				-Pérdida transitoria de la visión (reversible luego de la discontinuación del tratamiento)	
Trastornos del oído y del laberinto			-Ototoxicidad	-Sordera	
Trastornos cardiacos					-Síndrome coronario agudo, incluyendo infarto de miocardio y arteriospasmo coronario y angina de pecho, en pacientes tratados con oxaliplatino junto con 5-FLU y bevacizumab
Trastornos vasculares		-Hemorragia -Enrojecimiento -Trombosis venosa profunda -Hipertensión			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	-Disnea -Tos -Epistaxis	-Hipo -Embolia pulmonar		-Enfermedad pulmonar intersticial (a veces mortal) -Fibrosis pulmonar**	
Trastornos gastrointestinales*	-Nauseas -Diarrea -Vómitos -Estomatitis /mucositis -Dolor abdominal -Constipación	-Dispepsia -Reflujo gastroesofágico -Hemorragia gastrointestinal -Hemorragia rectal	-Íleo -Obstrucción intestinal	-Colitis incluyendo diarrea por *Clostridium difficile* -Pancreatitis	-Esofagitis
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	-Trastornos de la piel -Alopecia	-Exfoliación de la piel (ej: síndrome de mano y pie) -Erupción eritematosa -Erupción -Hiperhidrosis -Trastornos de las uñas			
Trastornos del tejido musculoesquelético y conectivo	-Dolor de espalda	-Artralgia -Dolor óseo			
Trastornos renales y urinarios		-Hematuria -Disuria -Frecuencia de micción anormal			
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	-Fatiga -Fiebre+++ -Astenia -Dolor -Reacción en el sitio de inyección++++				
Investigaciones	-Aumento enzimas hepáticas -Aumento de la fosfatasa alcalina -Aumento de la bilirrubina -Aumento de la lactato deshidrogenasa -Aumento de peso (tratamiento adyuvante)	-Aumento de la creatinina sanguínea -Disminución de peso (tratamiento metastásico)			
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos		-Caídas			

**Ver detalle en sección a continuación.*
***Ver advertencias.*
+Se presentan también casos fatales.
++Reacciones alérgicas muy comunes, que ocurren principalmente durante la infusión, a veces mortales. Reacciones alérgicas comunes que incluyen erupción cutánea, particularmente urticaria, conjuntivitis y rinitis. Reacciones anafilácticas o anafilactoides comunes, incluidos broncoespasmo, angioedema, hipotensión, sensación de dolor torácico y shock anafiláctico. También se ha reportado hipersensibilidad tardía con oxaliplatino horas o incluso días luego de la infusión.
+++Muy comúnmente fiebre, escalofríos (temblor), ya sea por infección (con o sin neutropenia febril) o posiblemente por un mecanismo inmunitario.
++++Se han informado reacción en el lugar de la inyección, incluidos dolor local, enrojecimiento, hinchazón y trombosis. La extravasión puede provocar dolor local e inflamación, que pueden ser severos y llevar a complicaciones, incluida necrosis, especialmente cuando se infunde el oxaliplatino a través de una vena periférica.

Descripción de reacciones seleccionadas
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático
Tabla 3 - Incidencia por pacientes (%), por grado

Oxaliplatino y 5-FU/FA 85 mg/m² cada 2 semanas	Tratamiento metastásico			Tratamiento adyuvante		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
Anemia	82,2	3	<1	75,6	0,7	0,1
Neutropenia	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3
Trombocitopenia	71,6	4	<1	77,4	1,5	0,2
Neutropenia febril	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0

- Raros (>1/10000, <1/1000):
Coagulación intravascular diseminada, incluyendo resultados fatales.

- Experiencia postmarketing con frecuencia desconocida:
Síndrome urémico hemolítico, pancitopenia autoinmune.

Infecciones e infestaciones
Tabla 4 - Incidencia por pacientes (%), por grado

Oxaliplatino y 5-FU/FA 85 mg/m² cada 2 semanas	Tratamiento metastásico	Tratamiento adyuvante
	Todos los grados	Todos los grados
Sepsis (Sepsis y Sepsis neutropénica)	1,5	1,7

- Experiencia postmarketing con frecuencia desconocida:
Shock séptico, incluyendo resultados fatales.

Trastornos del sistema inmune
Tabla 5 - Incidencia por pacientes (%), por grado

Oxaliplatino y 5-FU/FA 85 mg/m² cada 2 semanas	Tratamiento metastásico			Tratamiento adyuvante		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
Reacciones alérgicas/Alergia	9,1	1	<1	10,3	2,3	0,6

Trastornos del sistema nervioso
El oxaliplatino presenta toxicidad neurológica limitante de la dosis. Comprende una neuropatía sensorial periférica caracterizada por disestesia y/o parestesia de las extremidades con o sin calambres, a menudo a causa del frío.
Estos síntomas se presentan en hasta el 95% de los pacientes tratados. La duración de estos síntomas, que generalmente remiten entre los cursos de tratamiento, aumenta con la cantidad de ciclos de tratamiento.
La aparición de dolor y/o trastornos funcionales es una indicación para realizar ajustes de la dosis o, incluso, interrumpir el tratamiento, según la duración de estos síntomas.
Estos trastornos funcionales incluyen dificultades para realizar movimientos delicados y son una posible consecuencia de alteraciones sensoriales. El riesgo de aparición de síntomas persistentes para una dosis acumulada de 850 mg/m² (10 ciclos) es de aproximadamente, el 10% y del 20% para una dosis acumulada de 1020 mg/m² (12 ciclos).
En la mayoría de los casos, los signos y síntomas neurológicos mejoran o desaparecen por completo cuando se interrumpe el tratamiento. En el tratamiento adyuvante del cáncer de colon, 6 meses después del cese de la medicación, el 87% de los pacientes no presentó o tuvo leves síntomas. Luego de un seguimiento de 3 años, cerca del 3% de los pacientes presentaron ya sea parestesias persistentes localizadas de intensidad moderada (2,3%) o parestesias que pueden interferir con las actividades funcionales (0,5%).
Se han informado manifestaciones neurosensoriales agudas, que aparecieron en el término de horas de la administración y, a menudo, estuvieron relacionadas con la exposición al frío. Pueden presentarse como parestesia, disestesia e hipoestesia transitorias. Entre el 1% y el 2% de los pacientes presenta un síndrome agudo de disestesia laringofaríngea, caracterizado por sensaciones subjetivas de disfagia o disnea, sin evidencia objetiva de dificultad respiratoria (sin cianosis ni hipoxia) o de laringospasmo o broncoespasmo (sin estridor ni sibilancias). Si bien se han utilizado antihistamínicos y broncodilatadores en dichos casos, los síntomas son rápidamente reversibles, incluso cuando no se administra tratamiento.
La prolongación de la infusión ayuda a reducir la incidencia de este síndrome. Además, en ocasiones, se observaron los siguientes síntomas: espasmos de la mandíbula, espasmos musculares, contracciones musculares involuntarias, sacudidas musculares, mioclono, alteración de la coordinación, marcha anormal, ataxia, trastornos del equilibrio, opresión en la garganta o en el pecho, sensación de presión, molestias, dolor.
Además, las disfunciones de pares craneales pueden estar asociadas con los eventos mencionados anteriormente, o también pueden presentarse como un evento aislado, como ptosis, diplopía, afonía, disfonía, ronquera, a veces descrita como parálisis de las cuerdas vocales, sensación anormal en la lengua o disartria, a veces descrita como afasia, neuralgia trigeminal, dolor facial, dolor ocular, disminución de la agudeza visual, trastornos del campo visual.
Durante el tratamiento con oxaliplatino también se informaron otros síntomas neurológicos como disartria, pérdida de los reflejos del tendón profundo y signo de Lhermitte. Se han informado casos aislados de neuritis óptica.

- Experiencia postcomercialización con frecuencia desconocida:
Convulsión.

Trastornos cardiacos
- Experiencia postcomercialización con frecuencia desconocida:
Prolongación del intervalo QT, que puede llevar a arritmias ventriculares incluyendo Torsade de Pointes, que puede ser fatal.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
- Experiencia postcomercialización con frecuencia desconocida: Laringoespasmo.

Trastornos gastrointestinales
Tabla 6 - Incidencia por pacientes (%), por grado

Oxaliplatino y 5-FU/FA 85 mg/m² cada 2 semanas	Tratamiento metastásico			Tratamiento adyuvante		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
Nausea	69,9	8	<1	73,7	4,8	0,3
Diarrea	60,8	9	2	58,3	8,3	2,5
Vómitos	49,0	6	1	47,2	5,3	0,5
Mucositis/estomatitis	39,9	4	<1	42,1	2,8	0,1

Se indica profilaxis y/o tratamiento con agentes antieméticos potentes.
Deshidratación, íleo paralítico, obstrucción intestinal, hipocalemia, acidosis metabólica e insuficiencia renal pueden ser causados por diarrea/emesis severa particularmente cuando se combinan oxaliplatino con 5-FU.

- Experiencia postcomercialización con frecuencia desconocida:
Isquemia intestinal, incluyendo resultados fatales.
Úlcera gastrointestinal y perforación, que puede ser fatal.

Trastornos hepatobiliares
- Muy raros (≤1/10000).
Síndrome de obstrucción sinusoidal hepático, también conocido como enfermedad hepática venooclusiva, o manifestaciones patológicas relacionadas con dicho trastorno hepático, incluidas peliosis hepática, hiperplasia nodular regenerativa y fibrosis perisinusoidal. Las manifestaciones clínicas pueden ser hipertensión portal y/o aumento de las transaminasas.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo
- Experiencia postcomercialización con frecuencia desconocida:
Rabdomiólisis, incluyendo resultados fatales.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
- Experiencia postcomercialización con frecuencia desconocida:
Vasculitis por hipersensibilidad.

Trastornos renales y urinarios
- Muy raros (≤1/10000).
Necrosis tubular aguda, nefritis intersticial aguda e insuficiencia renal aguda.

SOBREDOSIFICACIÓN
No se conoce antídoto para la sobredosis con oxaliplatino. En caso de sobredosis, se puede esperar la exacerbación de los eventos adversos. Se debe iniciar el monitoreo de los parámetros hematológicos y se debe administrar tratamiento sintomático.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más próximo o comunicarse con los Centros de Toxicología:
- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777

CONSERVACIÓN
Liofilizado inyectable
Conservar a temperatura hasta 30 °C y proteger de la luz.

Reconstituido
El reconstituido puede ser conservado 24 a 48 horas en el frasco original a temperatura entre 2 °C a 8 °C.

Solución para infusión:
Almacenar la solución diluida a temperatura ambiente (T: 20 °C - 25 °C) no más de 6 horas o en condiciones refrigeradas (T: 2 °C - 8 °C) hasta 24 horas.

PRESENTACIONES
Xaliplat® 50 mg: envase conteniendo 1 frasco ampolla.
Xaliplat® 100 mg: envase conteniendo 1 frasco ampolla.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica".

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente comunicarse con Laboratorios RICHMOND al teléfono (11) 5555-1600 o al correo farmacovigilancia@richmondlab.com

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado Nº 47.371

Laboratorios RICHMOND S.A.C.I.F.,
Calle 3 N° 519 Parque Industrial Pilar - Buenos Aires
Director Tecnico: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Fecha de última revisión: 03/05/2022

Laboratorios RICHMOND

400721-09

XALIPLAT®
OXALIPLATINO 50 mg - 100 mg
Inyectable liofilizado
Vía intravenosa

Venta Bajo Receta Archivada — Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA
Cada frasco ampolla de 50 mg contiene:
Oxaliplatino.....50 mg
Manitol.....c.s.p.

Cada frasco ampolla de 100 mg contiene:
Oxaliplatino.....100 mg
Manitol.....c.s.p.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Agente antineoplásico. Compuestos derivados del platino.
Código ATC L01XA03

INDICACIONES
Oxaliplatino, usado en combinación con 5-fluoruracilo/leucovorina (ácido folínico) en infusión, está indicado para:
- Tratamiento adyuvante de cáncer de colon estadio III en pacientes que han tenido resección completa del tumor primario.
- Tratamiento de cáncer colorectal avanzado.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES
Acción farmacológica
Oxaliplatino es un agente antineoplásico que pertenece a un nueva clase de compuestos basados en platino en el que se compleja el átomo de platino con 1,2-diaminociclohexano y un grupo oxalato.
Oxaliplatino exhibe un amplio espectro de citotoxicidad *in vitro* y actividad antitumoral *in vivo* en una variedad de sistemas de modelos tumorales humanos incluyendo modelos de cáncer colorrectal. Oxaliplatino posee actividad *in vitro* e *in vivo* en varios modelos resistentes a cisplatino.
Se ha observado una acción citotóxica sinérgica en combinación con 5-FU tanto *in vitro* como *in vivo*.
Aunque el mecanismo de acción de oxaliplatino no está completamente elucidado, hay información que demuestra que los derivados hidratados resultantes de la biotransformación de oxaliplatino, interactúan con el ADN para formar enlaces cruzados inter e intracatenarios, lo que resulta en la interrupción de la síntesis de ADN que conduce a la actividad citotóxica y antitumoral.

Farmacocinética
La farmacocinética de los compuestos activos individuales no ha sido determinada. Los parámetros farmacocinéticos del platino ultrafiltrado, representante de una mezcla de todas las especies libres, activas e inactivas del platino, obtenidos luego de una infusión de 2 horas de oxaliplatino a una dosis de 130 mg/m² cada tres semanas por 1 a 5 ciclos y oxaliplatino a 85 mg /m² cada dos semanas por 1 a 3 ciclos son los siguientes:

Tabla 1 – Resumen de los parámetros farmacocinéticos estimados en el ultrafiltrado luego de múltiples dosis de oxaliplatino a 85 mg/m² cada dos semanas y 130 mg/m² cada 3 semanas.

Dosis 85 mg/m²	C_{max} µg/mL	AU_{C0-48} µg.h/mL	AUC µg.h/mL	$t_{1/2\alpha}$ h	$t_{1/2\beta}$ h	$t_{1/2\gamma}$ h	Vss L	CL L/h
Media	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
DS	0,193	0,647	1,40	0,35	5,74	406	199	6,35
130 mg/m²								
Media	1,12	8,20	11,9	0,28	16,3	273	582	10,1
DS	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07

AUC_{0-48} y C_{max} promedio son determinados en el tercer ciclo (85 mg/m²) o quinto ciclo (130 mg/m²).
AUC, Vss, CL_T y CL_{ren} promedio son determinados en el ciclo 1.
C_{max}, C_{min}, AUC, AUC_{1-120}, Vss y CL se calculan por análisis no compartimental.
$t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$ y $t_{1/2\gamma}$ son determinados por análisis compartimental (ciclos 1-3 combinados).

Distribución: Al final de una infusión de 2 horas de oxaliplatino, el 15% del platino administrado está presente en la circulación sistémica. El 85% restante es rápidamente distribuido en los tejidos o eliminado en la orina. La fijación irreversible a los glóbulos rojos de la sangre y plasma da lugar a semividas en estas matrices, que se acercan a la renovación natural de los glóbulos rojos de la sangre y albúmina sérica. No se observó acumulación de platino en el ultrafiltrado plasmático luego de dosis de 85 mg/m² cada 2 semanas o de 130 mg/m² cada 3 semanas y el estado estacionario se alcanzó en el primer ciclo en esta matriz. La variación inter e intraindividual es en general baja.

Metabolismo: La biotransformación *in vitro* se considera que es resultado de la degradación no enzimática, y no hay evidencia del metabolismo del anillo diaminociclohexano mediado por citocromo P450. Oxaliplatino sufre una extensa biotransformación en pacientes, y no se detecta droga intacta en el ultrafiltrado del plasma luego de una perfusión de 2 horas.

Varios productos de biotransformación citotóxicos incluyendo las especies monocloro, dicloro y diacuo -DACH de platino han sido identificados posteriormente en la circulación sistémica junto con un número de conjugados inactivos.

Eliminación: El platino se excreta principalmente en orina, con un aclaramiento principal en las 48 horas posteriores a la administración.
En el día 5, aproximadamente el 54% de la dosis total se recuperó en la orina y <3% en las heces.
El efecto de la insuficiencia renal sobre la distribución de oxaliplatino se ha estudiado en pacientes con diversos grados de función.
La eliminación de oxaliplatino está significativamente correlacionada con el aclaramiento de creatinina.
El aclaramiento renal de platino ultrafiltrado plasmático se reduce un 30% en pacientes con insuficiencia renal leve, 65% para insuficiencia renal moderada y 94% en pacientes con insuficiencia renal severa comparada con pacientes con función renal normal.
La vida media de platino ultrafiltrado plasmático aumenta conforme aumenta el grado de insuficiencia renal, este dato debe tenerse en cuenta cuando se prescribe oxaliplatino en pacientes con insuficiencia renal.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Adultos únicamente
La dosis recomendada de oxaliplatino para el tratamiento adyuvante es de 85 mg/m^2 por vía intravenosa repetida cada dos semanas durante 12 ciclos (6 meses).
La dosis recomendada de oxaliplatino para el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico es de 85 mg/m^2 administrada por vía intravenosa cada dos semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. La dosificación debe ajustarse de acuerdo a la tolerancia.

Oxaliplatino debe administrarse siempre antes de la fluoropirimidinas, como 5-FU.
Oxaliplatino se administra como una infusión intravenosa de 2 a 6 horas en 250 a 500 ml de solución de dextrosa al 5%, con concentración final de entre 0,2 mg/ml a 0,70 mg/ml; siendo 0,70 mg/ml la mayor concentración en práctica clínica para una dosis de oxaliplatino de 85 mg/m^2.
Oxaliplatino se usa principalmente en combinación con regímenes basados en una infusión continua de 5-FU. Para el esquema de tratamiento de dos semanas se usaron regímenes de 5-FU combinando infusión continua y en bolo.

Poblaciones especiales
Insuficiencia renal: Oxaliplatino no deberá ser administrado en pacientes con insuficiencia renal severa. En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, la dosis de oxaliplatino recomendada es de 85 mg/m^2.

Pacientes ancianos: No se requiere un ajuste de dosis en esta población.

Pacientes pediátricos: La efectividad del uso de oxaliplatino como agente simple en la población pediátrica con tumores sólidos no ha sido establecida.

Modo o instrucciones de empleo
Oxaliplatino se administra por infusión intravenosa.
La administración de oxaliplatino no requiere hiperhidratación.
Este producto requiere reconstitución y dilución previa a su administración.
La infusión de la solución de oxaliplatino debe siempre preceder la administración de 5-fluorouracilo.

Precauciones especiales para la eliminación y la manipulación
Como sucede con otros componentes potencialmente tóxicos, se debe tener precaución cuando se manipula y preparan las soluciones de oxaliplatino.

Instrucciones para la manipulación
La manipulación de agentes citotóxicos por el personal de salud requiere que se tomen precauciones que garanticen la protección de quien realice la manipulación y su entorno.
La preparación de soluciones inyectables de agentes citotóxicos debe realizarse con cuidado por personal especializado con conocimiento en el uso de esta clase de fármaco, en instalaciones que garanticen la integridad del medicamento, la protección del ambiente y en particular la protección del personal que manipula el medicamento, de acuerdo con las políticas del hospital/clínica. Se requiere realizar la preparación en un espacio destinado a este propósito. No se debe permitir fumar, comer o beber en esta área.
El personal debe ser provisto de materiales para la manipulación, entre ellos, ambo de mangas largas, máscara de protección, gorro, gafas protectoras, guantes estériles de único uso, cobertores que protejan el área de trabajo, recipientes y bolsas para la recolección para los residuos.
Las excreciones y los vómitos deben ser manipulados con cuidado.
Las mujeres embarazadas deben ser advertidas para evitar la manipulación de agentes citotóxicos.
Cualquier envase roto debe ser tratado con las mismas precauciones y consideraciones que los residuos contaminados. Los residuos contaminados deben ser incinerados y colocados en contenedores rígidos debidamente etiquetados.
Si oxaliplatino liofilizado, reconstituido o concentrado para infusión entra en contacto con la piel, lave inmediatamente y de forma minuciosa con abundante agua.

Precauciones especiales para la administración
No usar equipos que contengan aluminio.
Las agujas o sets de administración intravenosa que contengan partes de aluminio que pueden entrar en contacto con oxaliplatino no deben utilizarse para la preparación o mezcla de la droga. Se ha reportado que el aluminio causa degradación de los compuestos de platino.
No administrar sin reconstituir.
Solo las soluciones de dextrosa al 5% para infusión deben ser usadas como disolvente. No disolver para infusión con cloruro de sodio o soluciones que contengan cloruro.

No mezcle ningún producto medicinal en la misma bolsa de infusión o administre simultáneamente por la misma vía de infusión.
No mezcle con soluciones o productos medicinales alcalinos, en particular 5-fluorouracilo, preparaciones de ácido folínico que contienen trometamol como excipiente y sales de trometamol de otras sustancias activas. Las soluciones alcalinas o productos medicinales alcalinos afectan la estabilidad de oxaliplatino.
En caso de extravasación, debe detenerse de inmediato la infusión e iniciar el tratamiento sintomático local habitual.

Método de preparación
Instrucciones para la reconstitución
La reconstitución o dilución final nunca debe ser realizada con una solución de cloruro de sodio u otras soluciones que contengan cloruros.
El polvo liofilizado se reconstituye por el agregado de 10 ml de agua para inyección o solución de dextrosa al 5% para el frasco ampolla de 50 mg o 20 ml para el frasco ampolla de 100 mg de oxaliplatino.
Para la reconstitución debe utilizarse una jeringa con una aguja 21G.
No administrar la solución reconstituida sin hacer la dilución posterior.
Inspeccione visualmente la solución previo a su uso, siempre que la solución y el envase lo permitan. Solo las soluciones sin partículas en suspensión y sin decoloración previa a la administración, deben ser utilizadas.

Instrucciones para la dilución
La especialidad medicinal es para uso único.
El reconstituido que no sea utilizado debe ser descartado.
El reconstituido debe ser diluido en una solución de infusión de 250-500 ml de solución de dextrosa al 5%.
La solución de oxaliplatino debe tener una concentración entre a 0,2 mg/ml y 0,7 mg/ml.
Nunca use cloruro de sodio o soluciones que contienen cloruro para la dilución.

Infusión
Inspecciones visualmente la solución previo a su uso, siempre que la solución y el envase lo permitan. Solo las soluciones sin partículas en suspensión y sin decoloración previa a la administración, deben ser utilizadas.
La administración de oxaliplatino no requiere prehidratación.
El oxaliplatino diluido para infusión se administra como infusión intravenosa.
Debe ser infundido en una vena periférica o central en un lapso de 2 a 6 horas.
Oxaliplatino es incompatible en solución con medicaciones o medios alcalinos (como las soluciones básicas de 5-FU) y no deben ser mezcladas o administradas simultáneamente a través de la misma vía de infusión.
Cuando se administra oxaliplatino con 5-fluorouracilo, la infusión de oxaliplatino debe preceder la administración de 5-fluorouracilo.
Las agujas o sets de administración intravenosa que contengan partes de aluminio que pueden entrar en contacto con oxaliplatino no deben utilizarse para la preparación o mezcla de la droga. Se ha reportado que el aluminio causa degradación de los compuestos de platino.

Instrucciones para el uso con ácido folínico (como folinato de calcio o folinato de disódico) /leucovorina
Para las infusiones intravenosas de oxaliplatino 85 mg/m^2 en 250 a 500 ml de dextrosa al 5% (50 mg/ml) administradas al mismo tiempo que el ácido folínico como infusión intravenosa en solución de dextrosa al 5%, entre 2 a 6 horas, debe usarse una llave en Y de tres vías colocada inmediatamente antes del sitio de infusión.
Estos dos productos médicos no deben ser combinados en la misma bolsa de infusión.
El ácido folínico no debe contener trometamol como excipiente, y debe ser diluido únicamente con solución de dextrosa al 5%, nunca en soluciones alcalinas o soluciones que contengan cloruro de sodio o cloruro.

Instrucciones para el uso con 5-fluorouracilo (5 FU)
Oxaliplatino siempre debe administrarse antes de fluoropirimidinas, como 5-fluorouracilo (5 FU).
Luego de la administración de oxaliplatino, lave la vía con solución de dextrosa al 5% y luego administre 5-fluorouracilo (5 FU).
Se debe limpiar la vía de infusión con solución de dextrosa al 5% previamente a la administración de cualquier medicación concomitante.
Para información adicional sobre productos médicos de uso concomitante con oxaliplatino, se debe leer sus respectivos prospectos.

Eliminación de desechos
Cualquier producto médico no utilizado o material de desecho debe ser eliminado de acuerdo a procedimientos estándares aplicables a agentes citotóxicos de acuerdo con la normativa local.

Conservación del liofilizado
Los frascos ampollas de Xaliplat® sin abrir son estables hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase, si se conservan a una temperatura inferior a 30 °C en el envase original al abrigo de la luz.

Conservación una vez preparado el reconstituido de oxaliplatino
Luego de la reconstitución en el frasco ampolla, la solución puede ser conservada 24 a 48 horas a temperatura entre 2 °C a 8 °C.

Conservación una vez preparada la dilución final a perfundir
Después de la dilución final con 250-500 ml de solución de dextrosa al 5%, la preparación para perfusión puede conservarse 24 horas a temperatura ambiente.

CONTRAINDICACIONES
Oxaliplatino está contraindicado en pacientes quienes:
-Tuvieran antecedentes de hipersensibilidad a oxaliplatino o los excipientes mencionados al inicio de este prospecto.
- Estén amamantando.
-Tuvieran mielosupresión antes de comenzar el primer ciclo, evidenciado por recuento basal de neutrófilos <2x10^9/l y/o recuento de plaquetas <100x10^9/l.
-Tuvieran neuropatía periférica sensitiva con deterioro funcional antes del primer ciclo.
-Tuvieran insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

ADVERTENCIAS
Oxaliplatino sólo debe utilizarse en departamentos de oncología especializados y debe administrarse bajo la supervisión de un oncólogo con experiencia.

Reacciones de hipersensibilidad
Se debe garantizar vigilancia especial a los pacientes con antecedentes de manifestaciones alérgicas a otros productos que contienen platino. En caso de reacciones anafilácticas debe interrumpirse la infusión inmediatamente y comenzar el tratamiento sintomático apropiado. La readministración de oxaliplatino a tales pacientes está contraindicada. Reacciones cruzadas, a veces fatales, han sido reportadas con todos los componentes del platino.
En caso de extravasión, debe detenerse de inmediato la infusión e iniciar el tratamiento sintomático local habitual.

Síntomas neurológicos
Se debe monitorear atentamente la toxicidad neurológica del oxaliplatino, especialmente si se coadministra con otros medicamentos con toxicidad neurológica específica. Se debe realizar un examen neurológico antes de cada administración y, luego, en forma periódica.
En el caso de los pacientes que desarrollan disestesia laringofaríngea aguda durante la infusión de 2 horas o en horas posteriores a la misma, la infusión de oxaliplatino subsiguiente debe administrarse durante 6 horas.

Neuropatía periférica
Si se presentan síntomas neurológicos (parestesia, disestesia), debe ajustarse la dosis recomendada de oxaliplatino en función de la duración y la severidad de los síntomas existentes de la siguiente manera:
- Si los síntomas duran más de siete días y son molestos, la dosis de oxaliplatino subsecuente deberá ser reducida de 85 a 65 mg/m^2 (tratamiento metastásico) o 75 mg/m^2 (tratamiento adjuvante).
- En caso de que persista la parestesia sin deterioro funcional hasta el próximo ciclo, la dosis subsecuente de oxaliplatino deberá ser reducida de 85 a 65 mg/m^2 (tratamiento metastásico) o 75 mg/m^2 (tratamiento adjuvante).
- En caso de que persista la parestesia con deterioro funcional hasta el próximo ciclo, se deberá discontinuar el uso de oxaliplatino.
- Si los síntomas mejoran luego de discontinuar el tratamiento con oxaliplatino, se podrá reconsiderar continuar el tratamiento a dosis reducidas.
Se debe informar a los pacientes acerca de la posibilidad de que presenten síntomas de neuropatía sensorial periférica persistentes después del final del tratamiento. Pueden presentarse parestesia moderada localizada o parestesia con interferencia en la actividad funcional persistentes durante un período de hasta 3 años después del cese del tratamiento en el entorno adyuvante.

Síndrome de leucoencefalopatia posterior reversible
Se han reportado casos de síndrome de leucoencefalopatia posterior reversible (SLPR, también conocido como SEPR) en pacientes que recibieron oxaliplatino en combinación con quimioterapia. La SLPR es una afección neurológica de rápida evolución, reversible y rara, que puede incluir crisis convulsivas, hipertensión, dolor de cabeza, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas.
El diagnostico de SLPE se basa en la confirmación mediante estudios de diagnostico por imágenes del cerebro, preferentemente RM (resonancias magnéticas).

Nauseas, vómitos, diarrea, deshidratación y cambios hematológicos
La toxicidad gastrointestinal, que se manifiesta como nauseas y vómitos, requiere el uso profiláctico y/o terapéutico de antieméticos.
La diarrea/emesis severas pueden causar deshidratación, íleo paralítico, obstrucción intestinal, hipocalemia, acidosis metabólica e insuficiencia renal, particularmente al combinar oxaliplatino con 5-FU.
Han ocurrido casos de isquemia intestinal, incluso con resultados fatales, reportados con el tratamiento de oxaliplatino. En caso de isquemia intestinal, el tratamiento con oxaliplatino deberá ser discontinuado y se deberán iniciar medidas apropiadas.
Si se presentan cambios hematológicos (neutrófilos <1,5x10^9/l o plaquetas <50x10^9/l), debe posponerse la administración del próximo ciclo de la terapia hasta que los valores hematológicos regresen a valores aceptables. Debe realizarse un hemograma completo con recuento leucocitario diferencial antes del comienzo de la terapia con oxaliplatino y antes de cada ciclo subsiguiente.
Los efectos mielosupresores pueden adicionarse a los de la quimioterapia concomitante. Los pacientes con mielosupresión severa y persistente se encuentran en un mayor riesgo de complicaciones infecciosas. Se han reportado casos de sepsis, sepsis neutropénica y shock séptico en pacientes tratados con oxaliplatino, incluyendo resultados fatales. En caso de ocurrir cualquiera de estos efectos, se deberá discontinuar oxaliplatino.
Se debe informar adecuadamente a los pacientes acerca del riesgo de diarrea/emesis, mucositis/estomatitis y neutropenia después de la administración de oxaliplatino y 5-FU, a fin de que se comuniquen de inmediato con su médico para recibir el tratamiento apropiado.
Si se presentan mucositis/estomatitis con o sin neutropenia, debe demorarse el siguiente tratamiento hasta que la mucositis/estomatitis mejoren y lleguen al grado I o menor y/o hasta que el recuento de neutrófilos sea ≥1,5x10^9/l.

Para el oxaliplatino combinado con 5-FU (con o sin acido folínico), las dosis de 5-FU generalmente recomendadas deben ajustarse en función de su toxicidad.
Si se presentara diarrea de grado 4, neutropenia con fiebre, 3-4 (neutrófilos <1x10^9/l), neutropenia febril (fiebre de origen desconocido sin infección clínica o microbiológicamente documentada con un recuento absoluto de neutrófilos <1,0x10^9/L, temperatura >38,3°C o una temperatura >38°C por más de una hora), o trombocitopenia de grado 3-4 (plaquetas <50x10^9/l), debe reducirse la dosis de oxaliplatino de 85 mg/m^2 a 65 mg/m^2 (tratamiento del cáncer colorrectal metastásico) o a 75 mg/m^2 (tratamiento adyuvante), respectivamente, además de cualquier reducción de la dosis de 5-FU requerida.

Síntomas Pulmonares
En los casos de síntomas respiratorios no justificados, como tos no productiva, disnea, crepitaciones o infiltrados pulmonares radiológicos, debe interrumpirse la administración de oxaliplatino hasta que pruebas pulmonares adicionales hayan descartado la presencia de enfermedad pulmonar intersticial.

Trastornos sanguíneos
El síndrome urémico hemolítico (SUH) es un efecto adverso mortal (frecuencia desconocida). Oxaliplatino deberá ser discontinuado ante los primeros signos de evidencia de anemia hemolítica microangiopática, como un descenso brusco de la hemoglobina con trombocitopenia concomitante, elevación de bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrógeno uréico sanguíneo, o LDH.
La insuficiencia renal puede no ser reversible al discontinuar la terapia y puede requerir diálisis. Se han reportado casos de coagulación intravascular diseminada, incluyendo casos fatales, en asociación al tratamiento con oxaliplatino. En caso de ocurrir, el tratamiento con oxaliplatino deberá ser discontinuado y se deberá administrar un tratamiento apropiado.

Prolongación del intervalo QT
La prolongación del intervalo QT puede llevar a un incremento en el riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo Torsade de Pointes, que puede ser fatal. El intervalo QT deberá ser monitoreado de cerca de forma regular previo y posterior a la administración de oxaliplatino.
Se deberá proceder con precaución en pacientes con un historial de predisposición de prolongación del intervalo QT, aquellos quienes tomaran productos medicinales que se sabe prolongan el intervalo QT, y en aquellos con alteraciones electrolíticas como hipopotasemia, hipocalcemia o hipomagnesemia. En caso de prolongación del intervalo QT, debe interrumpirse el tratamiento con oxaliplatino.

Rabdomiólisis
Se han reportado casos de rabdomiólisis en pacientes tratados con oxaliplatino, incluso casos fatales.
En caso de dolor muscular e inflamación, en combinación con debilidad, fiebre u orina oscurecida, el tratamiento con oxaliplatino deberá ser discontinuado. En caso de que se confirme rabdomiólisis, se deberán tomar medidas apropiadas. Se recomienda precaución si se administra de forma concomitante medicamentos asociados a rabdomiólisis junto con oxaliplatino.

Úlcera gastrointestinal/úlcera gastrointestinal hemorrágica y perforada
El tratamiento con oxaliplatino puede causar úlcera gastrointestinal y potenciales complicaciones, como hemorragia gastrointestinal y perforación, que puede ser fatal. En caso de úlcera gastrointestinal, el tratamiento con oxaliplatino deberá ser discontinuado y se deberán tomar medidas apropiadas.

Síntomas hepáticos
En el caso de parámetros hepáticos patológicos o hipertensión portal, que aparentemente no se debe a metástasis hepáticas, debe considerarse la presencia de trastornos vasculares hepáticos inducidos por el producto medicinal, lo cual podría suceder en casos muy raros.

Efectos inmunosupresores/susceptibilidad a infecciones aumentada
La administración de vacunas vivas o atenuadas en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterapéuticos incluyendo oxaliplatino, pueden resultar en infecciones severas o fatales. Se deberá evitar la vacunación con vacunas vivas en pacientes recibiendo oxaliplatino. Las vacunas inactivadas pueden ser administradas; sin embargo, la respuesta a dichas vacunas podrá verse disminuida.

PRECAUCIONES
Interacciones medicamentosas
En los pacientes que han recibido una dosis única de 85 mg/m^2 de oxaliplatino, inmediatamente antes de la administración de 5-FU, no se ha observado ningún cambio en los niveles plasmáticos de 5-FU. *In vitro*, no se ha observado ningún desplazamiento significativo de la unión del oxaliplatino a proteínas plasmáticas con los siguientes agentes: eritromicina, salicilatos, granisetron, paclitaxel y valproato de sodio.
Se deberá proceder con cuidado cuando oxaliplatino se administra de forma concomitante con productos medicinales que causan una prolongación en el intervalo QT. En el caso de combinación de dichos productos, el intervalo QT deberá ser monitoreado de cerca.
Se sugiere proceder con precaución cuando el tratamiento con oxaliplatino es administrado de forma concomitante con productos medicinales que se saben pueden producir rabdomiólisis.

Embarazo
Si bien hasta la fecha no hay información disponible sobre la seguridad del uso de oxaliplatino en mujeres embarazadas, no se recomienda el uso de oxaliplatino durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén usando métodos anticonceptivos efectivos. Se ha visto toxicidad reproductiva en estudios con animales. El uso de oxaliplatino solo debe considerarse después de que la paciente haya sido debidamente infor-mada acerca del riesgo para el feto y con su consentimiento.

Lactancia
Se desconoce si oxaliplatino se excreta en leche humana.
La lactancia está contraindicada durante la terapia con oxaliplatino.

Fertilidad
Fueron observados efectos genotóxicos en los estudios preclínicos de oxaliplatino. Por lo tanto, se aconseja a los pacientes masculinos tratados con oxaliplatino que no procreen durante y por hasta 6 meses posteriores al tratamiento y que busquen asesoramiento acerca de la conservación del esperma previo al tratamiento porque el oxaliplatino puede tener un efecto anti fertilidad que podría ser irreversible.
Las mujeres no deberán quedar embarazadas durante el tratamiento con oxaliplatino y deberán utilizar un método anticonceptivo efectivo.
Se deben tomar medidas anticonceptivas efectivas durante el tratamiento con oxaliplatino y, luego del tratamiento, durante un periodo de 4 meses en el caso de las mujeres.

Empleo en pediatría
La seguridad y eficacia de oxaliplatino en niños no ha sido establecida.

Empleo en ancianos
No hay información sobre incrementos en la toxicidad grave cuando se administra oxaliplatino como agente único o en combinación con 5-FU en pacientes mayores de 65 años. Por lo tanto, no se requiere ningún ajuste de dosis en pacientes ancianos.

Insuficiencia renal
Los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada deben ser monitoreados atentamente para verificar que no se presenten reacciones adversas, y se debe ajustar la dosis de dichos pacientes de acuerdo con la toxicidad.

Insuficiencia hepática
La frecuencia y severidad de los trastornos hepatobiliares parecen estar relacionados con la progresión de la enfermedad y con la función hepática basal.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinas
No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria. Sin embargo, el riesgo de mareos, náuseas y vómitos y otros síntomas neurológicos que afectan la marcha y el equilibrio aumenta durante el tratamiento con oxaliplatino, por ende, la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria puede verse afectada de forma leve a moderada.
Las anormalidades en la visión, en particular la pérdida transitoria de visión (reversible después de la interrupción de la terapia), pueden afectar la capacidad del paciente para conducir vehículos y utilizar maquinaria. Por lo tanto, los pacientes deberán ser advertidos del potencial efecto de estos eventos sobre la habilidad de conducir y operar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS
Los efectos adversos más frecuentes del oxaliplatino en combinación con 5-FU y ácido folínico (5-FU y AF) fueron de naturaleza gastrointestinal (diarrea, nauseas, vómitos y mucositis), hematológica (neutropenia, trombocitopenia) y neurológica (neuropatía sensorial periférica aguda y por dosis acumuladas).
En general, estos efectos secundarios son más frecuentes y severos cuando se administra 5-FU/AF en combinación con oxaliplatino en comparación con 5-FU/AF solos.
Las frecuencias que aparecen en esta tabla se definen usando la siguiente convención: muy común (≥1/10), común (≥1/100, <1/10), poco común (≥1/1000, <1/100), rara (≥1/10000, <1/1000), muy rara (≤1/10000), desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2 – Reacciones adversas

Sistemas de órganos	Muy común	Común	Poco común	Rara	Desconocida
Infecciones e infestaciones	-Infección	-Rinitis -Infección del tracto respiratorio superior -Sepsis neutropénica+	-Sepsis+		
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático*	-Anemia -Neutropenia -Trombocitopenia -Leucopenia -Linfopenia	-Neutropenia febril		-Trombocitopenia inmunológica -Anemia hemolítica	
Trastornos del sistema inmune*	-Reacción alérgica++				
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	-Anorexia -Hiperglucemia -Hipocalemia -Hiponatremia	-Deshidratación -Hipocalcemia	-Acidosis metabólica		
Trastornos psiquiátricos		-Depresión -Insomnio	-Nerviosismo		
Trastornos del sistema nervioso*-	-Neuropatía periférica sensorial -Perturbación sensorial -Disgeusia -Dolor de cabeza	-Mareos -Neuritis motora -Meningismo		-Disartria -Síndrome de Leucoencefalopatía posterior reversible	
Trastornos oculares		-Conjuntivitis -Trastornos visuales		-Reducción agudeza visual transitoria -Alteraciones del campo visual -Neuritis óptica	