



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA

1. NOMBRE APROBADO PARA LA ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA:

Crisapla 50 mg Polvo Liofilizado para Solución Inyectable para Infusión Intravenosa

2. PRINCIPIOS ACTIVOS:

a. Cada Frasco ampolla contiene:

b. Denominación Común Internacional	Cantidad	b. Denominación Común Internacional	Cantidad
Oxaliplatino-----	50 mg		

3. FORMA FARMACÉUTICA:

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable para Infusión Intravenosa.

Polvo liofilizado de color blanco. Luego de reconstituido, es una solución clara libre de partículas.

4. DATOS CLÍNICOS:

• CONDICIONES DE USO

4.1 Indicaciones Terapéuticas Aprobadas:

Tratamiento adyuvante del cáncer de colon avanzado (estadio III) y del cáncer de colorrectal metastásico en combinación con 5-fluorouracilo (5-FU) y ácido folínico (AF).

4.2 Posologías Aprobadas:

Adultos: Dosis:

Tratamiento adyuvante: 85 mg/m² por vía intravenosa, administrada cada 2 semanas durante 12 ciclos (6 meses).

Tratamiento del cáncer colorectal metastásico: 85 mg/m² por vía intravenosa, repetida cada dos (2) semanas.

La dosis dada deberá ajustarse conforme a la tolerabilidad.

El oxaliplatino debe ser administrado antes que las fluoropirimidinas.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

a. Modo de uso o Forma y Frecuencia de 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.

No administrar por vía intravenosa directamente. No mezclar con ningún otro medicamento. Toda solución reconstituida que presente signos de precipitación debe ser descartada.

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

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

Para Crisapla 50 mg: agregar 10 a 20 mL de solvente para obtener una concentración de Oxaliplatino de 2,5 a 5 mg/mL. La solución así reconstituida puede ser conservada de 24 a 48 horas en el frasco original a temperatura entre 2°C a 8°C.

La Solución reconstituida se diluye con 250 mL A 500 mL de solución glucosa al 5% y se administra en infusión por vía intravenosa. Esta solución de infusión puede conservarse a temperatura ambiente por 24 horas.

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

Para reducir la toxicidad, antes de iniciar la terapia citostática debe hacerse una cuidadosa hidratación 24 horas antes y durante las 24 horas posteriores a la administración del fármaco.

b. Dosis Máxima Aprobada:

c. En caso de insuficiencia renal:

d. En caso de insuficiencia hepática:

4.3 Vía de Administración:

Via Intravenosa

• RESTRICCIONES DE USO

4.4 Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

Pacientes con leucopenia, trombocitopenia y anemia severa.

4.5 Advertencias:

Producto de uso delicado que debe ser administrado en pacientes hospitalizados y exclusivamente por médicos con experiencia en quimioterapia antineoplásica.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia. De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase definitivamente la lactancia materna.

a. Precauciones de empleo:

Antes y durante el tratamiento debe hacerse control hematológico, de la función renal, hepática y una evaluación neurológica y gastrointestinal.

En caso de parestesia persistente entre dos ciclos y/o de malestar funcional en su fase inicial, se recomienda reducir la dosis en un 25%, si persiste la sintomatología se aconseja interrumpir su administración.

Para reducir la toxicidad, antes de iniciar la terapia citostática, debe hacerse una cuidadosa hidratación 24 horas antes y durante las 24 horas posteriores a la administración del fármaco.

En pacientes con antecedentes de manifestaciones alérgicas a otros productos que contengan platino, deben ser objeto de una vigilancia clínica especial. En caso de aparecer manifestaciones de tipo anafiláctica, interrumpir inmediatamente la perfusión e iniciar tratamiento sintomático adecuado.

b. Información importante sobre algunos componentes del producto:

Este producto no debe administrarse en pacientes con intolerancia a la lactosa o galactosa.

4.6 Interacción con otros medicamentos:

Aminoglicósidos, anfotericina B, diuréticos del ASA, bleomicina y metotrexate.

4.7 Otras interacciones:

4.8 Interferencias con pruebas de diagnóstico:

4.9 Embarazo:

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

Clasificación de la FDA: Droga categoría D.

4.10 Lactancia:

No se administre durante la lactancia.

4.11 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria:

4.12 Reacciones Adversas:

Neurológicas: Parestesias en las extremidades, disestesia perioral.

Gastrointestinales: Náuseas, vómitos y diarrea.

Hematológicas: Leucopenia, Trombocitopenia y anemia

Dermatológicas: Erupción y rash cutáneo.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

4.13 Sobredosis:

Además de la trombocitopenia, las complicaciones anticipadas de la sobredosis incluyen hipersensibilidad, mielosupresión, náuseas, vómitos, diarrea y neurotoxicidad.

Varios casos de sobredosis han sido reportados con oxaliplatino. Las reacciones adversas observadas fueron trombocitopenia grado 4 ($<25.000/\text{mm}^3$) sin sangrado, anemia, neuropatías sensoriales tales como parestesia, disestesia, espasmos de músculos faciales y laringoespasma; alteraciones gastrointestinales, tales como náuseas, vómitos, estomatitis, flatulencia, distensión abdominal y obstrucción intestinal grado 4, deshidratación grado 4, disnea, sibilancias, dolor torácico, insuficiencia respiratoria y bradicardia severa y muerte.

El Oxaliplatino presenta en el animal la toxicidad general de los complejos del platino. En particular, el Oxaliplatino no presenta la nefrotoxicidad del Cisplatino ni la mielotoxicidad del Carboplatino.

Tratamiento: Se desconoce el antídoto para la sobredosis de oxaliplatino.

a. Tratamiento Adultos:

b. Tratamiento Niños:

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

5.1 Propiedades Farmacodinámicas:

Grupo Farmacoterapéutico: Agente Antineoplásico- compuestos del platino

Código ATC: L01XA03

Entre los medicamentos más usados para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico, se encuentra el Oxaliplatino el cual 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.

Oxaliplatino sufre una conversión enzimática en soluciones fisiológicas a derivados activos a través del desplazamiento del ligando oxalato lábil. Varias especies reactivas transitorias se forman, incluyendo monoacuo y diacuo DACH platino, que se unen covalentemente con macromoléculas.

Se forman enlaces cruzados Pt-ADN inter e intracatenarios. Se forman entrecruzamientos entre las posiciones N7 de dos guaninas adyacentes (GG), adyacentes adeninas guaninas (AG), y guaninas separadas por un nucleótido interviniente (GNG). Estos enlaces cruzados inhiben la replicación y transcripción del ADN.

La citotoxicidad no es específica del ciclo celular.

Los estudios in vivo han demostrado actividad antitumoral frente al carcinoma de colon. En combinación con 5-fluorouracilo (5-FU), oxaliplatino exhibe, in vitro e in vivo, actividad antiproliferativa mayor que ninguno de estos compuestos solos en varios modelos de tumores [HT29



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

(colon), GR (mama) y L1210 (leucemia)].

La cinética de enlaces 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. Su presencia en el hombre, (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.

5.2 Propiedades Farmacocinéticas:

Posterior a la perfusión de 2 horas a una dosis de 130 mg/m² el pico plasmático del platino total es de $5,1 \pm 3,8$ µg/mL/h y el área bajo 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.

La eliminación es bifásica, con una vida media de 40 horas. Un máximo del 50% de la dosis administrada se elimina por la orina en 48 horas (el 55% de las 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 la depuración del platino ultrafiltrable se presenta disminuida, sin aumentar por lo tanto la toxicidad del producto ni requerir adaptación posológica. La eliminación del platino retenido en los eritrocitos es muy lenta.

Al 22° día el platino globular alcanza el 50% del índice del pico plasmático, mientras que la mayor parte del platino plasmático total y ultracentrifugable; por el contrario, se observa una acumulación evidente y precoz del platino globular.

5.3 Datos Preclínicos sobre seguridad:

6. DATOS FARMACÉUTICOS:

6.1 Lista cualitativa de Excipientes:

Lactosa Monohidrato

6.2 Incompatibilidades:

6.3 Periodo de Validez Aprobado:

24 Meses

6.4 Precauciones Especiales de Conservación:



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

6.5 Sistema Envase Cierre:

Frasco ampolla color ámbar de vidrio tipo II, tapón elastomero de bromobutilo de color gris y tapa tipo flip off de plástico, color verde homopolimero de polipropileno.

a. Medida Dispensadora:

b. Uso correcto de la Medida Dispensadora:

6.6 Presentaciones Aprobadas:

1 Frasco ampolla

a. Muestras Medicas Aprobadas:

6.7 Conservación:

Consérvese en un lugar fresco y seco, a temperatura inferior a 30°C.

6.8 Tipo de Dispensación:

Venta con prescripción facultativa.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:

Laboratorio LKM S.A. Argentina. Avenida Córdoba 4694, de la Ciudad de Buenos Aires de la República de Argentina. Teléfonos: + 541148996100 / + 541147723788

8. REPRESENTANTE:

Laboratorios Leti, S.A.V. Zona Industrial del Este, Avenida 2, Edif Leti. Guarenas. Edo. Miranda. Código postal 1220. Teléfonos (0058-212) 360-2455 / 361-4045. RIF J-00021500-6.

9. FABRICANTE:

Laboratorio LKM S.A. Argentina. Avenida Córdoba 4694, de la Ciudad de Buenos Aires de la República de Argentina. Teléfonos: + 541148996100 / + 541147723788

10. FABRICANTE ENVASADOR:

Laboratorio LKM S.A. Argentina. Avenida Córdoba 4694, de la Ciudad de Buenos Aires de la República de Argentina. Teléfonos: + 541148996100 / + 541147723788

11. PROPIETARIO:

Laboratorio LKM S.A. Argentina. Avenida Córdoba 4694, de la Ciudad de Buenos Aires de la



**Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"**

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

República de Argentina. Teléfonos: + 541148996100 / + 541147723788

12. NÚMERO DE REGISTRO SANITARIO:

E.F. 37.639/08

13. FECHA DE AUTIZACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO:

19-12-08

14. FECHA DE LA RENOVACIÓN DE REGISTRO SANITARIO:

15. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:

27-08-08