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: OXALIPLATINO 100.000 MG.

Excipientes: LACTOSA MONOHIDRATO 900.000 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO AMBAR TIPO I, CON TAPON

57





2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

**7 4 4 2**

DE CAUCHO BROMOBUTILO Y PRECINTO DE ALUMINIO

Presentación: 1 FRASCO AMPOLLA

Contenido por unidad de venta: 1 FRASCO AMPOLLA

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: Conservar a temperatura ambiente entre 15°C. y 30 °C,  
en su envase original. Proteger de la luz y la humedad.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°:

**7 4 4 2**

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



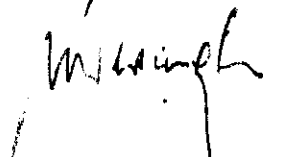
2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S  
De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº **7 4 4 2**

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



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-003527-09-7

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **7442**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por ASOFARMA S.A.I.C. Y C., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: OXALIPLATINO ASOFARMA

Nombre/s genérico/s: OXALIPLATINO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: Elaboración hasta el granel, fraccionamiento de la solución estéril y liofilizado: Quality Pharma SA: VILLEGAS 1320/1510 San Justo -Pcia. de Buenos Aires-.

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

Forma farmacéutica: INYECTABLE LIOFILIZADO.

Nombre Comercial: OXALIPLATINO ASOFARMA

Clasificación ATC: L01XA.



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

Indicación/es autorizada/s: CARCINOMA COLO RECTAL (TRATAMIENTO ADJUNTO). OXALIPLATINO ES INDICADO PARA USO EN COMBINACION CON 5-FLUORO-URACILO/LEUCOVORINA EN INFUSION (5 FU/LV) COMO TRATAMIENTO DE SEGUNDA LINEA DE COLON METASTASICO O CARCINOMA DE RECTO) DESPUES QUE LA ENFERMEDAD HA RECURRIDO O PROGRESADO DURANTE O EN EL PLAZO DE 6 MESES DESPUES DE HABERSE COMPLETADO LA TERAPIA DE PRIMERA LINEA CON LA COMBINACION DE BOLO 5 -FU/LV E IRINOTECAN. OXALIPLATINO TAMBIEN ES INDICADO EN COMBINACION CON 5 - FU/LV PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DE CARCINOMA AVANZADO DE COLON METASTASICO O CARCINOMA RECTAL. COMO ADJUVANTE DE LA CIRUGIA DE CANCER DE COLON ESTADIO III QUE HAN OBTENIDO UNA RESECCION COMPLETA DEL TUMOR PRIMARIO.

Concentración/es: 50.000 MG de OXALIPLATINO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: OXALIPLATINO 50.000 MG.

Excipientes: LACTOSA MONOHIDRATO 450.000 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV

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

Presentación: 1 FRASCO AMPOLLA

Contenido por unidad de venta: 1 FRASCO AMPOLLA

↑



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: Conservar a temperatura ambiente entre 15°C. y 30 °C,  
en su envase original. Proteger de la luz y la humedad.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: INYECTABLE LIOFILIZADO.

Nombre Comercial: OXALIPLATINO ASOFARMA

Clasificación ATC: L01XA

Indicación/es autorizada/s: CARCINOMA COLO RECTAL (TRATAMIENTO ADJUNTO). OXALIPLATINO ES INDICADO PARA USO EN COMBINACION CON 5-FLUORO-URACILO / LEUCOVORINA EN INFUSION (5 FU/LV) COMO TRATAMIENTO DE SEGUNDA LINEA DE COLON METASTASICO O CARCINOMA DE RECTO) DESPUES QUE LA ENFERMEDAD HA RECURRIDO O PROGRESADO DURANTE O EN EL PLAZO DE 6 MESES DESPUES DE HABERSE COMPLETADO LA TERAPIA DE PRIMERA LINEA CON LA COMBINACION DE BOLO 5 -FU/LV E IRINOTECAN. OXALIPLATINO TAMBIEN ES INDICADO EN COMBINACION CON 5 -FU/LV PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DE CARCINOMA AVANZADO DE COLON METASTASICO O CARCINOMA RECTAL. COMO ADJUVANTE DE LA CIRUGIA DE CANCER DE COLON ESTADIO III QUE HAN OBTENIDO UNA RESECCION COMPLETA DEL TUMOR PRIMARIO.

Concentración/es: 100.000 MG de OXALIPLATINO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

Genérico/s: OXALIPLATINO 100.000 MG.

Excipientes: LACTOSA MONOHIDRATO 900.000 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV

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

Presentación: 1 FRASCO AMPOLLA

Contenido por unidad de venta: 1 FRASCO AMPOLLA

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: Conservar a temperatura ambiente entre 15°C. y 30 °C, en su envase original. Proteger de la luz y la humedad.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a ASOFARMA S.A.I.C. Y C. el Certificado N° **55911**, en la  
Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de **26 NOV 2010** de  
\_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el  
mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

**7442**

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

7442



**PROYECTO DE PROSPECTO**

**OXALIPLATINO ASOFARMA  
OXALIPLATINO 50-100 mg  
Inyectable liofilizado**

**Industria Argentina**

**Venta bajo receta archivada**

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:**

Cada frasco ampolla contiene:

Oxaliplatino	50 mg	100 mg
Lactosa monohidrato	450 mg	900 mg

**ACCION TERAPÉUTICA:**

Antineoplásico. Compuesto del platino.

Código ATC: L01X A.

**INDICACIONES:**

Carcinoma, colo-rectal (tratamiento adjunto). Oxaliplatino es indicado para uso en combinación con 5-fluoro-uracilo/leucovorina en infusión (5 FU/LV) como tratamiento de segunda línea de colon metastático o carcinoma de recto) después que la enfermedad ha recurrido o progresado durante o en el plazo de 6 meses después de haberse completado la terapia de primera línea con la combinación de bolo 5 - FU/LV e Irinotecan.

Oxaliplatino también es indicado en combinación con 5-FU/LV para el tratamiento de primera línea de carcinoma avanzado de colon metastático o carcinoma rectal.

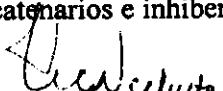
Como adjuvante de la cirugía de cáncer de colon estadio III que han obtenido una resección completa del tumor primario.


**FARMACOLOGÍA:**

Propiedades farmacodinámicas:

El oxaliplatino es un representante de una nueva clase de platinos, en el que el átomo central de platino está rodeado de un grupo oxalato y un 1,2-diaminociclohexano en posición trans. El oxaliplatino es un estereoisómero.

Al igual que otros derivados del platino, el oxaliplatino actúa sobre el ADN produciendo enlaces alquílicos que llevan a la formación de puentes intercatenarios e intracatenarios e inhiben la síntesis y la replicación posterior del ADN.

  
ASOFARMA S.A. y C.  
MARIA CRISTINA NECHUTA  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TECNICA  
CT PROF 8638

  
ASOFARMA S.A.  
MARCELO A. ORTIZ  
PODERADO



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

El oxaliplatino es eficaz sobre ciertas líneas resistentes al cisplatino.

### FARMACOCINÉTICA:

La variabilidad Inter-paciente e intra-paciente en la exposición de platino ultrafiltrable (AVC-048) denominado en tres ciclos fue de moderada a baja (23% a 6%).

AVC-048 horas de platino en el ultrafiltrado plasmático aumenta a medida que se reduce la función renal. La AVC-048 horas de platino en pacientes con deterioro renal leve (excreción de creatinina, clcr 50 a 80 mililitros por minuto), moderado (CLcr 30 a <50 mililitros por minuto) y severo (CLcr <30 mililitros por minuto) está aumentado en alrededor de 60, 140 y 190 %, respectivamente, comparado con pacientes con función renal normal (CLcr >80 mililitros por minuto).

### Distribución

El volumen de distribución (Vol D) – es de 440 l siguiendo a las 2 horas de la infusión IV de oxaliplatino un 15% de platino está presente en la circulación sistémica y queda un 85% que es rápidamente distribuido dentro de los tejidos o eliminado por la orina.

### Unión Proteica

Muy alta (mayor del 90%) es una unión proteica irreversible, primariamente a la albúmina y a las gamma globulinas y se acumula en los eritrocitos.

### Metabolismo

Oxaliplatino sufre una transformación no enzimática rápida y extensa. Los derivados reactivos están presentes como en una fracción no unida del platino en el ultrafiltrado.

Más de 17 derivados que contienen platino han sido observados en el ultrafiltrado del plasma incluyendo especies citotóxicas y un número de especies conjugadas no citotóxicas. No hay evidencia de que el citocromo p450 medie en el metabolismo in vitro.

### Vida Media


Siguiendo a la administración de oxaliplatino la declinación de los niveles de los derivados ultrafiltrables es trifásica.

Fase alfa (distribución)-0.43 horas

Fase beta (distribución)-16.8 horas

Fase gamma (terminal)-391 horas

  
 A.SOFARMA S.A.I. y C.  
 MARIA CRISTINA NECHUTA  
 FARMACEUTICA  
 DIRECTORA TECNICA  
 MAT. PRCF 6538

  
 ASOFARMA S.A.  
 MARCELO A. ORTIZ  
 FARMACEUTICO



7442



### Concentración pico en plasma

Platino ultrafiltrable  $C_{\max}$  fue 0.814 mcg por ml siguiendo a las 2 horas de una infusión intravenosa de 85 mg por metro cuadrado.

### Eliminación

Renal (después de 5 días) – aproximadamente 54%

Fecal (después de 5 días) – aproximadamente 2%

Clearance 10 a 17 l por hora similar excediendo el promedio de la filtración glomerular humana.

El clearance del platino ultrafiltrable está correlacionado con el filtrado glomerular.

### Información de seguridad preclínica:

El oxaliplatino presenta en el animal la toxicidad general de los complejos del platino. Sin embargo, ningún órgano en particular se ha puesto en evidencia en el caso de los animales, fuera de la cardiotoxicidad observada en el perro. En particular, el oxaliplatino no presenta la nefrotoxicidad del cisplatino ni la mielotoxicidad del carboplatino.

### CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a los derivados del platino.

Embarazo.

Lactancia.


### POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN. MODO DE ADMINISTRACIÓN:

#### Carcinoma de colon, estadio III.

El programa de dosis recomendado para Oxaliplatino en administración cada dos semanas durante 12 ciclos (total de 6 meses) fue el siguiente:

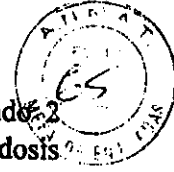
**DIA 1;** Intravenosa, 85 mg por  $m^2$  en 250 a 500 mL de dextrosa al 5% en agua y leucovorina 200 mg por  $m^2$  en dextrosa al 5% en agua, ambas dadas durante 120 minutos al mismo tiempo en bolsas separadas, usando una línea y, seguida de 5-fluorouracilo 400 mg por  $m^2$  en bolo IV administrado durante 2 a 4 minutos, seguido de 5-fluorouracilo 600 mg por  $m^2$ , por infusión IV en 500 mL de dextrosa al 5% en agua (recomendado) como una infusión continua de 22 horas.

**DIA 2;** Intravenosa, leucovorina 200 mg por  $m^2$  administrado durante 120 minutos seguidos de 5-fluorouracilo 400 mg por  $m^2$  bolo IV administrado durante 2 a 4 minutos seguido de 5-fluorouracilo 600 mg por  $m^2$  en infusión IV en 500 mL de dextrosa al 5% en agua (recomendado) como una infusión continua de 22 horas.

  
A.C.FARMA S.A. S.R.L. V.C.  
MARÍA CRISTINA NECHUTA  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. PROF. 8638

  
ASOFARMA S.A.  
MARCELO A. ORTÍZ  
APODERADO

7442



Para los pacientes que experimentan alteraciones neurosensoriales Grado 2 persistentes, que no se resuelven, puede considerarse una reducción de dosis de Oxaliplatino a 75 mg por metro cuadrado. La infusión 5-FU/LV del régimen no requiere ser alterada. Para los pacientes que experimentan alteraciones neurosensoriales Grado 3 persistentes, se ha de considerar la discontinuación de la terapia.

Para los pacientes de recuperación de toxicidad gastrointestinal 3/4 (a pesar del tratamiento profiláctico), o toxicidad hematológica 3/4 se recomienda una reducción de dosis de Oxaliplatino a 75 mg por m<sup>2</sup> y 5-FU infusión a 300 mg por m<sup>2</sup> de bolo y 500 mg por metro cuadrado en infusión de 22 horas. La dosis siguiente debe ser demorada hasta: neutrófilos  $\geq 1.5 \times 10^9$  por litro y plaquetas  $\geq 75 \times 10^9$  por litro.

### Carcinoma, colorectal avanzado.

**El programa de dosis recomendada para Oxaliplatino administrada cada 2 semanas es la siguiente:**

**DIA 1:** Intravenosa, 85 mg por m<sup>2</sup> en 250 a 500 mL de dextrosa 5% en agua y leucovorina 200 mg por m<sup>2</sup> en dextrosa al 5% en agua, ambas administradas durante 120 minutos al mismo tiempo, en bolsas separadas usando una línea y, seguido de 5-fluorouracilo 400mg por m<sup>2</sup> bolo IV administrado durante 2 a 4 minutos, seguidos de fluorouracilo 600 mg infusión IV en 500mL de dextrosa 5% en agua (recomendado) como una infusión continua de 22 horas.

**DIA 2:** Leucovorina 200 mg por m<sup>2</sup>, intravenosa, administrada durante 120 minutos, seguida de 5-fluorouracilo 600 mg por infusión IV por m<sup>2</sup> en 500 mL en dextrosa 5% en agua (recomendada) como una infusión continua de 22 horas.

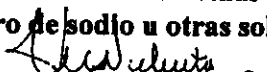
Para los pacientes que experimentan alteraciones neurosensoriales Grado 2 persistentes que no se resuelven, se debe considerar una reducción de dosis de Oxaliplatino a 65 mg por m<sup>2</sup>. La parte de infusión de 5-FU/LV del régimen no necesita ser alterada.

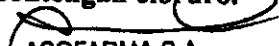
Para los pacientes después de la recuperación de toxicidad gastrointestinal 3/4 (a pesar del tratamiento profiláctico) o toxicidad 3/4 hematológica, se recomienda una reducción de la dosis de Oxaliplatino a 65 mg por m<sup>2</sup> y de 5-FU en 20% (300 mg por m<sup>2</sup> bolo y 500 mg por m<sup>2</sup>), en infusión de 22 horas. La siguiente dosis debe ser demorada hasta: neutrófilos  $\geq 1.5 \times 10^9$  por litro y plaquetas  $\geq 75 \times 10^9$  por litro.

Debido a que varias dosis y regímenes usando Oxaliplatino (como tratamiento de primera línea) del carcinoma colorrectal están evidenciando actividad, no se enuncia aquí ninguna dosis individual / régimen. Indicar de acuerdo al médico tratante.

### **PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN**

**La reconstitución o la dilución final jamás debe ser realizada con una solución de cloruro de sodio u otras soluciones que contengan cloruro.**

  
ASOFARMA S.A.I. y C.  
MARIA CRISTINA NECHUTA  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. PROF. 6538

  
ASOFARMA S.A.  
MARCELO A. ORTIZ  
ACREDITADO

7442



El polvo liofilizado de Oxaliplatino es reconstituido mediante el agregado de 10 mL (para el vial de 50 mg) o 20 mL (para el vial de 100 mg) de Agua para Inyección, USP o 5% inyección de dextrosa, USP. No se debe administrar la solución reconstituida sin dilución ulterior. La solución reconstituida debe ser diluida aun más en una solución de infusión de 250 a 500 mL de dextrosa inyección 5%, USP.

Este producto debe ser inspeccionado visualmente previo a la administración. Las muestras conteniendo material particulado visible no debe ser usado.

#### ESTABILIDAD:

Después de la reconstitución en el frasco ampolla original, la solución puede ser almacenada durante hasta 24 horas en el refrigerador a 2 a 8°C. Después de la dilución final con 250 a 500 ml de inyección de dextrosa al 5%, la vida en estante es de 6 horas a temperatura ambiente 20 a 25°C o hasta 24 horas bajo refrigeración a 2 a 8°C.

#### INCOMPATIBILIDADES:

Oxaliplatino es incompatible con medicaciones alcalinas o medios (tales como soluciones básicas de 5-fluorouracilo) y no debe ser mezclado con estas o administradas simultáneamente a través de la misma línea de infusión.

No se deben usar agujas o conjuntos de administración intravenosa que contengan partes de aluminio que puedan entrar en contacto con Oxaliplatino para preparar o mezclar la droga. Se ha informado que el aluminio produce degradación de los compuestos de platino.

#### PRECAUCIONES:

##### \* Precauciones especiales:

- Tanto la enfermedad como el tratamiento pueden disminuir la cantidad de células sanguíneas. Es indispensable la realización de análisis regulares a fin de tener un eficiente control del tratamiento.

- Se han verificado síntomas nerviosos periféricos (espasmo laringo-faríngeo y calambres), en particular al ingerir bebidas frías luego de su administración. Habitualmente, estos síntomas remiten sin dejar secuelas. En consecuencia, informar al médico cualquier sensación anormal de hormigueo o dolores en los dedos de los pies o la garganta.

##### \* Precauciones para su empleo:

- El oxaliplatino no debe ser manipulado por embarazadas.

- Para prevenir náuseas y vómitos se podrá prescribir un tratamiento asociado.

En caso de duda consulte a su médico.

ASCFARMA S.A. S.R.L. S.C.  
MARIANA CRISTINA NECHUTA  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. PROF. 8538

ASCFARMA S.A.  
MARCELO A. ORTÍZ  
SPONDERADO

7442



#### ADVERTENCIAS:

El oxaliplatino debería ser administrado en una dosificación cuidadosamente ajustada por, o bajo supervisión de médicos experimentados que estén familiarizados con las acciones de la droga y las posibles complicaciones de su uso.

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

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

En caso de daño hematológico (leucocitos  $<2000/\text{mm}^3$  o plaquetas  $<50.000/\text{mm}^3$ ) postergar la administración del ciclo siguiente hasta haber alcanzado la recuperación.

#### \* Precaución de empleo:

Antes de iniciar el tratamiento, así como previamente a cada nuevo curso terapéutico, se deberá realizar un estudio hematológico. Asimismo, se deberá efectuar un examen neurológico antes de iniciar el tratamiento, el que deberá ser repetido periódicamente.

#### INTERACCIONES :

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). 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.

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

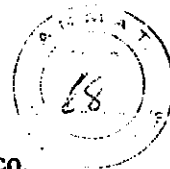
#### CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD:

No se dispone de información sobre la seguridad del empleo del oxaliplatino en la mujer embarazada. Al igual que otros agentes citotóxicos, el oxaliplatino es susceptible de ser tóxico para el feto. El oxaliplatino está contraindicado durante el embarazo. No se ha estudiado el pasaje del oxaliplatino a la leche materna. El oxaliplatino está contraindicado durante el periodo de lactancia.

*Marcelo A. Ortiz*  
ASOFARMA S.A.  
MARCELO A. ORTIZ  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TECNICA  
MAT. PROF. 6630

*Marcelo A. Ortiz*  
ASOFARMA S.A.  
MARCELO A. ORTIZ  
APODERADO

7442



## EFECTOS ADVERSOS:

**SISTEMA HEMATOPOIÉTICO:** el oxaliplatino es levemente hematotóxico. En monoterapia, la administración de oxaliplatino puede llevar a los efectos indeseables siguientes: anemia, leucopenia, granulopenia, trombocitopenia, algunas veces del grado 3 a 4 (severidad del grado 4, neutrófilos <500 mm<sup>3</sup>, plaquetas <25.000/mm<sup>3</sup>, hemoglobina <6,5 g/100 ml).

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

**SISTEMA DIGESTIVO:** en la monoterapia, el oxaliplatino produce náuseas, vómitos y diarreas. Estos síntomas a veces son severos. En caso de asociación con el 5-fluorouracilo, la frecuencia de estos efectos adversos se incrementa. Se aconseja un tratamiento antiemético adecuado.

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

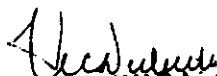
Estas manifestaciones son provocadas y hasta agravadas por el frío. Las parestesias son en general regresivas entre las curas del tratamiento, pero pueden convertirse en permanentes y llevar a molestias funcionales luego de una dosis acumulada generalmente superior a 800 mg/m<sup>2</sup> (6 ciclos).


La neurotoxicidad disminuye o desaparece en la mayoría de los 3/4 de los pacientes en los meses siguientes a la suspensión del tratamiento.

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

De manera excepcional se observaron casos de fiebre, rash cutáneo y de malestar como consecuencia de la inyección.

Durante el curso de los ensayos clínicos no se observó ni alopecia ni toxicidad auditiva, renal, hepática o cardíaca.

  
ASOFARMA S.A. S. R. L. V. C.  
MARIANA CRISTINA NECHUTA  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. PROF. 8636

  
ASOFARMA S.A.  
MARCELO A. ORTIZ  
APCDEPADO

7442



**SOBREDOSIFICACIÓN:**

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

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

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,  
CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE  
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-9247  
(011) 4962-9212**

**HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4469-9200  
(011) 4469-9300**

**CONSERVACIÓN:**

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C, en su envase original. Proteger de la luz y la humedad.

**PRESENTACIÓN:**

Envase conteniendo 1 frasco ampolla de 50 mg y 100 mg, respectivamente.

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

**ESTE MEDICAMENTO SOLO PUEDE UTILIZARSE BAJO  
ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE  
REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO  
DE SALUD.**

**CERTIFICADO NR.**

**LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.**

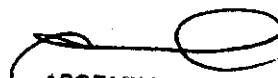
**DOMICILIO: AGUSTÍN ÁLVAREZ 4185, VILLA MARTELLI, PDO. DE  
VICENTE LOPEZ, PCIA. DE BUENOS AIRES.**

**DIRECTORA TÉCNICA: MARIA C. NECHUTA, FARMACÉUTICA**

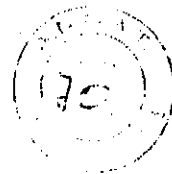
**ELABORADO EN: GRAL. VILLEGAS 1510, SAN JUSTO, BUENOS  
AIRES (QUALITY PHARMA S.A.).**

Fecha de última revisión:

  
**ASOFARMA S.A.I. y C.  
MARIA CRISTINA NECHUTA  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. PROF. 8538**

  
**ASOFARMA S.A.  
MARCELA A. CORTIZ  
APODERADO**

7442



**PROYECTO DE PROSPECTO**

**OXALIPLATINO ASOFARMA  
OXALIPLATINO 50-100 mg  
Inyectable liofilizado**

**Industria Argentina**

**Venta bajo receta archivada**

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:**

Cada frasco ampolla contiene:

Oxaliplatino	50 mg	100 mg
Lactosa monohidrato	450 mg	900 mg

**ACCION TERAPÉUTICA:**

Antineoplásico. Compuesto del platino.

Código ATC: L01X A.

**INDICACIONES:**

Carcinoma, colo-rectal (tratamiento adjunto). Oxaliplatino es indicado para uso en combinación con 5-fluoro-uracilo/leucovorina en infusión (5 FU/LV) como tratamiento de segunda línea de colon metastático o carcinoma de recto) después que la enfermedad ha recurrido o progresado durante o en el plazo de 6 meses después de haberse completado la terapia de primera línea con la combinación de bolo 5 - FU/LV e Irinotecan.

Oxaliplatino también es indicado en combinación con 5-FU/LV para el tratamiento de primera línea de carcinoma avanzado de colon metastásico o carcinoma rectal.

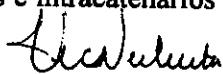
Como adjuvante de la cirugía de cáncer de colon estadio III que han obtenido una resección completa del tumor primario.

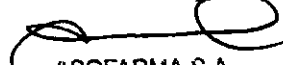
**FARMACOLOGÍA:**

Propiedades farmacodinámicas:

El oxaliplatino es un representante de una nueva clase de platinos, en el que el átomo central de platino está rodeado de un grupo oxalato y un 1,2-diaminociclohexano en posición trans. El oxaliplatino es un estereoisómero.

Al igual que otros derivados del platino, el oxaliplatino actúa sobre el ADN produciendo enlaces alquílicos que llevan a la formación de puentes intercatenarios e intracatenarios e inhiben la síntesis y la replicación posterior del ADN.

  
ASOFARMA S.A.I. y C.  
MARIA CRISTINA NECHUTA  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. PROF. 8536

  
ASOFARMA S.A.  
MARCELO A. ORTIZ  
PODERADO

7442



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

El oxaliplatino es eficaz sobre ciertas líneas resistentes al cisplatino.

### FARMACOCINÉTICA:

La variabilidad Inter-paciente e intra-paciente en la exposición de platino ultrafiltrable (AVC-048) denominado en tres ciclos fue de moderada a baja (23% a 6%).

AVC-048 horas de platino en el ultrafiltrado plasmático aumenta a medida que se reduce la función renal. La AVC-048 horas de platino en pacientes con deterioro renal leve (excreción de creatinina, clcr 50 a 80 mililitros por minuto), moderado (CLcr 30 a <50 mililitros por minuto) y severo (CLcr <30 mililitros por minuto) está aumentado en alrededor de 60, 140 y 190 %, respectivamente, comparado con pacientes con función renal normal (CLcr >80 mililitros por minuto).

### Distribución

El volumen de distribución (Vol D) – es de 440 l siguiendo a las 2 horas de la infusión IV de oxaliplatino un 15% de platino está presente en la circulación sistémica y queda un 85% que es rápidamente distribuido dentro de los tejidos o eliminado por la orina.

### Unión Proteica

Muy alta (mayor del 90%) es una unión proteica irreversible, primariamente a la albúmina y a las gamma globulinas y se acumula en los eritrocitos.

### Metabolismo

Oxaliplatino sufre una transformación no enzimática rápida y extensa. Los derivados reactivos están presentes como en una fracción no unida del platino en el ultrafiltrado.

Más de 17 derivados que contienen platino han sido observados en el ultrafiltrado del plasma incluyendo especies citotóxicas y un número de especies conjugadas no citotóxicas. No hay evidencia de que el citocromo p450 medie en el metabolismo in vitro.

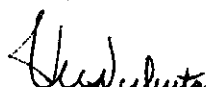
### Vida Media


Siguiendo a la administración de oxaliplatino la declinación de los niveles de los derivados ultrafiltrables es trifásica.

Fase alfa (distribución)-0.43 horas

Fase beta (distribución)-16.8 horas

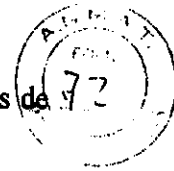
Fase gamma (terminal)-391 horas

  
ASOFARMA S.A.I. y C.  
MARÍA KRISTINA NECHUTA  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.T. PROF 8538

  
ASOFARMA S.A.  
MARCELO A. ORTIZ  
GERENTE



7442



**Concentración pico en plasma**

Platino ultrafiltrable C<sub>máx</sub> fue 0.814 mcg por ml siguiendo a las 2 horas de una infusión intravenosa de 85 mg por metro cuadrado.

**Eliminación**

Renal (después de 5 días) – aproximadamente 54%

Fecal (después de 5 días) – aproximadamente 2%

Clearance 10 a 17 l por hora similar excediendo el promedio de la filtración glomerular humana.

El clearance del platino ultrafiltrable está correlacionado con el filtrado glomerular.

**Información de seguridad preclínica:**

El oxaliplatino presenta en el animal la toxicidad general de los complejos del platino. Sin embargo, ningún órgano en particular se ha puesto en evidencia en el caso de los animales, fuera de la cardiotoxicidad observada en el perro. En particular, el oxaliplatino no presenta la nefrotoxicidad del cisplatino ni la mielotoxicidad del carboplatino.

**CONTRAINDICACIONES:**

Hipersensibilidad a los derivados del platino.

Embarazo.

Lactancia.

**POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN. MODO DE ADMINISTRACIÓN:**


**Carcinoma de colon, estadio III.**

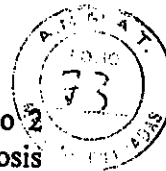
**El programa de dosis recomendado para Oxaliplatino en administración cada dos semanas durante 12 ciclos (total de 6 meses) fue el siguiente:**

**DIA 1;** Intravenosa, 85 mg por m<sup>2</sup> en 250 a 500 mL de dextrosa al 5% en agua y leucovorina 200 mg por m<sup>2</sup> en dextrosa al 5% en agua, ambas dadas durante 120 minutos al mismo tiempo en bolsas separadas, usando una línea y, seguida de 5-fluorouracilo 400 mg por m<sup>2</sup> en bolo IV administrado durante 2 a 4 minutos, seguido de 5-fluorouracilo 600 mg por m<sup>2</sup>, por infusión IV en 500 mL de dextrosa al 5% en agua (recomendado) como una infusión continua de 22 horas.

**DIA 2;** Intravenosa, leucovorina 200 mg por m<sup>2</sup> administrado durante 120 minutos seguidos de 5-fluorouracilo 400 mg por m<sup>2</sup> bolo IV administrado durante 2 a 4 minutos seguido de 5-fluorouracilo 600 mg por m<sup>2</sup> en infusión IV en 500 mL de dextrosa al 5% en agua (recomendado) como una infusión continua de 22 horas.

  
ASOFARMA S.A.I. y C  
MARIA CRISTINA NECHUTA  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA  
D.A.C. PROF 8336

  
ASOFARMA S.A.  
MARCELO A. ORTIZ  
APODERADO



Para los pacientes que experimentan alteraciones neurosensoriales Grado 2 persistentes, que no se resuelven, puede considerarse una reducción de dosis de Oxaliplatino a 75 mg por metro cuadrado. La infusión 5-FU/LV del régimen no requiere ser alterada. Para los pacientes que experimentan alteraciones neurosensoriales Grado 3 persistentes, se ha de considerar la discontinuación de la terapia.

Para los pacientes de recuperación de toxicidad gastrointestinal 3/4 (a pesar del tratamiento profiláctico), o toxicidad hematológica 3/4 se recomienda una reducción de dosis de Oxaliplatino a 75 mg por m<sup>2</sup> y 5-FU infusión a 300 mg por m<sup>2</sup> de bolo y 500 mg por metro cuadrado en infusión de 22 horas. La dosis siguiente debe ser demorada hasta: neutrófilos  $\geq 1.5 \times 10^9$  por litro y plaquetas  $\geq 75 \times 10^9$  por litro.

### Carcinoma, colorectal avanzado.

**El programa de dosis recomendada para Oxaliplatino administrada cada 2 semanas es la siguiente:**

**DIA 1;** Intravenosa, 85 mg por m<sup>2</sup> en 250 a 500 mL de dextrosa 5% en agua y leucovorina 200 mg por m<sup>2</sup> en dextrosa al 5% en agua, ambas administradas durante 120 minutos al mismo tiempo, en bolsas separadas usando una línea y, seguido de 5-fluorouracilo 400mg por m<sup>2</sup> bolo IV administrado durante 2 a 4 minutos, seguidos de fluorouracilo 600 mg infusión IV en 500mL de dextrosa 5% en agua (recomendado) como una infusión continua de 22 horas.

**DIA 2;** Leucovorina 200 mg por m<sup>2</sup>, intravenosa, administrada durante 120 minutos, seguida de 5-fluorouracilo 600 mg por infusión IV por m<sup>2</sup> en 500 mL en dextrosa 5% en agua (recomendada) como una infusión continua de 22 horas.

Para los pacientes que experimentan alteraciones neurosensoriales Grado 2 persistentes que no se resuelven, se debe considerar una reducción de dosis de Oxaliplatino a 65 mg por m<sup>2</sup>. La parte de infusión de 5-FU/LV del régimen no necesita ser alterada.

Para los pacientes después de la recuperación de toxicidad gastrointestinal 3/4 (a pesar del tratamiento profiláctico) o toxicidad 3/4 hematológica, se recomienda una reducción de la dosis de Oxaliplatino a 65 mg por m<sup>2</sup> y de 5-FU en 20% (300 mg por m<sup>2</sup> bolo y 500 mg por m<sup>2</sup>), en infusión de 22 horas. La siguiente dosis debe ser demorada hasta: neutrófilos  $\geq 1.5 \times 10^9$  por litro y plaquetas  $\geq 75 \times 10^9$  por litro.

Debido a que varias dosis y regímenes usando Oxaliplatino (como tratamiento de primera línea) del carcinoma colorrectal están evidenciando actividad, no se enuncia aquí ninguna dosis individual / régimen. Indicar de acuerdo al médico tratante.

### **PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN**

**La reconstitución o la dilución final jamás debe ser realizada con una solución de cloruro de sodio u otras soluciones que contengan cloruro.**

*Handwritten signature*  
 ASOFARMA S.A.I. y C.  
 MARIA CRISTINA NECHUTA  
 FARMACEUTICA  
 DIRECTORA TECNICA  
 C.A.E. PROF. 8538

*Handwritten signature*  
 ASOFARMA S.A.  
 MARCELO A. ORTIZ  
 FARMACIA

7442



El polvo liofilizado de Oxaliplatino es reconstituido mediante el agregado de 10 mL (para el vial de 50 mg) o 20 mL (para el vial de 100 mg) de Agua para Inyección, USP o 5% inyección de dextrosa, USP. No se debe administrar la solución reconstituida sin dilución ulterior. La solución reconstituida debe ser diluida aun más en una solución de infusión de 250 a 500 mL de dextrosa inyección 5%, USP.

Este producto debe ser inspeccionado visualmente previo a la administración. Las muestras conteniendo material particulado visible no debe ser usado.

#### **ESTABILIDAD:**

Después de la reconstitución en el frasco ampolla original, la solución puede ser almacenada durante hasta 24 horas en el refrigerador a 2 a 8°C. Después de la dilución final con 250 a 500 ml de inyección de dextrosa al 5%, la vida en estante es de 6 horas a temperatura ambiente 20 a 25°C o hasta 24 horas bajo refrigeración a 2 a 8°C.

#### **INCOMPATIBILIDADES:**

Oxaliplatino es incompatible con medicaciones alcalinas o medios (tales como soluciones básicas de 5-fluorouracilo) y no debe ser mezclado con estas o administradas simultáneamente a través de la misma línea de infusión.

No se deben usar agujas o conjuntos de administración intravenosa que contengan partes de aluminio que puedan entrar en contacto con Oxaliplatino para preparar o mezclar la droga. Se ha informado que el aluminio produce degradación de los compuestos de platino.

#### **PRECAUCIONES:**

##### **\* Precauciones especiales:**

- Tanto la enfermedad como el tratamiento pueden disminuir la cantidad de células sanguíneas. Es indispensable la realización de análisis regulares a fin de tener un eficiente control del tratamiento.

- Se han verificado síntomas nerviosos periféricos (espasmo laringo-faríngeo y calambres), en particular al ingerir bebidas frías luego de su administración. Habitualmente, estos síntomas remiten sin dejar secuelas. En consecuencia, informar al médico cualquier sensación anormal de hormigueo o dolores en los dedos de los pies o la garganta.

##### **\* Precauciones para su empleo:**

- El oxaliplatino no debe ser manipulado por embarazadas.

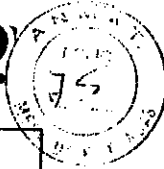
- Para prevenir náuseas y vómitos se podrá prescribir un tratamiento asociado.

En caso de duda consulte a su médico.

  
ASOFARMA S.A. y C.  
MARIA CRISTINA NECHUTA  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA  
C.A.T. PROF. 8333

  
ASOFARMA S.A.  
MARCELO A. ORTIZ  
APODERADO

7 4 4 2



**ADVERTENCIAS:**

El oxaliplatino debería ser administrado en una dosificación cuidadosamente ajustada por, o bajo supervisión de médicos experimentados que estén familiarizados con las acciones de la droga y las posibles complicaciones de su uso.

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

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

En caso de daño hematológico (leucocitos  $<2000/\text{mm}^3$  o plaquetas  $<50.000/\text{mm}^3$ ) postergar la administración del ciclo siguiente hasta haber alcanzado la recuperación.

**\* Precaución de empleo:**

Antes de iniciar el tratamiento, así como previamente a cada nuevo curso terapéutico, se deberá realizar un estudio hematológico. Asimismo, se deberá efectuar un examen neurológico antes de iniciar el tratamiento, el que deberá ser repetido periódicamente.

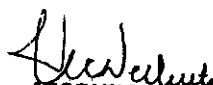
**INTERACCIONES :**


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). 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.

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

**CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD:**

No se dispone de información sobre la seguridad del empleo del oxaliplatino en la mujer embarazada. Al igual que otros agentes citotóxicos, el oxaliplatino es susceptible de ser tóxico para el feto. El oxaliplatino está contraindicado durante el embarazo. No se ha estudiado el pasaje del oxaliplatino a la leche materna. El oxaliplatino está contraindicado durante el período de lactancia.

  
ASOFARMA S.A. y C.  
MARIA CRISTINA NECHUTA  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TECNICA  
MAT. PROF. 8636

  
ASOFARMA S.A.  
MARCELO A. ORTIZ  
APODERADO

## EFFECTOS ADVERSOS:

744 276



**SISTEMA HEMATOPOIÉTICO:** el oxaliplatino es levemente hematotóxico. En monoterapia, la administración de oxaliplatino puede llevar a los efectos indeseables siguientes: anemia, leucopenia, granulopenia, trombocitopenia, algunas veces del grado 3 a 4 (severidad del grado 4, neutrófilos <500 mm<sup>3</sup>, plaquetas <25.000/mm<sup>3</sup>, hemoglobina <6,5 g/100 ml).

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

**SISTEMA DIGESTIVO:** en la monoterapia, el oxaliplatino produce náuseas, vómitos y diarreas. Estos síntomas a veces son severos. En caso de asociación con el 5-fluorouracilo, la frecuencia de estos efectos adversos se incrementa. Se aconseja un tratamiento antiemético adecuado.

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

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

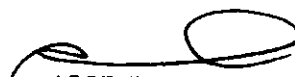
La neurotoxicidad disminuye o desaparece en la mayoría de los 3/4 de los pacientes en los meses siguientes a la suspensión del tratamiento.

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

De manera excepcional se observaron casos de fiebre, rash cutáneo y de malestar como consecuencia de la inyección.

Durante el curso de los ensayos clínicos no se observó ni alopecia ni toxicidad auditiva, renal, hepática o cardíaca.

  
ASOFARMA S.A.I. y C.  
MARIA CRISTINA NECHUTA  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TECNICA  
I.A.C. PROF. 8638

  
ASOFARMA S.A.  
MARCELO A. ORTIZ  
APODERADO

7442



**SOBREDOSIFICACIÓN:**

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

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

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-9247  
9212 (011) 4962-**

**HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4469-9200  
(011) 4469-9300**

**CONSERVACIÓN:**

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C, en su envase original. Proteger de la luz y la humedad.

**PRESENTACIÓN:**

Envase conteniendo 1 frasco ampolla de 50 mg y 100 mg, respectivamente.

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

**ESTE MEDICAMENTO SOLO PUEDE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

**CERTIFICADO NR.**

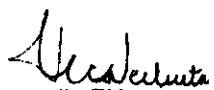
**LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.**

**DOMICILIO: AGUSTÍN ÁLVAREZ 4185, VILLA MARTELLI, PDO. DE VICENTE LOPEZ, PCIA. DE BUENOS AIRES.**

**DIRECTORA TÉCNICA: MARIA C. NECHUTA, FARMACÉUTICA**

**ELABORADO EN: GRAL. VILLEGAS 1510, SAN JUSTO, BUENOS AIRES (QUALITY PHARMA S.A.).**

Fecha de última revisión:

  
ASOFARMA S.A.I. y C.  
CRISTINA NECHUTA  
FARMACÉUTICA  
DIRECCIÓN TÉCNICA  
MAT. PROF. 8838

  
ASOFARMA S.A.  
MARCELO A. ORTIZ  
APODERADO

7442



**PROYECTO DE PROSPECTO**

**OXALIPLATINO ASOFARMA  
OXALIPLATINO 50-100 mg  
Inyectable liofilizado**

**Industria Argentina**

**Venta bajo receta archivada**

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:**

Cada frasco ampolla contiene:

Oxaliplatino	50 mg	100 mg
Lactosa monohidrato	450 mg	900 mg

**ACCION TERAPÉUTICA:**

Antineoplásico. Compuesto del platino.

Código ATC: L01X A.

**INDICACIONES:**

Carcinoma, colo-rectal (tratamiento adjunto). Oxaliplatino es indicado para uso en combinación con 5-fluoro-uracilo/leucovorina en infusión (5 FU/LV) como tratamiento de segunda línea de colon metastático o carcinoma de recto) después que la enfermedad ha recurrido o progresado durante o en el plazo de 6 meses después de haberse completado la terapia de primera línea con la combinación de bolo 5 - FU/LV e Irinotecan.

Oxaliplatino también es indicado en combinación con 5-FU/LV para el tratamiento de primera línea de carcinoma avanzado de colon metastático o carcinoma rectal.

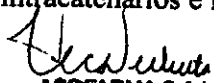
Como adjuvante de la cirugía de cáncer de colon estadio III que han obtenido una resección completa del tumor primario.

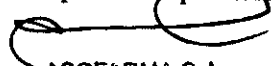
**FARMACOLOGÍA:**

Propiedades farmacodinámicas:

El oxaliplatino es un representante de una nueva clase de platinos, en el que el átomo central de platino está rodeado de un grupo oxalato y un 1,2-diaminociclohexano en posición trans. El oxaliplatino es un estereoisómero.

Al igual que otros derivados del platino, el oxaliplatino actúa sobre el ADN produciendo enlaces alquílicos que llevan a la formación de puentes intercatenarios e intracatenarios e inhiben la síntesis y la replicación posterior del ADN.

  
ASOFARMA S.A.I. y C.  
MARIA CRISTINA NECHUTA  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TECNICA  
94A.7. PROF. 8336

  
ASOFARMA S.A.  
MARCELO A. ORTIZ  
SECRETARIO

7 4 4 2



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

El oxaliplatino es eficaz sobre ciertas líneas resistentes al cisplatino.

### **FARMACOCINÉTICA:**

La variabilidad Inter-paciente e intra-paciente en la exposición de platino ultrafiltrable (AVC-048) denominado en tres ciclos fue de moderada a baja (23% a 6%).

AVC-048 horas de platino en el ultrafiltrado plasmático aumenta a medida que se reduce la función renal. La AVC-048 horas de platino en pacientes con deterioro renal leve (excreción de creatinina, clcr 50 a 80 mililitros por minuto), moderado (CLcr 30 a <50 mililitros por minuto) y severo (CLcr <30 mililitros por minuto) está aumentado en alrededor de 60, 140 y 190 %, respectivamente, comparado con pacientes con función renal normal (CLcr >80 mililitros por minuto).

### **Distribución**

El volumen de distribución (Vol D) – es de 440 l siguiendo a las 2 horas de la infusión IV de oxaliplatino un 15% de platino está presente en la circulación sistémica y queda un 85% que es rápidamente distribuido dentro de los tejidos o eliminado por la orina.

### **Unión Proteica**

Muy alta (mayor del 90%) es una unión proteica irreversible, primariamente a la albúmina y a las gamma globulinas y se acumula en los eritrocitos.

### **Metabolismo**

Oxaliplatino sufre una transformación no enzimática rápida y extensa. Los derivados reactivos están presentes como en una fracción no unida del platino en el ultrafiltrado.


Más de 17 derivados que contienen platino han sido observados en el ultrafiltrado del plasma incluyendo especies citotóxicas y un número de especies conjugadas no citotóxicas. No hay evidencia de que el citocromo p450 medie en el metabolismo in vitro.

### **Vida Media**

Siguiendo a la administración de oxaliplatino la declinación de los niveles de los derivados ultrafiltrables es trifásica.

Fase alfa (distribución)-0.43 horas  
Fase beta (distribución)-16.8 horas  
Fase gamma (terminal)-391 horas

  
ASOFARMA S.A.I. y C.  
MARIA CRISTINA NECHUTA  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TECNICA  
MAT. PROF 8238

  
ASOFARMA S.A.  
ASOCIACION A. ORTIZ  
APROBADO



7442



### Concentración pico en plasma

Platino ultrafiltrable  $C_{\max}$  fue 0.814 mcg por ml siguiendo a las 2 horas de una infusión intravenosa de 85 mg por metro cuadrado.

### Eliminación

Renal (después de 5 días) – aproximadamente 54%

Fecal (después de 5 días) – aproximadamente 2%

Clearance 10 a 17 l por hora similar excediendo el promedio de la filtración glomerular humana.

El clearance del platino ultrafiltrable está correlacionado con el filtrado glomerular.

### Información de seguridad preclínica:

El oxaliplatino presenta en el animal la toxicidad general de los complejos del platino. Sin embargo, ningún órgano en particular se ha puesto en evidencia en el caso de los animales, fuera de la cardiotoxicidad observada en el perro. En particular, el oxaliplatino no presenta la nefrotoxicidad del cisplatino ni la mielotoxicidad del carboplatino.

### CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a los derivados del platino.

Embarazo.

Lactancia.

### POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN. MODO DE ADMINISTRACIÓN:

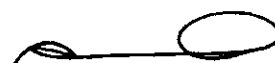
#### Carcinoma de colon, estadio III.

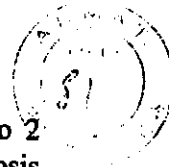
El programa de dosis recomendado para Oxaliplatino en administración cada dos semanas durante 12 ciclos (total de 6 meses) fue el siguiente:

**DIA 1;** Intravenosa, 85 mg por  $m^2$  en 250 a 500 mL de dextrosa al 5% en agua y leucovorina 200 mg por  $m^2$  en dextrosa al 5% en agua, ambas dadas durante 120 minutos al mismo tiempo en bolsas separadas, usando una línea y, seguida de 5-fluorouracilo 400 mg por  $m^2$  en bolo IV administrado durante 2 a 4 minutos, seguido de 5-fluorouracilo 600 mg por  $m^2$ , por infusión IV en 500 mL de dextrosa al 5% en agua (recomendado) como una infusión continua de 22 horas.

**DIA 2;** Intravenosa, leucovorina 200 mg por  $m^2$  administrado durante 120 minutos seguidos de 5-fluorouracilo 400 mg por  $m^2$  bolo IV administrado durante 2 a 4 minutos seguido de 5-fluorouracilo 600 mg por  $m^2$  en infusión IV en 500 mL de dextrosa al 5% en agua (recomendado) como una infusión continua de 22 horas.

  
ASOFARMA S.A. y C.  
MARÍA CRISTINA NECHUTA  
FARMACEÚTICA  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. PROF. 8838

  
ASOFARMA S.A.  
MARCELO A. ORTIZ  
GERENTE



Para los pacientes que experimentan alteraciones neurosensoriales Grado 2 persistentes, que no se resuelven, puede considerarse una reducción de dosis de Oxaliplatino a 75 mg por metro cuadrado. La infusión 5-FU/LV del régimen no requiere ser alterada. Para los pacientes que experimentan alteraciones neurosensoriales Grado 3 persistentes, se ha de considerar la discontinuación de la terapia.

Para los pacientes de recuperación de toxicidad gastrointestinal 3/4 (a pesar del tratamiento profiláctico), o toxicidad hematológica 3/4 se recomienda una reducción de dosis de Oxaliplatino a 75 mg por m<sup>2</sup> y 5-FU infusión a 300 mg por m<sup>2</sup> de bolo y 500 mg por metro cuadrado en infusión de 22 horas. La dosis siguiente debe ser demorada hasta: neutrófilos  $\geq 1.5 \times 10^9$  por litro y plaquetas  $\geq 75 \times 10^9$  por litro.

### Carcinoma, colorectal avanzado.

**El programa de dosis recomendada para Oxaliplatino administrada cada 2 semanas es la siguiente:**

**DIA 1;** Intravenosa, 85 mg por m<sup>2</sup> en 250 a 500 mL de dextrosa 5% en agua y leucovorina 200 mg por m<sup>2</sup> en dextrosa al 5% en agua, ambas administradas durante 120 minutos al mismo tiempo, en bolsas separadas usando una línea y, seguido de 5-fluorouracilo 400mg por m<sup>2</sup> bolo IV administrado durante 2 a 4 minutos, seguidos de fluorouracilo 600 mg infusión IV en 500mL de dextrosa 5% en agua (recomendado) como una infusión continua de 22 horas.

**DIA 2;** Leucovorina 200 mg por m<sup>2</sup>, intravenosa, administrada durante 120 minutos, seguida de 5-fluorouracilo 600 mg por infusión IV por m<sup>2</sup> en 500 mL en dextrosa 5% en agua (recomendada) como una infusión continua de 22 horas.

Para los pacientes que experimentan alteraciones neurosensoriales Grado 2 persistentes que no se resuelven, se debe considerar una reducción de dosis de Oxaliplatino a 65 mg por m<sup>2</sup>. La parte de infusión de 5-FU/LV del régimen no necesita ser alterada.

Para los pacientes después de la recuperación de toxicidad gastrointestinal 3/4 (a pesar del tratamiento profiláctico) o toxicidad 3/4 hematológica, se recomienda una reducción de la dosis de Oxaliplatino a 65 mg por m<sup>2</sup> y de 5-FU en 20% (300 mg por m<sup>2</sup> bolo y 500 mg por m<sup>2</sup>), en infusión de 22 horas. La siguiente dosis debe ser demorada hasta: neutrófilos  $\geq 1.5 \times 10^9$  por litro y plaquetas  $\geq 75 \times 10^9$  por litro.

Debido a que varias dosis y regímenes usando Oxaliplatino (como tratamiento de primera línea) del carcinoma colorrectal están evidenciando actividad, no se enuncia aquí ninguna dosis individual / régimen. Indicar de acuerdo al médico tratante.

### **PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN**

**La reconstitución o la dilución final jamás debe ser realizada con una solución de cloruro de sodio u otras soluciones que contengan cloruro.**

*Maria Cristina Nechuta*  
ASOFARMA S.A.I. y C.  
MARIA CRISTINA NECHUTA  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TECNICA  
MAT. PROF. 8536

*Marcelo A. Ortíz*  
ASOFARMA S.A.I. y C.  
MARCELO A. ORTIZ  
PODERADO

7442



El polvo liofilizado de Oxaliplatino es reconstituido mediante el agregado de 10 mL (para el vial de 50 mg) o 20 mL (para el vial de 100 mg) de Agua para Inyección, USP o 5% inyección de dextrosa, USP. No se debe administrar la solución reconstituida sin dilución ulterior. La solución reconstituida debe ser diluida aun más en una solución de infusión de 250 a 500 mL de dextrosa inyección 5%, USP.

Este producto debe ser inspeccionado visualmente previo a la administración. Las muestras conteniendo material particulado visible no debe ser usado.

#### **ESTABILIDAD:**

Después de la reconstitución en el frasco ampolla original, la solución puede ser almacenada durante hasta 24 horas en el refrigerador a 2 a 8°C. Después de la dilución final con 250 a 500 ml de inyección de dextrosa al 5%, la vida en estante es de 6 horas a temperatura ambiente 20 a 25°C o hasta 24 horas bajo refrigeración a 2 a 8°C.

#### **INCOMPATIBILIDADES:**

Oxaliplatino es incompatible con medicaciones alcalinas o medios (tales como soluciones básicas de 5-fluorouracilo) y no debe ser mezclado con estas o administradas simultáneamente a través de la misma línea de infusión.

No se deben usar agujas o conjuntos de administración intravenosa que contengan partes de aluminio que puedan entrar en contacto con Oxaliplatino para preparar o mezclar la droga. Se ha informado que el aluminio produce degradación de los compuestos de platino.

#### **PRECAUCIONES:**

##### **\* Precauciones especiales:**

- Tanto la enfermedad como el tratamiento pueden disminuir la cantidad de células sanguíneas. Es indispensable la realización de análisis regulares a fin de tener un eficiente control del tratamiento.

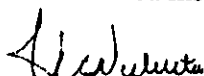
- Se han verificado síntomas nerviosos periféricos (espasmo laringo-faríngeo y calambres), en particular al ingerir bebidas frías luego de su administración. Habitualmente, estos síntomas remiten sin dejar secuelas. En consecuencia, informar al médico cualquier sensación anormal de hormigueo o dolores en los dedos de los pies o la garganta.


##### **\* Precauciones para su empleo:**

- El oxaliplatino no debe ser manipulado por embarazadas.

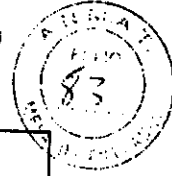
- Para prevenir náuseas y vómitos se podrá prescribir un tratamiento asociado.

En caso de duda consulte a su médico.

  
ASOFARMA S.A.I. y C.  
MARIA CRISTINA NECHUTA  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TECNICA  
MAT. PROF. 6538

  
ASOFARMA S.A.  
MARCELO A. ORTIZ  
APODERADO

7442



**ADVERTENCIAS:**

El oxaliplatino debería ser administrado en una dosificación cuidadosamente ajustada por, o bajo supervisión de médicos experimentados que estén familiarizados con las acciones de la droga y las posibles complicaciones de su uso.

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

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

En caso de daño hematológico (leucocitos  $<2000/mm^3$  o plaquetas  $<50.000/mm^3$ ) postergar la administración del ciclo siguiente hasta haber alcanzado la recuperación.

**\* Precaución de empleo:**

Antes de iniciar el tratamiento, así como previamente a cada nuevo curso terapéutico, se deberá realizar un estudio hematológico. Asimismo, se deberá efectuar un examen neurológico antes de iniciar el tratamiento, el que deberá ser repetido periódicamente.

**INTERACCIONES :**

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). 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.

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

**CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD:**

No se dispone de información sobre la seguridad del empleo del oxaliplatino en la mujer embarazada. Al igual que otros agentes citotóxicos, el oxaliplatino es susceptible de ser tóxico para el feto. El oxaliplatino está contraindicado durante el embarazo. No se ha estudiado el pasaje del oxaliplatino a la leche materna. El oxaliplatino está contraindicado durante el período de lactancia.

*Maria Cristina Nechuta*  
ASOFARMA S.A.I. y C.  
MARIA CRISTINA NECHUTA  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TECNICA  
JAN. 1984. E.533

*Marcelo A. Ortiz*  
ASOFARMA S.A.  
MARCELO A. ORTIZ  
APODERADO



## EFECTOS ADVERSOS:

**SISTEMA HEMATOPOIÉTICO:** el oxaliplatino es levemente hematotóxico. En monoterapia, la administración de oxaliplatino puede llevar a los efectos indeseables siguientes: anemia, leucopenia, granulopenia, trombocitopenia, algunas veces del grado 3 a 4 (severidad del grado 4, neutrófilos  $<500$  mm<sup>3</sup>, plaquetas  $<25.000$ /mm<sup>3</sup>, hemoglobina  $<6,5$  g/100 ml).

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

**SISTEMA DIGESTIVO:** en la monoterapia, el oxaliplatino produce náuseas, vómitos y diarreas. Estos síntomas a veces son severos. En caso de asociación con el 5-fluorouracilo, la frecuencia de estos efectos adversos se incrementa. Se aconseja un tratamiento antiemético adecuado.

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

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

La neurotoxicidad disminuye o desaparece en la mayoría de los 3/4 de los pacientes en los meses siguientes a la suspensión del tratamiento.

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

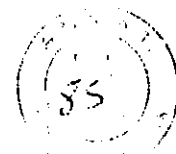
De manera excepcional se observaron casos de fiebre, rash cutáneo y de malestar como consecuencia de la inyección.

Durante el curso de los ensayos clínicos no se observó ni alopecia ni toxicidad auditiva, renal, hepática o cardíaca.

*Maria Cristina Nechuta*  
**ASOFARMA S.A.I. y C.**  
 MARIA CRISTINA NECHUTA  
 FARMACEUTICA  
 DIRECTORA TECNICA  
 J.A.: PROC. 6535

*[Signature]*  
**ASOFARMA S.A.**  
 MARTIN GORTIZ  
 J.A.: PROC. 6535

7442



**SOBREDOSIFICACIÓN:**

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

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

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,  
CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE  
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-9247  
9212 (011) 4962-**

**HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4469-9200  
(011) 4469-9300**

**CONSERVACIÓN:**

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C, en su envase original. Proteger de la luz y la humedad.

**PRESENTACIÓN:**

Envase conteniendo 1 frasco ampolla de 50 mg y 100 mg, respectivamente.

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

**ESTE MEDICAMENTO SOLO PUEDE UTILIZARSE BAJO  
ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE  
REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO  
DE SALUD.**

**CERTIFICADO NR.**

**LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.**

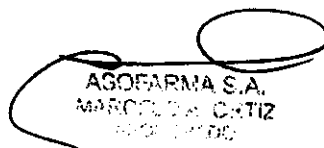
**DOMICILIO: AGUSTÍN ÁLVAREZ 4185, VILLA MARTELLI, PDO. DE  
VICENTE LOPEZ, PCIA. DE BUENOS AIRES.**

**DIRECTORA TÉCNICA: MARIA C. NECHUTA, FARMACÉUTICA**

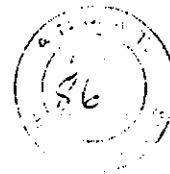
**ELABORADO EN: GRAL. VILLEGAS 1510, SAN JUSTO, BUENOS  
AIRES (QUALITY PHARMA S.A.).**

Fecha de última revisión:

  
ASOFARMA S.A.I. y C.  
MARIA CRISTINA NECHUTA  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA  
24A.: PROF. 6336

  
ASOFARMA S.A.  
MARCELA CORTIZ  
FARMACÉUTICA

7442



**PROYECTO DE ROTULO**

**OXALIPLATINO ASOFARMA  
OXALIPLATINO 50 mg  
Inyectable liofilizado**

**Industria Argentina**

**Venta bajo receta archivada**

**CONTENIDO:**

Envase conteniendo 1 frasco ampolla.

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:**

Cada frasco ampolla contiene:

Oxaliplatino	50 mg
Lactosa monohidrato	450 mg

**POSOLOGÍA:**

Ver prospecto interno.

**CONSERVACIÓN:**

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C, en su envase original.  
Proteger de la luz y la humedad.

**VENCIMIENTO:**

**LOTE:**

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

**ESTE MEDICAMENTO SOLO PUEDE UTILIZARSE BAJO  
ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE  
REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO  
DE SALUD.**

**CERTIFICADO NR.**

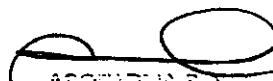
**LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.**

**DOMICILIO: AGUSTÍN ÁLVAREZ 4185, VILLA MARTELLI, PDO. DE  
VICENTE LOPEZ, PCIA. DE BUENOS AIRES.**

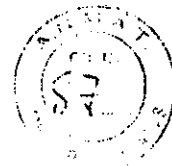
**DIRECTORA TÉCNICA: MARIA C. NECHUTA, FARMACÉUTICA**

**ELABORADO EN: GRAL. VILLEGAS 1510, SAN JUSTO, BUENOS  
AIRES (QUALITY PHARMA S.A.).**

  
ASOFARMA S.A.I. y C.  
MARIA CRISTINA NECHUTA  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA  
JAC. PROF. 8338

  
ASOFARMA S.A.  
MARCELO R. ORTIZ  
PRODERADO

7 4 4 2



**PROYECTO DE ROTULO**

**OXALIPLATINO ASOFARMA  
OXALIPLATINO 50 mg  
Inyectable liofilizado**

**Industria Argentina**

**Venta bajo receta archivada**

**CONTENIDO:**

Envase conteniendo 1 frasco ampolla.

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:**

Cada frasco ampolla contiene:

Oxaliplatino	50 mg
Lactosa monohidrato	450 mg

**POSOLÓGIA:**

Ver prospecto interno.

**CONSERVACIÓN:**

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C, en su envase original.  
Proteger de la luz y la humedad.

**VENCIMIENTO:**

**LOTE:**

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

**ESTE MEDICAMENTO SOLO PUEDE UTILIZARSE BAJO  
ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE  
REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO  
DE SALUD.**

**CERTIFICADO NR.**


**LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.**

**DOMICILIO: AGUSTÍN ÁLVAREZ 4185, VILLA MARTELLI, PDO. DE  
VICENTE LOPEZ, PCIA. DE BUENOS AIRES.**

**DIRECTORA TÉCNICA: MARIA C. NECHUTA, FARMACÉUTICA**

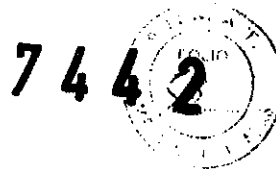
**ELABORADO EN: GRAL. VILLEGAS 1510, SAN JUSTO, BUENOS  
AIRES (QUALITY PHARMA S.A.).**

  
**ASOFARMA S.A.I. y C.  
MARIA CRISTINA NECHUTA  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. PROF. 6538**

  
**ASOFARMA S.A.  
MARCELO A. ORTIZ  
APODERADO**



**PROYECTO DE ROTULO**



**OXALIPLATINO ASOFARMA  
OXALIPLATINO 50 mg  
Inyectable liofilizado**

**Industria Argentina**

**Venta bajo receta archivada**

**CONTENIDO:**

Envase conteniendo 1 frasco ampolla.

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:**

Cada frasco ampolla contiene:

Oxaliplatino	50 mg
Lactosa monohidrato	450 mg

**POSOLOGÍA:**

Ver prospecto interno.

**CONSERVACIÓN:**

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C, en su envase original.  
Proteger de la luz y la humedad.

**VENCIMIENTO:**

**LOTE:**

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

**ESTE MEDICAMENTO SOLO PUEDE UTILIZARSE BAJO  
ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE  
REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO  
DE SALUD.**

**CERTIFICADO NR.**

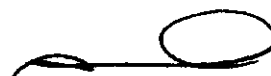
**LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.**

**DOMICILIO: AGUSTÍN ÁLVAREZ 4185, VILLA MARTELLI, PDO. DE  
VICENTE LOPEZ, PCIA. DE BUENOS AIRES.**

**DIRECTORA TÉCNICA: MARIA C. NECHUTA, FARMACÉUTICA**

**ELABORADO EN: GRAL. VILLEGAS 1510, SAN JUSTO, BUENOS  
AIRES (QUALITY PHARMA S.A.).**

  
**ASOFARMA S.A.I. y C.  
MARIA CRISTINA NECHUTA  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. PROF. 8538**

  
**ASOFARMA S.A.  
MARCELA CORTIZ  
APOYADA**

7442



**PROYECTO DE ROTULO**

**OXALIPLATINO ASOFARMA  
OXALIPLATINO 100 mg  
Inyectable liofilizado**

**Industria Argentina**

**Venta bajo receta archivada**

**CONTENIDO:**

Envase conteniendo 1 frasco ampolla.

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:**

Cada frasco ampolla contiene:

Oxaliplatino	100 mg
Lactosa monohidrato	900 mg

**POSOLOGÍA:**

Ver prospecto interno.

**CONSERVACIÓN:**

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C, en su envase original.  
Proteger de la luz y la humedad.

**VENCIMIENTO:**

**LOTE:**

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

**ESTE MEDICAMENTO SOLO PUEDE UTILIZARSE BAJO  
ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE  
REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO  
DE SALUD.**

**CERTIFICADO NR.**


**LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.**

**DOMICILIO: AGUSTÍN ÁLVAREZ 4185, VILLA MARTELLI, PDO. DE  
VICENTE LOPEZ, PCIA. DE BUENOS AIRES.**

**DIRECTORA TÉCNICA: MARIA C. NECHUTA, FARMACÉUTICA**

**ELABORADO EN: GRAL. VILLEGAS 1510, SAN JUSTO, BUENOS  
AIRES (QUALITY PHARMA S.A.).**

  
ASOFARMA S.A.I. y C.  
MARIA CRISTINA NECHUTA  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. PROF. 6538

  
ASOFARMA S.A.  
MARCELA A. CORTIZ  
REGISTRADO

7442



**PROYECTO DE ROTULO**

**OXALIPLATINO ASOFARMA  
OXALIPLATINO 100 mg  
Inyectable liofilizado**

**Industria Argentina**

**Venta bajo receta archivada**

**CONTENIDO:**

Envase conteniendo 1 frasco ampolla.

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:**

Cada frasco ampolla contiene:

Oxaliplatino	100 mg
Lactosa monohidrato	900 mg

**POSOLOGÍA:**

Ver prospecto interno.

**CONSERVACIÓN:**

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C, en su envase original.  
Proteger de la luz y la humedad.

**VENCIMIENTO:**

**LOTE:**

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

**ESTE MEDICAMENTO SOLO PUEDE UTILIZARSE BAJO  
ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE  
REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO  
DE SALUD.**

**CERTIFICADO NR.**

**LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.**

**DOMICILIO: AGUSTÍN ÁLVAREZ 4185, VILLA MARTELLI, PDO. DE  
VICENTE LOPEZ, PCIA. DE BUENOS AIRES.**

**DIRECTORA TÉCNICA: MARIA C. NECHUTA, FARMACÉUTICA**

**ELABORADO EN: GRAL. VILLEGAS 1510, SAN JUSTO, BUENOS  
AIRES (QUALITY BHARMA S.A.).**

ASOFARMA S.A.I. y C.  
MARIA CRISTINA NECHUTA  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. PROF. 8536

ASOFARMA S.A.  
MARCELO A. CORTIZ  
APODERADO

7442



**PROYECTO DE ROTULO**

**OXALIPLATINO ASOFARMA  
OXALIPLATINO 100 mg  
Inyectable liofilizado**

**Industria Argentina**

**Venta bajo receta archivada**

**CONTENIDO:**

Envase conteniendo 1 frasco ampolla.

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:**

Cada frasco ampolla contiene:

Oxaliplatino	100 mg
Lactosa monohidrato	900 mg

**POSOLOGÍA:**

Ver prospecto interno.

**CONSERVACIÓN:**

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C, en su envase original.  
Proteger de la luz y la humedad.

**VENCIMIENTO:**

**LOTE:**

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

**ESTE MEDICAMENTO SOLO PUEDE UTILIZARSE BAJO  
ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE  
REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO  
DE SALUD.**


**CERTIFICADO NR.**

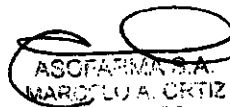
**LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.**

**DOMICILIO: AGUSTÍN ÁLVAREZ 4185, VILLA MARTELLI, PDO. DE  
VICENTE LOPEZ, PCIA. DE BUENOS AIRES.**

**DIRECTORA TÉCNICA: MARIA C. NECHUTA, FARMACÉUTICA**

**ELABORADO EN: GRAL. VILLEGAS 1510, SAN JUSTO, BUENOS  
AIRES (QUALITY PHARMA S.A.).**

  
ASOFARMA S.A.I. y C.  
MARIA CRISTINA NECHUTA  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. PROF. 8536

  
ASOFARMA S.A.  
MARCELO A. CORTIZ  
GENERADO