



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 5254

BUENOS AIRES, 03 SEP 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-019504-11-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SANDOZ S.A., solicita autorización para importar, fraccionar, distribuir y comercializar las nuevas concentraciones de 50 mg / 10 ml, 100 mg / 20 ml, 200 mg / 40 ml en la forma farmacéutica SOLUCION INYECTABLE, para la especialidad medicinal denominada: UXALUN / OXALIPLATINO, inscrita bajo el Certificado N° 47.052.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, importación, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos N° 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios N° 1.890/92 y 177/93.

Que la presente solicitud se encuadra dentro de los términos legales de los Artículos 4º, 14º y concordantes del Decreto N° 150/92.

Que las nuevas concentraciones de la especialidad medicinal antedicha habrá de importarse de AUSTRIA, observándose su consumo en un país que integra el Anexo I del Decreto N° 150/92.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 5 2 5 4

Que de acuerdo a lo establecido en la Disposición N° 5755/96, los métodos de control de calidad del producto terminado (para especialidades medicinales importadas de un país del Anexo I) serán solicitados y evaluados por el Instituto Nacional de Medicamentos.

Que a fojas 309 a 310 consta el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros 1.490/92 y 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma SANDOZ S.A. a importar, fraccionar, distribuir y comercializar las nuevas concentraciones de 50 mg / 10 ml, 100 mg / 20 ml, 200 mg / 40 ml en la forma farmacéutica: SOLUCIÓN



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

**DISPOSICIÓN N° 5 2 5 4**

INYECTABLE para la especialidad medicinal denominada: UXALUN / OXALIPLATINO; inscripta bajo el Certificado N° 47.052.

ARTICULO 2º.- Acéptase los datos característicos para las nuevas concentraciones, según lo descrito en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integrante de la presente Disposición.

ARTICULO 3º.- Acéptanse los proyectos de rótulos de fojas 285 a 293 y prospectos de fojas 215 a 265, a desglosar fojas 285, 288, 291, 215 a 231.

ARTICULO 4º.- Acéptase el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual forma parte de la presente y el que deberá agregarse al Certificado N° 47.052 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 5º.- Inscríbanse las nuevas concentraciones y forma farmacéutica autorizadas en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 6º.- Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N°: 1-0047-0000-019504-11-5

DISPOSICION N°: **5 2 5 4**

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



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

#### ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **5254**....., a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.052 las nuevas concentraciones, solicitadas por la firma SANDOZ S.A.; para la especialidad medicinal denominada UXALUN / OXALIPLATINO, otorgada según Disposición N° 2675/98, tramitado por expediente N° 1-0047-0000-005872-97-1.-

La siguiente información figura consignada para la concentración autorizada:

Nombre Comercial: UXALUN 50.-

Forma Farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE.-

Clasificación ATC: L01XA03.-

Indicaciones: EL OXALIPLATINO EN COMBINACIÓN CON 5-FLUORORACILO (5 FU) Y ÁCIDO FÓLICO (AF) ESTÁ INDICADO PARA TRATAMIENTO ADYUVANTE DEL CÁNCER DE COLON DE ESTADIO III (ESTADIO C DE DUKES) DESPUES DE LA RESECCION COMPLETA DEL TUMOR PRIMARIO. TRATAMIENTO DEL CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO.-

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Concentración: OXALIPLATINO 5 mg.-



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

Excipientes: Lactosa Monohidrato 45 mg, Agua para inyectables c.s.p. 1 ml.-

Envases/s: VIALES DE VIDRIO DE RESISTENCIA HIDROLITICA TIPO I CERRADOS CON TAPONES DE CAUCHO DE HALOBUTILO Y FIJADOS CON CÁPSULA DE ALUMINIO CON TAPAS A PRESIÓN TIPO FLIP-OFF.-

Fuente de obtención de la materia prima utilizada para productos de origen biológico: SINTÉTICO.-

Presentación: 1, 2, 3, 5, 10 y 50 viales siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.-

Contenido por unidad de venta: 1, 2, 3, 5, 10 y 50 viales siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.-

Período de vida Útil: 18 meses.-

Forma de Conservación: Conservar en su envase original para protegerlo de la luz a temperatura menor a los 25° C. No congelar.-

Condición de Expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.-

Nombre Comercial: UXALUN 100.-

Forma Farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE.-

Clasificación ATC: L01XA03.-

Indicaciones: EL OXALIPLATINO EN COMBINACIÓN CON 5-FLUORORACILO (5 FU) Y ÁCIDO FÓLICO (AF) ESTÁ INDICADO PARA TRATAMIENTO ADYUVANTE DEL CÁNCER DE COLON DE ESTADIO III (ESTADIO C DE



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DUKES) DESPUES DE LA RESECCION COMPLETA DEL TUMOR PRIMARIO.  
TRATAMIENTO DEL CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO.-

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Concentración: OXALIPLATINO 5 mg.-

Excipientes: Lactosa Monohidrato 45 mg, Agua para inyectables c.s.p. 1 ml.-

Envases/s: VIALES DE VIDRIO DE RESISTENCIA HIDROLITICA TIPO I CERRADOS CON TAPONES DE CAUCHO DE HALOBUTILO Y FIJADOS CON CÁPSULA DE ALUMINIO CON TAPAS A PRESIÓN TIPO FLIP-OFF.-

Fuente de obtención de la materia prima utilizada para productos de origen biológico: SINTÉTICO.-

Presentación: 1, 2, 3, 5, 10 y 50 viales siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.-

Contenido por unidad de venta: 1, 2, 3, 5, 10 y 50 viales siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.-

Período de vida Útil: 18 meses.-

Forma de Conservación: Conservar en su envase original para protegerlo de la luz a temperatura menor a los 25° C. No congelar.-

Condición de Expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.-

Nombre Comercial: UXALUN 200.-

Forma Farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE.-

5



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

Clasificación ATC: L01XA03.-

Indicaciones: EL OXALIPLATINO EN COMBINACIÓN CON 5-FLUORORACILO (5 FU) Y ÁCIDO FÓLICO (AF) ESTÁ INDICADO PARA TRATAMIENTO ADYUVANTE DEL CÁNCER DE COLON DE ESTADIO III (ESTADIO C DE DUKES) DESPUES DE LA RESECCION COMPLETA DEL TUMOR PRIMARIO. TRATAMIENTO DEL CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO.-

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Concentración: OXALIPLATINO 5 mg.-

Excipientes: Lactosa Monohidrato 45 mg, Agua para inyectables c.s.p. 1 ml.-

Envases/s: VIALES DE VIDRIO DE RESISTENCIA HIDROLITICA TIPO I CERRADOS CON TAPONES DE CAUCHO DE HALOBUTILO Y FIJADOS CON CÁPSULA DE ALUMINIO CON TAPAS A PRESIÓN TIPO FLIP-OFF.-

Fuente de obtención de la materia prima utilizada para productos de origen biológico: SINTÉTICO.-

Presentación: 1, 2, 3, 5, 10 y 50 viales siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.-

Contenido por unidad de venta: 1, 2, 3, 5, 10 y 50 viales siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.-

Período de vida Útil: 18 meses.-

Forma de Conservación: Conservar en su envase original para protegerlo de la luz a temperatura menor a los 25° C. No congelar.-

2



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

Condición de Expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.-

País de Origen de Elaboración, integrante País Anexo I según Decreto 150/92: AUSTRIA.-

Nombre o razón social del establecimiento elaborador: EBEWE PHARMA GES.M.B.H. NFG.KG.-

Domicilio de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: MONDSEESTRASSE 11 AT 4866 UNTERACH AM ATTERSEE.-

Nombre o razón social del establecimiento de control de calidad propio: SANDOZ S.A.

Domicilio del establecimiento de control de calidad: CRÁMER Nº 4130 - CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES.

Proyecto de Rótulos de fojas 285 a 293 y prospectos de fojas 215 a 265, a desglosar fojas 285, 288, 291, 215 a 231 los que forman parte de la presente disposición.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización Nº 47.052.-

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a SANDOZ S.A. titular del Certificado de Autorización Nº 47.052, en la Ciudad de Buenos Aires, a los..... días, del mes..... 03 SEP 2012

Expediente Nº 1-0047-0000-019504-11-5

DISPOSICION Nº **5 2 5 4**

m.b.

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

PROYECTO DE ROTULO O ETIQUETA

5 2 5 4



ORIGINAL

**UXALUN® 50**  
**OXALIPLATINO 50 mg/10 mL**  
Solución Inyectable  
Venta bajo receta archivada  
Industria Austríaca

**FÓRMULA**

Cada mL de solución concentrada de Uxalun® 50 mg/10 mL contiene:

Oxaliplatino.....5,0 mg  
Lactosa monohidrato.....45,0 mg  
Agua para inyectables.....c.s.p. 1 mL

**Posología:** Según prescripción médica.

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

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

Conteniendo: 1 vial.

Lote Nro.

Fecha de vencimiento

***Mantener fuera del alcance de los niños***

**Elaborado en:**

**EBEWE Pharma Ges.m.b.H Nfg.KG**  
Mondseestrasse 11  
AT 4866 Unterach am Attersee, Austria

**Importado por:**

**SANDOZ S.A.**  
Crámer 4130  
C1429AJZ - Buenos Aires - Argentina.  
Tel: 4704-2400

**Directora Técnica:** Vanina Barroca Gil - Farmacéutica

NOTA: Se deja constancia que los rótulos de los envases conteniendo 2, 3, 5, 10 y 50 viales (siendo los dos últimos para uso exclusivo hospitalario) sólo se diferenciarán en la indicación de su contenido.

  
**SANDOZ S.A.**  
Farm. Sergio Germán Shiroma  
Co-Director Técnico  
Matrícula 15.926

5 2 5 4



PROYECTO DE ROTULO O ETIQUETA

ORIGINAL

**UXALUN® 100**  
**OXALIPLATINO 100 mg/20 mL**  
**Solución Inyectable**  
**Venta bajo receta archivada**  
**Industria Austríaca**

**FÓRMULA**

Cada mL de solución concentrada de Uxalun® 100 mg/20 mL contiene:

Oxaliplatino.....	5,0 mg
Lactosa monohidrato.....	45,0 mg
Agua para inyectables.....	c.s.p. 1 mL

**Posología:** Según prescripción médica.

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

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

Conteniendo: 1 vial.

Lote Nro.

Fecha de vencimiento

***Mantener fuera del alcance de los niños***

**Elaborado en:**

**EBEWE Pharma Ges.m.b.H Nfg.KG**  
Mondseestrasse 11  
AT 4866 Unterach am Attersee, Austria

**Importado por:**

**SANDOZ S.A.**  
Crámer 4130  
C1429AJZ - Buenos Aires - Argentina.  
Tel: 4704-2400

**Directora Técnica:** Vanina Barroca Gil - Farmacéutica

NOTA: Se deja constancia que los rótulos de los envases conteniendo 2, 3, 5, 10 y 50 viales (siendo los dos últimos para uso exclusivo hospitalario) sólo se diferenciarán en la indicación de su contenido.

2

  
SANDOZ S.A.  
Farm. Sergio Germán Shiroma  
Co-Director Técnico  
Matrícula 15.926

5 2 5 4



PROYECTO DE ROTULO O ETIQUETA

ORIGINAL

**UXALUN® 200**  
**OXALIPLATINO 200 mg/40 mL**  
Solución Inyectable  
Venta bajo receta archivada  
Industria Austríaca

**FÓRMULA**

Cada mL de solución concentrada de Uxalun® 200 mg/40 mL contiene:

Oxaliplatino.....	5,0 mg
Lactosa monohidrato.....	45,0 mg
Agua para inyectables.....	c.s.p. 1 mL

**Posología:** Según prescripción médica.

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

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

Conteniendo: 1 vial.

Lote Nro.

Fecha de vencimiento

***Mantener fuera del alcance de los niños***

**Elaborado en:**

**EBEWE Pharma Ges.m.b.H Nfg.KG**  
Mondseestrasse 11  
AT 4866 Unterach am Attersee, Austria

**Importado por:**

**SANDOZ S.A.**  
Crámer 4130  
C1429AJZ - Buenos Aires - Argentina.  
Tel: 4704-2400

**Directora Técnica:** Vanina Barroca Gil - Farmacéutica

NOTA: Se deja constancia que los rótulos de los envases conteniendo 2, 3, 5, 10 y 50 viales (siendo los dos últimos para uso exclusivo hospitalario) sólo se diferenciarán en la indicación de su contenido.

  
SANDOZ S.A.  
Farm. Sergio Germán Shiroma  
Co-Director Técnico  
Matrícula 15.928

5 2 5 4

ORIGINAL



**PROYECTO DE PROSPECTO**

**Sandoz**

---

**UXALUN® 50**

**UXALUN® 100**

**UXALUN® 200**

**Oxaliplatino**

**Solución Inyectable**

**Venta bajo receta archivada**

**Industria Austríaca**

**FORMULA**

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

Oxaliplatino.....5,0 mg  
Lactosa monohidrato.....45,0 mg  
Agua para inyectables.....c.s.p. 1 mL

**ACCION TERAPEUTICA**

Citostático alquilante.

**INDICACIONES**

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

- tratamiento adyuvante del cáncer de colon de estadio III (estadio C de Dukes) después de la resección completa del tumor primario.
- tratamiento del cáncer colorrectal metastásico.

**CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES**

**Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: otros agentes antineoplásicos, compuestos de platino. Código ATC: L01XA03.

  
SANDOZ S.A.  
Farm. Sergio Germán Shiroma  
Co. Director Técnico  
Matrícula 15.926

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

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

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

El oxaliplatino también demuestra actividad *in vitro* e *in vivo* en diversos modelos resistentes al cisplatino.

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

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

#### Propiedades farmacocinéticas

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

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

Dosis	C <sub>máx.</sub> (µg/ml)	ABC <sub>0-48</sub> (µg.h/ml)	ABC (µg.h/ml)	t <sub>1/2α</sub> (h)	t <sub>1/2β</sub> (h)	t <sub>1/2γ</sub> (h)	V <sub>ss</sub> (l)	CL (l/h)
85 mg/m <sup>2</sup>	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
DE media	0,193	0,647	1,40	0,35	5,74	406	199	6,35
130 mg/m <sup>2</sup>	1,21	8,20	11,9	0,28	16,3	273	582	10,1
DE media	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07

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

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

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

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

Al final de la infusión de 2 horas, el 15% del platino administrado está presente en la circulación mayor, el 85% restante se distribuye rápidamente a los tejidos o se elimina a través de la orina. La unión irreversible a glóbulos rojos y a plasma provoca valores de vida



media en estas matrices cercanos al recambio natural de glóbulos rojos y albúmina sérica. No se observó acumulación de platino en el ultrafiltrado plasmático después de 85 mg/m<sup>2</sup> cada dos semanas o 130 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas, y el estado estable se alcanzó en el ciclo uno en esta matriz. Por lo general, la variabilidad en un mismo sujeto y entre sujetos es baja.

Se considera que la biotransformación *in vitro* es el resultado de la degradación no enzimática, y no hay evidencia de metabolismo mediado por el citocromo P450 del anillo diaminociclohexano (DACH). El oxaliplatino sufre una amplia biotransformación en los pacientes, y no es posible detectar ninguna sustancia activa intacta en el ultrafiltrado plasmático al final de la infusión de 2 h. Se han identificado varios productos con biotransformación citotóxica, incluidas las especies de platino monocloro-, dicloro- y diaquo-DACH en la circulación mayor junto con una serie de conjugados inactivos en puntos cronológicos posteriores.

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

Para el día 5, aproximadamente el 54% de la dosis total se detectó en la orina y <3% en las heces. Se estudió el efecto de la insuficiencia renal en la distribución, el metabolismo y la eliminación del oxaliplatino en pacientes con diversos grados de función renal. El oxaliplatino se administró a una dosis de 85 mg/m<sup>2</sup> en el grupo de control con una función renal normal (CL<sub>cr</sub>>80 ml/min, n=12) y en pacientes con insuficiencia renal leve (CL<sub>cr</sub> = 50 a 80 ml/min, n=13) y moderada (CL<sub>cr</sub> = 30 a 49 ml/min, n=11), y a una dosis de 65 mg/m<sup>2</sup> en pacientes con insuficiencia renal severa (CL<sub>cr</sub> <30 ml/min, n=5). La mediana de la exposición fue de 9, 4, 6 y 3 ciclos, respectivamente, y los datos de FC en el ciclo 1 se obtuvieron en 11, 13, 10 y 4 pacientes, respectivamente.

Hubo un aumento en los valores de ABC y ABC/dosis del platino en ultrafiltrado plasmático (UFP) y una disminución en los valores de CL y V<sub>ss</sub> renales y totales con un aumento de la insuficiencia renal especialmente en el grupo (pequeño) de pacientes con insuficiencia renal severa: Las estimaciones de punto (IC del 90%) de cocientes medios estimados por estado de la función renal vs. función renal normal para ABC/dosis fueron 1,36 (1,08; 1,71); 2,34 (1,82; 3,01) y 4,81 (3,49; 6,64) para los pacientes con disfunción renal leve, moderada y severa, respectivamente.

La eliminación del oxaliplatino está significativamente correlacionada con la depuración de creatinina. Los valores totales de CL del platino en UFP fueron, respectivamente, 0,74 (0,59; 0,92); 0,43 (0,33; 0,55) y 0,21 (0,15; 0,29) y de V<sub>ss</sub>, respectivamente, 0,52 (0,41; 0,65); 0,73 (0,59; 0,91) y 0,27 (0,20; 0,36) para los pacientes con disfunción renal leve, moderada y severa, respectivamente. Por lo tanto, la depuración corporal total del platino en UFP se vio reducida, respectivamente, en un 26% en los pacientes con insuficiencia renal leve, en un 57% en los pacientes con insuficiencia renal moderada y en un 79% en los pacientes con insuficiencia renal severa en comparación con los pacientes con función normal.

La depuración renal del platino en UFP se vio reducida en pacientes con función renal alterada en un 30% en los casos de insuficiencia renal leve, en un 65% en los casos de insuficiencia renal moderada y en un 84% en los casos de insuficiencia renal severa en comparación con los pacientes con función normal.



ORIGINAL

Hubo un aumento en la vida media beta del platino en UFP con un aumento del grado de insuficiencia renal principalmente en el grupo de insuficiencia renal severa. A pesar de la pequeña cantidad de pacientes con alteración renal severa, estos datos son importantes en el caso de los pacientes con disfunción renal severa y deben tenerse en cuenta a la hora de recetar oxaliplatino a pacientes con insuficiencia renal (ver "POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION", "CONTRAINDICACIONES" Y "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

### **POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION**

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

#### **Posología: PARA ADULTOS ÚNICAMENTE**

La dosis recomendada de oxaliplatino utilizada en el tratamiento adyuvante es de 85 mg/área de superficie corporal en  $m^2$ , administrada por vía intravenosa cada 2 semanas durante 12 ciclos (6 meses).

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

La dosis administrada debe ajustarse de acuerdo con la tolerabilidad (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

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

El oxaliplatino se administra como infusión intravenosa de 2 a 6 horas en 250 a 500 ml de solución de glucosa al 5% (50 mg/ml), de modo que la concentración de la solución para infusión es de 0,2 mg/ml a 0,7 mg/ml. 0,7 mg/ml es la concentración más alta en la práctica clínica para una dosis de oxaliplatino de 85 mg/ $m^2$ . El oxaliplatino se utilizó principalmente en combinación con regímenes de infusión continua basados en 5-fluorouracilo. Para el cronograma de tratamiento cada dos semanas, se utilizaron regímenes combinados de 5-fluorouracilo (5-FU) en bolo e infusión continua.

#### **Poblaciones especiales**

- Pacientes con insuficiencia renal:

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

5254

ORIGINAL



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

• **Pacientes con insuficiencia hepática:**

En un estudio de fase I que incluía pacientes con diferentes niveles de insuficiencia hepática, la frecuencia y la severidad de los trastornos hepatobiliares parecieron estar relacionadas con la progresión de la enfermedad y las alteraciones en los resultados de las pruebas de la función hepática al inicio. No se realizó ningún ajuste de la dosis específico en el caso de los pacientes con resultados anormales en las pruebas de la función hepática durante el desarrollo clínico.

• **Pacientes de edad avanzada:**

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

• **Pacientes pediátricos:**

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

Forma de administración

El oxaliplatino se administra mediante infusión intravenosa.

La administración de oxaliplatino no requiere hiperhidratación.

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

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

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

**CONTRAINDICACIONES**

El oxaliplatino está contraindicado en pacientes que:

- tienen antecedentes conocidos de hipersensibilidad al oxaliplatino o a cualquiera de los excipientes;
- están en período de lactancia;
- presentan mielosupresión antes de la administración inicial, según lo demuestra un recuento basal de neutrófilos < 2 x 10<sup>9</sup>/l y/o de plaquetas < 100 x 10<sup>9</sup>/l;
- tienen neuropatía sensorial periférica con deterioro funcional antes de la administración inicial;
- sufren de función renal severamente alterada (depuración de creatinina < 30 ml/min) (ver "Propiedades farmacocinéticas").



## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

### Insuficiencia renal

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

### Reacciones de hipersensibilidad

Se debe vigilar especialmente a los pacientes con antecedentes de manifestaciones alérgicas a otros productos que contengan platino. En caso de manifestaciones anafilácticas, se debe interrumpir la infusión de inmediato y se debe comenzar un tratamiento sintomático adecuado. Está contraindicada la reanudación de la administración de oxaliplatino en dichos pacientes. Se han informado reacciones cruzadas, a veces mortales, con todos los compuestos de platino.

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

### Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)

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

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

### Síntomas neurológicos

Se debe monitorear atentamente la toxicidad neurológica del oxaliplatino, especialmente si se coadministra con otros medicamentos con toxicidad neurológica específica. Se debe realizar un examen neurológico antes de cada administración y, luego, en forma periódica. En el caso de los pacientes que desarrollan disestesia laringofaríngea aguda (ver "EFECTOS ADVERSOS") durante una infusión de 2 horas o en el término de varias horas después de esta, la infusión de oxaliplatino subsiguiente debe administrarse durante 6 horas.

### Neuropatía periférica

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

- Si los síntomas duran más de 7 días y son molestos, debe reducirse la dosis de oxaliplatino subsiguiente de 85 a 65 mg/m<sup>2</sup> (tratamiento del cáncer colorrectal metastásico) o a 75 mg/m<sup>2</sup> (tratamiento adyuvante), respectivamente.



ORIGINAL

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

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

Náuseas, vómitos, diarrea, deshidratación y cambios hematológicos

La toxicidad gastrointestinal del oxaliplatino, es decir, síntomas como náuseas y vómitos, requiere el uso profiláctico y/o terapéutico de antieméticos (ver "EFECTOS ADVERSOS").

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

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

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

Si se presentan mucositis/estomatitis con o sin neutropenia, debe demorarse el siguiente tratamiento hasta que la mucositis/estomatitis mejoren y lleguen al grado I o menos y/o hasta que el recuento de neutrófilos sea >1,5 x 10<sup>9</sup>/l.

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

Si se presentan diarrea de grado 4, neutropenia de grado 3-4 (neutrófilos <1 x 10<sup>9</sup>/l), trombocitopenia de grado 3-4 (plaquetas <50 x 10<sup>9</sup>/l) conforme a la clasificación de la OMS, debe reducirse la dosis de oxaliplatino de 85 mg/m<sup>2</sup> a 65 mg/m<sup>2</sup> (tratamiento del cáncer colorrectal metastásico) o a 75 mg/m<sup>2</sup> (tratamiento adyuvante), respectivamente, además de cualquier reducción de la dosis de 5-fluorouracilo (5-FU) requerida.

Síntomas pulmonares

En los casos de síntomas respiratorios no justificados, como tos no productiva, disnea, crepitaciones o infiltrados pulmonares radiológicos, debe interrumpirse la administración



de oxaliplatino hasta que pruebas pulmonares adicionales hayan descartado la presencia de enfermedad pulmonar intersticial o fibrosis pulmonar (ver "EFECTOS ADVERSOS").

#### Síntomas hepáticos

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

#### Embarazo

Para obtener información sobre el uso del producto medicinal en mujeres embarazadas, ver "Embarazo, lactancia y fecundidad".

#### Fecundidad

En estudios preclínicos, se han observado efectos genotóxicos. En consecuencia, los pacientes de sexo masculino no deben procrear durante el tratamiento con oxaliplatino ni durante los 6 meses posteriores al tratamiento. Asimismo, los pacientes de sexo masculino deben buscar asesoramiento sobre la conservación del esperma antes del tratamiento, debido a que el oxaliplatino puede tener un efecto de esterilidad que podría ser irreversible. Deben utilizarse métodos anticonceptivos efectivos durante todo el tratamiento y después del tratamiento durante 4 meses en el caso de las mujeres y 6 meses en el caso de los hombres (ver "Embarazo, lactancia y fecundidad").

#### Efectos inmunosupresores/aumento de la susceptibilidad a las infecciones

La administración de vacunas vivas o vacunas vivas atenuadas en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterapéuticos, incluido el oxaliplatino, puede provocar infecciones graves o mortales. Se debe evitar la aplicación de una vacuna viva en pacientes que reciben oxaliplatino. Pueden administrarse vacunas elaboradas con microbios muertos o vacunas inactivadas; sin embargo, la respuesta a dichas vacunas puede verse disminuida.

#### **Interacciones**

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

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

#### **Embarazo, Lactancia y Fecundidad**

Hasta la fecha, no hay información disponible sobre la seguridad del uso de oxaliplatino en mujeres embarazadas. En estudios experimentales en animales, se ha observado toxicidad en la reproducción. Por lo tanto, no se recomienda el uso de oxaliplatino durante el embarazo. Asimismo, no se recomienda el uso de oxaliplatino en mujeres en edad fértil que no estén usando métodos anticonceptivos efectivos.



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

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

No se ha estudiado el traspaso del oxaliplatino a la leche materna. La lactancia está contraindicada durante la terapia con oxaliplatino.

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

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

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria. Sin embargo, el riesgo de mareos, náuseas y vómitos, y otros síntomas neurológicos que afectan la marcha y el equilibrio aumenta durante el tratamiento con oxaliplatino; por ende, la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria puede verse afectada de forma leve a moderada.

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

#### REACCIONES ADVERSAS

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

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

Los datos sobre la frecuencia de los efectos secundarios informados en la tabla que aparece a continuación provienen de ensayos clínicos sobre el tratamiento de metástasis y el tratamiento adyuvante (incluidos 416 y 1108 pacientes, respectivamente, en la rama de tratamiento con oxaliplatino + 5-fluorouracilo [5-FU]/ácido folínico [AF]) y de la supervisión posterior a la comercialización.

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

Se proporcionan más detalles a continuación de esta tabla.

Clasificación según MedDRA	Muy común	Común	Poco común	Rara	Muy rara
----------------------------	-----------	-------	------------	------	----------

Infecciones e infestaciones*	Infecciones	Rinitis, infecciones del tracto superior de las vías respiratorias, sepsis neutropénica	----	----	----
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático*	Anemia, neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, linfopenia	Neutropenia febril	----	Trombocitopenia inmunoalérgica, anemia hemolítica	----
Trastornos del sistema inmunitario*	Alergia, reacciones alérgicas+	----	----	----	----
Trastornos nutricionales y del metabolismo	Anorexia, hiperglucemia, hipopotasemia, hipernatremia	Deshidratación	Acidosis metabólica	----	----
Trastornos psiquiátricos	----	Depresión, insomnio	Nerviosismo	----	----
Trastornos del sistema nervioso*	Neuropatía sensorial periférica, alteración sensorial, trastornos del gusto, dolor de cabeza	Mareos, neuritis motora, meningismo	----	Disartria Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR, también conocido como SEPR)**	----
Trastornos oculares	----	Conjuntivitis, alteración de la visión	----	Reducción transitoria de la agudeza visual, alteraciones del campo visual, neuritis óptica, pérdida transitoria de la visión (reversible después de la interrupción de la terapia)	----
Trastornos del oído y del laberinto	----	----	Ototoxicidad	Sordera	----
Trastornos vasculares	----	Hemorragia, rubor, trombosis venosa profunda, hipertensión	----	----	----



ORIGINAL

<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>	Disnea, tos, epistaxis	Hipo, embolia pulmonar	----	Enfermedad pulmonar intersticial (a veces mortal), fibrosis pulmonar**	----
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Náuseas, diarrea, vómitos, estomatitis / mucositis, dolor abdominal, estreñimiento	Dispepsia, reflujo gastroesofágico, hemorragia gastrointestinal, hemorragia rectal	Íleo, obstrucción intestinal	Colitis, incluida diarrea por Clostridium difficile, pancreatitis	----
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	----	----	----	----	Síndrome de obstrucción sinusoidal hepático (ver a continuación)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Trastornos de la piel, alopecia	Exfoliación de la piel (p. ej., síndrome de manos y pies), erupción eritematosa, erupción, aumento de la sudoración, trastornos de las uñas	----	----	----
<b>Trastornos del sistema musculoesquelético, del tejido conjuntivo y de los huesos</b>	Dolor de espalda	Artralgia, dolor óseo	----	----	----
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	----	Hematuria, disuria, frecuencia de micción anormal	----	----	Necrosis tubular aguda, nefritis intersticial aguda y disfunción renal aguda
<b>Trastornos generales y del lugar de administración</b>	Fiebre++, cansancio, astenia, dolor, reacciones en el lugar de la	----	----	----	----



	inyección+++				
Investigaciones	Aumento de los niveles de enzimas hepáticas, fosfatasa alcalina en sangre, bilirrubina en sangre, lactato deshidrogenasa (LDH) en sangre, aumento de peso (entorno adyuvante)	Aumentos de la creatinina, pérdida de peso (entorno metastásico)	----	----	----
----		----	----	----	----

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

\*\* Ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES".

+ Reacciones alérgicas muy comunes, que ocurren principalmente durante la infusión, a veces mortales. Reacciones alérgicas comunes que incluyen erupción cutánea, particularmente urticaria, conjuntivitis y rinitis. Reacciones anafilácticas o anafilactoides comunes, incluidos broncoespasmo, angioedema, hipotensión, sensación de dolor torácico y shock anafiláctico.

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

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

#### Trastornos hepatobiliares:

*Muy rara (<1/10.000):* Síndrome de obstrucción sinusoidal hepático, también conocido como enfermedad hepática venooclusiva, o manifestaciones patológicas relacionadas con dicho trastorno hepático, incluidas peliosis hepática, hiperplasia nodular regenerativa y fibrosis perisinusoidal. Las manifestaciones clínicas pueden ser hipertensión portal y/o aumento de las transaminasas.

#### TOXICIDAD HEMATOLÓGICA

##### Incidencia por paciente (%) y por grado

Oxaliplatino/5 FU/AF, 85 mg/m <sup>2</sup> cada 2 semanas	Tratamiento de metástasis			Terapia adyuvante		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
Anemia	82,2	3	<1	75,6	0,7	0,1
Neutropenia	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3
Trombocitopenia	71,6	4	<1	77,4	1,5	0,2
Neutropenia febril	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0
Sepsis neutropénica	1,1	0,7	0,4	1,1	0,6	0,4

Experiencia después de la comercialización con frecuencia desconocida: Síndrome urémico hemolítico.

#### TOXICIDAD GASTROINTESTINAL

##### Incidencia por paciente (%) y por grado



Oxaliplatino/5 FU/AF, 85 mg/m <sup>2</sup> cada 2 semanas	Tratamiento de metástasis			Terapia adyuvante		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
Náuseas	69,9	8	<1	73,7	4,8	0,3
Diarrea	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5
Vómitos	49,0	6	1	47,2	5,3	0,5
Mucositis / estomatitis	39,9	4	<1	42,1	2,8	0,1

Se indican profilaxis y/o tratamiento con agentes antieméticos potentes.

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

### SISTEMA NERVIOSO

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

La aparición de dolor y/o trastornos funcionales es una indicación para realizar ajustes de la dosis o, incluso, interrumpir el tratamiento, según la duración de estos síntomas (ver "EFECTOS ADVERSOS").

Estos trastornos funcionales incluyen dificultades para realizar movimientos delicados y son una posible consecuencia de alteraciones sensoriales. El riesgo de aparición de síntomas persistentes para una dosis acumulada de 850 mg/m<sup>2</sup> (10 ciclos) es de, aproximadamente, el 10% y del 20% para una dosis acumulada de 1.020 mg/m<sup>2</sup> (12 ciclos). En la mayoría de los casos, los signos y síntomas neurológicos mejoraron o desaparecieron por completo cuando se interrumpió el tratamiento. En el entorno adyuvante de cáncer de colon, 6 meses después del cese del tratamiento, el 87% de los pacientes no presentaron síntomas o presentaron síntomas leves. Después de un seguimiento de hasta 3 años, alrededor del 3% de los pacientes presentaron parestesia localizada persistente de intensidad moderada (2,3%) o parestesia con deterioro funcional (0,5%).

Se han informado manifestaciones neurosensoriales agudas, que aparecieron en el término de horas de la administración y, a menudo, estuvieron relacionadas con la exposición al frío. Pueden presentarse como parestesia, disestesia e hipoestesia transitorias o como un síndrome agudo de disestesia faringolaríngea. Este síndrome agudo de disestesia faringolaríngea con una incidencia de entre el 1% y el 2% está caracterizado por sensaciones subjetivas de disfagia o disnea, sin evidencia objetiva de dificultad respiratoria (sin cianosis ni hipoxia) o de laringoespasma o broncoespasma (sin estridor ni sibilancia). Si bien se han administrado antihistamínicos y broncodilatadores en dichos casos, los síntomas fueron rápidamente reversibles, incluso cuando no se administró tratamiento. La prolongación de la infusión ayuda a reducir la incidencia de estos efectos secundarios (ver "EFECTOS ADVERSOS"). Además, en ocasiones, se observaron los siguientes síntomas:



Espasmos de la mandíbula, espasmos musculares, contracciones musculares involuntarias, sacudidas musculares, mioclono, alteración de la coordinación, marcha anormal, ataxia, trastornos del equilibrio, opresión en la garganta o en el pecho, sensación de presión, molestias, dolor. Además, las disfunciones de pares craneales pueden estar asociadas con los eventos mencionados anteriormente, o también pueden presentarse como un evento aislado, como ptosis, diplopía, afonía, disfonía, ronquera, a veces descrita como parálisis de las cuerdas vocales, sensación anormal en la lengua o disartria, a veces descrita como afasia, neuralgia trigeminal, dolor facial, dolor ocular, disminución de la agudeza visual, trastornos del campo visual.

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

Se han informado casos aislados de neuritis óptica.

Experiencia después de la comercialización con frecuencia desconocida: Convulsión.

### REACCIONES ALÉRGICAS

#### Incidencia por paciente (%) y por grado

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

### SOBREDOSIFICACION

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

*Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano  
o comunicarse con los Centros de Toxicología:  
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247  
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777*

### PRESENTACION

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

### CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

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

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

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



### Instrucciones para la manipulación

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

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

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

Los excrementos y los vómitos deben manipularse con cuidado.

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

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

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

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

### Precauciones especiales para la administración

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

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

Se administra una infusión IV de 85 mg/m<sup>2</sup> de oxaliplatino en 250 a 500 ml de solución de glucosa al 5% al mismo tiempo que una infusión IV de ácido fólico en solución de glucosa al 5%, durante un período de 2 a 6 horas, utilizando una línea en Y colocada inmediatamente antes del sitio de la infusión. Estos dos productos medicinales no deben

5254

ORIGINAL



combinarse en la misma bolsa de infusión. El ácido folínico no debe contener trometamol como excipiente y sólo debe diluirse utilizando solución de glucosa isotónica al 5%, nunca en soluciones alcalinas ni en soluciones que contengan cloruro de sodio o cloruro.

#### Instrucciones para el uso con 5-fluorouracilo

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

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

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

#### Concentrado para solución para infusión

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

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

#### Dilución para infusión intravenosa

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

Administrar mediante infusión IV.

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

Se ha demostrado estabilidad en uso química y física por 7 días a una temperatura de entre 2 y 8 °C con protección de la luz cuando se diluyó a las concentraciones de 0,2 mg/ml y 2,0 mg/ml con glucosa al 5%, así como por 7 días a 20-25 °C con o sin protección de la luz cuando se diluyó a la concentración de 2,0 mg/ml con glucosa al 5%.

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

El producto medicinal es para un solo uso únicamente. Cualquier solución para infusión no utilizada debe desecharse (ver capítulo "Eliminación" que aparece a continuación).

NUNCA utilizar una solución de cloruro de sodio para la reconstitución ni la dilución.

#### Infusión

La administración de oxaliplatino no requiere hidratación previa.

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

#### Eliminación

5 2 5 4

ORIGINAL



Los restos del producto medicinal así como todos los materiales que se hayan utilizado para la reconstitución, la dilución y la administración deben destruirse de acuerdo con los procedimientos estándares del hospital correspondientes a agentes citotóxicos y conforme a los requisitos locales relacionados con la eliminación de residuos peligrosos.

#### **Incompatibilidades**

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

NO mezclar con soluciones o productos medicinales alcalinos, en particular, 5-fluorouracilo, trometamol y productos con ácido fólico que contengan trometamol como excipiente y sales de trometamol de otros productos medicinales. Las soluciones o productos medicinales alcalinos afectarán de manera adversa la estabilidad del oxaliplatino (ver "Precauciones especiales para la eliminación y otros tipos de manipulación").

NO diluir el oxaliplatino con solución salina ni otras soluciones que contengan iones de cloruro (incluidos cloruros de calcio, potasio o sodio).

NO mezclar con otros productos medicinales en la misma bolsa de infusión o línea de infusión (ver "Precauciones especiales para la eliminación y otros tipos de manipulación" para obtener las instrucciones sobre la administración simultánea con ácido fólico).

NO utilizar equipo de inyección que contenga aluminio.

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

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

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

Se ha demostrado estabilidad en uso química y física por 7 días a una temperatura de entre 2 y 8 °C con protección de la luz cuando se diluyó a las concentraciones de 0,2 mg/ml y 2,0 mg/ml con glucosa al 5%, así como por 7 días a 20-25 °C con o sin protección de la luz cuando se diluyó a la concentración de 2,0 mg/ml con glucosa al 5%.

#### ***Mantener fuera del alcance de los niños.***

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

#### **Elaborado en:**

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

Mondseestrasse 11

AT 4866 Unterach am Attersee, Austria

#### **Importado por:**

**SANDOZ S.A.**

Crámer 4130

C1429AJZ - Buenos Aires - Argentina.

Tel: 4704-2400

**Directora Técnica:** Vanina Barroca Gil - Farmacéutica

Última revisión:

  
SANDOZ S.A.  
Farm. Sergio Germán Shiroma  
Co-Director Técnico  
Matrícula 15.926