

OLIPTINO®

OXALIPLATINO 50 mg

OXALIPLATINO 100 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable

Infusión intravenosa

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de Oxaliplatino 50 mg contiene:

Oxaliplatino 50,00 mg

Excipientes: lactosa monohidratada 450,00 mg

Cada frasco ampolla de Oxaliplatino 100 mg contiene:

Oxaliplatino 100,00 mg

Excipientes: lactosa monohidratada 900,00 mg

INDICACIONES

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

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

FARMACODINAMIA

Grupo Farmacoterapéutico: Otros agentes antineoplásicos, compuestos de platino.

Código ATC: L01XA03.

Oxaliplatino, un fármaco antineoplásico

Oxaliplatino es un fármaco antineoplásico perteneciente a una nueva clase de compuestos de platino en los que el átomo de platino está formando un complejo con un 1,2-diaminociclohexano (DACH) y un grupo oxalato.

Oxaliplatino, un fármaco antineoplásico

Oxaliplatino es un enantiómero único, el (SP-4-2)-[(1R,2R)-ciclohexano-1,2-diamina-kN, kN'] [etanodioato(2-)-kO1, kO2] platino.

Oxaliplatino, un fármaco antineoplásico

Oxaliplatino muestra un amplio espectro de actividad citotóxica in vitro y de actividad antitumoral in vivo en diversos sistemas tumorales modelo, incluyendo modelos de cáncer colorrectal en humanos. Oxaliplatino demuestra también actividad in vitro e in vivo en diversos modelos resistentes al cisplatino.

Oxaliplatino, un fármaco antineoplásico

Se ha observado una acción citotóxica sinérgica con el 5-fluorouracilo in vitro e in vivo.

Oxaliplatino, un fármaco antineoplásico

Los estudios acerca del mecanismo de acción de Oxaliplatino, aún cuando éste no se ha elucidado del todo, muestran que los derivados acuosos resultantes de la biotransformación de Oxaliplatino interaccionan con el ADN formando puentes cruzados intra e intercateranios que entrañan una interrupción de la síntesis de ADN, causante de la actividad citotóxica y antitumoral.

FARMACOCINÉTICA

Los parámetros farmacocinéticos de los compuestos individuales activos no se han determinado. Los parámetros farmacocinéticos del ultrafiltrado de platino, que representa una mezcla de todos los compuestos no ligados, activos y no activos, siguiendo a una perfusión de Oxaliplatino de 2 horas a 130 mg/m² cada tres semanas durante 1 a 5 ciclos, y de Oxaliplatino en dosis de 85 mg/m² cada dos semanas durante 1 a 3 ciclos, son como sigue:

Oxaliplatino, un fármaco antineoplásico

Resumen de las estimaciones de los parámetros farmacocinéticos del platino en el ultrafiltrado tras dosis múltiples de Oxaliplatino en dosis de 85 mg/m² cada dos semanas o a 130 mg/m² cada tres semanas

Dosis	C_{max} (µg/mL)	AUC₀₋₄₈ (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 de AUC₀₋₄₈ y de la C_{max} se calcularon en el Ciclo 3 (85 mg/m²) o en el Cido 5 (130 mg/m²).

Los valores medios de AUC, Vss, y Cl se calcularon en el Ciclo 1.

Los valores de C_{max}, C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, Vss y Cl se determinaron mediante análisis no compartimentales. Los valores de t_{1/2α}, t_{1/2β} y t_{1/2γ} se determinaron mediante análisis compartimentales (Ciclos 1-3 combinados).

Al final de una perfusión de 2 horas, el 15% del platino administrado se encuentra en la circulación sistémica y el 85% restante se está distribuyendo rápidamente por los tejidos o eliminando por la orina. La unión irreversible a los hemáties y al plasma da lugar a semividas que están próximas al proceso de renovación natural de los hematíes y la seroalbúmina. 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 estado estable se alcanzó en el ciclo 1. La variabilidad inter e intraindividual es generalmente 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 una extensa biotransformación en los pacientes y al finalizar una perfusión de 2 horas de duración no se detectó fármaco inalterado en el ultrafiltrado plasmático. Se han identificado en la circulación sistémica varios productos citotóxicos resultado de la biotransformación, incluidas las formas de platino monocloro-, dicloro- y diacuo-DACH, junto con varios conjugados inactivos en momentos de evaluación posteriores.

Oxaliplatino, un fármaco antineoplásico

El platino se excreta predominantemente por la orina y se elimina fundamentalmente en las 48 horas siguientes a la administración.

Al quinto día, se recuperó aproximadamente el 54% de la dosis total en la orina y < 3% en las heces.

En la insuficiencia renal, se observó una disminución significativa del aclaramiento, de 17,6 ± 2,18 L/h a 9,95 ± 1,91 L/h, junto con un descenso estadísticamente significativo del volumen de distribución, de 330 ± 40,9 a 241 ± 36,1 L. No se ha evaluado el efecto de la insuficiencia renal grave sobre el aclaramiento del plasma.

INCOMPATIBILIDADES

Oxaliplatino, un fármaco antineoplásico

A falta de estudios de compatibilidad, el medicamento reconstituido y diluido no debe mezclarse con otros medicamentos en la misma bolsa de perfusión o línea de perfusión (ver "INSTRUCCIONES PARA LA ADMINISTRACIÓN SIMULTÁNEA CON ÁCIDO FOLÍNICO").

Oxaliplatino, un fármaco antineoplásico

- 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. Los medicamentos alcalinos o sus soluciones pueden afectar adversamente la estabilidad de Oxaliplatino.
- NO diluir Oxaliplatino con solución salina u otras soluciones que contengan iones cloruro (incluido cloruro de calcio, de potasio o de sodio).
- NO mezclar con otros medicamentos en la misma bolsa de perfusión o línea de perfusión (ver "INSTRUCCIONES PARA LA ADMINISTRACIÓN SIMULTÁNEA CON ÁCIDO FOLÍNICO").
- NO usar equipos de inyección que contengan aluminio.

Oxaliplatino, un fármaco antineoplásico

Reconstitución de la solución

- Para reconstituir el polvo deben utilizarse como disolvente agua para inyectables o solución de glucosa al 5%.
- Para un vial de 50 mg: añada 10 mL de disolvente para obtener una concentración de 5 mg de Oxaliplatino/mL.
- Para un vial de 100 mg: añada 20 mL de disolvente para obtener una concentración de 5 mg de Oxaliplatino/mL.

Oxaliplatino, un fármaco antineoplásico

Desde el punto de vista microbiológico y químico, la solución reconstituida debe diluirse inmediatamente con solución de glucosa al 5%.

Oxaliplatino, un fármaco antineoplásico

Antes de usar, inspeccionar visualmente. Sólo se deben usar las soluciones de aspecto claro que no contengan partículas.

Este medicamento es para un solo uso. Se debe desechar todo resto de solución no utilizada.

Oxaliplatino, un fármaco antineoplásico

Dilución antes de la perfusión

Extraiga la cantidad necesaria de solución concentrada reconstituida del vial o viales y dilúyala con 250 a 500 mL de solución de glucosa al 5% a fin de obtener una concentración de Oxaliplatino entre 0,20 mg/mL y 0,75 mg/mL. Administre la solución mediante perfusión IV.

Oxaliplatino, un fármaco antineoplásico

Se ha demostrado que la solución es química y físicamente estable durante 24 h a 2-8 °C, protegida de la luz en viales de vidrio transparente o bolsas de polietileno. Desde el punto de vista microbiológico, esta preparación para perfusión se debería utilizar de forma inmediata. De no ser así, los tiempos de conservación durante el uso y las condiciones previas al mismo son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían exceder las 24 h a 2-8 °C. Este medicamento es para un solo uso. Se debe desechar todo resto de solución no utilizada. Para la dilución **NUNCA** use soluciones de cloruro sódico o soluciones conteniendo cloruros.

Perfusión

La administración de Oxaliplatino no requiere prehidratación.

El 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, debe perfundirse por vía venosa periférica o venosa central, durante 2 a 6 horas. Cuando se administre el Oxaliplatino con 5-fluorouracilo, la perfusión de Oxaliplatino debe preceder a la de 5-fluorouracilo.

Eliminación

Todo producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con las disposiciones locales para los agentes citotóxicos.

Restos del medicamento, así como de materiales que se han utilizado para la reconstitución, para la dilución y administración deben destruirse de acuerdo a los procedimientos establecidos en el hospital para agentes citotóxicos, teniendo en cuenta los requerimientos legales para la eliminación de residuos peligrosos.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN 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 en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico es de 85 mg/m² por vía intravenosa, repetida cada 2 semanas. La dosis deberá ajustarse en función de la tolerabilidad al fármaco.

Oxaliplatino, un fármaco antineoplásico

Oxaliplatino siempre debe ser administrado antes de las fluoropirimidinas (esto es, 5-FU).

Oxaliplatino se administra en forma de perfusión intravenosa de 2 a 6 horas de duración, en 250-500 mL de una solución de glucosa de 50 mg/mL (al 5%), obteniendo así una concentración entre 0,20 mg/mL y 0,70 mg/mL.

En la práctica clínica, la concentración más elevada 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 en régimen de perfusión continua. Para el régimen quincenal de tratamiento, se usa 5-fluorouracilo en bolo y perfusión continua.

Poblaciones de riesgo:

- Insuficiencia renal:

Oxaliplatino no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.

En pacientes con insuficiencia renal moderada, se puede iniciar el tratamiento con la dosis normalmente recomendada. No es necesario ajustar la dosis a los pacientes con disfunción renal leve.

- Insuficiencia hepática:

En un estudio en fase I que incluía pacientes con distintos niveles de insuficiencia hepática, la frecuencia y gravedad de los trastornos hepatobiliares parecían estar relacionadas con la progresión de la enfermedad y con las pruebas basales de función hepática alterada. Durante la fase de desarrollo clínico no se efectuó un ajuste de dosis específico en los pacientes con alteraciones en las pruebas de función hepática.

- Ancianos:

No se observó un incremento de los efectos tóxicos graves cuando Oxaliplatino fue utilizado como agente único o en combinación con 5-fluorouracilo en pacientes mayores de 65 años. Por tanto, no se requiere ninguna adaptación específica de la dosis en pacientes ancianos.

Forma de administración:

Oxaliplatino se administra en perfusión intravenosa.

La administración del Oxaliplatino no requiere hiperhidratación.

Oxaliplatino, diluido en 250 - 500 mL de solución de glucosa al 5% para administrar una concentración no inferior a 0,2 mg/mL y no mayor a 0,70 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 administración de 5-fluorouracilo.

En caso de extravasación, se debe interrumpir inmediatamente la administración.

Instrucciones de uso:

Antes de usarse, Oxaliplatino tiene que ser reconstituido y posteriormente diluido. Únicamente deben utilizarse en la reconstitución y posterior dilución del producto liofilizado los diluyentes recomendados.

CONTRAINDICACIONES

Oxaliplatino está contraindicado en pacientes que:

- Tienen hipersensibilidad a Oxaliplatino o a alguno de los excipientes.
- Están en periodo de lactancia.
- Tienen mielosupresión antes de empezar el primer ciclo de tratamiento, evidenciada por neutrófilos < 2 x 10⁹/L y/o un recuento plaquetario < 100 x 10⁹/L.
- Tienen neuropatía periférica sensitiva con deterioro funcional antes de comenzar el primer ciclo del tratamiento.
- Tienen insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 mL/min).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

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

Oxaliplatino, un fármaco antineoplásico

Debido a la escasa información disponible acerca de la seguridad de su uso en pacientes con insuficiencia renal moderada, la administración debe considerarse solamente después de efectuar una minuciosa evaluación del beneficio/riesgo para el paciente. En esta situación, la función renal debe ser monitorizada estrechamente y la dosis ajustada en función de la toxicidad.

Es necesario vigilar a los pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas a los compuestos de platino con el fin de detectar posibles síntomas de alergia. En caso de aparición de manifestaciones de tipo anafiláctico a Oxaliplatino, se interrumpirá inmediatamente la perfusión y se emprenderá un tratamiento sintomático apropiado. La re-administración de Oxaliplatino está contraindicada en estos pacientes.

Oxaliplatino, un fármaco antineoplásico

En caso de producirse una extravasación de Oxaliplatino, se debe interrumpir inmediatamente la perfusión y aplicar un tratamiento sintomático local.

Es preciso monitorizar cuidadosamente los efectos tóxicos neurológicos de Oxaliplatino, especialmente si se administra conjuntamente con otros medicamentos que presenten una toxicidad neurológica propia. Deberá practicarse un examen neurológico antes de cada administración y después, periódicamente. Los pacientes que desarrollen disestesia laringofaríngea aguda durante o dentro de las horas posteriores a una perfusión de 2h, administrar la próxima dosis en una perfusión de 6 horas.

En caso de aparición de síntomas neurológicos (parestias, disestesias), se recomienda el siguiente ajuste de la dosis de Oxaliplatino basado en la duración y la gravedad de dichos síntomas:

- Si los síntomas duran más de siete días y son dolorosos, la dosis siguiente de Oxaliplatino se reducirá de 85 a 65 mg/m² (tratamiento del cáncer metastásico) o a 75 mg/m² (tratamiento adyuvante).
- Si la parestesia sin deterioro funcional persiste hasta el siguiente ciclo, la siguiente dosis de Oxaliplatino se reducirá de 85 a 65 mg/m² (tratamiento del cáncer metastásico) o a 75 mg/m² (tratamiento adyuvante).
- 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.

Oxaliplatino, un fármaco antineoplásico

Los pacientes deben ser informados de la posibilidad de sufrir síntomas persistentes de neuropatía sensitiva periférica después de finalizar el tratamiento. Las parestesias moderadas localizadas o las parestesias que pueden interferir con las actividades funcionales del paciente pueden llegar a persistir hasta 3 años después de finalizar el tratamiento adyuvante.

La toxicidad gastrointestinal, que se manifiesta en forma de náuseas y vómitos, justifica un tratamiento antiemético profiláctico y/o curativo.

La presencia de diarrea/vómitos severos puede provocar íleo paralítico, obstrucción gastrointestinal, deshidratación, hipokalemia, acidosis metabólica e insuficiencia renal, especialmente cuando el Oxaliplatino se combina con 5-fluorouracilo.

Oxaliplatino, un fármaco antineoplásico

Si aparece toxicidad hematológica (neutrófilos < 1,5 x 10⁹/L o plaquetas < 50 x 10⁹/L), la administración del siguiente ciclo de tratamiento se pospondrá hasta que los valores hematológicos vuelvan a niveles aceptables. Se debe efectuar un recuento sanguíneo completo con recuento diferencial de leucocitos antes del inicio del tratamiento y antes de cada nuevo ciclo de tratamiento.

Oxaliplatino, un fármaco antineoplásico

Los pacientes deben ser debidamente informados del riesgo de presentar diarrea/vómitos, mucositis/esomatitis y neuropenia tras la administración de Oxaliplatino y 5-fluorouracilo, de manera que puedan contactar urgentemente con su médico prescriptor para que éste tome las medidas oportunas.

Oxaliplatino, un fármaco antineoplásico

Si aparece mucositis/estomatitis, con o sin neutropenia, el tratamiento siguiente se retrasará hasta la recuperación de la mucositis/estomatitis en un grado 1 o menos y/o hasta que el valor de neutrófilos sea ≥ 1,5 x 10⁹/L.

Oxaliplatino, un fármaco antineoplásico

Cuando Oxaliplatino se administra con 5-fluorouracilo (con o sin ácido folínico), la toxicidad propia del 5-fluorouracilo dará lugar a los ajustes de dosis habitualmente recomendados para este producto.

Oxaliplatino, un fármaco antineoplásico

Si aparece diarrea de grado 4 (OMS), neutropenia de grado 3-4 (neutrófilos < 1,0 x 10⁹/L) o trombocitopenia de grado 3-4 (plaquetas < 50 x 10⁹/L), la dosis de Oxaliplatino se reducirá de 85 mg/m² a 65 mg/m² (tratamiento del cáncer metastásico) o a 75 mg/m² (tratamiento adyuvante), además de reducir la dosis de 5-fluorouracilo.

Oxaliplatino, un fármaco antineoplásico

En el caso de síntomas respiratorios no explicables, tales como tos no productiva, disnea, infiltrados pulmonares radiológicos o crepitantes, se debe suspender el tratamiento con Oxaliplatino hasta que posteriores exploraciones permitan descartar una enfermedad pulmonar intersticial.

En caso de que los resultados de las pruebas de función hepática sean anormales o que los resultados de hipertensión portal no sean resultado de un cáncer hepático, considerar que puede deberse a casos muy raros de trastornos hepáticos vasculares inducidos por otros medicamentos.

En estudios preclínicos se observaron efectos genotóxicos con Oxaliplatino. Por tanto, se aconseja a los hombres que se estén tratando con Oxaliplatino que no sean padres hasta 6 meses después del tratamiento y que pidan consejo sobre la conservación del esperma antes del tratamiento debido a la posibilidad de esterilidad por el tratamiento con Oxaliplatino, la cual puede ser irreversible.

Las mujeres no deben quedar embarazadas durante el tratamiento con Oxaliplatino y deben usar un método anticonceptivo efectivo.

Oxaliplatino, un fármaco antineoplásico

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

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

Oxaliplatino, un fármaco antineoplásico

In vitro, no se ha observado desplazamiento significativo de la fijación de Oxaliplatino a las proteínas plasmáticas con los siguientes fármacos: eritromicina, salicilatos, gránisetrón, paclitaxel y valproato sódico.

Vacunas a virus vivos: El uso de vacunas a virus vivos atenuados en pacientes bajo tratamiento antineoplásico como el Oxaliplatino que disminuyen las defensas, pueden favorecer la reactivación con infección secundaria a la vacuna. Durante el tratamiento con Oxaliplatino no se podrá efectuar la vacunación concomitante de microorganismos vivos atenuados.

Embarazo y lactancia

Hasta la fecha, no hay información disponible sobre la seguridad del empleo de Oxaliplatino en mujeres embarazadas. Se ha observado una toxicidad reproductiva en estudios animales. Consecuentemente, Oxaliplatino no está recomendado durante el embarazo, ni en mujeres en edad de procrear que no usen medidas anticonceptivas.

El uso de Oxaliplatino sólo se debe considerar tras informar adecuadamente a la paciente sobre el riesgo que implica para el feto y habiendo obtenido su consentimiento. Se deben adoptar medidas anticonceptivas adecuadas durante y tras el cese del tratamiento durante 4 meses para mujeres y de 6 meses para los hombres. No se ha estudiado la excreción de Oxaliplatino en la leche materna. La lactancia está contraindicada durante el tratamiento con Oxaliplatino. Oxaliplatino puede tener efecto sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, el tratamiento con Oxaliplatino puede producir un aumento del riesgo de padecer mareos, náuseas y vómitos, y otros síntomas neurológicos que pueden afectar a la forma de andar y al equilibrio y tener una ligera o moderada influencia en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes observadas de Oxaliplatino en asociación con 5- fluorouracilo/á-cido folínico (5-FU/AF) fueron gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos y mucositis), hematológicas (neutropenia, trombocitopenia) y neurológicas (neuropatía periférica sensorial aguda y por dosis acumuladas). En general, estas reacciones adversas fueron más frecuentes y graves con la asociación de Oxaliplatino y 5-FU/AF que en el caso del 5-FU/AF solo.

Las frecuencias descriptas en la tabla siguiente han sido extraídas de estudios clínicos realizados en el tratamiento del cáncer metastásico y 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 reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia: Muy frecuentes (>1/10), Frecuentes (>1/100, ≤1/10), Poco frecuentes (>1/1.000, ≤1/100), Raras (>1/10.000, ≤1/1.000), Muy raras (≤1/10.000), desconocidas (no pueden estimarse a partir de los datos de los que se dispone).

Después de la tabla, se ofrecen más datos.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Trastornos infecciosos e Infestaciones	Infecciones	Rinitis Infecciones del tracto respiratorio superior Neutropenia			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia Neutropenia Trombocitopenia Leucopenia Linfopenia			Trombocitopenia inmunoalérgica Anemia hemolítica	
Trastornos del sistema inmunológico	Alergia/reacciones alérgicas +				
Trastornos metabólicos y nutricionales	Anorexia Glucemia alterada Hipokalemia Natremia alterada	Deshidratación	Acidosis metabólica		
Trastornos psiquiátricos		Depresión Insomnio	Nerviosismo		
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica sensorial Alteraciones sensoriales Alteraciones del gusto Dolor de cabeza	Mareos Neuritis motora Meningitis		Disartria	
Trastornos visuales		Conjuntivitis Alteraciones de la visión		Fallo transitorio de la agudeza visual Alteraciones del campo visual Neuritis óptica	
Trastornos del oído y del laberinto			Ototoxicidad	Sordera	
Trastornos vasculares	Epistaxis	Hemorragia Rubor Tromboflebitis profunda Embolia pulmonar			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Tos	Hipo		Enfermedad intersticial pulmonar Fibrosis pulmonar	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea Vómitos Estomatitis/ Mucositis Dolor abdominal Estreñimiento	Dispepsia Reflujo gastroesofágico Hemorragia rectal	Ileo Obstrucción intestinal	Colitis incluyendo diarrea producida por Clostridium difficile	

Trastornos hepato-biliares					Síndrome de obstrucción hepática sinusoidal, también conocido como enfermedad venosa oclusiva del hígado, o manifestaciones patológicas relacionadas con tal trastorno hepático, incluyendo peliosis hepática, hiperplasia nodular regenerativa, fibrosis perisinusoidal, Las manifestaciones clínicas pueden ser hipertensión portal y/o aumento de las transaminasas,
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alteraciones de la piel Alopecia	Descamación de la piel (ej, síndrome mano/pie) Rash eritematoso Rash Aumento de la sudoración Alteraciones de las uñas			
Trastornos Músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	Artralgia Dolor de huesos			
Trastornos renales y urinarios		Disuria Frecuencia de micción alterada Hematuria			Nefropatía túbulo intersticial aguda dando lugar a fallo renal agudo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga Fiebre++ Astenia Dolor Reacciones en el lugar de administración +++				
Investigaciones	Aumento de las enzimas hepáticas Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre Aumento de la bilirrubina en sangre Aumento de la lactato-deshidrogenasa en sangre Aumento de peso (tratamiento adyuvante)	Aumento de la creatinina en sangre Disminución de peso (tratamiento metastásico)			

+Reacciones alérgicas frecuentes tales como exantema cutáneo (especialmente urticaria), conjuntivitis, rinitis, Reacciones anafilácticas frecuentes, incluyendo broncoespasmo, sensación de dolor torácico, angioedema, hipotensión y shock anafiláctico.
++Fiebre muy frecuente, escalofríos (temblores), ya sea de origen infeccioso (con o sin neutropenia febril) o fiebre aislada de origen inmunológico.
+++Se han observado reacciones secundarias a la inyección que incluyen dolor local, enrojecimiento, hinchazón y trombosis. La extravasación puede dar lugar a dolor e inflamación locales que pueden ser graves y provocar complicaciones incluyendo necrosis, especialmente cuando el Oxaliplatino se perfunde a través de una vena periférica.

Sistema nervioso:

La dosis tóxica limitante de Oxaliplatino es neurológica. Esto conlleva 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 los síntomas, que suelen disminuir entre los ciclos de tratamiento, aumenta con el número de ciclos.

La aparición de dolores y/o deterioro funcional conlleva, según la duración de los síntomas, un ajuste de dosis o incluso la interrupción del tratamiento.

Dicho deterioro funcional, que incluye dificultad de ejecución de movimientos delicados, es posiblemente consecuencia de alteraciones sensitivas. El riesgo de aparición de síntomas persistentes es, en el caso de una dosis acumulada de 850 mg/m² (10 ciclos), de aproximadamente el 10% y el 20% para 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 coadyuvante para cáncer de colon, 6 meses después de la finalización 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 o bien parestesias localizadas persistentes de intensidad moderada (2,3%) o bien parestesias que podían interferir con las actividades funcionales (0,5%).

Se han comunicado manifestaciones agudas neurosensoriales. Dichas manifestaciones comienzan en las horas siguientes a la administración y a menudo se producen como consecuencia de la exposición al frío. Normalmente se presentan como parestesias transitorias, disestesias e hipoestesias. También como síndrome agudo de disestesia faringolaríngea, cuya incidencia estimada es del 1% al 2% de los pacientes, se caracteriza por sensaciones subjetivas de disfagia o de disnea/sensación de sofoco, sin que se observen evidencias objetivas de dificultad respiratoria (ausencia de cianosis o hipoxia) ni de laringoespasmo o broncoespasmo (ausencia de estridor o sibilancias). Aunque se han administrado antihistamínicos y broncodilatadores en estos casos, los síntomas revierten rápidamente incluso en ausencia de tratamiento. La prolongación del tiempo de perfusión ayuda a reducir la incidencia de este síndrome. Ocasionalmente se han observado otros síntomas que incluyen espasmos en la mandíbula, espasmos musculares, contracciones musculares involuntarias, crispamiento muscular, mioclonos, coordinación anormal, forma de andar anormal, ataxia, trastornos del equilibrio, opresión en la garganta o en el pecho, presión, malestar, dolor. Además, pueden asociarse disfunciones del nervio craneal, o incluso ocurrir casos aislados como ptosis, diplopía, afonía/disfonía/ronquera, algunas veces descriptas como parálisis de las cuerdas vocales, sensación anormal de la lengua o disartria, algunas veces descripta como afasia, neuralgia trigeminal/dolor facial/dolor ocular, disminución de la agudeza visual, alteración del campo visual.

Durante el tratamiento con Oxaliplatino, se han comunicado otros síntomas neurológicos tales como disartria, pérdida de los reflejos tendinosos profundos y signo de Lhermitte. También se han comunicado casos aislados de neuritis óptica.
La presencia de diarrea/vómitos severos puede provocar deshidratación, íleo paralítico, obstrucción intestinal, hipokalemia, acidosis metabólica e insuficiencia renal, especialmente cuando Oxaliplatino se combina con 5-fluorouracilo.
Se recomienda profilaxis y/o tratamiento con antieméticos potentes.

Efectos adversos detectados en el periodo de post comercialización

Los siguientes efectos adversos han sido detectados durante el periodo de comercialización:
- Síndrome coronario agudo, incluyendo infarto de miocardio, espasmo coronario y angina de pecho, en pacientes tratados con Oxaliplatino en combinación con 5-FU y bevacizumab.
- Hiperplasia nodular focal.
- Pancitopenia autoinmune.
- Vasculitis por hipersensibilidad.
- Hipersensibilidad retardada.
- Caídas.
- Esofagitis.

SOBREDOSIS

No existe un antídoto conocido para Oxaliplatino. En caso de una sobredosis, puede esperarse la exacerbación de las reacciones adversas. Debe iniciarse la monitorización de los parámetros hematológicos y administrar un 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 y 0800-444-8694.
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 y 0800-333-0160.
- Optativamente otros centros de intoxicación.

PRESENTACIONES

Cada estuche conteniendo un frasco ampolla de OLIPTINO® de 50 mg.
Cada estuche conteniendo un frasco ampolla de OLIPTINO® de 100 mg.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente menor a 25 °C.

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

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 49.453

Fecha de la última revisión: Febrero 2023

 Laboratorios IMA S.A.I.C.
Palpa 2862, C1426DPB,
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
República Argentina
(54-11) 4551-5109

Dirección Técnica:
Farm. Alejandra I. Fernandes,
M.N. N° 12.674