

Metaplatin

Oxaliplatino 50 mg, 100 mg y 150 mg

POLVO LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN



Metaplatin

Oxaliplatino 5 mg / ml

SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de polvo liofilizado contiene:	50 mg	100 mg	150 mg
Oxaliplatino	50 mg	100 mg	150 mg
Lactosa monohidrato	450 mg	900 mg	1350 mg

Cada ml de solución concentrada para perfusión contiene:	
Oxaliplatino	5 mg
Agua para inyección c.s.p.	1 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Citostático.
Código ATC: L01XA03

INDICACIONES

Metaplatin está indicado en el tratamiento adyuvante del cáncer colorrectal estadio III (Duke's C) en pacientes que han sido sometidos a la resección completa del tumor primario, en combinación con 5-fluorouracilo y leucovorina infusionales.
Metaplatin está indicado en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico, en combinación con 5-fluorouracilo y leucovorina infusionales.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El Oxaliplatino es un representante de una nueva clase de sales de platino, en el que el átomo central de platino está rodeado de un grupo oxalato y un 1,2-diaminociclohexano en posición trans. El Oxaliplatino es un estereoisómero. Al igual que otros derivados del platino, los derivados que resultan de la biotransformación de Oxaliplatino actúan sobre el ADN produciendo enlaces alquílicos que llevan a la formación de puentes intercruzados e intracruzados que inhiben la síntesis, replicación y transcripción posterior del ADN.

La cinética del enlace del Oxaliplatino sobre el ADN es rápida y se produce como máximo en 15 minutos, mientras que la del cisplatino es bifásica con una fase tardía de 4 a 8 horas. En el hombre, su presencia en los leucocitos se ha demostrado 1 hora después del tratamiento. La síntesis por replicación y separación posterior del ADN queda así inhibida, de la misma manera que secundariamente, las síntesis del ARN y de las proteínas celulares. El Oxaliplatino es eficaz sobre ciertas líneas resistentes al cisplatino. Tanto *In vitro* como *In vivo*, en el animal y en el hombre, se observó una acción citotóxica sinérgica cuando el Oxaliplatino fue combinado con el 5-fluorouracilo.

FARMACOCINÉTICA

Después de la perfusión de 2 horas a una dosis de 130 mg/m², el pico plasmático del platino total es de 5,1 ± 0,8 µg/ml/h y el área debajo de la curva es de 189 ± 45 µg/ml/h. Al final de la perfusión el 50% del platino se ha fijado a los eritrocitos y el otro 50% se encuentra en el plasma. Del platino plasmático, el 25% se encuentra en forma libre y el 75% ligado a las proteínas. Este índice de fijación proteica aumenta para estabilizarse alrededor del 95% hacia el quinto día posterior a la administración.

El Oxaliplatino sufre extensiva transformación no enzimática, y no se detecta la droga intacta en plasma ultrafiltrable al final de una perfusión de 2 hs. Varios productos de biotransformación citotóxicos, incluyendo especies monodero, dicloro y diaquidiaminociclohexano platino, han sido identificados en circulación sistémica junto con cierto número de conjugados inactivos a tiempos mayores.

La eliminación es bifásica, con una vida media promedio de 40 horas. Un máximo del 50% de la dosis administrada se elimina por la orina en 48 horas (el 55% de la dosis se elimina alrededor de los 6 días).

La excreción fecal es muy pobre (5% de la dosis después de los 11 días). En caso de insuficiencia renal sólo el clearance del platino ultrafiltrable se presenta disminuido, sin aumentar por lo tanto la toxicidad del producto ni requiere una adaptación posológica.

La eliminación del platino retenido en los eritrocitos es muy lenta. Al 22^o día el platino globular alcanza al 50% del índice del pico plasmático, mientras que la mayor parte del platino plasmático se ha eliminado totalmente. Durante el curso de los ciclos sucesivos no existe aumento significativo de los índices de platino ultrafiltrable plasmático total; por el contrario, se observa una acumulación evidente y precoz del platino globular.

POSOLOGÍA

La dosis recomendada de **Metaplatin** en el tratamiento adyuvante es de 85 mg/m² administrada por vía intravenosa, cada dos semanas durante 12 ciclos (6 meses). La dosis recomendada de **Metaplatin** en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico es de 85 mg/m² intravenoso repetido cada 2 semanas.

La dosis administrada debe ser ajustada de acuerdo a la tolerabilidad (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Metaplatin debe ser siempre administrado antes de las fluoropirimidinas.
Metaplatin se administra en perfusión intravenosa de 2 a 6 horas de duración en 250 a 500 ml de solución de glucosa al 5%, dando una concentración entre 0,2 mg/ml y 0,70 mg/ml; 0,70 mg/ml es la concentración más alta en la práctica clínica para una dosis de **Metaplatin** de 85 mg/m².

Metaplatin se utilizó principalmente en combinación con regímenes basados en infusión continua de 5-fluorouracilo. Para los regímenes con 5-fluorouracilo de esquema de tratamiento de dos semanas, se utilizaron bolos combinados e infusiones continuas.

Metaplatin debe ser administrado por perfusión intravenosa.

La administración de **Metaplatin** no requiere de hiperhidratación.
Metaplatin diluido en 250 a 500 ml de solución de glucosa al 5%, concentración no menor a 0,2 mg/ml, debe ser administrado como perfusión vía línea venosa central o vena periférica durante 2 a 6 horas. La infusión de **Metaplatin** debe siempre preceder la de 5-fluorouracilo.

En caso de extravasación, la administración debe ser discontinuada inmediatamente, **Metaplatin** debe ser reconstituido y diluido antes de su uso. Solo los diluyentes recomendados deben ser utilizados para reconstituir y luego diluir el producto liofilizado. (Ver **MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Poblaciones Especiales:

- *Uso en pacientes con insuficiencia renal:*
Oxaliplatino no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal severa. En pacientes con daño renal moderado, se puede iniciar el tratamiento a la dosis normal recomendada. No existe necesidad de ajuste de dosis en pacientes con disfunción renal leve.

- *Uso en pacientes con insuficiencia hepática:*
En un estudio en fase I que incluyó pacientes con varios niveles de insuficiencia hepática, la frecuencia y la severidad de las alteraciones hepatobiliares parecieron estar relacionadas con la progresión de la enfermedad y con análisis de la función hepática alterados en la evaluación basal. Durante el desarrollo clínico, no se llevaron a cabo ajustes de dosis específicos para pacientes con resultados anormales en los análisis de función hepática.

- *Uso en ancianos:*
No se observó aumento de toxicidades severas cuando Oxaliplatino fue utilizado como agente único o en combinación con 5-fluorouracilo en pacientes de más de 65 años. En consecuencia, no se requieren ajustes específicos de la dosis en pacientes ancianos.

MODO DE ADMINISTRACIÓN

Metaplatin POLVO LIOFILIZADO

Preparación de la solución para perfusión

La reconstitución o dilución final nunca deben ser realizadas utilizando soluciones que contengan cloruro de sodio.

Reconstitución: Los solventes utilizables para reconstituir la solución son agua para inyección o solución de dextrosa al 5%.

Metaplatin 50 mg: Agregar 10 ml de solvente para obtener una concentración de Oxaliplatino de 5,0 mg/ml.

Metaplatin 100 mg: Agregar 20 ml de solvente para obtener una concentración de Oxaliplatino de 5,0 mg/ml.

Metaplatin 150 mg: Agregar 30 ml de solvente para obtener una concentración de Oxaliplatino 5,0 mg/ml.

La solución puede ser conservada 24 a 68 horas en el frasco original a temperatura de 2°C a 8°C.

Diluir antes de la perfusión: La solución reconstituida se diluye con 250 ml a 500 ml de solución de dextrosa al 5% y se administra en perfusión por vía intravenosa. Se recomienda la inmediata utilización de la preparación para perfusión. Sin embargo, la preparación puede conservarse hasta 6 horas a temperatura ambiente, o hasta 24 horas refrigerada a una temperatura de entre 2°C a 8°C. Los procedimientos apropiados de manipulación y descarte del material deberán ser respetados para **Metaplatin** así como para todos los objetos que entren en contacto con

el mismo. Estos procedimientos deberán adecuarse a las recomendaciones en vigor para el tratamiento de residuos citotóxicos.

Metaplatin SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN

Preparación de la solución para perfusión

Proteger la solución concentrada de la luz. No congelar.

La dilución final nunca debe ser realizada utilizando soluciones que contengan cloruro de sodio.

La solución debe diluirse con 250 ml a 500 ml de solución de dextrosa al 5%. Se recomienda la inmediata utilización de la preparación para perfusión. Sin embargo, la preparación puede conservarse hasta 6 horas a temperatura ambiente, o hasta 24 horas refrigerada a una temperatura de entre 2°C a 8°C.

Recomendaciones especiales

- No utilizar dispositivos de inyección que contengan aluminio.
 - No administrar sin diluir.
 - Como disolvente sólo se puede utilizar una solución de dextrosa al 5% para perfusión.
 - No utilizar soluciones de cloruro de sodio o soluciones que contengan cloruro.
 - No administrar directamente por vía intravenosa.
 - En caso de una extravasación de **Metaplatin** durante la perfusión, la administración debe detenerse inmediatamente y debe iniciarse el tratamiento usual para síntomas locales.
 - No mezclar otros medicamentos en la misma bolsa de perfusión ni administrar simultáneamente en la misma vía de perfusión con otros medicamentos.
 - No mezclar con medicamentos o soluciones alcalinas, en particular 5-fluorouracilo, productos con ácido fólico conteniendo trometamol como excipiente y sales de trometamol de otros medicamentos. Los medicamentos alcalinos o soluciones afectarán negativamente la estabilidad de **Metaplatin**.
 - Se deben utilizar únicamente soluciones diluidas que sean transparentes y sin partículas.
 - Administrar siempre antes de las fluoropirimidinas.
 - Toda solución reconstituida que presente signos de precipitación debe ser descartada.
 - La manipulación y la reconstitución de **Metaplatin** por el personal sanitario requieren de precauciones indispensables para todo agente citotóxico.
 - Debe desecharse cualquier solución no utilizada.
 - Metaplatin** es administrado en perfusión intravenosa durante 2 a 6 horas, en 250 a 500 ml de solución de dextrosa al 5%, dando una concentración final entre 0,2 mg/ml y 0,7 mg/ml.
- La máxima concentración utilizada en la práctica clínica es de 0,7 mg/ml.

Instrucciones para su uso con leucovorina (como folinato de calcio o folinato disódico)
La perfusión IV de **Metaplatin** 85 mg/m² en 250 a 500 ml de solución de glucosa al 5% puede administrarse al mismo tiempo que la perfusión IV de leucovorina en solución de glucosa al 5%, durante 2 a 6 horas, utilizando una línea en Y colocada inmediatamente antes del sitio de perfusión.

Estos dos fármacos no deben ser combinados en la misma bolsa de infusión. El ácido fólico no debe contener trometamol como excipiente y debe ser diluido solamente utilizando solución isotónica de glucosa al 5%; nunca en soluciones alcalinas o en soluciones que contengan cloruro de sodio o cloruros.

Instrucciones para su uso con 5-fluorouracilo

Metaplatin debe ser administrado siempre antes de fluoropirimidinas, es decir 5-fluorouracilo. Luego de la administración de **Metaplatin**, enjuagar la línea y luego administrar 5-fluorouracilo.

Para información adicional sobre los fármacos combinados con **Metaplatin**, consultar el prospecto del producto correspondiente.

CONTRAINDICACIONES

- Oxaliplatino está contraindicado en los siguientes casos:
 - Alergia conocida al Oxaliplatino o al excipiente, a otros compuestos con platino, o a los derivados del platino.
 - Embarazo y/o lactancia.
 - Mielosupresión previa al inicio del tratamiento (recuento basal de neutrófilos < 2.000/mm³ y/o recuento de plaquetas < 100.000/mm³).
 - Neuropatía sensitiva periférica con deterioro funcional, previo al inicio del tratamiento.
 - Insuficiencia renal severa (clearance de creatinina menor a 30 ml/min).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

El Oxaliplatino deberá ser administrado bajo supervisión de un médico calificado con experiencia en la utilización de quimioterapia antineoplásica.

Los pacientes con antecedentes de reacción alérgica a los compuestos de platino deben ser monitoreados en sus síntomas alérgicos. En caso de una reacción de tipo anafiláctica al oxaliplatino, la perfusión debe ser discontinuada inmediatamente y debe iniciarse el tratamiento sintomático apropiado. La re-exposición a Oxaliplatino está contraindicada en estos casos.

En caso de extravasación de Oxaliplatino, la perfusión debe detenerse inmediatamente y debe iniciarse el tratamiento sintomático local usual.

La potencial toxicidad neurológica del Oxaliplatino debe ser objeto de supervisión especial, fundamentalmente en caso de aplicarlo junto con medicamentos que también presenten toxicidad neurológica potencial. Debe realizarse un examen neurológico previo y periódicamente luego del tratamiento.

Para pacientes bajo terapia adyuvante que desarrollen disestesia laringofaríngea aguda durante o dentro de las horas posteriores a una perfusión de 2 hs, administrar la próxima dosis en una perfusión de 6 hs.

Si los síntomas neurológicos (parestesia, disestesia) ocurren, se recomienda el siguiente ajuste en la dosis, en función de la duración y severidad de los síntomas:

- Si los síntomas duran más de 7 días y son molestos, la dosis subsiguiente de Oxaliplatino debe reducirse de 85 a 65 mg/m² (tratamiento del cáncer colorrectal metastásico) o a 75 mg/m² (tratamiento adyuvante).
- Si la parestesia persiste hasta el próximo ciclo sin deterioro de funcionalidad, la dosis subsiguiente de Oxaliplatino debe reducirse de 85 a 65 mg/m² (tratamiento del cáncer colorrectal metastásico) o a 75 mg/m² (tratamiento adyuvante).
- Si la parestesia persiste hasta el próximo ciclo con deterioro de funcionalidad, debe discontinuarse el tratamiento.
- Si los síntomas mejoran luego de la discontinuación del tratamiento, puede considerarse retomar el tratamiento con Oxaliplatino.

Los pacientes deben ser informados de la posibilidad de síntomas persistentes de neuropatía sensitiva periférica luego de finalizado el tratamiento. Las parestesias localizadas moderadas, o aquellas que puedan interferir con actividades funcionales pueden persistir por hasta 3 años luego de finalizado el tratamiento en un marco de terapia adyuvante.

La toxicidad gastrointestinal de Oxaliplatino, manifestada como náuseas y vómitos, justifica un tratamiento antiemético profiláctico y/o terapéutico. La diarrea/emesis severa puede ocasionar deshidratación, ileo paralítico, obstrucción intestinal, hipocalcemia, acidosis metabólica e insuficiencia renal, particularmente cuando se combina Oxaliplatino con 5-fluorouracilo.

En caso de toxicidad hematológica (neutrófilos < 1.500/mm³ o plaquetas < 50.000/mm³), se debe postergar la administración del ciclo siguiente hasta que los valores hematológicos regresen a niveles aceptables. Debe realizarse recuento completo de células sanguíneas incluyendo recuento diferencial de leucocitos previo a iniciar el tratamiento y antes de cada ciclo subsiguiente.

Los pacientes deben ser adecuadamente informados sobre el riesgo de diarrea/emesis, mucositis/estomatitis y neutropenia luego de la administración de Oxaliplatino y 5-fluorouracilo para que urgentemente puedan contactar a su médico tratante para un manejo adecuado.

Si ocurre mucositis/estomatitis con o sin neutropenia, el tratamiento siguiente debe postergarse hasta recuperación a mucositis/estomatitis grado I o menos y/o hasta que el recuento de neutrófilos sea ≥ 1.500/mm³.

Para Oxaliplatino en combinación con 5-fluorouracilo (con o sin ácido fólico), se deben realizar los ajustes habituales de dosis para toxicidades asociadas con 5-fluorouracilo.

Si se presentara diarrea grado 4 (OMS), neutropenia grado 3-4 (neutrófilos < 1.000/mm³) o trombocitopenia grado 3-4 (plaquetas < 50.000/mm³), la dosis de Oxaliplatino debe reducirse de 85 mg/m² a 65 mg/m² (tratamiento del cáncer colorrectal metastásico) o a 75 mg/m² (tratamiento adyuvante), además de cualquier tipo de reducción de dosis requerida para 5-fluorouracilo.

En caso de resultados anormales en las pruebas de funcionalidad hepática o hipertensión portal que no derive de metástasis hepáticas, deberían considerarse casos muy raros de desórdenes vasculares hepáticos inducidos por la droga.

En caso de síntomas respiratorios inexplicables, tales como tos no productiva, disnea, estertores o infiltrados pulmonares radiológicos, debe discontinuarse el tratamiento con Oxaliplatino hasta realizarse estudios pulmonares adicionales que descarten enfermedad pulmonar intersticial o fibrosis pulmonar.

Interacciones medicamentosas

En pacientes que hayan recibido una dosis única de 85 mg/m² de Oxaliplatino, inmediatamente antes de la administración de 5-fluorouracilo, no se observaron cambios en el nivel de exposición al 5-fluorouracilo.

In vitro no se observó ningún desplazamiento importante en la unión a proteínas del Oxaliplatino con los siguientes productos: eritromicina, salicilatos, gránisetron, paclitaxel y valproato de sodio.

Incompatibilidades

El producto diluido no debe mezclarse con otras medicaciones en la misma bolsa de infusión o línea de infusión. Según las instrucciones de uso descritas en **MODO DE ADMINISTRACIÓN** el Oxaliplatino puede ser coadministrado con leucovorina vía una línea en Y.

No debe administrarse Oxaliplatino junto con medicamentos o medios alcalinos, especialmente: solución básica de 5-fluorouracilo, trometamol y productos leucovorínicos que contengan trometamol como excipiente, y sales de trometamol de otras drogas. Los medicamentos alcalinos o soluciones afectarán negativamente la estabilidad de Oxaliplatino.

- No se debe reconstituir o diluir Oxaliplatino con solución fisiológica o soluciones que contengan cloruros, tales como cloruro de sodio, calcio o potasio.
- No se debe utilizar materiales de inyección intravenosa que contengan aluminio.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

Oxaliplatino no resultó mutagénico en el Test de Ames, pero sí fue en ensayos *in vitro* con células de mamífero. Además Oxaliplatino resultó clastogénico tanto *in vitro* (test de aberración cromosómica en linfocitos humanos) como en sistemas de ensayo con mamíferos (test del micronúcleo en médula ósea de ratón) y produjo toxicidad embriofetal en ratas.

Aunque no se han realizado estudios de carcinogenicidad, se considera que Oxaliplatino es probablemente carcinogénico.

Se han observado efectos genotóxicos con Oxaliplatino en estudios preclínicos. Por lo tanto, se recomienda que los pacientes masculinos tratados con Oxaliplatino no conciban un hijo durante y hasta 6 meses luego del tratamiento. Además, dado que Oxaliplatino puede tener un efecto de esterilidad que puede ser irreversible, se recomienda que se asesore al paciente sobre conservación de espermia previo al tratamiento. Las mujeres no deben quedar embarazadas durante el tratamiento. Deben tomarse las medidas apropiadas de anticoncepción durante y luego del tratamiento, por 4 meses para las mujeres y por 6 meses para los hombres.

Embarazo Categoría D

No hay información disponible sobre seguridad de uso en mujeres embarazadas. Se observó toxicidad reproductiva en animales. Por lo tanto, no se recomienda el uso del Oxaliplatino durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no usen medidas anticonceptivas. El uso de Oxaliplatino solamente debe ser considerado luego de informar adecuadamente al paciente sobre el riesgo para el feto y con el consentimiento del paciente.

Deben tomarse las medidas apropiadas de anticoncepción durante y luego del tratamiento, por 4 meses para las mujeres y por 6 meses para los hombres.

Lactancia

Se desconoce si Oxaliplatino o sus derivados se eliminan por la leche materna. Debido a que muchas drogas son excretadas por la leche materna y por el potencial daño que pueden causar en los lactantes, se deberá decidir la suspensión o postergación de la lactancia evaluando la necesidad del tratamiento para la madre.

Uso en pediatría

La seguridad y eficacia de Oxaliplatino en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

Uso en ancianos

No se observó aumento de toxicidades severas cuando Oxaliplatino fue utilizado como agente único o en combinación con 5-fluorouracilo en pacientes de más de 65 años. En consecuencia, no se requieren ajustes específicos de la dosis en pacientes ancianos.

Insuficiencia renal e insuficiencia hepática

No ha sido estudiado el uso de Oxaliplatino en pacientes con insuficiencia renal severa. Dado que existe información limitada sobre la seguridad en pacientes con insuficiencia renal moderada, la administración sólo debe considerarse luego del análisis apropiado de beneficio-riesgo para el paciente. En esta situación puede iniciarse el tratamiento con la dosis recomendada normalmente. Debe monitorearse de cerca la función renal y debe ajustarse la dosis según la toxicidad. No hay necesidad de ajuste de dosis en pacientes con disfunción renal leve.

En un estudio de fase I que incluía pacientes con varios niveles de insuficiencia hepática, la frecuencia y severidad de los desórdenes hepatobiliares pareció estar relacionado con enfermedad progresiva y ensayos de funcionalidad hepática anormales al inicio del estudio. Durante el desarrollo clínico, no se realizaron ajustes de dosis específicos para pacientes con ensayos de funcionalidad hepática anormales.

Efecto sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias

No se han realizado estudios sobre el efecto de Oxaliplatino sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias. Sin embargo, el riesgo incrementado de mareos, náuseas y vómitos, y otros síntomas neurológicos que afectan el caminar y el equilibrio, durante el tratamiento con Oxaliplatino, puede conducir a una menor o moderada influencia sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes del Oxaliplatino en combinación con 5-fluorouracilo/leucovorina fueron gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos y mucositis), hematológicas (neutropenia, trombocitopenia) y neurológicas (neuropatía sensitiva periférica aguda y acumulativa con la dosis). En general, estos eventos adversos fueron más frecuentes y severos con la combinación Oxaliplatino y 5-fluorouracilo/leucovorina que con 5-fluorouracilo/leucovorina solamente. En la tabla a continuación se mencionan por orden de frecuencia los eventos adversos que han sido reportados en estudios clínicos, en marcos de terapias adyuvantes y para enfermedad metastásica, y en la experiencia post-venta. Las frecuencias referidas corresponden a: muy común ($\geq 1/10$), común (1/10 a 1/100), poco común (1/100 a 1/1000), rara (1/1000 a 1/10000) y muy rara (<1/10000).

Sistema de órganos afectado	Muy común	Común	Poco común	Rara	Muy rara
Hematológico y linfático	-Anemia -Leucopenia -Trombocitopenia -Leucopenia -Linfopenia	-Neutropenia febril/ Sepsis neutropénica		-Trombocitopenia inmunotológica -Anemia hemolítica	
Sistema inmune	-Alergia/ Reacción alérgica positiva				
Metabolismo y nutrición	-Anorexia -Glucemia anormal -Hipocalcemia -Natremia anormal -Aumento de peso (terapia adyuvante)	-Deshidratación -Discrepancia de peso (terapia para enfermedad metastásica)	-Acidosis metabólica		
Desórdenes psiquiátricos		-Depresión -Insomnio	Nerviosismo		
Sistema nervioso	-Neuropatía sensitiva periférica -Alteraciones sensoriales -Diquesia -Cefalea	-Mareos -Neuritis motora -Meningismo		-Diarrea	
Trastornos en los ojos		-Conjuntivitis -Alteración visual		-Agudeza visual transitoriamente reducida -Disturbios del campo visual	Neuritis óptica
Oído y laberinto			Ototoxicidad	Sordera	
Sistema vascular	Epistaxis	-Hemorragia -Enrojecimiento -Trombosis de venas profundas -Embolia pulmonar			
Sistema respiratorio, torácico y mediastínico	-Disnea -Tos	-Hipo -Dolor en el pecho -Rinitis -Infección del tracto respiratorio superior		-Enfermedad pulmonar intersticial -Fibrosis pulmonar	
Sistema gastrointestinal	-Náuseas -Diarrea -Vómitos -Estrómatitis/ Mucositis -Dolor abdominal -Constipación	-Diseksiptia -Reflujo gastroesofágico -Hemorragia rectal	-Ileo -Obstrucción intestinal	Colitis, incluyendo diarrea por Clostridium difficile	
Sistema hepatobiliar					Síndrome de obstrucción de sinusoides hepáticos
Piel y tejido subcutáneo	-Desórdenes en la piel -Alopecia	-Eritemato -Rash -Hiperhidrosis -Trastornos en las uñas			
Músculo-esquelético, tejido conectivo y hueso	Dolor de espalda	-Artralgia -Dolor óseo			
Sistema renal y trastornos urinarios		-Disuria -Hematuria -Frecuencia anormal de micción			Neuropatía túbulointersticial aguda que lleve a insuficiencia renal aguda

Desórdenes generales y en el sitio de administración: *Muy común:* Fatiga, fiebre, astenia, dolor, reacción en el sitio de perfusión.

Determinaciones de laboratorio: *Muy común:* Aumento de enzimas hepáticas, aumento de fosfatasa alcalina sérica, aumento de bilirrubina sérica, aumento de lactato deshidrogenasa sérica.

Común: Aumento de creatinina sérica.

Sistema hematopoyético: El Oxaliplatino es levemente hematotóxico. En monoterapia, la administración de Oxaliplatino puede producir anemia, leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, algunas veces del grado 3 ó 4 (severidad grado 4, neutrófilos < 500 mm³, plaquetas < 25.000/mm³, hemoglobina < 6,5 g/100 ml).

En asociación con el 5-fluorouracilo la toxicidad hematológica está aumentada y se manifiesta por neutropenia y trombocitopenia.

Sistema digestivo: En la monoterapia el Oxaliplatino produce náuseas, vómitos, diarreas y estomatitis/mucositis, siendo éstos a veces síntomas severos. También se observó dolor abdominal y constipación.

En caso de asociación con el 5-fluorouracilo, la frecuencia de estos efectos adversos se incrementa.

Se aconseja un tratamiento antiemético adecuado.

Sistema nervioso: En oportunidades se observa neuropatía periférica sensitiva, caracterizada por parestesias en las extremidades, que pueden estar acompañadas de calambres, disestesias de la región perioral y de las vías aerodigestivas superiores, que pueden llegar a simular un cuadro clínico de espasmo de laringe sin apoyo anatómico, espontáneamente reversible sin secuela.

Estas manifestaciones son provocadas y agravadas con frecuencia por el frío. Las parestesias son en general transitorias, entre tratamiento y tratamiento, pero pueden transformarse en permanentes y producir molestias funcionales luego de una dosis acumulada generalmente superior a 800 mg/m² (6 ciclos). Estos desórdenes funcionales incluyen la dificultad en la realización de movimientos delicados, posiblemente debida a las alteraciones sensitivas.

La neurotoxicidad disminuye o desaparece en la mayoría de los pacientes en los meses siguientes de la suspensión del tratamiento.

La aparición de parestesias espontáneamente reversibles no requiere adaptación de dosis en caso de administración posterior de Oxaliplatino.

Se aconseja adaptar la dosis de Oxaliplatino administrada en función de la duración y de la severidad de los síntomas neurológicos observados. En caso de parestesias persistentes entre dos ciclos, de parestesias dolorosas y/o de un inicio de trastorno funcional, se recomienda una reducción del 25% de la dosis de Oxaliplatino (o sea 100 mg/m²). Si a pesar de la adaptación de la dosis, la sintomatología no mejora o se agrava, se aconseja interrumpir la aplicación de oxaliplatino. La reinstalación del tratamiento con Oxaliplatino a dosis completa o en dosis reducida después de la regresión total o parcial de la sintomatología es posible y se deja a criterio del médico.

Otros efectos: De manera excepcional se observaron casos de fiebre, rash cutáneo y malestar general como consecuencia de la inyección.

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe antídoto conocido. En caso de sobredosis puede esperarse una exacerbación de los efectos adversos. Debe realizarse control hematológico así como tratamiento sintomático de otras manifestaciones tóxicas.

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

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Tel.: (011) 4962-6666 / 2247

- Hospital Alejandro Posadas: Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777

- Hospital Juan A. Fernández: Tel.: (011) 4808-2655 / 4801-7767

PRESENTACIÓN

Metaplatin / Oxaliplatino, polvo liofilizado para perfusión, 50 mg: Envase conteniendo 1 frasco-ampolla de 50 mg.

Metaplatin / Oxaliplatino, polvo liofilizado para perfusión, 100 mg: Envase conteniendo 1 frasco-ampolla de 100 mg.

Metaplatin / Oxaliplatino, polvo liofilizado para perfusión, 150 mg: Envase conteniendo 1 frasco-ampolla de 150 mg.

Metaplatin / Oxaliplatino, solución concentrada para perfusión, 5 mg/ml: Envase conteniendo 1 frasco-ampolla por 10 ml, 20 ml y 40 ml.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura entre 15°C y 25°C. Proteger de la luz.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE
BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE
SIN NUEVA RECETA MÉDICA



MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Médica autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 47.401

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Laborado en: Laboratorios IMA S.A.I.C. Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina