

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	OXALTIE ® (Oxaliplatino)
Forma farmacéutica:	Polvo liofilizado para solución inyectable IV
Fortaleza:	50 mg 100 mg
Presentación:	Estuche por 1, 2 ó 3 frascos ampolla de vidrio ámbar con 50 mg. Estuche por 1, 2 ó 3 frascos ampolla de vidrio ámbar con 100 mg.
Titular del Registro Sanitario, país:	LABORATORIOS BAGÓ, S.A., La Habana, Cuba. 1. LABORATORIO KEMEX S.A., Buenos Aires, Argentina. Producto terminado y acondicionamiento primario.
Fabricante, país:	2. BIOPROFARMA BAGÓ S.A., Buenos Aires, Argentina. Acondicionamiento secundario.
Número de Registro Sanitario:	M-03-123-L01
Fecha de Inscripción:	17 de septiembre de 2003
Composición:	
Cada frasco ampolla contiene:	
Oxaliplatino	50 mg 100 mg
Lactosa monohidrato	450 mg 900 mg
Agua para inyección Nitrógeno	
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento del carcinoma colorrectal avanzado (metastásico) a continuación de la terapia previa con fluoropirimidinas, tanto en forma de monoquimioterapia o poliquimioterapia (asociado a otros citostáticos de actividad sinérgica)

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los derivados del platino. Embarazo, lactancia y trastornos neurológicos severos. Mielodepresión anterior al tratamiento. Insuficiencia renal severa

Precauciones:

Tanto la enfermedad misma como su tratamiento con oxaliplatino pueden producir modificaciones del cuadro sanguíneo. Es indispensable realizar estudios hematológicos regulares para lograr un control eficiente del tratamiento.

Se han observado síntomas neurológicos periféricos (calambres, espasmo laringofaríngeos, etc.) especialmente al ingerir bebidas frías durante el tratamiento.

Habitualmente estos síntomas remiten sin dejar secuelas. El médico tratante deberá ser informado sobre cualquier sensación anormal de hormigueo o dolor localizado en las extremidades o en la garganta.

Las embarazadas deberán evitar todo contacto con el oxaliplatino

Advertencias especiales y precauciones de uso:

OXALTIE® deberá ser administrado bajo la supervisión de un profesional experimentado en quimioterapia oncológica.

Los pacientes bajo terapia con oxaliplatino deberán ser vigilados desde el punto de vista de la tolerancia neurológica, particularmente durante la terapia combinada con otros medicamentos que presentan una toxicidad neurológica potencial.

Las náuseas y los vómitos pueden ser prevenidos o tratados con antieméticos. En caso de toxicidad hematológica (leucocitos inferiores a 2.000/mm³ o plaquetas inferiores a 50.000/mm³), el ciclo terapéutico siguiente deberá ser postergado hasta que se normalicen los guarismos mencionados.

Antes de iniciar el tratamiento, como así también antes de cada nuevo ciclo terapéutico, se deberán efectuar estudios hematológicos. De igual manera, se deberá efectuar un examen neurológico antes de comenzar el tratamiento y vigilar periódicamente las manifestaciones de una eventual toxicidad neurológica.

Efectos indeseables:

En estudios realizados en animales, oxaliplatino ha evidenciado poseer la toxicidad general característica de los complejos de platino. Con excepción de una cardiotoxicidad observada en perros, no se comprobó toxicidad específica alguna relacionada con ningún otro órgano en estos ensayos. En general, oxaliplatino es menos nefrotóxico que el cisplatino y menos mielotóxico que el carboplatino. La tolerancia local es muy buena, hasta el presente se ha reportado un sólo caso de flebitis y un caso de extravasación que necesitó drenaje quirúrgico.

Sistema digestivo: la administración de oxaliplatino produce náuseas, vómitos y diarrea; estos síntomas a veces son severos. En casos de asociación con 5 – fluorouracilo la frecuencia de dichos efectos adversos aumenta, por lo tanto es recomendable aplicar un tratamiento antiemético adecuado.

Sistema hematopoyético: el oxaliplatino es poco hematotóxico. En monoterapia pueden aparecer los siguientes efectos indeseables: anemia, leucopenia, granulocitopenia y trombocitopenia, algunas veces muy severas (neutrófilos inferiores a 500/mm³, plaquetas inferiores a 25.000/mm³, hemoglobina inferior a 6,5 g/100 ml) en asociación con 5 – fluorouracilo la toxicidad hematológica aumenta y se manifiesta principalmente por neutropenia y trombocitopenia.

Sistema nervioso: en ocasiones se observan neuropatías periféricas sensitivas caracterizadas por parestesias de las extremidades. Pueden estar acompañadas de calambres, disestesias de la región perioral y de las vías aéreas y/o digestivas superiores, que pueden llegar hasta simular un cuadro clínico de espasmo de laringe. Este cuadro revierte espontáneamente y no deja secuelas. Tales manifestaciones pueden ser provocadas y hasta agravadas por el frío local.

Las parestesias generalmente remiten entre los ciclos de tratamiento, pero pueden convertirse en permanentes y causar trastornos funcionales luego de una dosis acumulada de oxaliplatino superior a 800 mg/m² (6 ciclos). La neurotoxicidad disminuye o desaparece en la mayoría de los pacientes (75%) en los meses siguientes a la suspensión del tratamiento.

Se aconseja adaptar las dosis de oxaliplatino en función de la duración y la severidad de los síntomas neurológicos observados. Si las parestesias revierten espontáneamente, no será necesario adaptar las dosis en las administraciones subsiguientes. Si las parestesias

persistieran entre dos ciclos o se presentaran trastornos funcionales, se recomienda una reducción del 25% en la dosis de oxaliplatino (o sea aproximadamente 100 mg/m²). Si a pesar de la adaptación posológica la sintomatología no evidenciara cambios o se agravara, se aconseja interrumpir la administración de oxaliplatino.

Se puede reinstaurar el tratamiento con oxaliplatino a dosis completa o dosis reducida después de la regresión total o parcial de la sintomatología, dependiendo del criterio médico.

Otros efectos adversos: en raras ocasiones se han observado fiebre, "rash" cutáneo y una sensación de malestar general.

Durante los ensayos clínicos realizados no se observaron alopecia ni toxicidad auditiva, renal, hepática o cardíaca

Posología y modo de administración:

En monoquimioterapia o en combinación, la dosis recomendada es de 130 mg/m², repetida cada tres semanas en ausencia de manifestaciones significativas de toxicidad importante. El oxaliplatino se administra en infusión corta de 2 a 6 horas, diluido en una solución de glucosa al 5% con un volumen variable de 250 a 500 ml. La dosis puede ser modificada en función de la tolerancia, particularmente neurológica.

No administrar directamente por vía intravenosa, sin diluir. No mezclar con ningún otro medicamento en la misma vía.

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

La manipulación y reconstitución del oxaliplatino por el personal médico requiere las precauciones de utilización indispensables para todo agente citotóxico.

Evitar la inhalación del polvo y el contacto con la piel.

Preparación de la solución

Los solventes a utilizar para reconstituir el producto son agua para inyección o solución de glucosa al 5%.

OXALTIE® 50 mg: agregar 10 a 20 ml de solvente para obtener una concentración de oxaliplatino de 5,0 – 2,5 mg/ml.

OXALTIE® 100 mg: agregar 20 a 40 ml de solvente para obtener una concentración de oxaliplatino de 5,0 a 2,5 mg/ml.

La solución inyectable debe ser clara, transparente y libre de partículas en suspensión o sedimento.

La solución así reconstituida puede ser conservada 24 – 48 horas en el frasco original a una temperatura entre + 2°C a + 8°C.

Dilución antes de la infusión

La solución reconstituida se diluye con 250 a 500 ml de solución de glucosa al 5% y se administra en infusión por vía intravenosa. Esta preparación para infusión puede conservarse 24 horas a temperatura ambiente. Los procedimientos de manipulación y descarte del material deberán ser respetados para el oxaliplatino así como para todos los objetos que entren en contacto con el producto. Estos procedimientos deberán adecuarse a las recomendaciones vigentes referidas al tratamiento de residuos tóxicos.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Debido a la incompatibilidad con el cloruro de sodio y medicamentos o drogas alcalinas (en especial el 5 – fluorouracilo), el oxaliplatino no deberá ser mezclado o administrado por la misma vía venosa. *In vitro*, no se han observado desplazamientos importantes en la fijación a las proteínas del oxaliplatino con los siguientes productos: eritromicina, salicilatos, granisetron, paclitaxel, valproato sódico. *In vivo*, tanto en animales como en seres humanos,

se han observado efectos sinérgicos cuando el oxaliplatino fue combinado con 5-fluorouracilo.

OXALTIE® no deberá ser administrado usando material para infusión intravenosa que contenga aluminio.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

Los datos disponibles sobre oxaliplatino y otros derivados del platino sugieren que el oxaliplatino puede provocar daño fetal cuando es administrado a mujeres embarazadas. Si esta medicación es utilizada durante el embarazo o bien si la paciente quedara embarazada mientras es tratada con oxaliplatino, se le deberá informar del riesgo potencial para el feto. Por tal razón, toda vez que se trate a una paciente en edad reproductiva, se le deberá solicitar que tome los recaudos necesarios para evitar un embarazo.

Lactancia

No se ha determinado si el oxaliplatino es excretado en la leche materna. Teniendo en cuenta que existe la posibilidad de toxicidad por amamantamiento, secundaria al tratamiento de la madre con oxaliplatino, se recomienda suspender la lactancia durante el tratamiento con esta droga.

Empleo en pediatría

En la actualidad no se dispone de datos sobre el empleo de oxaliplatino en niños

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad

Oxaliplatino ha mostrado ser mutagénico en células de linfoma murino y provocar aberraciones cromosómicas en células de linfoma murino y en linfocitos humanos. En los exámenes micronucleicos de médula ósea en ratones, oxaliplatino resultó ser teratogénico. En ratas, dosis altas de oxaliplatino produjeron una proporción mayor de abortos. Sobre la base a estas informaciones y los datos disponibles de otros derivados del platino, puede asumirse que el oxaliplatino es teratogénico y embriotóxico. Estudios limitados en animales no evidenciaron trastornos en la fertilidad causados por oxaliplatino. Sin embargo, otros derivados del platino si provocaron alteraciones de la fertilidad.

Empleo en insuficiencia hepática o renal:

No se ha constatado toxicidad hepática o renal del oxaliplatino.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

No se conoce antídoto específico para el oxaliplatino. En caso de sobredosis puede esperarse una exacerbación de los efectos adversos. Deberán realizarse controles hematológicos así como el tratamiento sintomático y de apoyo general.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología más cercanos

Propiedades farmacodinámicas:

ATC: L01XA03

Grupo Farmacoterapéutico: L- Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L01-Agentes antineoplásicos, L01X-Otros agentes antineoplásicos, L01XA- Compuestos del platino

Oxaliplatino es un agente antineoplásico con la siguiente fórmula molecular $C_8H_{14}NO_2O_4Pt$ y su nombre químico es: cis-[(1R,2R)-1,2-ciclohexanodiamina- N,N"] [oxalato(2-)-O,O'] platino, con un peso molecular de 397,3.

Mecanismo de acción: Oxaliplatino sufre una conversión no enzimática en soluciones fisiológicas a derivados activos mediante el desplazamiento de los ligandos oxalatos débiles. En este proceso se generan varias especies reactivas y transitorias, incluyendo monoacuo y diacuo DACH platino, que se unen en forma covalente con macromoléculas. Se forman puentes inter e intra catenarios entre el ADN y el platino. Estas uniones se forman entre el nitrógeno de posición 7 de dos guaninas adyacentes (GG), adenina-guanina (AG) adyacente y guaninas separadas por un nucleótido (GNG). Estos puentes inhiben la replicación y transcripción del ADN. La citotoxicidad del oxaliplatino es ciclo-células no específica.

El oxaliplatino pertenece a una nueva serie de compuestos de platino que se caracterizan por poseer un átomo central de platino rodeado por un grupo oxalato y un 1,2-diaminociclohexano en posición trans.

Estos compuestos tienen baja solubilidad, razón por la cual no deben ser administrados en solución fisiológica. Análogamente a otros derivados del platino, el oxaliplatino actúa sobre el ADN produciendo enlaces alquílicos con formación de puentes intra e intercatenarios, inhibiendo así la síntesis y la replicación ulterior del ADN. La acción de oxaliplatino sobre el ADN se produce rápidamente en un máximo de 15 minutos, mientras que la del cisplatino necesita 4 a 8 horas.

Se ha demostrado la presencia de oxaliplatino en leucocitos humanos una hora después de su administración.

El oxaliplatino también inhibe, hasta cierto grado, la síntesis del ARN y de las proteínas celulares.

Asimismo se ha demostrado que el oxaliplatino es eficaz en algunas líneas celulares resistentes al cisplatino.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Los derivados reactivos del oxaliplatino están presentes como una fracción del platino libre (no unido) en el plasma ultrafiltrable. La disminución de los niveles de platino ultrafiltrable, luego de la administración de oxaliplatino, es trifásica, caracterizada por dos fases de distribución relativamente cortas ($t_{1/2\alpha}$; 0,43 horas y $t_{1/2\beta}$; 16,8 horas), y una extensa fase eliminación terminal ($t_{1/2\gamma}$; 391 horas). Los parámetros farmacocinéticos obtenidos luego de una infusión intravenosa de oxaliplatino de 85 mg/m^2 en dos horas, expresados como platino ultrafiltrable fueron una C_{max} de 0,814 mg/ml y un volumen de distribución de 440 L. La variabilidad inter e intrapacientes de la exposición al platino ultrafiltrable ($\text{AUC}_{0-48\text{hr}}$) obtenida sobre 3 ciclos fue de moderada a baja (23% y 6%, respectivamente). No se estableció la relación farmacocinética entre los niveles de platino ultrafiltrable y la seguridad y efectividad clínica

Distribución: Al final de las dos horas de infusión de oxaliplatino, aproximadamente el 15% del platino administrado está presente en la circulación sistémica. El 85% remanente se distribuye rápidamente en los tejidos o se elimina por orina. La unión a proteínas plasmáticas del platino es irreversible y es mayor al 90%, siendo la albúmina y la gamma-globulina las proteínas principales. El platino también se une en forma irreversible y se acumula (aproximadamente 2 veces) en eritrocitos, donde pareciera no tener una actividad relevante. No se observó acumulación de platino en el plasma ultrafiltrable luego de la administración de 85 mg/m^2 cada dos semanas.

Metabolismo: El oxaliplatino sufre una rápida y extensa biotransformación no enzimática. No existe evidencia, *in vitro*, que el metabolismo sea mediado por la citocromo P450.

Se han observado hasta 17 derivados conteniendo platino en muestras de plasma ultrafiltrable de pacientes, incluyendo varias especies citotóxicas (platino monoclora DACH, platino dicloro DACH y platino monoacua y diacua DACH) y un número de especies conjugadas no citotóxicas

Eliminación: La principal ruta de eliminación del platino es la excreción renal. Luego de 5 días de una infusión de 2 horas de oxaliplatino, la eliminación urinaria de platino fue del 54%, con una excreción fecal de solo un 2%. El platino tuvo una tasa de aclaramiento del plasma (10 – 17 L/h) que fue similar o superior a la tasa promedio de filtración glomerular (7,5 L/h). No hubo efecto significativo de la edad sobre el aclaramiento del platino ultrafiltrable. El aclaramiento renal del platino ultrafiltrable se correlacionó en forma significativa con la tasa de filtración glomerular.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Manipulación de los Citostáticos

Para todos los procedimientos que comprendan la manipulación de compuestos citotóxicos se recomiendan guantes quirúrgicos desechables de látex. No deben emplearse guantes de cloruro de polivinilo (PVC) ya que algunos tipos son permeables a ciertos preparados.

Los guantes deben cambiarse de modo rutinario aproximadamente cada media hora cuando se trabaja continuamente con agentes citotóxicos. Después de una contaminación manifiesta los guantes deben ser inmediatamente desechados.

Debe utilizarse ropa de protección para todos los procedimientos que incluyen la preparación y eliminación de agentes citotóxicos. La ropa debe ser sin aberturas delanteras, con manga larga y puños cerrados (elásticos o de punto).

Toda la ropa potencialmente contaminada no debe emplearse fuera del área de trabajo.

Las manos deben lavarse a fondo antes de la colocación de los guantes y después de quitarse los mismos.

Debe tenerse cuidado en evitar pinchazos en los guantes y posibles autoinoculaciones.

Los viales deben llevarse a la presión ambiente con ayuda de un filtro hidrofóbico.

Antes de abrir las ampollas debe tenerse cuidado en asegurarse que no queda líquido en la parte superior de las mismas. Para reducir la formación de aerosoles debe colocarse alrededor del cuello de la ampolla una esponja de gasa humedecida con alcohol.

Cuando se manipulan viales sellados, la medida final del compuesto debe llevarse a cabo antes de sacar la aguja del tapón del vial y después de haberse equilibrado adecuadamente la presión.

Los agentes citotóxicos que se manejan en el área de tratamiento deben estar etiquetados adecuadamente (por ejemplo "Quimioterapia: utilizar adecuadamente").

Procedimientos de eliminación

Colocar los materiales contaminados en recipientes estancos y a prueba de perforaciones, adecuadamente identificados como residuos peligrosos.

Los residuos de compuestos citotóxicos deben transportarse de acuerdo con procedimientos establecidos para el material contaminado.

Los métodos más conocidos para su eliminación son:

Mediante incineración a altas temperatura considerada suficiente por la Agencia de Protección del Medio Ambiente (EPA), para la destrucción de compuestos orgánicos.

Otro método de eliminación es enterrándolos en un vertedero de residuos peligrosos debidamente autorizado por la Entidad correspondiente.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 30 de abril de 2021..

