

Oxaltie®

Oxaliplatino 50 mg y 100 mg

Polvo liofilizado para inyectable

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

Citostático alquilante.
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.

POSOLÓGIA 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 CLORURO.

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 causan 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 sibilancias), 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, disestesias, hipoestesias, 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 oxaliplatinio (<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 oxaliplatinio 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 oxaliplatinio.

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 oxaliplatinio 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, crepitanes 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 oxaliplatinio. 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 oxaliplatinio 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 recibieron oxaliplatinio 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 oxaliplatinio 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*, oxaliplatinio, no es desplazado de las proteínas plasmáticas por las siguientes medicaciones: eritromicina, salicilato, valproato de sodio, granisetron y paclitaxel. No se observaron interacciones farmacocinéticas entre oxaliplatinio 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, oxaliplatinio 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.

CARCINOGENÉIS, MUTAGÉNESIS Y DETERIORO DE LA FERTILIDAD

No se realizaron estudios de larga duración para evaluar el potencial carcinogénico de la droga. El oxaliplatinio 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 oxaliplatinio 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 oxaliplatinio 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 oxaliplatinio 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 oxaliplatinio 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 oxaliplatinio 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 oxaliplatinio en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción en ratas demostraron efectos adversos en la fertilidad y en el desarrollo embrionofetal, 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 oxaliplatinio o sus derivados se excretan por leche humana. Habida cuenta que muchas drogas se excretan por esta ruta y por las potenciales reacciones adversas serías 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 oxaliplatinio en población pediátrica. Se evaluó la utilidad del oxaliplatinio 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 oxaliplatinio 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 recáidos, principalmente neuroblastoma y osteosarcoma. En fase I 28 pacientes pediátricos, recibieron oxaliplatinio 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 oxaliplatinio 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 oxaliplatinio 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 oxaliplatinio en una dosis de 85 mg/m² cada 14 días, por un máximo de 9 dosis. Los pacientes tenían tumores sólidos metastásicos o irresectables, 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 oxaliplatinio 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, rabdomiosarcoma, hepatoblastoma, astrocitoma de alto grado, gliomas del sistema nervioso, astrocitoma de bajo grado, tumores germinales y otros tumores, fueron tratados con oxaliplatinio 130 mg/m² cada tres semanas, por un máximo de 12 meses o 17 cursos. En pacientes menores de 12 meses, la dosis de oxaliplatinio 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 ± 1,57 mcg·h/ml con una dosis de oxaliplatinio 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 oxaliplatinio/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 oxaliplatinio vs. la rama que recibió 5-Fu/LV. No fue concluyente el efecto del oxaliplatinio en pacientes ≥ 65 años.

Los pacientes ≥65 años (tratados con oxaliplatinio/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 oxaliplatinio/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 oxaliplatinio/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 oxaliplatinio pueden ocurrir reacciones adversas serías, 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 oxaliplatinio. 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 oxaliplatinio/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 oxaliplatinio/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 oxaliplatinio 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 oxaliplatinio/5-Fu/LV. Además, tanto el oxaliplatinio como 5-Fu/LV se asociaron con reacciones gastrointestinales o hematológicas. Cuando éstas drogas se administraron en forma conjunta (oxaliplatinio/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 oxaliplatinio/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

