

**KEBIR®****OXALIPLATINO 50 mg**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

**Fórmula:** Cada frasco-ampolla contiene: Oxaliplatino 50 mg

Lactosa Monohidrata 450mg

**Presentación:** Envase conteniendo 1 frasco-ampolla liofilizado para perfusión.**KEBIR®****OXALIPLATINO 100 mg**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

**Fórmula:** Cada frasco-ampolla contiene: Oxaliplatino 100mg

Lactosa Monohidratada 900mg

**Presentación:** Envase conteniendo 1 frasco-ampolla liofilizado para perfusión.**Acción terapéutica:**

Antineoplásico.

**Propiedades:**

- **Farmacodinamia:** Agente alquilante constituido por un átomo de platino unido a una molécula de diaminociclohexano y a un radical oxalato (DACH derivado). El Oxaliplatino es un estereoisómero. Actúa sobre el ADN produciendo enlaces alquílicos que llevan a la formación de puentes intercordinales e intracordinales, e inhiben la síntesis y la replicación posterior del ADN. La cinética del enlace 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 humanos, 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 las proteínas celulares. El Oxaliplatino es eficaz sobre ciertas líneas resistentes al Cisplatino.

- **Farmacocinética:** Por vía IV, el 95% se une a proteínas desde el día 5 en adelante. Tiene una fase de distribución rápida seguida de una eliminación lenta, con una vida media de 24 horas aún cuando se pueden detectar niveles residuales hasta 3 semanas después de la infusión. Después de la perfusión de 2 horas a una dosis de 130 mg/m<sup>2</sup>, el pico plasmático del platino total es de 5,1 ± 0,8 ug/ml/h y el área debajo de la curva es de 189 ± 45 ug/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% restante unido a las proteínas.

Este índice de fijación proteica aumenta para estabilizarse alrededor del 95% hacia el 5º día después de la administración. Del 40% al 50% de la dosis administrada se elimina por la orina en 48 horas. La eliminación es bifásica, con una vida media promedio de 40 horas. La Excreción fecal es muy pobre (alrededor del 5% de la dosis después de los 6 días). La eliminación del platino retenido en los eritrocitos es muy lenta. Al 22º 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 sucesivos ciclos, 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. La farmacocinética no se altera en pacientes con trastornos de la función renal. Solo el clearance del platino ultrafiltrable se presenta disminuido, sin aumentar la toxicidad del producto ni requerir una adaptación posológica.

**Indicaciones:**

**Cáncer colorrectal:** Cáncer colorrectal metastásico con posterioridad fluoropirimidinas en monoquimioterapia o asociado.

Otras neoplasias sensibles a derivados del platino.

**Dosificación:**

Como agente único o en combinación, la dosis recomendada es de 130mg/m<sup>2</sup> en infusión durante no menos de 2 horas, la cual se repite cada 21 días, en ausencia de fenómenos significativos de toxicidad importante.

- **Casos particulares:**

Se aconseja adaptar la dosis de Oxaliplatino administrada en función de la duración y de la severidad de los síntomas neurológicos observados.

Los casos de parestesias son en general regresivas entre las curas del tratamiento, pero pueden convertirse en permanentes y causar molestias funcionales luego de

una dosis acumulada, generalmente superior a 800 mg/m<sup>2</sup> (6 ciclos).

La neurotoxicidad desaparece en la mayoría de los pacientes en los meses posteriores a la suspensión del tratamiento.

Las parestesias reversibles de aparición espontánea, no requieren adaptación de la dosis.

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 (equivalente a 100 mg/m<sup>2</sup>). Si a pesar de la adaptación de la dosis la sintomatología no sufre cambios o se agrava, se recomienda suspender la administración de la droga.

La reinstalación del tratamiento con Oxaliplatino a dosis completa o dosis reducida, luego de la regresión total o parcial de la sintomatología, es posible, quedando a criterio médico su determinación.

**Administración:**

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.

Solamente **personal médico debidamente capacitado** debe manipular este y todo otro agente citotóxico.

Esta operación debe excluir mujeres embarazadas.

**Reconstitución de la solución:**

- **Instrucciones para reconstituir:**

Inspeccionar visualmente observando si hay presencia de partículas en suspensión y/o decoloración, antes y después de reconstituir.

Agregar una solución de glucosa al 5% con volumen variable de 250 a 500 ml:

- Para KEBIR® 50 mg: agregar 10 a 20 ml de solvente para obtener una concentración de Oxaliplatino de 2,5 a 5,0 mg/ml.

Agitar hasta disolución completa.

- Para KEBIR® 100 mg: agregar 20 a 40 ml de solvente para obtener una concentración de Oxaliplatino de 2,5 a 5,0 mg/ml.

Agitar hasta disolución completa.

La solución puede ser conservada entre 24 a 48 horas, a temperatura entre 2º y 8ºC, en su estuche original. 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.

**Recomendaciones especiales:**

No diluir en soluciones salinas ni mezclar con soluciones alcalinas, como 5-fluorouracilo o trometanol y otros.

No utilizar material con aluminio pues puede degradar el Oxaliplatino.

No administrar directamente por vía intravenosa.

No mezclar con ningún otro medicamento.

No administrar con cloruros como Cloruro de sodio en todas las concentraciones. Toda solución reconstituida que presente signos de precipitación debe descartarse.

**Precauciones especiales para manipulación y eliminación de este medicamento:**

Como todas las preparaciones citotóxicas, deben tomarse precauciones para su preparación, manipulación y eliminación seguras.

Si bien no existe consenso general sobre los procedimientos a seguir, se recomienda:

1- Solamente el personal entrenado debe manipular esta clase de medicamento. Esta operación debe excluir a mujeres embarazadas. Deberá ser administrado bajo supervisión de un médico calificado con experiencia en la utilización de quimioterapia antineoplásica.

2- La manipulación y reconstitución del producto deben ser realizados en un área especialmente designada. La superficie de trabajo debe estar cubierta con papel absorbente laminado sobre plástico descartable. Se requiere tomar debidas precauciones en su utilización, indispensables para todo agente citotóxico.

3- Todo el material no utilizado que haya estado en contacto con drogas citotóxicas, debe ser separado, puestos en bolsa de polietileno con doble sello e incinerados a 1000º C o más. Los demás desechos deben recibir un tratamiento similar.

**Reacciones adversas:**

Toxicidad hemática leve a moderada sobre neutrófilos y plaquetas. Toxicidad gastrointestinal, náuseas, vómitos moderados a intensos si no se emplea antiemesis profiláctica. Toxicidad neurológica, neuropatía sensorial periférica con

disestesia distal en miembros y tracto faringolaríngeo inducida o exacerbada por frío, que en general desaparece entre ciclos. Su incidencia es de 7% en aquellos que reciben hasta 6 ciclos de tratamiento y se eleva al 50% en los que reciben más de 9 ciclos. No posee toxicidad hepática, renal, cutánea ni local. No produce alopecia.

El Oxaliplatino es poco hematotóxico. En asociación con fluorouracilo la toxicidad hemática está aumentada y se manifiesta por neutropenia y trombocitopenia.

**Sistema digestivo:** En la monoterapia el Oxaliplatino produce náuseas, vómitos y diarreas. Estos síntomas a veces son severos. En caso de asociación con el 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 de las extremidades. Puede estar acompañada por calambres, disestesias de la región perioral y de las vías aerodigestivas superiores, capaces de simular un cuadro clínico de espasmo laríngeo sin sustrato anatómico, que revierte en forma espontánea sin secuela. Estas manifestaciones son provocadas y hasta agravadas por el frío.

Durante el curso de los ensayos clínicos no se observó alopecia, ototoxicidad, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad ni cardiotoxicidad.

#### Advertencias

Tanto la enfermedad como el tratamiento pueden disminuir la cantidad de células en la sangre. Antes de iniciar cada curso terapéutico con Oxaliplatino, se deberá determinar un estudio hematológico, que incluya análisis regulares para tener un control eficiente. En caso de daño hematológico (leucocitos < 2000/mm<sup>3</sup> o plaquetas < 50000/mm<sup>3</sup>), deberá postergarse la administración del ciclo siguiente hasta obtener la recuperación del mismo.

De la misma manera, previamente al inicio de la terapia con este medicamento, se deberá efectuar un examen neurológico. Este deberá repetirse periódicamente. La tolerancia neurológica del Oxaliplatino debe ser objeto de una supervisión especial, especialmente en los casos de aplicación junto con medicamentos que presenten toxicidad neurológica potencial.

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 inicio de trastorno funcional, se recomienda una reducción del 25% de la dosis de Oxaliplatino (equivalente a 100 mg/m<sup>2</sup>). Si a pesar de la adaptación de la dosis la sintomatología no sufre cambios o se agrava, se recomienda suspender la administración de la droga (ver **dosificación casos particulares**).

La reinstalación del tratamiento con Oxaliplatino a dosis completa o a dosis reducida, luego de la regresión total o parcial de la sintomatología, es posible, quedando a criterio médico su determinación.

Se han verificado síntomas nerviosos periféricos, apareciendo en oportunidades calambres o perturbaciones en la sensibilidad de la región peribucal o de la garganta, que desaparecen, siempre sin dejar secuelas (ej. ingesta de bebidas frías, cambios rápidos de temperatura). Siempre se deberá informar al médico sobre la aparición de cualquier sensación anormal, del tipo de dolores en los dedos, los pies, garganta o sensación de hormigueo.

Para prevenir náuseas y vómitos, podrá prescribirse un tratamiento asociado. La toxicidad digestiva de Oxaliplatino justifica un tratamiento antiemético profiláctico y/o curativo.

#### Interacciones:

No hay interacción con eritromicina, salicilato, paclitaxel, granisetron y valproato sódico, ya que no desplazan al Oxaliplatino de su unión a las proteínas.

En asociación con fluorouracilo y leucovorina puede incrementar la toxicidad hemática lo cual suele obligar a un ajuste de dosis.

Debido a la incompatibilidad con soluciones salinas o drogas alcalinas, 5-fluorouracilo o trometanol y otros, el Oxaliplatino no debe ser administrado ni mezclarse por la misma vía venosa.

#### Contraindicaciones:

Alergia conocida a los derivados del platino.

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

- **Insuficiencia renal:** El clearance del platino ultrafiltrable se presenta disminuido, sin aumentar la toxicidad del producto ni requerir una adaptación posológica.

#### Sobredosis:

No existe antídoto conocido. Debe esperarse una exacerbación de los efectos adversos después de la sobredosificación. Deberá realizarse un control hematológico como así también un tratamiento sintomático de otras manifestaciones tóxicas.

En caso de sobredosis accidental, de inmediato debe contactar al médico o recurrir al hospital más cercano.

- **Centro de Toxicología - Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez**  
(011) 4962-6666 / 2247

- **Centro de toxicología - Hospital A. Posadas:**  
(011) 4654-6648 / 4658-7777

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

KEBIR® inyectable debe ser conservado a temperatura ambiente, inferior a 25°C, en su estuche original y al abrigo de la luz y el calor.

#### MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°: 48.726

Laboratorios **ASPEN S.A.**  
Dirección: Remedios 3439/43, CABA

Director técnico: Lorena N. Durante, Farmacéutica.

Elaborado en:  
- Nazarre 3446/54 - CABA  
- Panamá 2121 - Martínez, Bs. As.  
- Calle N°8, esquina N°7, Parq. ind. Pilar, Bs. As.