

# MITOG

## OXALIPLATINO 50 Y 100 mg

Polvo liofilizado para inyectable  
Industria Argentina  
Venta Bajo Receta Archivada

---

### Composición

---

#### MITOG 50 mg

Cada frasco ampolla contiene:

Oxaliplatino .....	50 mg
Lactosa monohidratada .....	450 mg

#### MITOG 100 mg

Cada frasco ampolla contiene:

Oxaliplatino .....	100 mg
Lactosa monohidratada .....	900 mg

#### Acción terapéutica

Tratamiento del cáncer de colon rectal metastásico con posterioridad al tratamiento previo con fluorpirimidinas con monoquimioterapia o asociada.

#### Acción farmacológica

##### Propiedades farmacodinámicas

El Oxaliplatino es un representante de una nueva clase de platinos en el que el átomo central de platino está rodeado de un grupo de Oxalato y un 1,2-diaminociclohexano en posición trans. El Oxaliplatino es un estereoisómero.

Al igual que otros derivados del platino, el Oxaliplatino actúa sobre el ADN produciendo enlaces alquílicos que llevan a la formación de puentes intercatenaríos e intracatenaríos e inhiben la síntesis y la replicación 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 de ARN y de las proteínas celulares.

El Oxaliplatino es eficaz sobre ciertas líneas resistentes al cisplatino

#### Propiedades farmacocinéticas

Después de la perfusión de 2 horas a una dosis de 130 mg/m<sup>2</sup>, el pico plasmático de platino total es de  $5,1 \pm 3,8$  µg/ml/h y el área debajo de la curva es de  $189 \pm 45$  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. 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 (el 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 requerir una adaptación posológica. La eliminación del platino retenido en los eritrocitos es muy lenta.

Al día 22º el platino globular alcanza el 50% del índice del pico plasmático mientras que la mayor parte del platino plasmático se ha eliminado totalmente. Durante el curso de los ciclos su-

cesivos no existe aumento significativo de los índices de platino plasmático total y ultracentrifugable; por el contrario, se observa una acumulación evidente y precoz del platino globular.

#### **Información de seguridad preclínica:**

El Oxaliplatino presenta en el animal la toxicidad general de los complejos del platino.

Sin embargo ningún órgano en particular se ha puesto en evidencia en el caso de los animales, fuera de una cardiotoxicidad observada en el perro. En particular el Oxaliplatino no presenta la nefrotoxicidad del cisplatino ni la mielotoxicidad del carboplatino.

#### **Posología y modo de administración**

En monoquimioterapia o en combinación, la dosis recomendada es de 130 mg/m<sup>2</sup> repetida cada 3 semanas, en ausencia de fenómenos significativos de toxicidad importante.

El Oxaliplatino se administra generalmente en perfusión corta de 2 a 6 horas, diluido en una solución de glucosa al 5% con volumen variable de 250 a 500 ml.

La posología puede ser modificada en función de la tolerancia, particularmente neurológica.

#### **Recomendaciones especiales**

No administrar directamente por vía intravenosa.

No mezclar con ningún otro medicamento.

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

#### **Forma de empleo e instrucciones relativas a su manipulación**

La manipulación y la reconstitución del Oxaliplatino por el personal médico requieren de la toma de precauciones en su utilización, indispensables para todo agente citotóxico.

#### **Reconstitución de la solución**

Los solventes utilizables para reconstituir la solución son agua para inyección o una solución de glucosa al 5%.

**Mitig 50 mg:** Agregar 10 a 20 ml de solvente para obtener una concentración de Oxaliplatino de 2,5 a 5,0 mg/ml

**Mitig 100 mg:** Agregar 20 a 40 ml de solvente

para obtener una concentración de Oxaliplatino de 2,5 a 5,0 mg/ml.

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

#### **Dilución antes de la perfusión**

La solución reconstituida se diluye con 250 ml a 500 ml de solución de glucosa al 5% y se administra en perfusión por vía intravenosa.

Esta preparación para perfusión puede conservarse 24 horas a temperatura ambiente.

Los procedimientos de manipulación y descarte apropiado del material deberán ser respetados para el Oxaliplatino así como para todos los objetos que entren en contacto con el mismo. Estos procedimientos deberán adecuarse a las recomendaciones en vigencia para el tratamiento de residuos citotóxicos.

#### **Contraindicaciones**

Alergia conocida a los derivados del platino.

Embarazo.

Lactancia.

#### **Precauciones**

##### **Precauciones especiales**

- Tanto la enfermedad como el tratamiento pueden disminuir la cantidad de células sanguíneas. Es indispensable la realización de análisis regulares a fin de tener un eficiente control del tratamiento.

- Se han verificado síntomas nerviosos periféricos (espasmos laringo-faríngeos y calambres) en particular al ingerir bebidas frías, luego de su administración.

Habitualmente estos síntomas remiten sin dejar secuelas. En consecuencia, informar al médico cualquier sensación anormal de hormigueo o dolores en los dedos de los pies o la garganta.

##### **Precauciones para su empleo**

- El Oxaliplatino no debe ser manipulado por embarazadas.

- Para prevenir náuseas y vómitos se podrá prescribir un tratamiento asociado.

En caso de duda consulte a su médico.

#### **Advertencias**

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

La tolerancia neurológica del Oxaliplatino debe ser objeto de una supervisión especial, particularmente en caso de su aplicación junto con medicamentos que presenten una toxicidad neurológica potencial.

La toxicidad digestiva del Oxaliplatino, del tipo de náuseas y vómitos, justifica un tratamiento antiemético profiláctico y/o curativo.

En caso de daño hematológico (leucocitos  $<2000/\text{mm}^3$  o plaquetas  $<50.000 \text{ mm}^3$ ) postergar la administración del ciclo siguiente hasta haber alcanzado la recuperación.

#### **Precaución de empleo**

Antes de iniciar el tratamiento, así como previamente a cada nuevo curso terapéutico, se deberá realizar un estudio hematológico. Asimismo se deberá efectuar un examen neurológico antes de iniciar el tratamiento, el que deberá ser repetido periódicamente.

#### **Interacciones medicamentosas**

Debido a las incompatibilidades con el cloruro de sodio y las drogas alcalinas (en especial el 5-fluoruracilo) el Oxaliplatino no debe ser mezclado o administrado por la misma vía venosa (ver incompatibilidades).

In vitro no se observó ningún desplazamiento importante en la fijación proteica del Oxaliplatino con los siguientes productos: eritromicina, salicilatos, granisetron, paclitaxel, valproato de sodio.

In vivo, tanto en el animal como en el hombre, se observó una sinergia cuando el Oxaliplatino fue combinado con el 5-fluoruracilo.

#### **Incompatibilidades**

No debe administrarse junto con:

- Medicamentos o medios alcalinos, ya que en este caso el Oxaliplatino se degrada (especialmente: solución básica de 5-fluoruracilo, trometamol).
- Cloruros como cloruro de sodio en todas las

concentraciones

- Agentes alcalinos como el trometamol.
- Materiales de inyección intravenosa que contengan aluminio.

#### **Embarazo y lactancia**

No se dispone de información sobre la seguridad del empleo del Oxaliplatino en la mujer embarazada.

Al igual que otros agentes citotóxicos, el Oxaliplatino es susceptible de ser tóxico para el feto. El Oxaliplatino está contraindicado durante el embarazo.

No se ha estudiado el pasaje del Oxaliplatino a la leche materna.

El Oxaliplatino está contraindicado durante el período de lactancia.

#### **Efectos adversos**

*Sistema hematopoyético:* el Oxaliplatino es poco hematotóxico.

En monoterapia, la administración de Oxaliplatino puede llevar a los efectos indeseables siguientes: anemia, leucopenia, granulopenia, trombocitopenia, algunas veces del grado 3 o 4 (severidad del grado 4, neutrófilos  $<500/\text{mm}^3$ , plaquetas  $<25.000/\text{mm}^3$ , hemoglobina  $<6,5 \text{ g}/100 \text{ ml}$ ).

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

*Sistema digestivo:* en la monoterapia el Oxaliplatino produce náuseas, vómitos y diarreas. Estos síntomas a veces son severos.

En caso de asociación con el 5-fluoruracilo, la frecuencia de estos efectos adversos se incrementa. Se aconseja un tratamiento antiemético adecuado.

*Sistema nervioso:* en oportunidades se observan neuropatías periféricas sensitivas, caracterizadas por parestesias de la región perioral y de las vías aerodigestivas superiores, que pueden llegar hasta simular un cuadro clínico de espasmo de laringe sin sustrato anatómico, espontáneamente reversibles sin secuelas.

Estas manifestaciones son provocadas y hasta agravadas por el frío. Las parestesias son en general regresivas entre las curas del tratamiento, pero pueden convertirse en permanentes y llevar a molestias funcionales luego de una dosis acumulada generalmente superior a 800 mg/m<sup>2</sup> (6 ciclos).

La neurotoxicidad disminuye o desaparece en la mayoría de los 3/4 de los pacientes en los meses siguientes a la suspensión del tratamiento. La aparición de parestesias espontáneamente reversibles no requiere adaptación de dosis en cada 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 y/o de un inicio de trastorno funcional, se recomienda una reducción del 25 % de la dosis de Oxaliplatino ( o sea 100 mg/m<sup>2</sup>). Si a pesar de la adaptación de la dosis, la sintomatología no sufre cambios 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, de rash cutáneo y de malestar como consecuencia de la inyección. Durante el curso de los ensayos clínicos no se observó ni alopecia ni toxicidad auditiva, renal, hepática o cardíaca.

### **Sobredosis**

No existe antídoto conocido, en caso de sobredosis puede esperarse una exacerbación de los efectos adversos.

Debe realizarse un control hematológico así como un tratamiento sintomático de otras manifestaciones tóxicas.

### **Presentación**

**Mitog 50 mg:** Envase con 1 frasco-ampolla.

**Mitog 100 mg:** Envase con 1 frasco-ampolla.

### **Conservación**

**TEMPERATURAS ENTRE 5 Y 30 °C**

**HUMEDAD RELATIVA AMBIENTE**

**PROTEGIDO DE LA LUZ.**

*“Mantener fuera del alcance de los niños.”*

*“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.”*

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 47.275

**Dirección Técnica:** Gabriel Saez, Farmacéutico.

**Elaboración:** Palpa 2870/76, CABA y/o Nazarre 3446/54, CABA.

**Fecha última revisión:** 28/08/98