

OXALTIE®

Ampollas

Antineoplásico

(Oxaliplatino)

FÓRMULA: Cada frasco AMPOLLA contiene:

Concentración	50 mg	100 mg
OXALIPLATINO	50 mg	100 mg
Lactosa	450 mg	900 mg

Conservar a temperatura inferior a 25 °C y protegido de la luz.

PRESENTACIÓN: Ambas concentraciones se presentan en envases con 1 frasco **ampolla**.

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Antineoplásico. Agente alquilante.

INDICACIONES: 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.)



PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia: 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, en cierto grado, la síntesis del ARN y de las proteínas celulares.

Así mismo se ha demostrado que el Oxaliplatino es eficaz en algunas líneas celulares resistentes al cisplatino.

Farmacocinética: luego de la administración durante dos horas de una dosis de 130 mg/m² de superficie corporal, de Oxaliplatino el pico plasmático del platino total es de 5,1 ± 3,8 mcg/ml, siendo el área bajo la curva de 189 ± 45 mcg/ml.

Al término de la infusión, el 50% del platino se encuentra unido a los eritrocitos y el 50% restante se encuentra en el plasma. El 25% del platino plasmático se encuentra en forma libre y el 75% ligado a las proteínas. Hacia el 5to. día posterior a la administración, este índice de fijación proteica ha aumentado hasta estabilizarse en aproximadamente el 95%.



El estudio *in vitro* de la biotransformación del Oxaliplatino ha demostrado que aparecen 6 productos que pueden aislarse en el plasma, cuyas estructuras aún no están bien estudiadas.

La eliminación urinaria es del 40 al 50% de la dosis administrada, en un periodo de 48 horas, (el 55% de la dosis se elimina en aproximadamente 6 días.) La excreción urinaria, por lo tanto, constituye la principal vía de eliminación del Oxaliplatino, dado que la mitad de la dosis es excretada por orina en los primeros tres días, recobrándose el 57% del platino en la orina al día 11, mientras que la excreción fecal es baja (alrededor del 0,5% por día) y sólo un 5% de la dosis administrada es eliminada por esta vía al día 11.

En caso de una insuficiencia renal sólo disminuye el valor del clearance del platino ultrafiltrable, sin aumentar por lo tanto la toxicidad del producto ni requerir un ajuste posológico.

La eliminación del platino presente en los eritrocitos es muy lenta. Al vigésimo segundo día de administrado, el platino globular alcanza el 50% del índice del pico plasmático, mientras que la mayor parte del platino plasmático ha sido eliminado totalmente. Durante el curso de los ciclos sucesivos no se produce aumento significativo de las concentraciones de platino plasmático total y ultracentrifugable, por el contrario, se observa una acumulación evidente y rápida del platino globular.



REACCIONES ADVERSAS: 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 ningunos otros órganos 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 solo 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 $500/\text{mm}^3$ plaquetas inferiores a $25.000/\text{mm}^3$ hemoglobina inferior a $6,5 \text{ g}/100 \text{ ml.}$) 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.



CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, 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 de 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.

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 ha 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.

CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad a los derivados del platino. Embarazo, lactancia; depresión medular o trastornos neurológicos severos.

ADVERTENCIAS: OXALTIE® deberá ser administrada 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 $2.000/\text{mm}^3$ o plaquetas inferiores a $50.000/\text{mm}^3$), 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.

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.



Embarazo: los datos disponibles sobre Oxaliplatino y otros derivados del platino sugieren que 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.

Empleo en insuficiencia hepática o renal: no se ha constatado toxicidad hepática o renal del Oxaliplatino.

SOBREDOSIFICACIÓN: No se conoce antídoto específico para 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 el centro de toxicología más accesible.



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.

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.

Deben extremarse las precauciones para evitar la inhalación del polvo y el contacto del mismo 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 así reconstituida puede ser conservada 24 - 48 horas en el frasco original a una temperatura entre + 2 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.

Información complementaria a su disposición en la Dirección Médica de Laboratorios Bagó.

LABORATORIOS BAGÓ DEL ECUADOR S.A.

Quito: Lizardo García E1080 y Av. 12 de Octubre, Edificio Alto Aragón.

T: (593-2) 400-2400 Fax (593-2) 400-2401

Correo Electrónico: dmedica@bago.com.ec

www.bago.com.ec

