



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-108025448-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-108025448-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MICROSULES Argentina S.A. de S.C.I.I.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada MITOG / OXALIPLATINO, Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE / OXALIPLATINO 50 mg / ampolla - 100 mg / ampolla; aprobada por Certificado N° 47.275.

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 Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma MICROSULES Argentina S.A. de S.C.I.I.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada MITOG / OXALIPLATINO, Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE / OXALIPLATINO 50 mg / ampolla - 100 mg / ampolla; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-118234773-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-118234799-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 47.275, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EX-2023-108025448-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.10.24 19:51:56 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.24 19:52:09 -03:00

MITOG

OXALIPLATINO 50 mg - 100 mg

Polvo liofilizado para inyectable

Venta Bajo Receta Archivada

Vía de Administración intravenosa

Composición

MITOG 50 mg

Cada frasco ampolla contiene:

Oxaliplatino	50 mg
Lactosa monohidratada	450 mg

MITOG 100 mg

Cada frasco ampolla contiene:

Oxaliplatino	100 mg
Lactosa monohidratada	900 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo Farmacoterapéutico: Otros agentes antineoplásicos, compuestos de platino

Código ATC: L01X A 03.

INDICACIONES:

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

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas:

Mecanismo de acción

Oxaliplatino es un principio activo antineoplásico que pertenece a una nueva clase de compuestos de platino en los que el átomo de platino forma un complejo con un 1,2-diaminociclohexano (DACH) y un grupo oxalato. Oxaliplatino es un enantiómero único, el cis-[oxalato(trans-1,2-DACH)platino].

Oxaliplatino muestra un amplio espectro de actividad citotóxica in vitro y de actividad antitumoral in vivo en diversos sistemas de modelos tumorales, incluyendo modelos de cáncer colorrectal en humano. Oxaliplatino también demuestra actividad in vitro e in vivo en varios modelos resistentes a cisplatino. Se ha observado una acción citotóxica sinérgica en combinación con 5-fluorouracilo in vitro e in vivo.

Aunque el mecanismo de acción de oxaliplatino no está completamente dilucidado, los estudios muestran que los derivados hidratados resultantes de la biotransformación de oxaliplatino interaccionan con el ADN formando puentes intra e intercatenarios que provocan una interrupción de la síntesis de ADN, causante de la actividad citotóxica y antitumoral.

Propiedades farmacocinéticas:

No se han determinado los parámetros farmacocinéticos de los compuestos activos individuales. A continuación, se indican los parámetros farmacocinéticos del platino ultrafiltrable, que representa una mezcla de todas las formas de platino libres, activas e inactivas, generadas después de una perfusión de oxaliplatino de 2 horas de duración con dosis de 130 mg/m² cada tres semanas durante 1 a 5 ciclos, y de una dosis de 85 mg/m² de oxaliplatino cada dos semanas durante 1 a 3 ciclos:

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

Dosis	C _{max} µg/ml	AUC ₀₋₄₈ µg*h/ml	AUC µg*h/ml	t _{1/2α} h	t _{1/2β} h	t _{1/2γ} h	V _{ss} l	CL l/h
85 mg/m² Media	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
DE	0,193	0,647	1,40	0,35	5,74	406	199	6,35
130 mg/m² Media	1,21	8,20	11,9	0,28	16,3	273	582	10,1
DE	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07

Los valores medios del AUC₀₋₄₈ y de la C_{max} se determinaron en el ciclo 3 (85 mg/m²) o en el ciclo 5 (130 mg/m²).

Los valores medios del AUC, el V_{ss} y el CL se determinaron en el ciclo 1.

Los valores de la C_{max}, el AUC, el AUC₀₋₄₈, el V_{ss} y el CL se determinaron mediante análisis no compartimental.

Los valores de t_{1/2α}, t_{1/2β}, t_{1/2γ} se determinaron mediante un análisis compartimental (ciclos 1-3 combinados).

Al final de una perfusión de 2 horas, el 15% del platino administrado está presente en la circulación sistémica y el 85% restante se distribuye rápidamente en los tejidos o se elimina por la orina. La unión irreversible a los hematíes y al plasma da lugar a semividas en estas matrices que están próximas al proceso de renovación natural de los hematíes y de la albúmina sérica. No se observó una acumulación en el ultrafiltrado plasmático tras la administración de dosis de 85 mg/m² cada dos semanas o de 130 mg/m² cada tres semanas, y en esta matriz el equilibrio se alcanzó en el ciclo 1. La variabilidad inter e intraindividual es, en general, baja.

Se considera que la biotransformación in vitro se debe a un proceso de degradación no enzimática y no hay datos que indiquen que el anillo diaminociclohexano (DACH) sufra un metabolismo mediado por el citocromo P450. Oxaliplatino sufre un amplio metabolismo en los pacientes y no se detectó fármaco inalterado en el ultrafiltrado plasmático al final una perfusión de 2 horas. Se han identificado varios productos citotóxicos resultado del metabolismo, incluyendo las formas monocloro-, dicloro- y diacuo-DACH de platino junto con varios conjugados inactivos en momentos de evaluación posteriores, en la circulación sistémica.

El platino se excreta predominantemente a través de la orina, con un aclaramiento principalmente en las 48 horas siguientes a la administración.

En el día 5, aproximadamente el 54% de la dosis total se recuperó en la orina y menos del 3% en las heces.

El efecto de la insuficiencia renal sobre la metabolización de oxaliplatino se estudió en pacientes con diferentes grados de función renal. Oxaliplatino se administró a dosis de 85 mg/m² en el grupo control con una función renal normal (CLcr >80 ml/min, n=12) y en pacientes con insuficiencia renal leve (CLcr = 50 a 80 ml/min, n=13) y moderada (CLcr = 30 a 49 ml/min, n=11) y a dosis de 65 mg/m² en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr <30 ml/min, n=5). La mediana de exposición fue 9, 4, 6 y 3 ciclos, respectivamente, y se obtuvieron datos farmacocinéticos en el ciclo 1 en 11, 13, 10 y 4 pacientes, respectivamente. Hubo un incremento en el AUC del plasma ultrafiltrado (PUF) de platino, el AUC/dosis y una disminución del CL total y renal y del Vss con el aumento de la insuficiencia renal, en especial en el (pequeño) grupo de pacientes con insuficiencia renal grave: el punto estimado (IC 90%) de los cocientes medios estimados mediante el estado renal frente a la función renal normal para el AUC/dosis fueron 1,36 (1,08; 1,71), 2,34 (1,82; 3,01) y 4,81 (3,49; 6,64) para pacientes con insuficiencia renal leve y moderada y fallo renal grave, respectivamente.

La eliminación de oxaliplatino está muy relacionada con el aclaramiento de creatinina. El CL total del PUF de platino fue, respectivamente, 0,74 (0,59; 0,92), 0,43 (0,33; 0,55) y 0,21 (0,15; 0,29), y para Vss respectivamente 0,52 (0,41; 0,65), 0,73 (0,59; 0,91) y 0,27 (0,20; 0,36) en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada y fallo renal grave, respectivamente. El aclaramiento corporal total de PUF de platino se vio por tanto reducido en un 26% en pacientes con insuficiencia renal leve, un 57% en pacientes con insuficiencia renal moderada y un 79% en pacientes con insuficiencia renal grave, en comparación con los pacientes con función renal normal.

Con un mayor grado de insuficiencia renal se produjo un incremento en la semivida β del PUF de platino, principalmente en el grupo con insuficiencia renal grave. A pesar del pequeño número de pacientes con insuficiencia renal grave, estos datos son preocupantes en pacientes con insuficiencia renal grave y se deben tener en cuenta al prescribir oxaliplatino a pacientes insuficiencia renal (*ver secciones Posología y forma de administración, Contraindicaciones y Advertencias y precauciones especiales de uso*).

Información de seguridad preclínica:

Los órganos diana identificados en las especies estudiadas en los estudios preclínicos (ratones, ratas, perros y/o monos) con dosis únicas y dosis múltiples, fueron la médula

ósea, sistema gastrointestinal, riñón, testículos, sistema nervioso y corazón. Las toxicidades en los órganos diana observadas en los animales son consistentes con las producidas por otros medicamentos que contienen platino y por medicamentos citotóxicos que dañan el ADN, utilizados para el tratamiento del cáncer en humanos, a excepción de los efectos producidos en el corazón. Los efectos en el corazón solo se observaron en el perro e incluyeron alteraciones electrofisiológicas, acompañadas de fibrilación ventricular mortal. La cardiotoxicidad se considera que es específica del perro, no solo porque solo se observó en el perro, sino también porque las dosis similares que produjeron cardiotoxicidad mortal en los perros (150 mg/m²) fueron bien toleradas por los humanos. Los estudios preclínicos que emplearon neuronas sensoriales de rata sugieren que los síntomas de neurosensibilidad aguda relacionados con oxaliplatino pueden implicar una interacción con los canales de Na⁺ dependientes del voltaje.

Oxaliplatino fue mutagénico y clastogénico en modelos de mamíferos y produjo toxicidad embrionofetal en ratas. Aunque no se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad, se considera que oxaliplatino es un posible carcinógeno

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

SÓLO PARA ADULTOS

La dosis recomendada de oxaliplatino para el tratamiento adyuvante es de 85 mg/m² por vía intravenosa, administrada cada 2 semanas durante 12 ciclos (6 meses).

La dosis recomendada de oxaliplatino para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico es de 85 mg/m² por vía intravenosa y repetida cada dos semanas hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La dosis dada deberá ajustarse en función de la tolerancia al fármaco (*ver sección Advertencias y precauciones especiales de uso*).

Oxaliplatino siempre debe ser administrado antes de las fluoropirimidinas, por ejemplo, 5- fluorouracilo.

Oxaliplatino se administra en forma de perfusión intravenosa de 2-6 horas de duración, en 250-500 ml de una solución de glucosa al 5% (50 mg/ml) para dar una concentración entre

0,2 mg/ml y 0,70 mg/ml. En la práctica clínica la concentración máxima para una dosis de oxaliplatino de 85 mg/m² es de 0,70 mg/ml.

Oxaliplatino ha sido utilizado principalmente en combinación con 5-fluorouracilo (5-FU) en regímenes de perfusión continua. Para el régimen quincenal, se han utilizado regímenes de 5-fluorouracilo (5-FU) en los que se combinan bolos y perfusión continua.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal:

Oxaliplatino no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave. (*ver sección Contraindicaciones y Datos preclínicos sobre seguridad*). En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, el tratamiento debe iniciarse a la dosis normalmente recomendada de oxaliplatino es de 85 mg/m² (*ver sección Advertencias y precauciones especiales de uso y Datos preclínicos sobre seguridad*)

Insuficiencia hepática:

En un estudio de fase I que incluía pacientes con distintos niveles de insuficiencia hepática, la frecuencia y gravedad de los trastornos hepatobiliares parecían estar relacionados con la progresión de la enfermedad y con las pruebas basales de la función hepática alterada. No se hizo ningún ajuste de dosis específico en pacientes con las pruebas de función hepática alteradas durante el desarrollo clínico.

Pacientes de edad avanzada:

No se observó ningún aumento de los efectos tóxicos graves cuando oxaliplatino fue utilizado como agente único o en combinación con 5-fluorouracilo (5-FU) en pacientes mayores de 65 años. Por tanto, no se requiere ningún ajuste específico de la dosis en pacientes ancianos.

Pacientes pediátricos:

Oxaliplatino no está indicado de forma específica en niños. No se ha establecido la eficacia de oxaliplatino en monoterapia sobre poblaciones pediátricas con tumores sólidos (*ver sección Propiedades farmacodinámicas*)

Forma de administración

El oxaliplatino se administra en perfusión intravenosa.

La administración del oxaliplatino no requiere hiperhidratación.

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

En caso de extravasación, interrumpir la administración inmediatamente.

Instrucciones de uso:

Oxaliplatino debe ser reconstituido y posteriormente diluido antes de usar. Únicamente debe utilizarse agua para inyectables o glucosa al 5% (50 mg/ml) como solvente para la reconstitución y solamente glucosa al 5% para la posterior dilución del concentrado. (*ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*)

CONTRAINDICACIONES

Oxaliplatino está contraindicado en pacientes que:

- Tienen antecedentes de hipersensibilidad conocida al oxaliplatino, o al excipiente
- Mujeres que estén en período de lactancia
- Tienen mielosupresión antes de empezar el primer ciclo de tratamiento, evidenciada por neutrófilos $< 2 \times 10^9 / l$ y/o plaquetas $< 100 \times 10^9 / l$
- Tienen neuropatía sensorial periférica con deterioro funcional antes de la primera administración del fármaco
- Tienen insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min). (*ver sección Propiedades farmacocinéticas*)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

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

Insuficiencia renal

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

Reacciones de hipersensibilidad

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

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

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad que evolucionaron a síndrome de Kounis (arterioespasmo coronario alérgico agudo que puede causar un infarto de miocardio, ver sección Reacciones adversas).

Síntomas neurológicos

La toxicidad neurológica de oxaliplatino deberá ser objeto de una vigilancia particular, especialmente en caso de administración conjunta con medicamentos que presenten una toxicidad neurológica propia. Deberá practicarse un examen neurológico periódicamente antes y después de cada administración.

En los pacientes que desarrollen disestesias laringofaríngeas agudas (*ver Reacciones adversas*) durante o en las horas siguientes a una perfusión de 2 horas de duración, la siguiente administración de oxaliplatino deberá tener una duración de 6 horas.

Neuropatía periférica

En caso de aparición de síntomas neurológicos (parestesia, disestesia), se realizarán los siguientes ajustes de dosis de oxaliplatino recomendados en función de la duración y gravedad de dichos síntomas:

- Si los síntomas duran más de siete días y son molestos, la dosis siguiente de oxaliplatino se reducirá de 85 a 65 mg/m² (posología para metástasis) o 75 mg/m² (posología para adyuvancia).
- Si la parestesia sin deterioro funcional persiste hasta el siguiente ciclo, la dosis siguiente de oxaliplatino se reducirá de 85 a 65 mg/m² (posología para metástasis) o 75 mg/m² (posología para adyuvancia).
- Si la parestesia con deterioro funcional persiste hasta el siguiente ciclo, se interrumpirá el tratamiento.
- Si se constata una mejoría en los síntomas al interrumpir el tratamiento, podrá considerarse la reanudación del mismo.

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

Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR)

Se han notificado casos de Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR, también llamado SERP, síndrome de encefalopatía reversible posterior) en pacientes que recibieron oxaliplatino en combinación con quimioterapia. SLPR es una afección rara, reversible de rápida evolución neurológica, que puede incluir convulsiones, hipertensión, dolor de cabeza, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas.

El diagnóstico de SLPR se basa en la confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente IMR (Imagen por Resonancia Magnética)

Náuseas, vómitos, diarrea y deshidratación.

La toxicidad gastrointestinal, que se manifiesta en forma de náuseas y vómitos, justifica un tratamiento antiemético profiláctico y/o terapéutico (*ver sección Reacciones adversas*).

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

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

Si se presenta toxicidad hematológica (neutrófilos $<1,5 \times 10^9/l$ o plaquetas $<50 \times 10^9/l$) la administración del siguiente ciclo de tratamiento se pospondrá hasta el retorno a valores hematológicos aceptables. Debe realizarse un recuento sanguíneo completo con diferenciación de glóbulos blancos antes de iniciar el tratamiento con oxaliplatino y antes de cada ciclo nuevo de tratamiento. Los 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 sección Reacciones adversas*). Si apareciera cualquiera de estos acontecimientos, el tratamiento con oxaliplatino debe interrumpirse.

Los pacientes deben ser debidamente informados del riesgo de presentar diarrea/vómitos, mucositis/estomatitis y neutropenia tras la administración de oxaliplatino y 5-fluorouracilo, de manera que puedan contactar urgentemente con su médico prescriptor para un tratamiento adecuado.

Si presenta mucositis/estomatitis con o sin neutropenia, el tratamiento siguiente se retrasará hasta recuperación de la mucositis/estomatitis en grado 1 o menor y/o hasta que el valor de neutrófilos sea $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

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

Si presenta diarrea de grado 4, neutropenia de grado 3-4 (neutrófilos $<1,0 \times 10^9/l$), neutropenia febril (fiebre de origen desconocido sin infección microbiológica o clínica documentada con recuento absoluto de neutrófilos $<1,0 \times 10^9/l$, una temperatura única de $> 38,3^\circ\text{C}$ o una temperatura sostenida de $> 38^\circ\text{C}$ durante más de una hora), o trombocitopenia de grado 3-4 (plaquetas $<50 \times 10^9/l$), la dosis de oxaliplatino se reducirá de 85 mg/m^2 a 65 mg/m^2 (tratamiento del cáncer metastático) o 75 mg/m^2 (tratamiento en adyuvancia), además de cualquier reducción necesaria de la dosis de 5-fluorouracilo .

Síntomatología pulmonar

En el caso de síntomas respiratorios no explicables, tales como tos no productiva, disnea, infiltrados pulmonares crepitantes o radiológicos, debe suspenderse el tratamiento con oxaliplatino hasta que posteriores exploraciones permitan descartar enfermedad pulmonar intersticial (*ver sección 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 hematólítica microangiopática como descenso rápido de la hemoglobina junto con trombocitopenia, elevación de la bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre, o LDH. La insuficiencia renal puede ser irreversible después de la discontinuación del tratamiento y puede ser necesario diálisis. Asociado con el tratamiento de oxaliplatino se han notificado casos de coagulación intravascular diseminada (CID) que incluyen desenlace fatal. Si se presenta CID, el tratamiento con oxaliplatino se debe interrumpir y se debe administrar el tratamiento adecuado (*ver sección Reacciones adversas*). Se debe tener precaución en pacientes con trastornos relacionados con CID como infecciones, sepsis, etc.

Prolongación del intervalo QT

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

Rabdomiólisis

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

Úlcera gastrointestinal/Perforación y hemorragia de la úlcera gastrointestinal

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

Sintomatología hepática

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

Efectos inmunosupresores/Aumento de susceptibilidad a infecciones

La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterápicos, puede resultar en infecciones graves o mortales. Debe evitarse la vacunación con vacunas vivas en pacientes que están usando oxaliplatino. Pueden administrarse vacunas inactivadas o de virus muerto; sin embargo, la respuesta a estas vacunas puede verse disminuida.

Embarazo

Para el uso en mujeres embarazadas, (*ver sección Fertilidad, embarazo y lactancia*.)

Fertilidad

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

Las mujeres no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento con oxaliplatino y deben utilizar un método anticonceptivo eficaz.

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

Hipersensibilidad a la lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Las pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

En aquellos pacientes que recibieron una dosis única de oxaliplatino de 85 mg/m² inmediatamente antes de la administración de 5-fluorouracilo, no se observó ninguna modificación en el grado de exposición a 5-fluorouracilo.

Debido a las incompatibilidades con el cloruro de sodio y las drogas alcalinas (en especial el 5-fluoruracilo) el Oxaliplatino no debe ser mezclado o administrado por la misma vía venosa (*ver sección 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-fluoruracilo.

Se aconseja tener precaución cuando el tratamiento con oxaliplatino se administra conjuntamente con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT. En el caso de combinación con estos medicamentos, el intervalo QT se debe monitorizar estrecha-

mente (*ver sección Advertencias y precauciones especiales de uso*). Se recomienda precaución cuando el tratamiento con oxaliplatino se administra conjuntamente con otros medicamentos asociados a rabdomiólisis (*ver sección Advertencias y precauciones especiales de uso*).

Se debe evitar la vacunación con vacunas vivas o vivas atenuadas en pacientes en tratamiento con oxaliplatino (*ver sección Advertencias y precauciones especiales de uso*).

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Hasta la fecha, no existe información disponible sobre la seguridad del uso de oxaliplatino en las mujeres embarazadas. Sobre la base de los datos preclínicos, se observó toxicidad reproductiva en estudios en animales. En consecuencia, oxaliplatino no está recomendado durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no usen medidas anticonceptivas. El uso de oxaliplatino únicamente debe considerarse después de la apropiada información al paciente del riesgo para el feto y con el consentimiento del paciente.

Deben adoptarse medidas anticonceptivas apropiadas durante y tras el cese del tratamiento durante 4 meses en las mujeres y 6 meses en los hombres.

Lactancia

No se ha estudiado el posible paso a la leche materna. Oxaliplatino está contraindicado en las mujeres en periodo de lactancia.

Fertilidad

Oxaliplatino puede tener un efecto anti-fertilidad (*ver sección Advertencias y precauciones especiales de uso*).

Debido a los efectos genotóxicos potenciales de oxaliplatino, se deben tomar las medidas anticonceptivas adecuadas durante y después de la finalización del tratamiento durante 4 meses en mujeres y 6 meses en hombres.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

No se han efectuado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas. Sin embargo, el tratamiento con oxaliplatino puede producir un aumento del

riesgo de padecer mareos, vértigos, náuseas y vómitos, y otros síntomas neurológicos que pueden afectar al modo de caminar y al equilibrio y tener una leve o moderada influencia en la capacidad para conducir o utilizar maquinas.

Alteraciones de la visión, en particular pérdida transitoria de la visión (reversible tras la suspensión del tratamiento), pueden afectar a la capacidad del paciente para conducir y utilizar máquinas. Por tanto, se debe advertir a los pacientes sobre las posibles consecuencias de estos efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas del oxaliplatino en asociación con 5-fluorouracilo (5-FU)/ácido folínico (AF) son gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos y mucositis), hematológicos (neutrocitopenia, trombocitopenia) y neurológicos (neuropatía sensitiva periférica aguda y por dosis acumuladas). En general estas reacciones adversas fueron más frecuentes y graves en la asociación de oxaliplatino y 5-FU/AF, que en el caso del 5-FU/AF solo.

Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias descritas en la tabla siguiente han sido extraídas de estudios clínicos realizados en el tratamiento del cáncer metastásico y en el tratamiento adyuvante (que han incluido a 416 y 1.108 pacientes respectivamente en los grupos de tratamiento de oxaliplatino + 5-FU/AF) y de los datos post- comercialización.

Las frecuencias de esta tabla se definen mediante: Muy frecuentes ($>1/10$), frecuentes ($>1/100, \leq 1/10$), poco frecuentes ($>1/1.000, \leq 1/100$), raras ($>1/10.000, \leq 1/1.000$); muy raras ($\leq 1/10.000$) incluyendo casos aislados, no conocidos (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles).

Después de la tabla, se incluye información más detallada.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones *	Infección	Rinitis Infecciones del tracto respiratorio superior Sepsis neutropénica+	Sepsis+	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Anemia Neutropenia Trombocitopenia Leucopenia Linfopenia	Neutropenia febril		Trombocitopenia inmunoalérgica Anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico*	Alergia/ reacciones alérgicas++			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia Hiperglucemia Hipopotasemia Hipernatremia	Deshidratación Hipocalcemia	Acidosis metabólica	
Trastornos psiquiátricos		Depresión Insomnio	Nerviosismo	
Trastornos del sistema nervioso*	Neuropatía sensorial periférica Alteraciones sensoriales Disgeusia Dolor de cabeza	Mareos Neuritis motora Meningitis		Disartria Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR o SERP) <i>(ver Advertencias y Precauciones de uso)</i>
Trastornos oculares		Conjuntivitis Alteraciones de la visión		Reducción transitoria de la agudeza visual Alteraciones del campo visual Neuritis óptica Pérdida transitoria de visión, reversible tras la interrupción del tratamiento
Trastornos del oído y del laberinto			Ototoxicidad	Sordera
Trastornos vasculares		Hemorragia Rubor Trombosis venosa profunda Hipertensión		

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Tos Epistaxis	Hipo Embolia pulmonar		Enfermedad pulmonar intersticial (algunas veces mortal) Fibrosis pulmonar**
Trastornos gastrointestinales*	Náuseas Diarrea Vómitos Estomatitis/ mucositis Dolor abdominal Estreñimiento	Dispepsia Reflujo gastroesofágico Hemorragia gastrointestinal Hemorragia rectal	Íleo Obstrucción intestinal	Colitis incluyendo diarrea producida por <i>Clostridium difficile</i> Pancreatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alteraciones de la piel Alopecia	Exfoliación de la piel (p.ej., síndrome de manos y pies) Erupción eritematosa Erupción Hiperhidrosis Alteraciones de las uñas		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	Artralgia Dolor de huesos		
Trastornos renales y urinarios		Disuria Hematuria Frecuencia anormal de micción		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga, Fiebre+++ Astenia Dolor Reacciones en el punto de inyección++++			
Exploraciones complementarias	Aumento de enzimas hepáticas Aumento de fosfatasa alcalina en sangre Aumento de Bilirrubina en sangra Aumento de lactato deshidrogenasa en sangre Aumento de peso (tratamiento adyuvante)			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y		Caída		

complicaciones de procedimientos terapéuticos				
--	--	--	--	--

* Ver la sección detallada más adelante.

** Ver sección 4.4.

+ Incluyendo desenlaces mortales.

++ Alergias/reacciones alérgicas muy frecuentes que se producen principalmente durante la perfusión, a veces mortales. Las reacciones alérgicas frecuentes incluyen erupción cutánea, en particular urticaria, conjuntivitis y rinitis. Las reacciones anafilácticas o anafilactoides frecuentes incluyen broncoespasmo, angioedema, hipotensión, sensación de dolor de pecho y shock anafiláctico. También se ha notificado hipersensibilidad retardada con oxaliplatino, horas e incluso días después de la perfusión.

+++ Fiebre muy frecuente, escalofríos (temblores), ya sean de origen infeccioso (con o sin neutropenia febril) o posiblemente de origen inmunológico.

++++ Se han registrado reacciones en la zona de inyección, incluyendo dolor local, enrojecimiento, inflamación y trombosis. La extravasación puede dar lugar a dolor e inflamación locales que pueden ser graves y provocar complicaciones, incluyendo necrosis, especialmente cuando oxaliplatino se perfunde a través de una vena periférica (*ver sección Advertencias y precauciones especiales de uso*).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Incidencia por paciente (%) y por grado

Oxaliplatino y 5-FU/AF 85 mg/m ² cada 2 semanas	Tratamiento enfermedad metastásica			Tratamiento adyuvante		
	Todos los grados	Gr. 3	Gr. 4	Todos los grados	Gr. 3	Gr. 4
Anemia	82,2	3	<1	75,6	0,7	0,1
Neutropenia	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3
Trombocitopenia	71,6	4	<1	77,4	1,5	0,2
Neutropenia febril	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Coagulación intravascular diseminada (CID) que incluye desenlace mortal (*ver sección Advertencias y precauciones especiales de uso*).

Experiencia post-comercialización con frecuencia no conocida

Síndrome urémico hemolítico

Pancitopenia autoinmune

Leucemia secundaria

Pancitopenia

Infecciones e infestaciones

Incidencia por paciente (%)

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

Experiencia post-comercialización con frecuencia no conocida

Shock séptico que incluye desenlace mortal.

Trastornos del sistema inmunológico

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

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

Trastornos del sistema nervioso

La toxicidad dosis-limitante del oxaliplatino es neurológica. Se trata de una neuropatía periférica sensitiva caracterizada por disestesias y/o parestesias de las extremidades con o sin calambres, a menudo exacerbadas por el frío. Estos síntomas aparecen hasta en un 95% de los pacientes tratados. La duración de estos síntomas, que habitualmente remiten entre ciclos de tratamiento, aumenta con el número de ciclos.

La aparición de dolor y/o trastornos funcionales conllevan, según la duración de los síntomas, a un ajuste de dosis, o incluso a la suspensión del tratamiento (*ver sección Advertencias y precauciones especiales de uso*).

Dicho deterioro funcional incluye dificultad de ejecución de movimientos delicados y es posiblemente una consecuencia de alteraciones sensitivas. El riesgo de aparición de síntomas persistentes en el caso de una dosis acumulada de 850 mg/m² (10 ciclos) es aproximadamente del 10% y 20% en el caso de una dosis acumulada de 1.020 mg/m² (12 ciclos).

En la mayoría de los casos, los signos y síntomas neurológicos mejoran o remiten totalmente tras la interrupción del tratamiento. En el tratamiento adyuvante del cáncer de colon, 6 meses después de la suspensión del tratamiento, el 87 % de los pacientes no manifestaba síntomas o éstos eran leves. Después de hasta 3 años de seguimiento, alrededor del 3% de los pacientes presentaba parestesias localizadas persistentes de intensidad moderada (2,3%) o bien parestesias que pueden interferir con las actividades funcionales (0,5%).

Se han comunicado manifestaciones neurosensoriales agudas. Empiezan tras varias horas de administración y a menudo ocurren tras exposición al frío. Pueden manifestarse normalmente como parestesia transitoria, disestesia e hipoestesia. Un síndrome agudo de disestesia faringolaríngea, se produce en el 1%- 2% de los pacientes y se caracteriza por las sensaciones subjetivas de disfagia o disnea/sensación de sofoco, sin ninguna evidencia objetiva de distrés respiratorio (ni cianosis o hipoxia), o de laringoespasma o broncoespasma (sin estridor o sibilancia). Aunque se han administrado antihistamínicos y broncodilatadores en estas situaciones, la sintomatología es rápidamente reversible incluso en ausencia de tratamiento. El aumento de la duración de perfusión favorece la disminución de la incidencia de dicho síntoma (*ver sección Advertencias*). Ocasionalmente se han observado otros síntomas que incluyen espasmo de mandíbula/espasmos musculares/contracciones musculares involuntarias/ tirones musculares/ mioclonos, coordinación anormal/ modo de caminar anormal/ ataxia/ alteraciones del equilibrio, opresión de garganta o pecho/ presión/ malestar/ dolor. Además, pueden aparecer disfunciones del nervio craneal, asociadas con los efectos antes mencionados, o también de forma aislada, tales como ptosis, diplopía, afonía/disfonía/ronquera, algunas veces descrito como parálisis

de las cuerdas vocales, sensación anormal en la lengua o disartria, algunas veces descrito como afasia, neuralgia del trigémino/ dolor facial/ dolor ocular, descenso de la agudeza visual, alteraciones del campo visual.

Durante el tratamiento con oxaliplatino se han notificado otros síntomas neurológicos tales como disartria, pérdida de reflejos tendinosos profundos y signo de Lhermittes. Se han comunicado casos aislados de neuritis óptica.

Experiencia post-comercialización de frecuencia desconocida

- Convulsiones
- Trastorno cerebrovascular isquémico y hemorrágico

Trastornos cardíacos:

Experiencia post-comercialización de frecuencia no conocida

Prolongación QT que puede conducir a arritmias ventriculares incluyendo

Torsade de Pointes que puede ser mortal (*ver sección Advertencias y precauciones especiales de uso*).

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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Experiencia post-comercialización de frecuencia no conocida

Laringoespasma

Neumonía y bronconeumonía incluyendo resultados fatales

Trastornos gastrointestinales

Incidencia por paciente (%) y por grado

Oxaliplatino y 5-FU/AF 85 mg/m² cada 2 semanas	Tratamiento enfermedad metastásica			Tratamiento adyuvante		
	Todos los grados	Gr. 3	Gr. 4	Todos los grados	Gr. 3	Gr. 4
Náuseas	69,9	8	<1	73,7	4,8	0,3
Diarrea	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5
Vómitos	49,0	6	1	47,2	5,3	0,5
Mucositis/estomatitis	39,9	4	<1	42,1	2,8	0,1

Es altamente recomendado la profilaxis y tratamiento con antieméticos potenciales.

La presencia de diarrea/vómitos graves puede provocar deshidratación, ileo paralítico, obstrucción intestinal, hipopotasemia, acidosis metabólica e insuficiencia renal, particularmente cuando el oxaliplatino se combina con 5-fluorouracilo (5-FU) (*ver sección Advertencias y precauciones especiales de uso*).

Experiencia post-comercialización de frecuencia no conocida

Isquemia intestinal que incluye desenlace mortal (*ver sección Advertencias y precauciones especiales de uso*).

Úlcera gastrointestinal y perforación que puede ser mortal (*ver sección Advertencias y precauciones especiales de uso*).

Trastornos hepatobiliares

Muy raras (<1/10.000)

Síndrome de obstrucción sinusoidal hepático, también conocido como enfermedad hepática veno-oclusiva o manifestaciones patológicas relacionadas con trastornos hepáticos, incluyendo peliosis hepática, hiperplasia regenerativa nodular, fibrosis perisinusoidal. Las manifestaciones clínicas pueden originar hipertensión portal y/o elevación de transaminasas.

Experiencia poscomercialización de frecuencia no conocida

Hiperplasia nodular focal

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Experiencia post-comercialización de frecuencia no conocida

Rabdomiolisis que incluye desenlace mortal (*ver sección Advertencias y precauciones especiales de uso*).

Trastornos renales y urinarios

Muy raras (<1/10.000)

Necrosis tubular aguda, nefritis intersticial aguda y fallo renal agudo.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Experiencia post-comercialización de frecuencia no conocida

Vasculitis por hipersensibilidad.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de **Oxaliplatino Microsules** a la Dirección Técnica de MICROSULES ARGENTINA. TE 03327 – 452629 Interno 104 – 109.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. 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 al 0800-333-1234.

Sobredosis

No existe antídoto conocido.

En caso de sobredosis, puede esperarse una exacerbación de los efectos adversos.

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

“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 - 2247 / 6666

Hospital A. Posadas (011) 4654 - 6648 / 658 - 7777”

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

“Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños”

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

Conservar a temperatura ambiente aproximadamente entre 5 a 30°C

Proteger del efecto de la luz.

Incompatibilidades

El medicamento diluido no se debe mezclar con otros medicamentos en la misma bolsa de perfusión ni administrar simultáneamente en la misma vía de perfusión. Según las instrucciones que se describen en la *sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*, oxaliplatino se puede administrar simultáneamente con ácido fólico utilizando una vía en Y.

- No mezclar con soluciones o medicamentos alcalinos, en particular 5-fluorouracilo, preparaciones de ácido fólico que contengan trometamol como excipiente y sales de trometamol de otros medicamentos. Las soluciones o los fármacos alcalinos pueden afectar negativamente a la estabilidad de oxaliplatino (*ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*).
- Oxaliplatino no se debe diluir con solución salina u otras soluciones que contengan iones cloruro (lo que incluye cloruro de calcio, potasio o sodio).
- No mezclar con otros medicamentos en la misma bolsa o vía de perfusión (*ver las instrucciones de la sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones* sobre la administración simultánea con ácido fólico).
- No utilizar material de inyección que contenga aluminio

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Como con otros compuestos potencialmente tóxicos, se deben tomar precauciones cuando se manipulan y preparan soluciones de oxaliplatino.

Instrucciones de manipulación

La manipulación de este agente citotóxico por el personal sanitario requiere tomar precauciones para garantizar la protección del manipulador y su entorno.

La preparación de soluciones inyectables de agentes citotóxicos se debe realizar por personal especializado en esta clase de medicamentos, en condiciones que garanticen la

integridad del producto, la protección medioambiental y, sobre todo, la protección del personal que maneja estos medicamentos, de acuerdo con la normativa del hospital. Se requiere un área preparada y reservada para este propósito. Está prohibido fumar, comer o beber en esta área. El personal se debe proveer con materiales adecuados para la manipulación, especialmente con batas de manga larga, mascarillas, gorros, gafas protectoras, guantes estériles de un solo uso, traje protector para el área de trabajo, contenedores y bolsas de recogida para los materiales de desecho.

Las heces y los vómitos se deben manipular con cuidado.

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

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

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

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

Precauciones especiales para la administración

- NO utilizar dispositivos de inyección que contengan aluminio.
- NO administrar sin diluir.
- Como disolvente solo se puede utilizar una solución para perfusión de glucosa al 5% (50 mg/ml).
- NO diluir para la perfusión con cloruro sódico o soluciones que contengan cloruro.
- NO mezclar con otros medicamentos en la misma bolsa de perfusión ni administrar simultáneamente en la misma línea de perfusión con otros medicamentos.
- NO mezclar con soluciones o medicamentos alcalinos, en particular 5-fluorouracilo, preparaciones de ácido folínico que contengan trometamol como excipiente y sales de trometamol de otros medicamentos. Las soluciones o los fármacos alcalinos pueden afectar negativamente a la estabilidad de oxaliplatino.

Instrucciones de uso con ácido folínico (como folinato cálcico o folinato disódico)

La perfusión intravenosa de 85 mg/m² de oxaliplatino en 250 a 500 ml de solución de glucosa al 5%, se administra al mismo tiempo que una perfusión intravenosa de ácido fólico en solución de glucosa al 5% (50 mg/ml), durante 2 a 6 horas, utilizando una vía en Y, colocada inmediatamente antes del punto de inyección.

Estos dos medicamentos no se deben combinar en la misma bolsa de perfusión. El ácido fólico no debe contener trometamol como excipiente y solo debe diluirse con soluciones isotónicas de glucosa al 5%, nunca en soluciones alcalinas o de cloruro de sodio ni en soluciones que contengan cloruros.

Instrucciones de uso con 5-fluorouracilo

Oxaliplatino se debe administrar siempre antes de las fluoropirimidinas, es decir, 5-fluorouracilo.

Después de la administración de oxaliplatino, lavar la vía y después administrar 5-fluorouracilo.

Para información adicional sobre medicamentos combinados con oxaliplatino, ver la ficha técnica correspondiente.

Concentrado para solución para perfusión

Inspeccionar visualmente antes de su uso. Solo se deben usar las soluciones transparentes sin partículas.

El medicamento es para un solo uso. Se debe desechar la solución no utilizada.

Dilución para la perfusión intravenosa

Extraer la cantidad necesaria de concentrado del vial o viales y diluir con 250 a 500 ml de una solución de glucosa al 5% para administrar una concentración de oxaliplatino entre 0,2 mg/ml y 0,7 mg/ml. El intervalo de concentración para el que se ha demostrado la estabilidad físico-química es de 0,2 mg/ml a 2,0 mg/ml.

Administrar por perfusión intravenosa.

Después de la dilución en glucosa al 5%, se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 48 h a 2-8°C y durante 24 horas a 25°C.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución para perfusión se debe usar inmediatamente.

Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 h a 2-8°C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas validadas y controladas.

Inspeccionar visualmente antes de su uso. Solo se deben usar las soluciones transparentes sin partículas.

El medicamento es para un solo uso. Se debe desechar la solución no utilizada (ver más abajo el apartado “Eliminación”).

NUNCA utilizar cloruro sódico o soluciones que contengan cloruro para la dilución.

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

Perfusión

La administración de oxaliplatino no requiere prehidratación.

Oxaliplatino diluido en 250 ml a 500 ml de solución de glucosa al 5% para administrar una concentración no inferior a 0,2 mg/ml, se perfundirá por vía venosa central o periférica, durante 2 a 6 horas. Cuando se administre oxaliplatino con 5-fluorouracilo, la perfusión de oxaliplatino debe preceder a la de 5-fluorouracilo.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de los materiales que se hayan utilizado para la dilución y administración, se realizará de acuerdo con los procedimientos establecidos en el hospital para agentes citotóxicos, teniendo en cuenta la normativa local para la eliminación de residuos peligrosos.

Presentación

MITOG 50 mg: envase con 1 frasco-ampolla.

MITOG 100 mg: envase con 1 frasco-ampolla.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 47.275

Dirección Técnica: Saez, Gabriel. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5 – (B1619IEA), Garin (Pdo de Escobar) Pcia de Buenos

Aires - Tel 0327 - 452628

www.microsules.com.ar

Elaborado en:



“Este Medicamento es Libre de Gluten”

Fecha última revisión



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-108025448 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 28 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.04 20:08:53 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.04 20:08:54 -03:00

MITOG

OXALIPLATINO 50 mg - 100 mg

Polvo liofilizado para inyectable

Venta Bajo Receta Archivada

Vía de administración intravenosa

LEA TODO EL PROSPECTO DETENIDAMENTE ANTES DE EMPEZAR A TOMAR EL MEDICAMENTO.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte 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.
- 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. (*ver sección 4*)

Contenido del prospecto

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

1.-Qué es Mitog y para que se utiliza

Mitog es un medicamento anticanceroso que contiene platino. Se usa para el tratamiento del cáncer de intestino grueso (tratamiento del cáncer de colon de grado 3 tras una resección del tumor primario, cáncer metastático de colon y recto).

Mitog se usa en combinación con otros medicamentos anticancerosos llamados 5-fluorouracilo y ácido folínico.

2.-Qué necesita saber antes de empezar a usar Mitog

No use Mitog:

- Si es alérgico (hipersensible) a oxaliplatino o a cualquiera de los demás componentes del medicamento.
- Si está en periodo de lactancia,
- Si tiene un número reducido de células sanguíneas,
- Si presenta sensación de hormigueo o de adormecimiento en los dedos de las manos y/o de los pies o tiene dificultades a la hora de realizar tareas delicadas, tales como abotonar una prenda,
- Si padece problemas graves de riñón

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Oxaliplatino:

- Si ha sufrido con anterioridad una reacción alérgica a algún medicamento que contenga platino, como carboplatino o cisplatino.
- Si padece problemas de riñón de gravedad moderada
- Si tiene valores sanguíneos bajos después de un tratamiento previo con oxaliplatino. Su médico tendrá que realizar pruebas para investigar si tiene valores sanguíneos suficientes antes de comenzar el tratamiento.
- Si tiene síntomas de lesiones en los nervios, como debilidad, sensación de entumecimiento, alteración del gusto o sensaciones anormales después de un tratamiento previo con oxaliplatino. Estos síntomas pueden ser causados por un resfriado. Informe a su médico si nota alguno de los síntomas, especialmente si son incómodos y/o duran más de 7 días. Su médico realizará exá-

menes neurológicos antes y durante el tratamiento, especialmente si recibe otros medicamentos que pueden causar lesiones en los nervios. Los síntomas de lesiones en los nervios pueden persistir después de la finalización del tratamiento.

- Si también recibe 5-fluorouracilo, debido al aumento del riesgo de diarrea, vómitos, úlceras en la boca y parámetros sanguíneos anormales.
- Si padece problemas de hígado o analíticas de la función del hígado anormales durante su tratamiento
- Si tiene o ha tenido trastornos cardiacos como una señal eléctrica anormal, denominada prolongación del intervalo QT, un latido cardiaco irregular o antecedentes familiares de problemas cardiacos.
- Si ha recibido recientemente o planea recibir alguna vacuna. Durante el tratamiento con oxaliplatino no debe vacunarse con vacunas “vivas” o “atenuadas”, como la vacuna para la fiebre amarilla.
- Si está embarazada o planea quedarse embarazada (ver Embarazo, lactancia y fertilidad).
- Lea la sección sobre fertilidad, aunque sea un hombre

Si algo de lo siguiente le sucede en cualquier momento, informe a su médico inmediatamente.

Su médico puede necesitar tratarle de estos acontecimientos. Su médico puede necesitar reducir la dosis de Oxaliplatino, o retrasar o interrumpir el tratamiento con Oxaliplatino.

Otros medicamentos y Mitog

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

- No se recomienda quedarse embarazada durante el tratamiento con oxaliplatino y se debe usar un método anticonceptivo eficaz. Las mujeres deben utilizar medidas anticonceptivas adecuadas durante el tratamiento y continuada durante 4 meses después de su finalización.
- Si está embarazada o planeando quedarse embarazada es muy importante que comente esto con su médico **antes** de recibir cualquier tratamiento.
- Si se quedase embarazada durante el tratamiento, debe informar inmediatamente a su médico.

Lactancia

- No debe dar el pecho mientras esté siendo tratada con Oxaliplatino.

Fertilidad

- Oxaliplatino puede tener un efecto antifertilidad que podría ser irreversible. Los pacientes varones deben buscar consejo sobre la conservación del espermatozoos 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

Oxaliplatino puede aumentar el riesgo de mareos, náuseas y vómitos y otros síntomas neurológicos que pueden afectar al modo de caminar y al equilibrio. Si le ocurriese, no debe conducir ni manejar máquinas. Si sufre problemas de la vista mientras recibe Oxaliplatino, no conduzca, utilice maquinaria pesada ni realice actividades peligrosas.

3.-Cómo usar MITOG

Mitog es solo para adultos.

Dosis

La dosis de Oxaliplatino se basa en su área de superficie corporal, que se calcula a partir del peso y la estatura. La dosis también dependerá de los resultados de los análisis de sangre y de si ha sufrido con anterioridad efectos adversos como consecuencia de la administración de Oxaliplatino.

La dosis recomendada para los pacientes adultos, incluidos los ancianos, es de 85 mg/m² de superficie corporal.

Forma y vía(s) de administración

- Oxaliplatino debe ser administrado bajo la supervisión de un especialista en el tratamiento del cáncer.
- Usted será tratado por un profesional del sector sanitario, que habrá establecido la dosis necesaria de Oxaliplatino.
- Oxaliplatino se administra mediante inyección en una vena (perfusión intravenosa) en un intervalo de 2 a 6 horas.
- Oxaliplatino se le administrará al mismo tiempo que el ácido folínico y antes de la perfusión de 5-fluorouracilo.

La aguja debe permanecer en la vena durante la administración del medicamento. Si la aguja se sale o se suelta, la solución va a parar al tejido que se encuentra fuera de la vena, y puede producirle malestar o dolor, por lo que debe informar al médico o a la enfermera de inmediato.

Frecuencia de administración

Por regla general recibirá una perfusión cada dos semanas.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento debe ser determinada por su médico.

El tratamiento continuará un máximo de 6 meses cuando se usa después de la extirpación completa del tumor.

Si usa más Mitog del que debe

Como este medicamento lo administran profesionales del sector sanitario, es muy poco probable que se le administre una dosis demasiado pequeña o demasiado alta. En caso de sobredosis, puede experimentar un aumento de los efectos secundarios. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

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

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

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

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

4.-Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Mitog puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si experimenta cualquier efecto adverso, es muy importante que lo comunique a su médico antes de iniciar el siguiente tratamiento.

Busque atención médica inmediata si nota alguno de los síntomas siguientes:

- Síntomas de una reacción alérgica 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 (puede sentir que se va a desmayar). Y dolor en el pecho que puede ser un signo de una reacción alérgica potencialmente grave llamada síndrome de Kounis. En la mayoría de los casos, estos síntomas ocurrieron durante la perfusión o inmediatamente después, pero también se han observado reacciones alérgicas retardadas horas o incluso días después de la perfusión. Muy frecuente (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas).
- Hematomas anormales o hemorragia. Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas).

- Signos de infección tales como dolor de garganta y temperatura alta. Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas).
- Diarrea y vómitos persistentes o graves. Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas).
- Presencia de sangre o partículas de color marrón oscuro-café en su vómito. Muy raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 10.000 personas).
- Dolor de labios o úlceras bucales. Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas).
- Síntomas respiratorios inexplicables como tos seca, dificultades para respirar, crepitaciones, ruidos al respirar, falta de aliento y sibilancias. Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas).
- Un grupo de síntomas como dolor de cabeza, alteración de las funciones mentales, convulsiones y visión anormal desde visión borrosa hasta pérdida de visión (síntomas del síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, un desorden neurológico raro). Raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas).
- Cansancio extremo con un descenso del número de células rojas y falta de aliento (anemia hemolítica) sólo o combinada con descenso del número de plaquetas, hematomas anormales (trombocitopenia) y enfermedad del riñón la cual produce la nula salida, o muy poca de orina (síntomas del síndrome urémico hemolítico). Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Otros efectos adversos del Oxaliplatino son:

Muy frecuentes (pueden afectar más de 1 de cada 10 pacientes)

- Oxaliplatino puede afectar a los nervios (neuropatía periférica). Podrá sentir una sensación de hormigueo o entumecimiento en los dedos, en los dedos de los pies, alrededor de la boca o en la garganta, en donde puede ocurrir algunas veces en asociación con calambres.

Estos efectos son frecuentemente desencadenados por la exposición al frío, como por ejemplo, abrir un refrigerador o sostener una bebida fría. Puede tener también dificultades en realizar tareas delicadas, como abrocharse la ropa. Aunque en la mayoría de los casos estos síntomas se resuelven por sí solos completamente, existe la posibilidad de que estos síntomas persistan en forma de neuropatía sensorial periférica después de la finalización del tratamiento.

- Algunas personas han experimentado una sensación de hormigueo, sensación similar a cuando pasas los brazos o el tronco cuando el cuello está flexionado.
- Oxaliplatino puede causar algunas veces una sensación desagradable en la garganta, en particular al tragar. Y dar una sensación de falta de aliento. Esta sensación, si sucede, normalmente ocurre durante o horas después de la perfusión y puede estar desencadenada por la exposición al frío. Aunque desagradable, no debería durar mucho y desaparecería sin necesidad de tratamiento. Su doctor puede decidir alterar el tratamiento como resultado.
- Oxaliplatino puede ocasionar diarrea, náusea leve (sentirse enfermo) y vómitos (estar enfermo); sin embargo la medicación para prevenirlo es dada por su doctor antes del tratamiento y puede continuar después del mismo.
- Oxaliplatino causa una reducción temporal del número de células de la sangre. La reducción de células rojas puede causar anemia (un descenso de células rojas), hematomas y sangrados anormales (debido a una reducción de plaquetas). La reducción de las células blancas de la sangre puede hacerle propenso a tener infecciones. Su doctor le sacará sangre para comprobar que tiene un número suficiente de células en la sangre antes de iniciar el tratamiento y antes de cada curso subsiguiente.
- Sensación de malestar cerca o en el lugar del sitio de la inyección durante la perfusión.
- Fiebre, escalofríos (temblores). Cansancio leve o severo, dolor corporal.
- Cambios de peso, pérdida o escasez de apetito, trastornos en el gusto, estreñimiento.
- Dolor de cabeza, dolor de espalda.

- Inflamación en los nervios de los músculos, rigidez de cuello, sensación anormal en la lengua, posible alteración en el habla, estomatitis/mucositis (labios agrietados o úlceras en la boca).
- Dolor en el estómago.
- Reacciones alérgicas, erupciones en la piel que pueden ser rojas y picar, pérdida leve de cabello (alopecia).
- Alteración en los análisis sanguíneos incluyendo aquellos relacionados con anomalías en la función del hígado.

Frecuentes (pueden afectar a 1 de cada 10 pacientes)

- Indigestión, acidez estomacal, hipo, rubor, mareos.
- Incremento de trastornos en la sudoración y en las uñas, descamación de la piel.
- Dolor en el pecho.
- Moqueo nasal
- Dolor en las articulaciones y dolor en los huesos.
- Dolor en el paso de la orina y cambios en la función del riñón, cambios en la frecuencia para orinar, deshidratación.
- Sangre en la orina/heces, hinchazón en las venas, coágulos en el pulmón.
- Elevación de la presión sanguínea.
- Depresión e insomnio.
- Conjuntivitis y problemas visuales.
- Descenso de los niveles de calcio en la sangre.
- Caída

Poco frecuentes (puede afectar a 1 de cada 100 pacientes)

- Obstrucción o inflamación del intestino.
- Nerviosismo.

Raros (pueden afectar a 1 de cada 1000 pacientes)

- Pérdida de audición.
- Formación de cicatrices y engrosamiento de los pulmones con dificultades para respirar, algunas veces puede ser fatal (enfermedad intersticial de pulmón).
- Pérdida reversible y temporal de la visión.

Muy raros (afectan a 1 de cada 10000 pacientes)

- Enfermedad en el riñón donde hay nula, o muy poca, presencia de orina (síntomas de insuficiencia renal aguda).
- Desórdenes vasculares del hígado.

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)

- Vasculitis alérgica (inflamación de los vasos sanguíneos)
- Convulsiones (movimiento no controlado del cuerpo).
- Espasmos en la garganta causando dificultad para respirar.
- Ritmo cardíaco anormal (prolongación del intervalo QT) el cual puede ser observado en un electrocardiograma, y que puede ser fatal.
- Infarto de miocardio (ataque al corazón), dolor o sensación incómoda en el pecho (angina de pecho)
- Inflamación del revestimiento interno del esófago - conducto que conecta la boca con el estómago - lo que provoca dolor y dificultad para tragar (inflamación esofágica).
- Disminución del flujo de la sangre que llega al intestino (isquemia intestinal), que puede ser mortal.
- Riesgo de nuevos cánceres. Se ha notificado leucemia, una forma de cáncer de la sangre, en pacientes después de usar oxaliplatino en combinación con otros medicamentos. Consulte a su médico sobre el posible aumento de riesgo de este tipo de cáncer cuando se usa oxaliplatino con determinados medicamentos.
- Nódulos hepáticos anormales, no cancerosos (hiperplasia nodular focal).

Comunicación de efectos adversos

Es importante comunicar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Ante cualquier inconveniente con el medicamento el paciente se puede comunicar directamente con el laboratorio Microsules Argentina o con Farmacovigilancia de ANMAT.

“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”.

5.-Cómo conservar Mitog

Conservar en su envase original a temperatura ambiente aproximadamente entre 5 a 30°C. Proteger del efecto de la luz. No utilizar luego de su fecha de vencimiento.

La fecha de vencimiento corresponde al último día del mes informado en su envase primario y secundario.

Oxaliplatino no debe entrar en contacto con los ojos o la piel. Si se produce cualquier derrame accidental, informe inmediatamente al médico o al enfermero.

Cuando la perfusión ha finalizado, oxaliplatino se debe eliminar con precaución por el médico o el enfermero.

No utilice este medicamento si observa que la solución no es transparente y sin partículas.

6.-Contenido del envase e información adicional

Composición:

Mitog 50 mg

Cada frasco ampolla contiene:

Principio activo: Oxaliplatino 50 mg
Excipiente: Lactosa monohidratada 450 mg

Mitog 100 mg

Cada frasco ampolla contiene:

Principio activo: Oxaliplatino 100 mg
Excipiente: Lactosa monohidratada 900 mg

Presentación

Mitog 50 mg: envase con 1 frasco-ampolla.

Mitog 100 mg: envase con 1 frasco-ampolla.

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°47.275

Director Técnico: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana km 36,5 (B1619IEA)

Garín (Pdo. de Escobar) - Pcia. de Buenos Aires

TE (03327) 452629

www.microsules.com.ar



“Este Medicamento es Libre de Gluten”

Fecha última revisión:



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-108025448 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.04 20:09:01 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.04 20:09:02 -03:00