

Oxaltie® Oxaliplatino

Polvo liofilizado para inyección

Vía de administración: IV

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

Se reportaron reacciones anafilácticas con el uso del oxaliplatino, y éstas pueden ocurrir minutos después de la administración. Se pueden emplear epinefrina, corticosteroides y anti-histamínicos para aliviar los síntomas.

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene:

	Oxaltie® 50 mg	Oxaltie® 100 mg
Oxaliplatino	50 mg	100 mg
Lactosa	450 mg	900 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Estático aquilante.

Código ATC: L01XA03.

INDICACIONES

Oxaltie®, en combinación con 5-fluorouracilo (5-Fu) y leucovorina, está indicado para:

- Terapia adyuvante para el cáncer de colon estadio III, en pacientes que fueron sometidos a la resección completa del tumor primario.
- Tratamiento del cáncer colorrectal avanzado.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Mecanismo de acción

El oxaliplatino, en los fluidos fisiológicos, sufre una conversión no enzimática, a derivados activos, por el desplazamiento de ligandos oxalatos lábiles. En este proceso se forman varias especies reactivas, dentro de las que se incluyen la mono-aquo y di-aquo DACH platino, que se unen de manera covalente con macromoléculas, creando puentes inter e intracatenarios entre el ADN y el platino. Estos puentes se forman entre el nitrógeno de posición 7 y dos guaninas adyacentes (GG); una guanina y adenina adyacentes (AG); o dos guaninas separadas por un nucleótido (GNG). La formación de los mismos inhibe la replicación y la transcripción del ADN. La citotoxicidad del oxaliplatino es ciclo celular no específico. Estudios *in vivo* demostraron la actividad antitumoral del oxaliplatino contra el cáncer de colon. En combinación con 5-fluorouracilo, el oxaliplatino exhibe, tanto *in vitro* como *in vivo*, una mayor actividad antiproliferativa, en varios modelos tumorales [HT29 (colon), GR (mama), y L1210 (leucemia)].

Farmacocinética

Los derivados reactivos del oxaliplatino están presentes como una fracción del platino libre en el plasma ultrafiltrable. La disminución de los niveles de platino ultrafiltrables, después de la administración de oxaliplatino, es trifásica, caracterizada por dos fases de distribución relativamente cortas, ($t_{1/2\alpha}$: 0,43 hs y $t_{1/2\beta}$: 16,8 hs), y una larga fase de eliminación terminal ($t_{1/2\gamma}$: 391 hs).

La variabilidad inter e intrapaciente de la exposición al platino ultrafiltrable (AUC_{0-48h}) fue de moderada a baja (23% y 6%, respectivamente), la que fue evaluada luego de 3 cursos. No se estableció la relación farmacodinámica entre los valores de platino ultrafiltrables y la seguridad clínica.

Distribución

Al final de las dos horas de infusión de oxaliplatino, aproximadamente el 15% del platino administrado está presente en la circulación sistémica. El 85% remanente se distribuye rápidamente en los tejidos o se elimina por orina. La unión a proteínas plasmáticas es irreversible y mayor al 90%, siendo la albúmina y las gamma globulinas, las proteínas más importantes. El platino, también se une irreversiblemente y se acumula (aproximadamente 2 veces) en los eritrocitos, donde no impresiona tener actividad relevante. No se observó acumulación en el plasma ultrafiltrado luego de una dosis de 85 mg/m² cada dos semanas.

Metabolismo

El oxaliplatino sufre una extensa y rápida biotransformación no enzimática. No hay evidencia, *in vitro*, que el metabolismo sea mediado por la citocromo P450.

Se han observado hasta 17 derivados que contienen platino en las muestras de plasma ultrafiltrable de pacientes, donde se incluyen varias especies citotóxicas (platino monocloro DACH, dicloro platino DACH y platino mono-aquo y di-aquo DACH) y un número de especies conjugadas no citotóxicas.

Eliminación

La excreción renal es la mayor ruta de eliminación del platino. Posterior a los cinco días de la administración de la droga, en una infusión única de dos horas, la eliminación urinaria es cercana al 54%, con una excreción fecal que es solamente del 2%. El platino tiene una tasa de aclaramiento desde el plasma de 10-17 l/h, que es similar o superior al promedio de la tasa de filtración glomerular (7,5 l/h). No se reportaron efectos significativos de la edad sobre el aclaramiento del platino ultrafiltrable. El aclaramiento renal del platino ultrafiltrable se correlaciona en forma significativa con la tasa de filtración glomerular.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Deterioro renal

Se sugiere tomar las precauciones necesarias en pacientes con deterioro de la función renal. La dosis de inicio de **Oxaltie®** debe ser menor en los pacientes con deterioro severo de la función renal.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Oxaltie® debe ser administrado bajo la supervisión de un médico calificado y con experiencia en el uso de agentes quimioterápicos. El manejo apropiado de la terapia y de las complicaciones que ésta puede originar, sólo es posible con un adecuado diagnóstico y contando con los dispositivos para tratar estas situaciones.

Dosis

Se debe administrar **Oxaltie®** en combinación con 5-fluorouracilo/leucovorina cada dos semanas. En caso de enfermedad avanzada, se recomienda el tratamiento hasta la progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable. Para el uso en adyuvancia, se recomienda un tratamiento por un total de 6 meses (12 ciclos).

Día 1

Administrar **Oxaltie®** 85 mg/m² en infusión intravenosa (IV) (250 - 500 ml de solución de dextrosa al 5%), y leucovorina (LV) 200 mg/m² en infusión IV en solución de dextrosa al 5%, durante un tiempo de infusión de 120 minutos, al mismo tiempo pero mantenidos en bolsas separadas, utilizando una línea en Y, seguido por 5-Fu 400 mg/m² en forma IV a pasar en 2 a 4 minutos. Luego, se debe administrar 5-Fu 600 mg/m² en infusión IV en 500 ml de solución de dextrosa al 5%, en una infusión continua de 22 horas.

Día 2

LV 200 mg/m² en infusión intravenosa a pasar en 120 minutos, seguido de 5-Fu 400 mg/m² en bolo IV (2 a 4 minutos), y a continuación 5-Fu 600 mg/m² en infusión intravenosa durante 22 horas, diluido en 500 ml de solución de dextrosa al 5%.

La administración de **Oxaltie®** no requiere hidratación previa. Se recomienda la premedicación con antieméticos, incluidos los bloqueantes de 5-HT₃, con o sin dexametasona.

Ajuste de dosis

Previo a la subsiguiente aplicación, los pacientes deben ser evaluados desde el punto de vista clínico (toxicidades) y respecto de los parámetros de laboratorio. La prolongación del tiempo de infusión del oxaliplatino de 2 a 6 horas puede mitigar las toxicidades agudas. No es necesario modificar el tiempo de infusión del 5-Fu y la LV.

Terapia adyuvante en pacientes con cáncer de colon estadio III. La neurotoxicidad y otras toxicidades fueron evaluadas utilizando la escala del Instituto de Cáncer de EE.UU., de acuerdo a los criterios de toxicidad común (CTC) versión 1.0.

En aquellos pacientes que experimentan eventos neurosensoriales, de grado 2 persistentes que no se resuelven, se recomienda una disminución en la dosis de **Oxaltie®** a 75 mg/m². Para los pacientes con eventos neurosensoriales de grado 3, se debe considerar la discontinuación de la terapia. El régimen de 5-Fu

y LV no necesita modificarse.

En pacientes que se recuperan de una situación de toxicidad gastrointestinal grado 3/4, a pesar del tratamiento profiláctico o de neutropenia grado 4 y/o de trombocitopenia grado 3/4; se recomienda una reducción en la dosis de **Oxaltie®** a 75 mg/m², así como también una reducción en la dosis de 5-Fu en bolo a 300 mg/m² y 5-Fu en infusión continua a 500 mg/m². La próxima dosis se debe postergar hasta que el recuento de neutrófilos sea $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y el de plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$.

Pacientes con cáncer colorrectal avanzado vírgenes de tratamiento o previamente tratados.

La neuropatía fue evaluada utilizando una escala de neurotoxicidad específica para el estudio clínico. Las otras toxicidades fueron valoradas según los criterios de toxicidad común del NCI, versión 2.0.

En aquellos pacientes que experimentan eventos neurosensoriales grado 2 que no resuelven, se debe considerar la disminución del **Oxaltie®** a una dosis de 65 mg/m². Para aquellos pacientes con eventos neurosensoriales grado 3 persistentes, se debe pensar la suspensión de la terapia. El régimen de 5-Fu/LV no necesita ser alterado.

En pacientes que se recuperaron de una toxicidad gastrointestinal grado 3/4 a pesar del tratamiento profiláctico o de neutropenia grado 4 o de trombocitopenia grado 3/4, se recomienda una disminución en la dosis de **Oxaltie®** (65 mg/m²) y del 20% en la dosis de 5-Fu (300 mg/m² en bolo y 500 mg/m² en la infusión de 22 horas). La próxima dosis se debe retrasar hasta que el recuento de neutrófilos sea $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$.

Pacientes con deterioro de la función renal

En los pacientes con deterioro de la función renal leve a moderada, la dosis recomendada de **Oxaltie®** es de 85 mg/m². En pacientes con deterioro severo de la función renal, la dosis recomendada de **Oxaltie®** es de 65 mg/m².

Preparación de la solución para infusión

LA RECONSTITUCIÓN DEL POLVO Y LA DILUCIÓN FINAL DE LA SOLUCIÓN, NUNCA DEBEN SER REALIZADAS CON CLORURO DE SODIO U OTRAS SOLUCIONES QUE CONTENGAN IONES CLORUROS.

Oxaltie® 50: agregar 10 ml de agua para inyección o dextrosa al 5%.

Oxaltie® 100: Agregar 20 ml de agua para inyección o dextrosa al 5%. La solución preparada en el frasco ampolla original, puede ser conservada por 24 horas a una temperatura entre 2 °C y 8 °C. ADVERTENCIA: NO APLICAR LA SOLUCIÓN RECONSTITUIDA SIN DILUIR.

Dilución final para la infusión

La solución reconstituida en el frasco ampolla original, debe ser diluida en unos 250 - 500 ml de dextrosa al 5%.

La dilución final, se puede conservar durante 6 horas a temperatura ambiente (20 °C - 25 °C) o por 24 horas a una temperatura entre (2 °C - 8 °C).

Oxaltie® es incompatible con soluciones que contengan medicamentos o medios alcalinos (como las soluciones básicas de 5-Fu) y no debe ser mezclado con éstas o administradas en forma simultánea a través de la misma línea de infusión. La línea de infusión debe ser lavada con dextrosa al 5%, previo a la administración de cualquier medicación concomitante.

Las drogas de administración parenteral tienen que inspeccionarse visualmente para observar la presencia de partículas y decoloración y deben ser descartadas ante la presencia de las mismas.

No se deben usar agujas o set de administración intravenosa que contengan partes de aluminio y que estén en contacto con **Oxaltie®**. En la preparación o la mezcla de drogas, se reportó que el aluminio puede causar degradación de los compuestos del platino.

CONTRAINDICACIONES

Oxaltie® no debe ser administrado a pacientes con historia de alergia conocida al oxaliplatino u otros compuestos del platino.

ADVERTENCIAS

Reacciones alérgicas

Se observaron en el 2 - 3% de los pacientes con cáncer de colon reacciones de hipersensibilidad grado 3/4, incluso reacciones anafilácticas y anafilactoides. Estas reacciones alérgicas pueden ser fatales, pudiendo ocurrir a los pocos minutos de la administración y en cualquier ciclo. Las mismas fueron similares en naturaleza y severidad a las reportadas con otros compuestos que contenían platino, tales como rash, urticaria, eritema, prurito y raramente broncoespasmo e hipotensión. Los síntomas asociados con reacciones de hipersensibilidad reportados en pacientes vírgenes de tratamiento fueron: urticaria, prurito, enrojecimiento de la cara, diarrea relacionada con la infusión de oxaliplatino, dificultad para respirar, diaforesis, dolor de pecho, hipotensión, desorientación y síncope. Estas reacciones pueden tratarse con epinefrina, corticosteroides, terapia antihistamínica y causar la discontinuación de la terapia. Está contraindicada la re-exposición en estos pacientes a la terapia con platinos. Se reportaron muertes por anafilaxia relacionada con compuestos del platino.

Toxicidad neurológica

Neuropatía.

El oxaliplatino está asociado a dos tipos de neuropatía:

. Una neuropatía aguda, reversible, principalmente periférica, sensorial, que es de rápida aparición, que puede iniciarse en pocas horas o, en uno a dos días después de comenzado el tratamiento, que resuelve dentro de los 14 días y que, frecuentemente reaparece con las nuevas dosis. Los síntomas se pueden precipitar o exacerbar por la exposición a bajas temperaturas u objetos fríos. La sintomatología que presenta es la siguiente: parestesias transitorias, disestesia e hipoestesia en manos, pies, área perioral o garganta. También, se observa, espasmo de la mandíbula, sensación anormal en la lengua, disartria, dolor de ojos y sensación de presión en el pecho. Este tipo de neuropatía se reportó en alrededor del 56% de los pacientes que recibieron oxaliplatino en combinación con 5-Fu y LV. Si se analizan los ciclos de terapia, los casos de neurotoxicidad fueron reportados en el 30% de los pacientes. En el caso de la terapia adyuvante, la media de ciclos para observar una neuropatía sensorial periférica grado 3, fue de 9 ciclos, mientras que este número fue de 6, en los pacientes previamente tratados con oxaliplatino/5-Fu y LV.

Se observó el síndrome agudo de disestesia faringolaríngea (grado 3/4), caracterizado por sensación de disfagia o disnea, sin espasmo de laringe o broncoespasmo (sin estridor o silbancias), entre el 1 a 2% de los pacientes previamente tratados y no tratados.

Se debe evitar la profilaxis con hielo, durante la infusión de **Oxaltie®**, ya que las bajas temperaturas pueden exacerbar los síntomas neurológicos.

. También, se reportó una neuropatía sensorial, primariamente periférica, persistente (>14 días), que se caracteriza por parestesias, disestесias, hipoestесias, pero que también incluye déficit en la propiocepción que puede interferir con las actividades diarias (p ej. escribir, tragar y dificultad para caminar). Estas formas de neuropatía ocurren en el 48% de los pacientes que reciben oxaliplatino con 5-Fu y LV. La neuropatía persistente puede ocurrir sin eventos neuropáticos agudos. La mayoría de los pacientes (80%) que desarrollan grado 3, progresan desde eventos grado 1 o 2. Estos síntomas pueden mejorar, en algunos pacientes, luego de la discontinuación del oxaliplatino.

En los ensayos clínicos en adyuvancia en cáncer de colon, la neuropatía fue graduada utilizando la sección neurosensorial de los criterios de toxicidad común (CTC) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI), versión 1.

CRITERIOS DE TOXICIDAD COMÚN NCI. GRADOS DE NEUROPATÍA EN ADYUVANCIA	
Grado	Definición
0	Ningún cambio.
1	Parestesias leves, pérdida de los reflejos profundos.
2	Pérdida sensorial objetiva leve a moderada, parestesias moderadas.
3	Pérdida sensorial objetiva severa o parestesias que interfieren con la actividad diaria.
4	No aplicable.

Se reportó neuropatía sensorial periférica en pacientes que recibieron tratamiento adyuvante con oxaliplatino, en una frecuencia del 92% (todos los grados) y del 13% en grado 3. Con un seguimiento de 28 días, luego del último tratamiento, el 60% de los pacientes tuvieron este evento en algún grado (grado 1=40%, grado 2=16% y grado 3=5%). Luego de 6 meses de seguimiento estos porcentajes disminuyeron en un 39% (grado

1=31%, grado 2=7%, grado 3=1%) y luego de 18 meses un 21% (grado 1=17%, grado 2=3%, grado 3=1%).

En los ensayos clínicos de cáncer colorrectal avanzado, se graduó la neuropatía utilizando una escala específica de neurotoxicidad

ESCALA DE PARESTESIAS/DISESTESIAS EN PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL AVANZADO	
Grado	Definición
1	Resolvió y no interfirió con las funciones.
2	Interfiere con las funciones, pero no con las actividades diarias.
3	Dolor o deterioro funcional que interfiere con las actividades diarias.
4	Deterioro persistente que es incapacitante o compromete la vida.

En forma global, se reportó la neuropatía en un 82% (todos los grados) y del 19% (grado 3/4) en pacientes vírgenes de terapia para cáncer colorrectal avanzado, mientras que estos porcentajes, en pacientes previamente tratados, fueron del 74% (todos los grados) y del 7% (grado 3/4). No está disponible la información sobre la reversibilidad de las neuropatías de estos ensayos, en pacientes vírgenes de tratamiento del cáncer colorrectal.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

El síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (o síndrome de encefalopatía posterior reversible) fue reportado en ensayos clínicos (<0,1%) y en la fase de farmacovigilancia. Dentro de los signos y síntomas que se pueden observar figuran: cefalea, alteración de las funciones mentales superiores, vértigo, visión anormal (borrosa a ceguera), que puede estar asociada o no con hipertensión. El diagnóstico de esta entidad se basa en la confirmación por imágenes del cerebro.

Toxicidad pulmonar

Se comunicaron episodios de fibrosis pulmonar en pacientes tratados con oxaliplatino (<1%), que en algunas ocasiones pueden ser fatal. La incidencia, combinada, de tos y disnea fue del 7,4% (cualquier grado) y <1% (grado 3), sin que se reporten eventos grado 4 en pacientes tratados con oxaliplatino más 5-Fu y LV. Estos porcentajes, en la rama que recibió 5-Fu y LV, fueron del 4,5% (cualquier grado), no se reportaron eventos grado 3 y 0,1% fue grado 4. En este estudio, un paciente falleció de neumonía eosinofílica en la rama de oxaliplatino.

Se analizó, la incidencia combinada de tos, disnea e hipoxia que fue del 43% (cualquier grado) y del 7% (grado 3 y 4) en la rama de oxaliplatino más 5-Fu y LV, comparándose con la rama que recibió irinotecan/5-Fu/LV donde fue del 32% (todos los grados) y del 7% (grado 3 y 4).

De presentar el paciente episodios inexplicables de tos no productiva, disnea, crepitantes o infiltrados pulmonares radiológicos, se debe discontinuar la aplicación de **Oxaltie®** hasta que futuras investigaciones pulmonares excluyan la enfermedad del intersticio pulmonar o fibrosis pulmonar.

Hepatotoxicidad

Se observaron frecuentemente episodios de toxicidad hepática (estudios en adyuvancia), que se evidenciaron como aumento en las transaminasas (57% vs. 34%) y fosfatasa alcalina (42% vs. 20%), las que fueron más frecuentes en la rama de oxaliplatino. Fue similar, entre ambas ramas, la incidencia de aumento en los valores de bilirrubina. En las biopsias hepáticas, se observaron los siguientes cambios: peliosis, hiperplasia nodular regenerativa o alteraciones sinusoidales, fibrosis perisinusoidal y lesiones veno oclusivas. También, se deben considerar, los desórdenes hepáticos vasculares y si la situación lo exige, se debe investigar en caso de función hepática anormal o hipertensión portal, que no puede ser explicada por metástasis hepáticas.

PRECAUCIONES

Utilización de máquinas y vehículos

No hay estudios sobre los efectos que la medicación produce sobre la habilidad de manejar o usar máquinas. Sin embargo, el tratamiento con oxaliplatino puede aumentar el riesgo de vértigo, náuseas, vómitos y otros síntomas neurológicos que puede afectar la marcha y el equilibrio, pudiendo tener una influencia menor o moderada en la habilidad de manejar o usar máquinas.

Monitoreo de laboratorio

Se recomienda antes de cada ciclo de **Oxaltie®** la realización de un recuento de glóbulos blancos, hemoglobina, recuento de plaquetas y bioquímica, dentro de la cual se incluye, ALAT, ASAT, bilirrubina y creatinina.

Existen ciertos reportes, surgidos en ensayos clínicos y en estudios de poscomercialización, que informaron prolongación del tiempo de protrombina y del RIN, ocasionalmente asociados con hemorragia en pacientes que recibían oxaliplatino más 5-Fu/LV, mientras fueron anticoagulados. Se recomienda un estrecho monitoreo en pacientes que reciban tratamiento con **Oxaltie®**/5-Fu/LV y que requieran anticoagulación por vía oral.

Interacciones

No se realizaron estudios específicos de interacciones de drogas con la enzima citocromo P-450. *In vitro*, el oxaliplatino no es metabolizado, ni inhibe a las isoenzimas de la citocromo P-450. Por lo que se supone, que no habría interacciones entre drogas mediadas por la P-450. *In vitro*, oxaliplatino, no es desplazado de las proteínas plasmáticas por las siguientes medicaciones: eritromicina, salicilato, valproato de sodio, grisetron y paclitaxel. No se observaron interacciones farmacocinéticas entre oxaliplatino 85 mg/m² y 5-Fu/LV, en pacientes tratados cada 14 días.

Se comunicó un aumento del 20% en las concentraciones plasmáticas del 5-Fu, cuando se administró en forma concurrente, oxaliplatino en una dosis de 130 mg/m², cada tres semanas. Los compuestos que contienen platino se eliminan principalmente a través de los riñones, por lo cual el aclaramiento de los mismos puede disminuir con la coadministración de compuestos potencialmente nefrotóxicos, aunque, este punto no ha sido específicamente estudiado.

CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS Y DETERIORO DE LA FERTILIDAD

No se realizaron estudios de larga duración para evaluar el potencial carcinogénico de la droga. El oxaliplatino no fue mutagénico en las bacterias (test de Ames), pero fue mutagénico *in vitro* en células de mamífero (ensayo de linfoma de ratón L5178Y). El oxaliplatino fue clastogénico, *in vitro* (aberración cromosómica en linfocitos humanos) e *in vivo* (ensayo de micronúcleo en médula ósea de ratón).

En un estudio de fertilidad, las ratas machos recibieron oxaliplatino en dosis de 0, 0,5; 1 y 2 mg/kg/día, durante 5 días cada 21 días, por un total de 3 cursos antes de su apareamiento con las hembras que recibieron dos cursos de oxaliplatino con el mismo esquema. La dosis de 2 mg/kg/día (menos que 1/7 la dosis recomendada en los humanos sobre la base del área de superficie corporal) no afectó la tasa de embarazo, pero causó mortalidad en el desarrollo (aumento de la resorciones tempranas, disminución del número de fetos vivos, disminución de los nacimientos vivos) y retrasó en el crecimiento (disminución en el peso fetal).

Se observó en perros, a quienes se les administró oxaliplatino 0,75 mg/kg/día cada 28 días, por tres cursos, daño testicular, que se caracterizó por degeneración, hipoplasia y atrofia. No fue identificado un nivel sin efectos. Esta dosis diaria es aproximadamente 1/6 de la dosis humana recomendada sobre la base del área de superficie corporal.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Categoría D.

Si se administra **Oxaltie®** durante el embarazo o si la paciente se embaraza mientras se encuentra medicada, debe ser informada sobre los potenciales riesgos para el feto. El oxaliplatino puede causar daño fetal cuando se administra a la mujer embarazada, basándose en la interacción directa con el ADN.

No hay estudios adecuados y controlados con oxaliplatino en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción en ratas demostraron efectos adversos en la fertilidad y en el desarrollo embriofetal, cuando la hembra preñada, recibió dosis por debajo de las recomendadas en los humanos sobre la base del área de superficie corporal. Si esta droga se usa durante el embarazo o si la paciente se embaraza mientras está en tratamiento con esta droga, se debe comunicar a la paciente del potencial riesgo para el feto. Las mujeres en edad fértil, deben ser informadas para evitar el embarazo y sobre la utilización de métodos de anticoncepción.

Lactancia

No se sabe si el oxaliplatino o sus derivados se excretan por leche humana. Habida cuenta que muchas drogas se excretan

por esta ruta y por las potenciales reacciones adversas serias que pueden tener en los lactantes, se debe tomar la decisión si discontinuar el tratamiento o suspender la lactancia, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

USO PEDIÁTRICO

No se estableció la efectividad del oxaliplatino en población pediátrica. Se evaluó la utilidad del oxaliplatino en dos ensayos en fase I y dos estudios clínicos en fase 2, en 235 pacientes entre 7 meses y 22 años con tumores sólidos y no se observó actividad significativa.

En un ensayo clínico fase I y II, se administró oxaliplatino en una infusión intravenosa de dos horas, los días 1, 8 y 15, cada 4 semanas, por un máximo de 6 ciclos, a 43 pacientes con tumores sólidos refractarios o recaídos, principalmente neuroblastoma y osteosarcoma. En fase I 28 pacientes pediátricos, recibieron oxaliplatino con aumento de la dosis, comenzando con 40 mg/m² hasta llegar a 110 mg/m². La toxicidad limitante de la dosis fue la neuropatía sensorial, en una dosis de 110 mg/m². En este estudio, 15 pacientes recibieron una dosis de oxaliplatino de 90 mg/m². A esta dosis, las principales reacciones adversas fueron: parestesias (60%, grado 3/4: 7%); fiebre (40%, grado 3/4: 7%) y trombocitopenia (40%, grado 3/4: 27%). No se observaron respuestas.

En un segundo estudio en fase I, se administró oxaliplatino a 26 pacientes pediátricos, en dosis ascendentes, con una dosis mínima de 100 mg/m² y una dosis máxima de 160 mg/m², en una infusión de dos horas, cada tres semanas, por un máximo de 6 cursos. En una cohorte separada, se administró oxaliplatino en una dosis de 85 mg/m² cada 14 días, por un máximo de 9 dosis. Los pacientes tenían tumores sólidos metastásicos o irreseccables, principalmente neuroblastoma y ganglioneuroblastoma. No se observaron respuestas. La toxicidad dosis limitante fue de 160 mg/m². Basándose en estos resultados, la dosis para las subsiguientes fases II, fue de 130 mg/m² en una infusión de dos horas, cada tres semanas. También, fue bien tolerada, la dosis de 85 mg/m² cada dos semanas.

En un estudio en fase II, 43 pacientes pediátricos, con tumores embrionarios del sistema nervioso central (recurrentes o refractarios), fueron tratados con oxaliplatino 130 mg/m² cada tres semanas por un máximo de 12 meses, en ausencia de progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable. La dosis en pacientes de menos de 10 kg fue de 4,3 mg/kg. Las reacciones adversas más comúnmente reportadas fueron: leucopenia (67%, grado 3/4: 12%), anemia (65%, grado 3/4: 5%), trombocitopenia (65%, grado 3/4: 26%), vómitos (65%, grado 3/4: 7%), neutropenia (58%, grado 3/4: 16%) y neuropatía sensorial (40%, grado 3/4: 5%). Se reportó una respuesta parcial.

En otro estudio clínico en fase II, 123 pacientes pediátricos con tumores sólidos recurrentes, que incluían neuroblastoma, osteosarcoma, sarcoma de Ewing o PNET periférico, ependimoma, rhabdomyosarcoma, hepatoblastoma, astrocitoma de alto grado, gliomas del sistema nervioso, astrocitoma de bajo grado, tumores germinales y otros tumores, fueron tratados con oxaliplatino 130 mg/m² cada tres semanas, por un máximo de 12 meses o 17 cursos. En pacientes menores de 12 meses, la dosis de oxaliplatino fue de 4,3 mg/kg. Las reacciones adversas más comunes fueron: neuropatía sensorial (52%, grado 3/4: 12%), trombocitopenia (37%, grado 3/4: 17%), anemia (37%, grado 3/4: 9%), vómitos (26%, grado 3/4: 4%), aumento de la ALAT (24%, grado 3/4: 6%), aumento de la ASAT (24%, grado 3/4: 2%), y náuseas (23%, grado 3/4: 3%). Se observaron dos respuestas parciales.

Los parámetros farmacocinéticos del platino ultrafiltrable fueron evaluados en 105 pacientes pediátricos, durante el primer ciclo. El aclaramiento medio estimado en pacientes pediátricos fue de 4,7 l/h. La variabilidad entre pacientes del aclaramiento del platino fue del 41%. Los parámetros farmacocinéticos del platino ultrafiltrable fueron: C_{max}=0,75 ± 0,24 mcg/mL, AUC₀₋₄₈=7,52 ± 5,07 mcg·h/mL y AUC_{inf} de 8,83 ± 1,57mcg·h/mL con una dosis de oxaliplatino de 85 mg/m². Los parámetros farmacocinéticos con una dosis de 130 mg/m² fueron: C_{max}=1,10 ± 0,43 mcg/mL, AUC₀₋₄₈=9,74 ± 2,52 mcg·h/mL y AUC_{inf}=17,3 ± 5,34 mcg·h/mL.

USO GERIÁTRICO

No se reportó un efecto significativo de la edad, sobre el aclaramiento del platino ultrafiltrable.

En los ensayos clínicos en adyuvancia fueron tratados 723 pacientes con oxaliplatino/5-Fu/LV que tenían <65 años y 400 pacientes mayores 65 años.

Un análisis de subgrupos descriptivo demostró una mejoría en la supervivencia libre de enfermedad en el grupo que fue tratado con oxaliplatino vs. la rama que recibió 5-Fu/LV. No fue concluyente el efecto del oxaliplatino en pacientes ≥ 65 años.

Los pacientes ≥65 años (tratados con oxaliplatino/5-Fu/LV) tuvieron una mayor frecuencia de granulocitopenia grado 3/4, que los pacientes menores de 65 años (45% vs. 39%).

En pacientes vírgenes de tratamiento (con diagnóstico de cáncer colorrectal avanzado), 160 tenían menos de 65 años y 99 ≥65 años. El tratamiento que recibieron fue oxaliplatino/5-Fu/ LV. Se reportó, en pacientes ≥ 65 años, los mismos beneficios en la tasa de respuesta, tiempo a la progresión tumoral y supervivencia global, con referencia al resto de la población estudiada. En otro estudio con pacientes previamente tratados, que recibieron tratamiento con oxaliplatino/5-Fu/LV, 95 pacientes con menos de 65 años y 55 pacientes de ≥65 años, se pudo observar que las tasas de reacciones adversas globales, incluso eventos grado 3/4, fueron similares en ambos grupos de edad. La incidencia de diarrea, deshidratación, hipocalcemia, fatiga y síncope fue mayor en pacientes ≥65 años. No se requirió ajuste de dosis de inicio en pacientes ≥65 años.

Pacientes con deterioro renal

Se debe tener precaución y se recomienda un estrecho monitoreo en los pacientes que son tratados con **Oxaltie®** y tienen algún grado de deterioro renal. La dosis de inicio de **Oxaltie®** no necesita ser disminuida en pacientes con deterioro renal leve (aclaramiento de creatinina=50 - 80 ml/min) o moderado (aclaramiento de creatinina=30 - 49 ml/min). Sin embargo, la dosis de inicio de **Oxaltie®** se debe disminuir en pacientes con deterioro renal severo (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia de los ensayos clínicos

Durante el tratamiento con oxaliplatino pueden ocurrir reacciones adversas serias, dentro de las que se incluyen reacciones alérgicas, neuropatía, toxicidades pulmonares y toxicidad hepática. Más de 1100 pacientes con cáncer de colon estadio II y III y más de 4000 pacientes con cáncer colorrectal avanzado fueron tratados con oxaliplatino. Las reacciones adversas más comunes en los pacientes con estadio II y III tratados en adyuvancia fueron: neuropatía sensorial periférica, neutropenia, trombocitopenia, anemia, náuseas, aumento en las transaminasas y fosfatasa alcalina, diarrea, vómitos, fatiga y estomatitis. Las reacciones adversas más comunes en pacientes previamente tratados y vírgenes de tratamiento fueron: neuropatía sensorial periférica, fatiga, neutropenia, náuseas, vómitos y diarrea.

Terapia adyuvante con oxaliplatino/5-Fu/LV en paciente con cáncer de colon

Se realizó un estudio clínico con 1108 pacientes con diagnóstico de cáncer de colon (estadio II o III), los cuales fueron tratados con quimioterapia con oxaliplatino/5-Fu/LV luego de la resección completa del tumor primario. La incidencia de reacciones adversas grado 3/4 fue del 70% en la rama de oxaliplatino y del 31% en el grupo de 5-Fu/LV. Las reacciones adversas se pueden observar en las tablas que siguen a continuación.

Se reportó un 15% de discontinuación del tratamiento en los pacientes que recibieron oxaliplatino/5-Fu/LV. Además, tanto el oxaliplatino como 5-Fu/LV se asociaron con reacciones gastrointestinales o hematológicas. Cuando estas drogas se administraron en forma conjunta (oxaliplatino/5-Fu/LV), la incidencia de estos eventos aumentó.

La incidencia de muerte dentro de los 28 días del último tratamiento, independientemente de la causalidad, fue del 0,5% (n=6), en ambas ramas de tratamiento (terapia de combinación oxaliplatino/5-Fu/LV vs. 5-Fu/LV). Las muertes dentro de los 60 días desde el inicio de la terapia fue del 0,3% (n=3), también, en ambas ramas del tratamiento. En la rama de combinación, 3 muertes se debieron a sepsis/neutropenia más sepsis, 2 por sangrado intracerebral y uno por neumonía eosinofílica. En la rama de 5-Fu/LV, una muerte fue por suicidio, 2 por síndrome de Steven-Johnson (un paciente también con sepsis), una causa desconocida, una por infarto cerebral y una probable por ruptura de la aorta abdominal.

En la siguiente tabla se pueden observar las reacciones adversas reportadas en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon (≥ 5% de los pacientes y con ≥ 1% de eventos grado 3/4

según criterios del NCI).

Reacciones adversas	Oxaliplatino + 5-Fu/LV (N=1108)		5-Fu/LV (N=1111)	
	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)
Cualquier evento	100	70	99	31
Alergia/Inmunología Reacción alérgica	10	3	2	<1
Síntomas constitucionales/ Dolor Fatiga Dolor abdominal	44 18	4 1	38 17	1 2
Dermatológico Desórdenes de la piel Reacción en el sitio de inyección	32 11	2 3	36 10	2 3
Gastrointestinal Náuseas Diarrea Vómitos Estomatitis Anorexia	74 56 47 42 13	5 11 6 3 1	61 48 24 40 8	2 7 1 2 <1
Fiebre/infección Fiebre Infección	27 25	1 4	12 25	3 1
Neurología Neuropatía sensorial periférica	92	12	16	<1

En la siguiente tabla, se describen las reacciones adversas reportadas en terapia adyuvante del cáncer de colon, en un ensayo clínico (en ≥5% de los pacientes, pero con <1 % de eventos grado 3/4 según criterio NCI).

Reacciones adversas	Oxaliplatino + 5-Fu/LV (N=1108)	5-Fu/LV (N=1111)
	Todos los grados (%)	Todos los grados (%)
Alergia/Inmunología Rinitis	6	8
Síntomas constitucionales/ Dolor/Ocular/Visual Epistaxis Aumento de peso Conjuntivitis Cefalea Disnea Dolor Lacrimación anormal	16 10 9 7 5 5 4	12 10 15 5 3 5 12
Dermatológico Alopecia	30	28
Gastrointestinal Constipación Alteración del gusto Dispepsia	22 12 8	19 8 5
Metabólico Aumento de la fosfatasa alcalina	42	20
Neurología Disturbios sensoriales	8	1

Aunque la tasa de eventos específicos puede variar, la frecuencia global de reacciones adversas fue similar en hombres y mujeres de todas las edades. Sin embargo, los siguientes eventos adversos grado 3/4 fueron más frecuentes en mujeres: diarrea, fatiga, granulocitopenia, náuseas y vómitos. En pacientes ≥65 años, la incidencia de diarrea grado 3/4 y granulocitopenia fue mayor con respecto a pacientes más jóvenes.

El número de pacientes que desarrollaron segundas neoplasias fue similar; 62 en la rama de tratamiento con oxaliplatino/5-Fu/LV y 68 en el grupo de 5-Fu/LV. Un análisis exploratorio mostró que el número de muertes por segundas neoplasias fue del 1,96% en el grupo de oxaliplatino y del 0,98% en la rama de 5-Fu/LV. Además, el número de muertes por eventos cardiovasculares fue del 1,4% en el grupo de oxaliplatino/5-Fu/LV, comparado con el 0,7% en el grupo de 5-Fu/LV. Se desconoce el significado clínico de estos hallazgos.

Pacientes vírgenes de terapia para cáncer colorrectal avanzado

Se realizó un estudio clínico aleatorio con 259 pacientes, los cuales fueron tratados con oxaliplatino/5-Fu/LV. Las reacciones adversas en ese estudio fueron similares a las observadas en otros estudios. Tanto el 5-Fu como el oxaliplatino están asociados con reacciones adversas gastrointestinales y hematológicas. La incidencia de estos eventos aumenta, cuando el oxaliplatino y el 5-Fu se administran en forma conjunta.

La incidencia de muertes dentro de los 30 días de tratamiento, independientemente de la causalidad, fue del 3% en el grupo de oxaliplatino/5-Fu/LV, del 5% en el grupo de irinotecan/5-Fu/LV y del 3% en la rama de oxaliplatino/irinotecan. El porcentaje de muertes dentro de los 60 días desde el inicio de la terapia fue del 2,3% en la rama de combinación de oxaliplatino/5-Fu/LV, 5,1% con irinotecan/5-Fu/LV y del 3,1% en el grupo de oxaliplatino/irinotecan.

Reacciones adversas en pacientes vírgenes de tratamiento con cáncer colorrectal avanzado (≥5% de los pacientes y con ≥1% de eventos grado 3/4).

Reacciones adversas	Oxaliplatino + 5-Fu/LV (N=259)		Irinotecan + 5-Fu/LV (N=256)		Oxaliplatino + Irinotecan (N=258)	
	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)
Cualquier evento	99	82	98	70	99	76
Alergia/Inmunología Hipersensibilidad	12	2	5	0	6	1
Cardiovascular Trombosis Hipotensión	6 5	5 3	6 6	6 3	3 4	3 3
Síntomas constitucionales/ Dolor/Ocular/Visual Fatiga Dolor abdominal Mialgia Dolor Visión anormal Neuralgia	70 29 14 7 5 5	7 8 2 1 0 0	58 31 6 5 2 0	11 7 0 1 0 2	66 39 9 6 6 1	16 10 2 2 1 1
Dermatología/Piel Síndrome mano / pie Reacción en el sitio de inyección	7 6	1 0	2 1	1 0	1 4	1 0
Gastrointestinal Náuseas Diarrea Vómitos Estomatitis Anorexia Constipación Diarrea/colostomía Gastrointestinal NOS	71 56 41 38 35 32 13 5	6 12 4 0 2 2 2 4	67 65 43 25 25 27 16 4	15 29 13 1 1 7 7 2	83 76 64 19 27 21 16 3	19 25 23 1 5 3 2
Hematología/infección Infección/RAN* normal Infección/RAN* bajo Linfopenia Neutropenia febril	10 8 6 4	4 8 2 4	5 12 1 15	1 11 1 14	7 9 5 12	2 8 2 11
Hepático/Metabólico/ Laboratorio/Renal Hiperglucemia Hipocalcemia Deshidratación Hipoalbuminemia Hiponatremia Frecuencia urinaria	14 11 9 8 8 5	2 3 5 0 2 1	11 7 16 5 7 2	3 4 11 2 4 1	12 6 14 9 4 3	3 2 7 1 1 1
Neurología Neuropatía (global) Parestesias Diestesia faríngea Neuro sensorial Neuro NOS*	82 77 38 12 1	19 18 2 2 0	18 16 1 2 1	2 2 0 9 1	69 62 28 9 1	7 6 1 1 0
Pulmonar Tos Disnea Hipo	35 18 7 5	1 1 1 1	25 14 3 2	2 3 2 3	17 11 11 2	1 2 2 2

*Sin otra especificación
*Recuento absoluto de neutrófilos

En la siguiente tabla se reportan las reacciones adversas en pacientes con cáncer de colon vírgenes de tratamiento, que recibieron tratamiento con oxaliplatino/5-Fu/LV, irinotecan/5-Fu/LV y oxaliplatino/irinotecan (≥5% de los pacientes y <1% de eventos grado 3/4).

Reacciones adversas	Oxaliplatino + 5-Fu/LV (N=259)	Irinotecan + 5-Fu/LV (N=256)	Oxaliplatino + Irinotecan (N=258)
	Todos los grados (%)	Todos los grados (%)	Todos los grados (%)
Alergia/Inmunología Rash Rinitis alérgica	11 10	4 6	7 6
Cardiovascular Edema	15	13	10
Síntomas constitucionales/ Dolor/Ocular/Visual Cefalea Pérdida de peso Epistaxis Lagrimo Rigores Disfagia Sudoración Artralgia	13 11 10 9 8 5 5 5	6 9 2 1 2 3 6 5	9 11 2 2 7 3 12 8
Dermatología/Piel Alopecia Enrojecimiento Prurito Piel seca	38 7 6 6 6	44 2 2 4 2	67 5 2 2 5
Gastrointestinal Alteración del gusto Dispepsia Flatulencia Xerostomía	14 12 9 5	6 7 6 2	8 5 5 3
Hematología/infección Fiebre/RAN normal	16	9	9
Hepático/Metabólico/ Laboratorio/Renal Hipocalcemia Aumento en la creatinina	7 4	5 4	4 5
Neurología Insomnio Depresión Vértigo Ansiedad	13 9 8 5	9 5 6 2	11 7 10 6

*recuento absoluto de neutrófilos

Las reacciones adversas fueron similares en hombres y mujeres de todas las edades, pero los pacientes con mayor edad fueron más susceptibles de padecer diarrea, deshidratación, hipocalcemia, leucopenia, fatiga y síncope. Las siguientes reacciones adversas, fueron reportadas con una incidencia de entre 2 - 5% en los pacientes que recibieron oxaliplatino/5-Fu/LV (enumeradas en orden decreciente de frecuencia): metabólico, neumonitis, infección del catéter, vértigo, tiempo de protrombina, pulmonar, sangrado rectal, disuria, cambios ungueales, dolor de pecho, dolor rectal, síncope, hipertensión, hipoxia, infección desconocida, dolor óseo, cambios en la pigmentación y urticaria.

Pacientes con cáncer colorrectal avanzado previamente tratados

Se realizó un ensayo clínico aleatorio con 450 pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal refractario o recaído (de los cuales 150 fueron tratados con oxaliplatino/5-Fu/LV). El perfil de reacciones adversas en este estudio fue similar al que se observó en otros estudios y las reacciones adversas que se comunicaron en estos estudios se muestran en las siguientes tablas. Un 13% de los pacientes tratados con oxaliplatino/5-Fu/LV y un 18% en la rama de 5-Fu/LF descontinuaron el tratamiento por reacciones adversas relacionadas al tracto gastrointestinal, hematológicas y neuropatías. Tanto el oxaliplatino como el 5-Fu están asociados a reacciones adversas gastrointestinales y hematológicas. Cuando ambas drogas, oxaliplatino y 5-Fu, se administran en forma conjunta, la incidencia de estos efectos puede aumentar.

La incidencia de muerte dentro de los 30 días de terapia (en pacientes que recibieron tratamiento previo) independientemente de la causalidad, fue del 5% en el grupo que recibió oxaliplatino/5-Fu/LV, 8% en el que fue tratado con oxaliplatino y del 7% con 5-Fu/LV. De las 7 muertes que ocurrieron en el grupo de oxaliplatino/5-Fu/LV dentro de los 30 días de suspender el tratamiento, 3 pueden estar relacionadas con el tratamiento, asociadas a sangrado gastrointestinal y deshidratación.

En la siguiente tabla se reportan las reacciones adversas en pacientes que fueron tratados con oxaliplatino/5-Fu/LV (≥5% de los pacientes con ≥1% de eventos grado 3/4).

Reacciones adversas	5-Fu/LV (N=142)		Oxaliplatino (N=153)		Oxaliplatino + 5-Fu/LV (N=150)	
	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)
Cualquier evento	98	41	100	46	99	73
Cardiovascular Diseña Tos Edema Tromboembolismo Dolor de pecho	11 9 13 4 4	2 0 1 2 1	13 7 10 2 5	7 0 1 1 1	20 19 15 9 8	4 1 1 8 1
Síntomas constitucionales/ Dolor Fatiga Dolor de espalda Dolor	52 16 9	6 4 3	61 11 3	9 0 3	68 19 15	7 3 2
Dermatología/Piel Reacción en el sitio de inyección	5	1	9	0	10	3
Gastrointestinal Diarrea Náuseas Vómitos Estomatitis Dolor abdominal Anorexia Reflujo gastrointestinal	44 59 27 32 31 20 3	3 4 4 3 5 1 0	46 64 37 14 31 20 1	4 11 4 0 7 2 0	67 65 40 37 33 29 5	11 11 9 3 4 3 2
Hematología/infección Fiebre Neutropenia febril	23 1	1 1	25 0	1 0	29 6	1 6
Hepático/Metabólico/ Laboratorio/Renal Deshidratación Hipocalcemia	3 6	1 4	3 5	2 3	9 8	4 3
Neurología Neuropatía Aguda Persistente	17 10 9	0 0 0	76 65 43	7 5 3	74 56 48	7 2 6

En la siguiente tabla se observan las reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con oxaliplatino/5-Fu/LV (≥5% de los pacientes con <1% de eventos grado 3/4).

Reacciones adversas	5-Fu/LV (N=142)	Oxaliplatino (N=153)	Oxaliplatino + 5-Fu/LV (N=150)
	Todos los grados (%)	Todos los grados (%)	Todos los grados (%)
Alergia/Inmunología Rinitis Reacción alérgica Rash	4 1 5	6 3 5	15 10 9
Cardiovascular Edema periférico	11	5	10
Síntomas constitucionales/ Dolor/Ocular/Visual Cefalea Artralgia Epistaxis Lagrimo anormal Rigores	8 10 1 6 6	13 7 2 9 9	17 10 9 7 7
Dermatología/Piel Síndrome mano / pie Enrojecimiento Alopecia	13 2 3	1 3 3	11 10 7
Gastrointestinal Constipación Dispepsia Alteración del gusto Mucositis Flatulencias	23 10 1 10 6	31 7 5 2 3	32 14 13 5 5
Hepático/Metabólico/ Laboratorio/Renal Hematuria Disuria	4 1	0 1	6 6
Neurología Vértigo Insomnio	8 4	7 11	13 9
Pulmonar Infección del tracto respiratorio superior Faringitis Hipo	4 10 0	7 2 2	10 9 5

Las reacciones adversas fueron similares en hombres y mujeres de todas las edades, pero los pacientes de mayor edad pueden ser más susceptibles a la deshidratación, diarrea, hipocalcemia y fatiga. Las siguientes reacciones adversas, al menos posiblemente relacionadas con el tratamiento y potencialmente importantes, fueron reportadas entre el ≥2% y <5% de los pacientes con oxaliplatino/5-Fu/LV (listadas en orden decreciente de frecuencia): ansiedad, mialgias, rash eritematoso, aumento de la sudoración, conjuntivitis, disminución de peso, boca seca, hemorragia rectal, depresión, ataxia, ascitis, hemorroides, debilidad muscular,

neurosismo, taquicardia, frecuencia de micción anormal, piel seca, prurito, hemoptisis, púrpura, hemorragia vaginal, melena, somnolencia, neumonía, proclitís, contracciones musculares involuntarias, obstrucción intestinal, gingivitis, tenesmos, bochornos, dilatación abdominal, incontinencia urinaria.

Cambios hematológicos

La siguiente tabla, lista los cambios hematológicos que ocurrieron con una frecuencia $\geq 5\%$, basados en los valores de laboratorio y según el grado de toxicidad del NCI, con la excepción de aquellos que ocurrieron en pacientes en adyuvancia y anemia en pacientes previamente tratados para cáncer colorrectal avanzado, respectivamente, donde se basó en los reportes de eventos adversos y el grado del NCI, únicamente.

Parámetro hematológico	Oxaliplatino + 5-Fu/LV (N=1108)		5-Fu/LV (N=1111)	
	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)
Anemia	76	1	67	<1
Neutropenia	79	41	40	5
Trombocitopenia	77	2	19	<1

Parámetro hematológico	Oxaliplatino + 5-Fu/LV (N=259)		Irinotecan + 5-Fu/LV (N=256)		Oxaliplatino + Irinotecan (N=258)	
	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)
Anemia	27	3	28	4	25	3
Leucopenia	85	20	84	23	76	24
Neutropenia	81	53	77	44	71	36
Trombocitopenia	71	5	26	2	44	4

Parámetro hematológico	5-Fu/LV (N=142)		Oxaliplatino (N=153)		Oxaliplatino + 5-Fu/LV (N=150)	
	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)
Anemia	68	2	64	1	81	2
Leucopenia	34	1	13	0	76	19
Neutropenia	25	5	7	0	73	44
Trombocitopenia	20	0	30	3	64	4

Trombocitopenia y sangrado

Los episodios de trombocitopenia fueron reportados frecuentemente con la combinación de oxaliplatino/5-Fu/LV. La incidencia de eventos hemorrágicos en la terapia adyuvante y en los pacientes tratados previamente fue mayor en la rama de combinación de oxaliplatino, comparándola con la rama que recibió 5-Fu/LV. Dentro de estos eventos se incluyeron: sangrado gastrointestinal, hematuria y epistaxis. En el ensayo clínico en adyuvancia, dos pacientes murieron por hemorragia intracerebral.

La incidencia de neutropenia grado 3/4 fue del 2% en los pacientes en tratamiento adyuvante con cáncer de colon. En pacientes previamente tratados con cáncer de colon la incidencia de trombocitopenia fue entre el 3 - 5%, y la incidencia de estos eventos fue mayor en la rama de tratamiento combinado con oxaliplatino/5-Fu/LV, en comparación con el grupo que recibió 5-Fu/LV o 5-Fu/LV/irinotecan. Se reportó un 0,2% de sangrado gastrointestinal grado 3/4 en pacientes que recibieron como tratamiento 5-Fu/LV/oxaliplatino. Se comunicó un 10% de epistaxis en la rama que recibió tratamiento con 5-Fu/LV/oxaliplatino; 2% irinotecan/5-Fu/LV y 1% irinotecan/ oxaliplatino.

Neutropenia

Se reportaron, frecuentemente, episodios de neutropenia con la combinación de oxaliplatino/5-Fu/LV, comunicándose un 29% de grado 3 y un 12% de grado 4, en pacientes que recibieron tratamiento por cáncer de colon. En un ensayo clínico en adyuvancia, 3 pacientes murieron por sepsis/sepsis más neutropenia. Se informaron episodios de neutropenia grado 3 en un 35% y grado 4 en un 18% en pacientes vírgenes de tratamiento, con cáncer colorrectal avanzado. Este porcentaje fue del 27% (grado 3) y del 17% (grado 4), en pacientes previamente tratados. Se reportó, en adyuvancia, una incidencia de neutropenia febril del 0,7% o infección documentada con neutropenia grado 3/4 concomitante del 1,1%, que fue del 1,8% en la rama de combinación-oxaliplatino/5-Fu/LV. La incidencia de neutropenia febril, en pacientes previamente tratados con cáncer colorrectal avanzado, fue del 15% (3% por ciclo) en el grupo de irinotecan/5-Fu/LV y 4% (menos del 1% por curso) en la rama de oxaliplatino/5-Fu/LV. En forma adicional, en la misma población, la infección grado 3 o neutropenia grado 4 fue del 12% en la rama de irinotecan/5-Fu/LV y del 8% en el grupo de oxaliplatino/5-Fu/LV. La incidencia de neutropenia febril en pacientes previamente tratados fue del 1% en la rama de 5-Fu/LV y del 6% (menos del 1% de los ciclos) en el brazo de oxaliplatino/5-Fu/LV.

Gastrointestinal

La incidencia de náuseas y vómitos grado 3/4, fue mayor en pacientes que recibieron la terapia de combinación con oxaliplatino/5-Fu/LV, con respecto a los que fueron tratados con 5-Fu/LV (terapia adyuvante). Mientras que en pacientes vírgenes de tratamiento para cáncer colorrectal avanzado, que recibieron terapia con oxaliplatino 5-Fu/LV, la incidencia de vómitos y diarrea grado 3/4 fue menor cuando se comparó con la terapia con irinotecan/5-Fu/LV. En pacientes previamente tratados, que recibieron como tratamiento oxaliplatino/5-Fu/LV, la incidencia de náuseas, vómitos, diarrea y mucositis/estomatitis grado 3/4 fue mayor en el grupo de recibió oxaliplatino/5-Fu/LV vs. la rama que fue tratada con 5-Fu/LV.

La incidencia de reacciones adversas gastrointestinales, en pacientes previamente tratados o no, impresiona ser similar a través de los ciclos. Se recomienda la medicación con antieméticos, incluso los bloqueantes de la 5-HT₃. La adición de oxaliplatino al 5-Fu/LV, puede exacerbar los episodios de diarrea y mucositis, y éstas deben ser apropiadamente manejadas con cuidados de soporte. Se debe evitar el hielo (profilaxis de la mucositis) durante la infusión de oxaliplatino, ya que las bajas temperaturas pueden exacerbar los síntomas neurológicos agudos.

Dermatológico

El oxaliplatino no aumentó la incidencia de alopecia, cuando se comparó con 5-Fu/LV. Se reportaron episodios de alopecia global. La incidencia de desórdenes de la piel grado 3/4 fue del 2% tanto en la rama de 5-Fu/LV/oxaliplatino, como en la de 5-Fu/LV, en pacientes que fueron sometidos a tratamiento adyuvante. La incidencia de síndrome mano-pie, en pacientes vírgenes de tratamiento, fue del 2% en el grupo de irinotecan/5-Fu/LV vs. un 7% en la rama de oxaliplatino/5-Fu/LV. En pacientes previamente tratados, esta incidencia fue del 13% en el grupo que recibió 5-Fu/LV y del 11% en la rama de oxaliplatino/5-Fu/LV.

Reacciones en el sitio de inyección

Se reportaron episodios de extravasación y en algunos casos necrosis. También, se comunicaron otras reacciones en el sitio de inyección, como ser enrojecimiento, edema y dolor.

Anticoagulación y hemorragia

Existen reportes, de ensayos clínicos y en la etapa de post comercialización, de prolongación del tiempo de protrombina y el RIN, que en forma ocasional se asociaron con hemorragia, en pacientes que recibieron oxaliplatino/5-Fu/LV, al mismo tiempo que anticoagulantes. Los pacientes que reciben en forma conjunta oxaliplatino/5-Fu/LV y requieren anticoagulantes orales, deben ser monitoreados en forma cuidadosa.

Renal

Entre el 5-10% de los pacientes en todos los grupos tuvieron algún grado de elevación en los valores de creatinina sérica. La incidencia de las elevaciones grado 3/4 en el grupo de tratamiento con oxaliplatino/5-Fu/LV fue del 1% (en pacientes previamente tratados). No se reportaron las mediciones de creatinina sérica en los ensayos en adyuvancia.

Hepático

La hepatotoxicidad (definida como la elevación de las enzimas hepáticas) parece estar relacionada con la terapia de combinación con oxaliplatino. En las siguientes tablas se pueden observar los cambios químicos que están asociados con la toxicidad hepática $\geq 5\%$ de los pacientes, basándose en los grados de toxicidad común del NCI, tanto en pacientes que recibieron terapia en adyuvancia como en pacientes vírgenes de tratamiento de cáncer colorrectal avanzado.

Parámetro hepático	Oxaliplatino + 5-Fu/LV (N=1108)		5-Fu/LV (N=1111)	
	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)
Aumento de las transaminasas	57	2	34	1
Aumento de la fosfatasa	42	<1	20	<1
Bilirrubinemia	20	4	27	5

REACCIONES ADVERSAS HEPÁTICAS. ANORMALIDADES BIOQUÍMICAS EN PACIENTES PREVIAMENTE TRATADOS PARA CÁNCER COLORRECTAL AVANZADO ($\geq 5\%$ DE LOS PACIENTES)

Parámetro bioquímico	Oxaliplatino + 5-Fu/LV (N=259)		Irinotecan + 5-Fu/LV (N=256)		Oxaliplatino + Irinotecan (N=258)	
	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)
ALAT	6	1	2	0	5	2
ASAT	17	1	2	1	11	1
Fosfatasa alcalina	16	0	8	0	14	2
Bilirrubina total	6	1	3	1	3	2

REACCIONES ADVERSAS. ANORMALIDADES BIOQUÍMICAS EN PACIENTES PREVIAMENTE TRATADOS ($\geq 5\%$ DE LOS PACIENTES)

Parámetro bioquímico	5-Fu/LV (N=142)		Oxaliplatino (N=153)		Oxaliplatino + 5-Fu/LV (N=150)	
	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)
ALAT	28	3	36	1	31	0
ASAT	39	2	54	4	47	0
Bilirrubina total	22	6	13	5	13	1

Tromboembolismo

La incidencia de eventos tromboembólicos, en pacientes con cáncer de colon en tratamiento adyuvante, fue del 6% (1,8% grado 3/4) en la rama de 5-Fu/LV y, también, del 6% (1,2% grado 3/4) en el grupo de oxaliplatino/5-Fu/LV. La incidencia fue del 6% en los pacientes vírgenes de tratamiento y del 9% en los pacientes previamente tratados (oxaliplatino/5-Fu/LV).

Experiencia post comercialización

Las siguientes reacciones adversas fueron identificadas durante la fase de farmacovigilancia.

Sistémicos: angioedema, shock anafiláctico.

Desórdenes del sistema nervioso central y periférico: pérdida de los reflejos tendinosos profundos, disartria, signo de Lhermitte, parálisis de nervios craneales, fasciculaciones, convulsiones, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible.

Desórdenes del hígado y sistema gastrointestinal: diarrea y vómitos severos con hipocalcemia, colitis (incluyendo diarrea por *Clostridium difficile*), acidosis metabólica, íleo, obstrucción intestinal, pancreatitis, enfermedad veno-oclusiva (síndrome de obstrucción sinusoidal) y fibrosis perisinusoidal.

Desórdenes del sistema auditivo y vestibular: sordera.

Desórdenes de las plaquetas, sangrado y coagulación: trombocitopenia inmuno-alérgica, prolongación del tiempo de protrombina y RIN en pacientes que reciben anticoagulantes.

Desórdenes en los glóbulos rojos: síndrome urémico hemolítico, anemia hemolítica inmuno alérgica.

Desórdenes renales: necrosis tubular aguda, nefritis intersticial aguda y falla renal aguda.

Desórdenes del sistema respiratorio: fibrosis pulmonar y otras enfermedades del intersticio pulmonar (en ocasiones fatales)

Desórdenes de la visión: disminución de la agudeza visual, disturbios en el campo visual, neuritis óptica y pérdida transitoria de la visión (reversible luego de la discontinuación de la terapia).

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe un antídoto conocido para la sobredosis con oxaliplatino. Además de la trombocitopenia, las complicaciones que se pueden anticipar de la sobredosis con oxaliplatino son: reacciones de hipersensibilidad, mielosupresión, náuseas, vómitos, diarrea y neurotoxicidad.

Se reportaron varios casos de sobredosis con oxaliplatino. Las reacciones adversas que se reportaron fueron: trombocitopenia grado 4 (< 25000 células/mm³), sin evidencias de sangrado, neuropatía sensorial como parestesias, disestesias, laringoespasmo y espasmos de la musculatura facial, desórdenes gastrointestinales como náuseas, vómitos, estomatitis, flatulencias, distensión abdominal y obstrucción intestinal grado 4, deshidratación grado 4, disnea, sibilancias, dolor de pecho, falla respiratoria, bradicardia severa y muerte.

En aquellos pacientes donde se sospecha una sobredosis, deben ser estrechamente monitoreados y se les debe administrar el tratamiento de soporte correspondiente. La máxima dosis de oxaliplatino que fue administrada en una sola infusión fue de 825 mg.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:
0800-444-8694
(011) 4962-6666 / 2247
Centro Nacional de Intoxicaciones:
Hospital A. Posadas:
0-800-333-0160
(011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACIONES

Oxaltie® 50 mg: envases con 1, 2 y 3 frascos ampolla.
Oxaltie® 100 mg: envases con 1, 2 y 3 frascos ampolla.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente entre 15 °C y 30 °C. Proteger de la luz.

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o si observara cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a Bioprofarma Bagó S.A., al teléfono (011) 4016-6200; o vía correo electrónico a farmacovigilancia@bioprofarma.com. Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

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

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 48330.

Prospecto autorizado por ANMAT Disposición N°: 2183/2014.

Fecha de última revisión: Junio 2018
Código: 117PRF



Bioprofarma Bagó S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina
Tel.: (54 11) 4016-6200 Fax: (54 11) 4016-6222

www.bioprofarma.com
farmacovigilancia@bioprofarma.com