



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: 1-0047-0000-011250-17-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011250-17-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L. solicita la aprobación de nuevo proyecto prospecto para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DACPLAT / OXALIPLATINO, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN, OXALIPLATINO 50 mg - INYECTABLE LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN, OXALIPLATINO 100 mg; aprobada por Certificado N° 45.867.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma PFIZER S.R.L propietaria de la Especialidad Medicinal denominada

DACPLAT / OXALIPLATINO, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN/ OXALIPLATINO 50 mg y OXALIPLATINO 100 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-01754317-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 45.867, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, conjuntamente con el prospecto. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-011250-17-7

mb

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.07.28 08:03:51 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.28 08:03:53 -03:00

ORIGINAL

DACPLAT
OXALIPLATINO
Inyectable Liofilizado para perfusión

Venta bajo receta archivada

Industria Belga

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

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de DACPLAT 50 mg contiene:

Oxaliplatino50 mg

Lactosa monohidratada450 mg

Cada frasco ampolla de DACPLAT 100 mg contiene:

Oxaliplatino.....100 mg

Lactosa monohidratada..... 900 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, código ATC: L01XA03

ADVERTENCIA

Reacciones anafilácticas.

Se han informado reacciones anafilácticas a Oxaliplatino Inyectable que pueden ocurrir a los pocos minutos de la administración del Oxaliplatino Inyectable. Para aliviar los síntomas anafilácticos se han empleado fármacos como epinefrina, corticosteroides y antihistamínicos.

INDICACIONES

Oxaliplatino Inyectable, es un fármaco a base de platino que, en combinación con una infusión de 5-fluorouracilo/leucovorina, está indicado para:

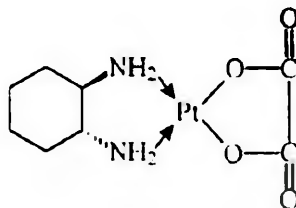
- Tratamiento adyuvante del cáncer de colon en estadio III en pacientes que han sido sometidos a resección completa del tumor primario.
- Tratamiento de cáncer colorrectal avanzado.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA Descripción

Oxaliplatino Inyectable, USP es un agente antineoplásico con la fórmula molecular $C_8H_{14}N_2O_4Pt$ y el nombre químico es *cis*-[(1*R*,2*R*)-1,2-ciclohexanodiamina-*N,N*] [oxalato(2-)-*O,O*] platino. Oxaliplatino es un complejo orgánico de platino en el que el átomo de platino forma complejos con 1,2- diaminociclohexano (DACH) y un ligando oxalato como grupo saliente.



ORIGINAL



El peso molecular es 397,3. Oxaliplatino es levemente soluble en agua a 6 mg/mL, muy levemente soluble en metanol, y prácticamente insoluble en etanol y acetona.

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

En soluciones fisiológicas, oxaliplatino sufre una conversión no enzimática dando lugar a sus derivados activos mediante el desplazamiento de su ligando oxalato que es lábil. Se forman varias especies reactivas transitorias, que incluyen monoacuo y diacuo DACH platino, los que se unen covalentemente con macromoléculas. Se forman enlaces cruzados Pt-ADN inter- e intracatenarios. Los entrecruzamientos se forman entre las posiciones N7 de dos guaninas adyacentes (GG), guanina-adeninas adyacentes y guaninas separadas por un nucleótido intermedio (GNG). La formación de estos puentes inhibe tanto la replicación como la transcripción del ADN. La citotoxicidad no es específica del ciclo celular.

Los estudios *in vivo* demostraron actividad antitumoral de oxaliplatino contra el carcinoma de colon. En combinación con 5-fluorouracilo, oxaliplatino exhibe mayor actividad antiproliferativa *in vitro* e *in vivo* que cualquiera de estos compuestos solos en varios modelos de tumor [HT29 (colon), GR (mamario) y L1210 (leucemia)].

Propiedades farmacocinéticas

Los derivados reactivos de oxaliplatino se encuentran presentes como una fracción del platino sin unión en el plasma ultrafiltrado. Luego de la administración de oxaliplatino, el descenso de los niveles de platino ultrafiltrable se caracteriza por ser trifásico, con dos fases de distribución relativamente cortas ($t_{1/2\alpha}$: 0,43 horas y $t_{1/2\beta}$: 16,8 horas) y una fase de eliminación terminal larga ($t_{1/2\gamma}$: 391 horas). Los parámetros farmacocinéticos obtenidos luego de una infusión intravenosa simple de 2 horas de oxaliplatino inyectable a una dosis de 85 mg/m² expresada como platino ultrafiltrable fueron C_{máx}: 0,814 mcg/mL y volumen de distribución: 440 litros.

La variabilidad interpaciente e intrapaciente en la exposición de platino ultrafiltrable (AUC_{0-48h}) evaluada a lo largo de 3 ciclos fue moderada a baja (23% y 6% respectivamente). No se ha establecido una relación farmacodinámica entre los niveles ultrafiltrables de platino y la seguridad y efectividad clínica.

Distribución

Al final de una infusión de 2 horas de oxaliplatino inyectable, aproximadamente el 15% del platino administrado está presente en la circulación sistémica. El 85% restante es rápidamente distribuido en los tejidos o eliminado en la orina. En los pacientes, la unión a proteínas plasmáticas del platino es irreversible y es mayor al 90%. Las principales proteínas a las que se une son la albúmina y las gamma globulinas. El platino también se une irreversiblemente y se acumula (aproximadamente 2 veces) en eritrocitos, donde parece no tener actividad relevante. No se observó acumulación de platino en el ultrafiltrado plasmático después de dosis de 85 mg/m² cada dos semanas.

Metabolismo

LLD_Arg_USPIv1_23Oct2018_v1

PEIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

Oxaliplatino sufre una rápida y extensa biotransformación no enzimática. No hay evidencia de un metabolismo mediado por el citocromo P450 *in vitro*.

Se han observado en plasma hasta 17 derivados que contienen platino en el ultrafiltrado plasmático de los pacientes, incluidas especies citotóxicas (monocloro DACH platino, dicloro DACH platino y monoacuo y diacuo DACH platino) y un número de especies no citotóxicas, conjugadas.

Eliminación

La excreción renal es la principal vía de eliminación del platino. Cinco días después de una infusión única de dos horas de duración de oxaliplatino inyectable, alrededor del 54% del platino eliminado fue por vía urinaria y el 2% fue por vía fecal. El platino fue depurado del plasma a una tasa de 10-17 L/h que fue similar o excedió la tasa de filtración glomerular humana promedio (TFG: 7,5 L/h). No hubo un efecto significativo del sexo sobre la depuración del platino ultrafiltrable. La depuración renal del platino ultrafiltrable está correlacionada significativamente con TFG.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pediátrica (ver sección *Uso en Poblaciones Específicas*).

Insuficiencia renal

Se llevó a cabo un estudio con 38 pacientes con cáncer gastrointestinal avanzado y diversos grados de insuficiencia renal. Los pacientes de los grupos con función renal normal (depuración de creatinina (CrCl) >80 mL/min, N = 11), insuficiencia leve (depuración de creatinina (CrCl) = 50-80 mL/min, N = 13) e insuficiencia moderada (depuración de creatinina (CrCl) = 30-49 mL/min, N = 10) se trataron con dosis de 85 mg/m² de oxaliplatino inyectable y aquellos del grupo con insuficiencia severa (CrCl < 30 mL/min, N = 4) se trataron con dosis de 65 mg/m² de oxaliplatino inyectable. El ABC medio del platino sin unión fue 40%, 95% y 342% mayor en los grupos con insuficiencia leve, moderada y severa, respectivamente, que en el grupo con función renal normal. La C_{máx} media del platino sin unión pareció ser similar entre los grupos con función renal normal e insuficiencia leve y moderada, pero fue 38% mayor en el grupo con insuficiencia severa que en el grupo con función renal normal. Se debe tener cuidado con los pacientes con insuficiencia renal (ver sección *Uso en Poblaciones Específicas*). La dosis inicial de oxaliplatino inyectable debe ser reducida en pacientes con insuficiencia renal severa (ver sección *Posología y Modo de Administración*).

Interacciones medicamentosas

No se ha observado interacción farmacocinética entre 85 mg/m² de oxaliplatino inyectable y 5-fluorouracilo en infusión en pacientes tratados cada 2 semanas. Se observaron aumentos de las concentraciones plasmáticas de 5-fluorouracilo en aproximadamente un 20% con dosis de 130 mg/m² de oxaliplatino inyectable administrado cada 3 semanas. *In vitro*, el platino no fue desplazado de las proteínas plasmáticas por los siguientes fármacos: Eritromicina, salicilato, valproato de sodio, granisetrón y paclitaxel. *In vitro*, oxaliplatino no es metabolizado por el sistema enzimático del citocromo P450 y tampoco lo inhibe por lo que no se espera que se presente una interacción farmacocinética con fármacos que se metabolizan por este sistema.

Dado que las especies que contienen platino se eliminan principalmente por vía renal, la depuración de estos productos puede disminuir por la administración concomitante de compuestos potencialmente nefrotóxicos, aunque esto no se ha estudiado específicamente.

TOXICOLOGIA NO CLINICA

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad

LLD_Arg_USPIv1_23Oct2018_v1



Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

ORIGINAL

No se han llevado a cabo estudios a largo plazo en animales con el fin de determinar el potencial carcinogénico del oxaliplatino. El oxaliplatino no resultó ser mutagénico en bacterias (test de Ames) pero sí lo fue en células de mamífero *in vitro* (células de linfoma de ratón L5178Y). Tanto *in vitro* (aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos) como *in vivo* (micronúcleos de médula ósea de ratón) oxaliplatino resultó clastogénico.

En un estudio de fertilidad, oxaliplatino fue administrado a ratas macho en dosis de 0, 0,5, 1 y 2 mg/kg/día por 5 días cada 21 días por un total de tres ciclos antes del apareamiento con ratas hembras que recibieron dos ciclos de oxaliplatino con el mismo régimen (dosis y días). El número de embarazos no se vio afectado por la dosis de 2 mg/kg/día (1/7 de la dosis recomendada en humanos en base al área de superficie corporal) pero sí se observó un incremento en la mortalidad (aumento de resorciones tempranas, muerte fetal, disminución del número de nacimientos de crías vivas) y retraso del crecimiento (disminución del peso fetal).

Con dosis de oxaliplatino de 0,75 mg/kg/día administrada en perros por 5 días cada 28 días por tres ciclos se observó daño testicular caracterizado por degeneración, hipoplasia y atrofia. No se identificó un nivel que no tuviera efecto. Esta dosis diaria es aproximadamente 1/6 de la dosis recomendada en humanos en base al área de superficie corporal.

ESTUDIOS CLINICOS

Terapia adyuvante combinada con oxaliplatino y 5-fluorouracilo/leucovorina por perfusión en pacientes con cáncer de colon

Un estudio internacional, multicéntrico, aleatorizado comparó la eficacia y evaluó la seguridad del oxaliplatino en combinación con un esquema de infusión de 5-fluorouracilo/leucovorina en comparación de infusión de 5 fluorouracilo/ leucovorina solo, en pacientes cáncer de colon en estadio II (Dukes 'B2) o III (Dukes 'C) que se habían sometido a una resección completa del tumor primario. El objetivo principal del estudio fue comparar la supervivencia libre de enfermedad a 3 años (SLE) en pacientes que recibieron oxaliplatino y 5 fluorouracilo/leucovorina por infusión con aquellos que recibieron 5-fluorouracilo/leucovorina solamente. Los pacientes debían ser tratados durante un total de 6 meses (es decir, 12 ciclos). Un total de 2246 pacientes fueron asignados al azar; 1123 pacientes por grupo de estudio. Los pacientes en el estudio tenían que tener entre 18 y 75 años de edad, tener carcinoma de colon en estadio II (T3-T4 N0 M0; Dukes 'B2) o III (cualquier T N1-2 M0; Dukes' C) comprobado histológicamente (con el polo inferior del tumor por encima de la reflexión peritoneal, es decir, ≥ 15 cm desde el margen anal) y sometido a una resección completa (7 semanas antes de la aleatorización) del tumor primario sin evidencia macroscópica o microscópica de enfermedad residual. Los pacientes no debían haber recibido quimioterapia, inmunoterapia o radioterapia previas, y tener un estado de rendimiento ECOG de 0,1 o 2 (KPS $\geq 60\%$), recuento absoluto de neutrófilos (ANC) $> 1.5 \times 10^9/L$, plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$, creatinina sérica $\leq 1,25 \times$ ULN bilirrubina total $< 2 \times$ ULN, AST / ALT $< 2 \times$ ULN y antígeno carcino embrogénico (CEA) < 10 ng/mL. Los pacientes con neuropatía periférica preexistente (grado NCI ≥ 1) no fueron elegibles para este ensayo.

La siguiente tabla muestra los regímenes de dosificación para los dos brazos del estudio.

TABLA 1 - REGÍMENES DE DOSIFICACIÓN EN EL ESTUDIO DE TERAPIA ADYUVANTE

Grupo de Tratamiento	Dosis	Régimen
Oxaliplatino + 5-FU/LV (FOLFOX4) (N =1123)	Día 1: Oxaliplatino: 85 mg/m ² (infusión de 2 hs.) + LV: 200 mg/m ² (infusión de 2 hs), seguido de 5-FU: 400 mg/m ² (bolo), 600 mg/m ² (infusión de 22 hs) Día 2: LV: 200 mg/m ² (infusión de 2 hs), seguido de 5-FU: 400 mg/m ² (bolo), 600 mg/m ² (infusión de 22 hs)	Cada 2 semanas 12 ciclos
5-FU/LV	Día 1: LV: 200 mg/m ² (infusión de 2 hs), seguido de 5-FU: 400 mg/m ² (bolo), 600 mg/m ² (infusión de 22 hs)	Cada 2 semanas 12 ciclos

ORIGINAL

(N=1123)	Día 2: LV: 200 mg/m ² (infusión de 2 hs), seguido de 5-FU: 400 mg/m ² (bolo), 600 mg/m ² (infusión de 22 hs)
----------	---

Las siguientes tablas muestran las características basales y la dosificación de la población de pacientes ingresados en este estudio. Las características basales estaban bien equilibradas entre los grupos.

TABLA 2 - CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE EN EL ESTUDIO DE TERAPIA ADYUVANTE

	Oxaliplatino + Infusión 5-FU/LV N=1123	Infusión 5-FU/LV N=1123
Sexo: Masculino (%)	56,1	52,4
Femenino (%)	43,9	47,6
Edad Mediana (años)	61,0	60,0
<65 años de edad (%)	64,4	66,2
≥65 años de edad (%)	35,6	33,8
Estado de Performance Karnofsky (KPS) (%)		
100	29,7	30,5
90	52,2	53,9
80	4,4	3,3
70	13,2	11,9
≤60	0,6	0,4

ORIGINAL

	Oxaliplatino + Infusión 5-FU/LV N=1123	Infusión 5-FU/LV N=1123
Sitio primario (%)		
Colon incluido el ciego	54,6	54,4
Sigmoideo	31,9	33,8
Recto sigmoideo	12,9	10,9
Otros incluyendo el recto	0,6	0,9
Obstrucción intestinal (%)		
Yes	17,9	19,3
Perforación (%)		
Yes	6,9	6,9
Etapas de aleatorización (%)		
II (T=3,4 N=0, M=0)	40,1	39,9
III (T=cualquier, N=1,2, M=0)	59,6	59,3
IV (T=cualquier, N=cualquier, M=1)	0,4	0,8
Etapas – T (%)		
T1	0,5	0,7
T2	4,5	4,8
T3	76,0	75,9
T4	19,0	18,5
Etapas – N (%)		
N0	40,2	39,9
N1	39,4	39,4
N2	20,4	20,7
Etapas – M (%)		
M1	0,4	0,8

TABLA 3: DOSIS EN ESTUDIO DE TERAPIA ADYUVANTE

	Oxaliplatino + Infusión 5-FU/LV N=1108	Infusión 5-FU/LV N=1111
Intensidad de dosis relativa mediana (%)		
5-FU	84,4	97,7
Oxaliplatino	80,5	N/A
Número medio de ciclos	12	12
Número medio de ciclos con oxaliplatino	11	N/A

LLD_Arg_USPIv1_23Oct2018_v1


PFIZER S.R.L.
 Verónica Paula Simunic
 Co- Directora Técnica
 Apoderada Legal

ORIGINAL

La siguiente tabla y figuras resumen los resultados de supervivencia libre de enfermedad (SLE) en la población aleatorizada general y en pacientes con enfermedad en estadio II y III según un análisis de ITT. La mediana de duración del seguimiento fue de aproximadamente 77 meses.

TABLA 4: RESUMEN DEL ANALISIS SLE – ANALISIS ITT

Parámetro	Oxaliplatino + Infusión 5-FU/LV	Infusión 5-FU/LV
General		
N	1123	1123
Número de eventos– recaída o muerte (%)	304 (27,1)	360 (32.1)
Supervivencia libre de enfermedad % [95% IC]*	73,3 [70,7, 76,0]	67.4 [64.6, 70.2]
Cociente de riesgo [95% IC] **	0,80 [0,68, 0,93]	
Prueba de Logrank estratificada	p=0,003	
Etapa III (Dukes' C)		
N	672	675
Número de eventos– recaída o muerte (%)	226 (33,6)	271 (40.1)
Supervivencia libre de enfermedad % [95% IC]*	66,4 [62,7, 70,0]	58.9 [55.2, 62.7]
Cociente de riesgo [95% IC] **	0,78 [0,65, 0,93]	
Prueba de Logrank	p=0,005	
Etapa II (Dukes' B2)		
N	451	448
Número de eventos– recaída o muerte (%)	78 (17,3)	89 (19.9)
Supervivencia libre de enfermedad % [95% IC]*	83,7 [80,2, 87,1]	79.9 [76.2, 83.7]
Cociente de riesgo [95% IC] **	0,84 [0,62, 1,14]	
Prueba de Logrank	p=0,258	

Datos de corte para la supervivencia libre de enfermedad 1 de junio de 2006

* Supervivencia libre de enfermedad a los 5 años.

** Un cociente de riesgo de menos de 1,00 favorece al Oxaliplatino + infusión de 5-fluorouracilo/leucovorina.

En las poblaciones de cáncer de colon en general y en estadio III, la SLE mejoró estadísticamente de manera significativa en el grupo combinado de oxaliplatino en comparación con la infusión de 5-fluorouracilo/leucovorina sola. Sin embargo, no se observó una mejora estadísticamente significativa en la SLE en pacientes en estadio II. La Figura 1 muestra las curvas Kaplan-Meier de SLE para la comparación de oxaliplatino y la infusión de 5 fluorouracilo/leucovorina versus la infusión de 5-fluorouracilo / leucovorina sola para la población general (análisis ITT).

La Figura 2 muestra las curvas Kaplan-Meier de SLE para la comparación de oxaliplatino y la infusión de 5 fluorouracilo/leucovorina versus la infusión de 5-fluorouracilo/leucovorina sola en pacientes en estadio III.

ORIGINAL

Figura 1: Curvas SLE de Kaplan-Meier por grupo de tratamiento (Punto de Corte: 01 Junio 2006) – Población ITT

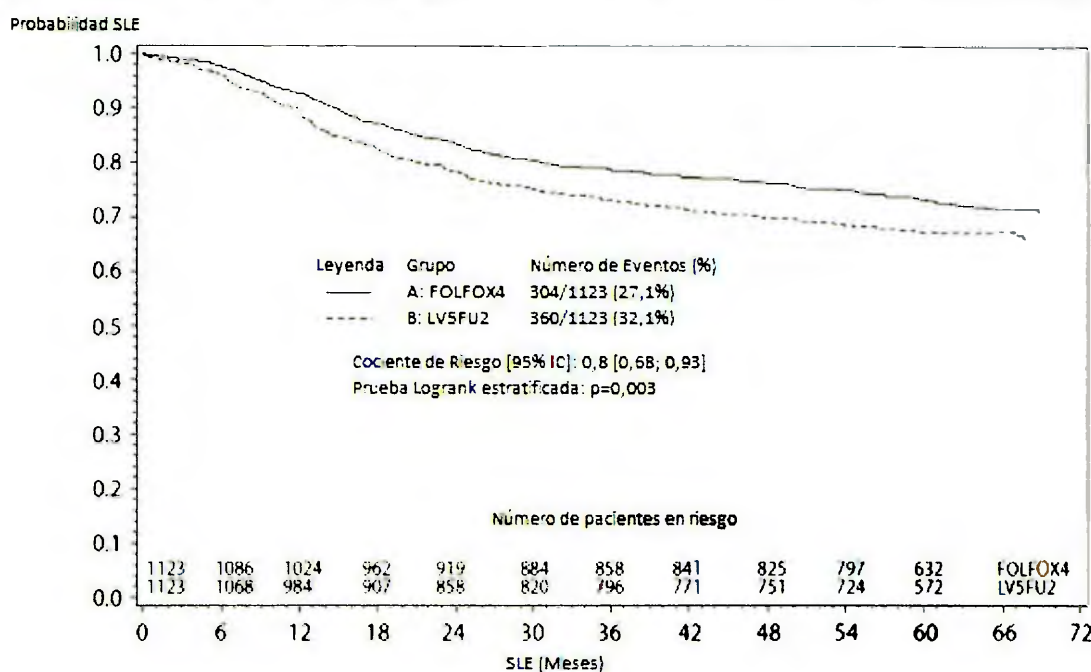
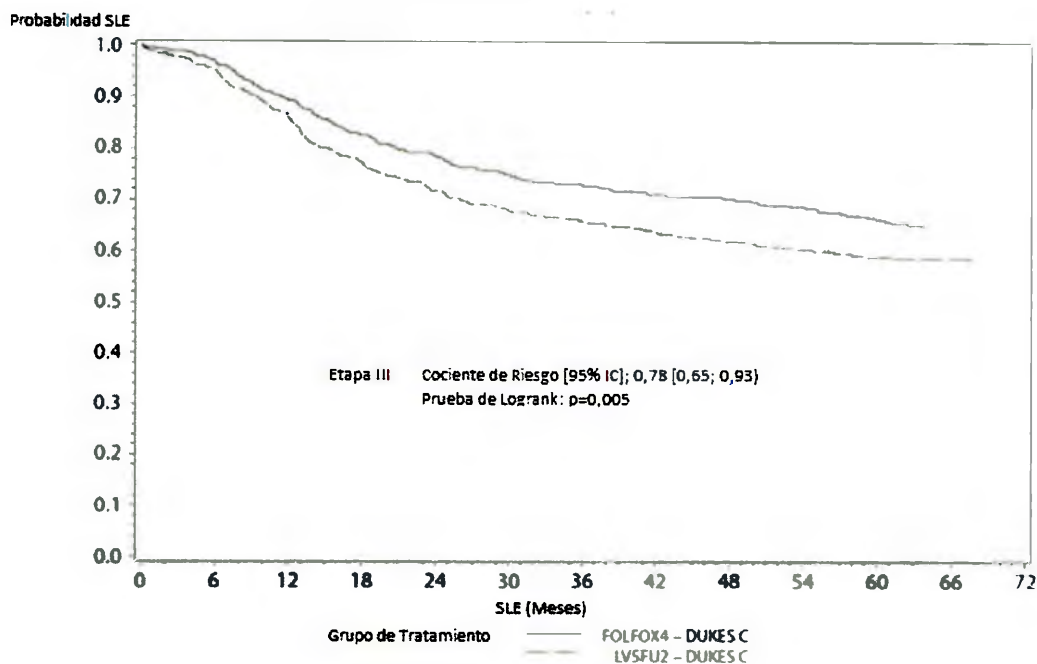


Figura 2: Curvas SLE de Kaplan-Meier por grupo de tratamiento en pacientes en estado III (Punto de Corte: 01 Junio 2006) – Población IT

LLD_Arg_USPIv1_23Oct2018_v1


 PFIZER S R.L.
 Verónica Paula Simunic
 Co-Directora Técnica
 Apoderada Legal

ORIGINAL



La siguiente tabla resume los resultados de la supervivencia global (SG) en la población de pacientes aleatorizados, con enfermedad en estadio II y III, en base a un análisis de población con intención de tratar

TABLA 5: RESUMEN DEL ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL - POBLACIÓN CON INTENCIÓN DE TRATAR

Parámetro	Oxaliplatino + Infusión 5-FU/LV	Infusión 5-FU/LV
General		
N	1123	1123
Número de eventos mortales (%)	245 (21,8)	283 (25,2)
Cociente de riesgo* [95% IC]	0,84 [0,71; 1,00]	
Etapa III (Dukes' C)		
N	672	675
Número de eventos mortales (%)	182 (27,1)	220 (32,6)
Cociente de riesgo* [95% IC]	0,80 [0,65; 0,97]	
Etapa II (Dukes' B2)		
N	451	448
Número de eventos mortales (%)	63 (14,0)	63 (14,1)
Cociente de riesgo* [95% IC]	1,00 [0,70; 1,41]	

* Un cociente de riesgo de menos de 1,00 favorece al Oxaliplatino + infusión de 5-fluorouracilo/leucovorina

ORIGINAL

Corte de datos para la supervivencia general 16 de enero de 2007

Terapia de combinación con oxaliplatino y 5-fluorouracilo / leucovorina en pacientes no tratados previamente para cáncer colorrectal avanzado

Un estudio llevado a cabo en Norteamérica, multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado fue patrocinado por el National Cancer Institute (NCI) como un estudio intergrupar dirigido por el North Central Cancer Treatment Group (NCCTG). El estudio tuvo 7 grupos en diferentes momentos durante su realización, cuatro de los cuales se cerraron debido a cambios en el estándar de atención, toxicidad o simplificación. Durante el estudio, el grupo de control se cambió a irinotecán más 5-fluorouracilo/leucovorina. Los resultados informados a continuación compararon la eficacia y la seguridad de dos regímenes experimentales, oxaliplatino en combinación con 5 fluorouracilo/leucovorina por infusión y una combinación de oxaliplatino más irinotecán, con un régimen de control aprobado de irinotecán más 5-fluorouracilo/leucovorina en 795 pacientes aleatorizados de forma simultánea previamente sin tratamiento para el cáncer colorrectal localmente avanzado o metastásico. Después de completar la inscripción, la dosis de irinotecán más 5-fluorouracilo/leucovorina fue disminuida debido a la toxicidad. Los pacientes tenían que tener al menos 18 años de edad, haber padecido adenocarcinoma colorrectal localmente avanzado, localmente recurrente o metastásico no curable por cirugía o susceptible de radioterapia con intención curativa, adenocarcinoma colorrectal comprobado histológicamente, enfermedad medible o evaluable, con un rendimiento ECOG estado 0,1, o 2. Los pacientes debían tener un recuento de granulocitos $\geq 1,5 \times 10^9/L$, plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$, hemoglobina $\geq 9,0 \text{ gm/dL}$, creatinina $\leq 1,5 \times \text{ULN}$, bilirrubina total $\leq 1,5 \text{ mg/dL}$, AST $\leq 5 \times \text{ULN}$ y fosfatasa alcalina $\leq 5 \times \text{ULN}$. Los pacientes pueden haber recibido terapia adyuvante para la enfermedad resecable en estadio II o III sin recurrencia dentro de los 12 meses. Los pacientes fueron estratificados por estado de rendimiento de ECOG (0, 1 vs 2), quimioterapia adyuvante previa (sí vs no), inmunoterapia previa (sí vs no) y edad (<65 vs ≥ 65 años). Aunque no se especificó ningún tratamiento posterior al estudio en el protocolo, 65% a 72% de los pacientes recibieron quimioterapia adicional después del estudio después de la interrupción del tratamiento del estudio en todos los grupos. El 58% de los pacientes en el grupo de oxaliplatino más 5-fluorouracilo/leucovorina recibió un régimen que contenía irinotecán y el 23% de los pacientes en el grupo de irinotecán más 5-fluorouracilo/leucovorina recibió regímenes que contenían oxaliplatino. El oxaliplatino no estuvo disponible comercialmente durante el ensayo.

La siguiente tabla presenta los regímenes de dosificación de los tres grupos del estudio.

Tabla 6: Régimen de dosificación en Estudio clínico en pacientes no tratados previamente para cáncer de Colorrectal.

Grupo tratado	Dosis	Régimen
Oxaliplatino + 5-FU/LV (FOLFOX4) (N=267)	Día 1: Oxaliplatino: 85 mg/m ² (infusión de 2 hs) + LV 200 mg/m ² (infusión de 2 hs), seguido de 5 -FU: 400 mg/m ² (bolo), 600 mg/m ² (infusión de 22 hs) Día 2: LV 200 mg/m ² (infusión de 2 hs), seguido de 5-FU: 400 mg/m ² (bolo), 600 mg/m ² (infusión de 22 hs)	Cada 2 semanas
Irinotecan + 5-FU/LV (IFL) (N=264)	Día 1: Irinotecan 125 mg/m ² como infusión de 90 minutos + LV 20 mg/m ² como una infusión de 15 minutos o empuje intravenoso seguido de 5-FU 500 mg/m ² en bolo intravenoso 4 veces semanales	Cada 6 semanas

ORIGINAL

Oxaliplatino + Irinotecan (IROX) (N=264)	Día 1: Oxaliplatino: 85 mg/m ² intravenoso (infusion de 2 hs) + irinotecan 200 mg/m ² intravenoso durante 30 minutos	Cada 3 semanas
--	--	----------------

La siguiente tabla representa la demografía de la población de los pacientes ingresados en el estudio

Tabla 7: Datos demográficos de pacientes no tratados previamente para un ensayo clínico avanzado de cáncer colorrectal

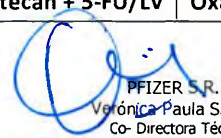
	Oxaliplatino + 5-FU/LV N=267	Irinotecan + 5-FU/LV N=264	Oxaliplatino + Irinotecan N=264
Sexo: Masculino (%)	58,8	65,2	61,0
Femenino (%)	41,2	34,8	39,0
Promedio de edad (años)	61,0	61,0	61,0
<65 años de edad (%)	61	62	63
≥65 años de edad (%)	39	38	37
ECOG (%)			
0-1	94,4	95,5	94,7
2	5,6	4,5	5,3
Organos afectados (%)			
Solo el colon	0,7	0,8	0,4
Solo el hígado	39,3	44,3	39,0
Hígado + otros	41,2	38,6	40,9
Solo el pulmón	6,4	3,8	5,3
Otros (incluye nódulos linfáticos)	11,6	11,0	12,9
No reportados	0,7	1,5	1,5
Antes de la radiación (%)	3,0	1,5	3,0
Antes de la cirugía (%)	74,5	79,2	81,8
Antes de la adyuvancia (%)	15,7	14,8	15,2

La duración de un ciclo de tratamiento fue de 2 semanas para el régimen de oxaliplatino y 5-fluorouracilo/leucovorina; 6 semanas para el régimen de irinotecán más 5-fluorouracilo/leucovorina; y 3 semanas para el régimen de oxaliplatino más irinotecán. La mediana del número de ciclos administrados por paciente fue de 10 (23,9 semanas) para el régimen de oxaliplatino y 5-fluorouracilo/leucovorina, 4 (23,6 semanas) para el régimen de irinotecán más 5 fluorouracilo/leucovorina y 7 (21,0 semanas) para el oxaliplatino más régimen de irinotecan. Los pacientes tratados con la combinación de oxaliplatino y 5-fluorouracilo/leucovorina tuvieron un tiempo significativamente más largo hasta la progresión del tumor según la evaluación del investigador, una supervivencia general más larga y una tasa de respuesta confirmada significativamente mayor basada en la evaluación del investigador en comparación con los pacientes que recibieron irinotecán más 5-fluorouracilo/leucovorina. La siguiente tabla resume los resultados de eficacia.

Tabla 8: resumen de eficacia

	Oxaliplatino + 5-FU/LV	Irinotecan + 5-FU/LV	Oxaliplatino + Irinotecan
--	------------------------	----------------------	---------------------------

LLD_Arg_USPiv1_23Oct2018_v1


 PFIZER S.R.L.
 Verónica Paula Simunic
 Co-Directora Técnica
 Apoderada Legal

ORIGINAL

	N=267	N=264	N=264
Supervivencia (ITT)			
Número de muertes N (%)	155 (58,1)	192 (72,7)	175 (66,3)
Supervivencia mediana (months)	19,4	14,6	17,6
Cociente de riesgo (95% IC)	0,65 (0,53-0,80)*		
Valor - p	<0,0001*	-	-
TTP (ITT,criterio del investigador)			
Porcentaje de progresiones	82,8	81,8	89,4
TTP mediana (meses)	8,7	6,9	6,5
Cociente de riesgo (95% IC)***	0,74 (0,61-0,89)*		
Valor - p	0,0014*	-	-
Cociente de respuesta (criterio del investigador)**			
Pacientes con enfermedad medible	210	212	215
Respuesta completa N (%)	13 (6,2)	5 (2,4)	7 (3,3)
Respuesta parcial N (%)	82 (39,0)	64 (30,2)	67 (31,2)
Respuesta parcial y completa N (%)	95 (45,2)	69 (32,5)	74 (34,4)
95% IC	(38,5 – 52,0)	(26,2 – 38,9)	(28,1 – 40,8)
Valor - p	0,0080*	-	-

* En comparación con el grupo de irinotecán más 5-fluorouracilo/leucovorina (IFL)

** Basado en todos los pacientes con enfermedad medible al inicio del estudio

Los números en la tasa de respuesta y el análisis de TTP se basan en la evaluación del investigador sin cegamiento.

*** Una relación de riesgo de menos de 1,00 favorece oxaliplatino + infusión 5-fluorouracilo/leucovorina.

La Figura 3 ilustra las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para la comparación de la combinación de oxaliplatino y 5 fluorouracilo/leucovorina y oxaliplatino más irinotecán a irinotecán más 5 fluorouracilo/leucovorina.

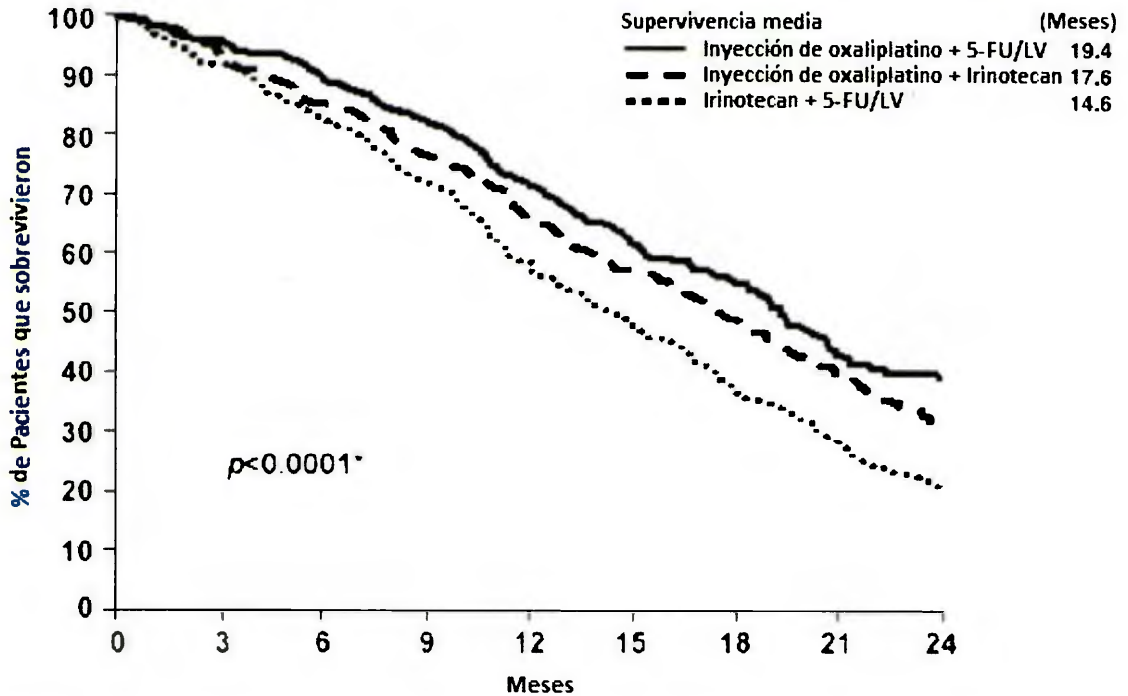
Figura 3: Supervivencia global de Kaplan Meier por grupo de tratamiento

LLD_Arg_USPIv1_23Oct2018_v1


 PFIZER S.R.L.
 Verónica Paula Simunic
 Co-Directora Técnica
 Apoderada Legal



ORIGINAL



* Prueba de Logrank que compara oxaliplatino + 5-FU/LV con Irinotecan + 5FU/LV

Un análisis descriptivo de subgrupos demostró que la mejora en la supervivencia del oxaliplatino + 5 fluorouracilo/leucovorina en comparación con irinotecán más 5-fluorouracilo/leucovorina parecía mantenerse en todos los grupos de edad, la terapia adyuvante previa y el número de órganos afectados. Se observó una ventaja de supervivencia estimada en el oxaliplatino + 5-fluorouracilo/leucovorina versus irinotecán + 5 fluorouracilo/leucovorina en ambos sexos; sin embargo, fue mayor entre las mujeres que los hombres. Tamaños insuficientes de subgrupos impidieron el análisis por raza.

Terapia combinada con oxaliplatino y 5-fluorouracilo / leucovorina en pacientes tratados previamente con cáncer colorrectal avanzado

Se realizó un estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado, controlado con tres grupos en los Estados Unidos y Canadá que comparó la eficacia y la seguridad del oxaliplatino en combinación con un programa de infusión de 5-fluorouracilo/leucovorina con la misma dosis y el programa de 5-fluorouracilo/leucovorina solo y oxaliplatino como agente único en pacientes con cáncer colorrectal avanzado que habían recaído/progresado durante o dentro de los 6 meses de la terapia de primera línea con 5-fluorouracilo/leucovorina en bolo e irinotecán. El estudio estaba destinado a ser analizado para la tasa de respuesta después de que se inscribieron 450 pacientes. La supervivencia se evaluará posteriormente en todos los pacientes incluidos en el estudio completado. La acumulación de este estudio está completa, con 821 pacientes inscriptos. Los pacientes en el estudio tenían que tener al menos 18 años de edad, tener adenocarcinoma colorrectal no resecable, medible y comprobado histológicamente, con un estado de rendimiento de Karnofsky > 50%. Los pacientes tenían que tener SGOT (AST) y SGPT (ALT) $\leq 2x$ el límite superior normal (ULN), a menos que las metástasis hepáticas estuvieran presentes y documentadas al inicio del estudio por CT o MRI, en cuyo caso se permitió $\leq 5x$ ULN. Los pacientes tenían que tener fosfatasa alcalina ≤ 2 veces ULN a

LLD_Arg_USPlv1_23Oct2018_v1

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Aprobada Legal

ORIGINAL

menos que las metástasis hepáticas estuvieran presentes y documentadas al inicio del estudio mediante tomografía computarizada o resonancia magnética, en cuyo caso se permitieron $\leq 5x$ ULN. Se permitió la radioterapia previa si se había completado al menos 3 semanas antes de la aleatorización. Los regímenes de dosificación de los tres grupos del estudio se presentan en la tabla a continuación.

Tabla 9: Regímenes de dosificación en ensayos clínicos de cáncer colorrectal refractario y recidivante

Grupo de tratamiento	Dosis	Régimen
Oxaliplatino + 5-FU/LV (N =152)	Día 1: Oxaliplatino: 85 mg/m ² (infusión de 2 hs) + LV 200 mg/m ² (infusión de 2 hs), seguido de 5-FU: 400 mg/m ² (bolo), 600 mg/m ² (infusión de 22 hs) Día 2: LV 200 mg/m ² (infusión de 2 hs), seguido de 5-FU: 400 mg/m ² (bolo), 600 mg/m ² (infusión de 22 hs)	Cada 2 semanas
5-FU/LV (N=151)	Día 1: LV 200 mg/m ² (infusión de 2 hs), seguido de 5-FU: 400 mg/m ² (bolo), 600 mg/m ² (infusión de 22 hs) Día 2: LV 200 mg/m ² (infusión de 2 hs), seguido de 5-FU: 400 mg/m ² (bolo), 600 mg/m ² (infusión de 22 hs)	Cada 2 semanas
Oxaliplatino (N=156)	Día 1: Oxaliplatino 85 mg/m ² (infusión de 2 hs)	Cada 2 semanas

Los pacientes que ingresaron al estudio para la evaluación de la respuesta deben haber tenido al menos una lesión unidimensional que mide ≥ 20 mm con tomografías computarizadas o resonancias magnéticas convencionales, o ≥ 10 mm con una tomografía computarizada en espiral. La respuesta tumoral y la progresión se evaluaron cada 3 ciclos (6 semanas) utilizando los Criterios de Evaluación de Respuesta en tumores sólidos (RECIST) hasta la documentación radiológica de la progresión o durante 13 meses después de la primera dosis de los medicamentos del estudio, lo que ocurriera primero. Las respuestas confirmadas se basaron en dos evaluaciones tumorales separadas por al menos 4 semanas. La demografía de la población de pacientes ingresados en este estudio se muestra en la tabla a continuación.

Tabla 10: Datos demográficos de pacientes en ensayos clínicos de cáncer colorrectal refractario y recidivante

	5-FU/LV (N = 151)	Oxaliplatino (N = 156)	Oxaliplatino + 5-FU/LV (N = 152)
Sexo: Masculino (%)	54,3	60,9	57,2
Femenino (%)	45,7	39,1	42,8
Mediana de edad (años)	60,0	61,0	59,0
Rango	21-80	27-79	22-88
Raza (%)			
Caucásico	87,4	84,6	88,8
Afro	7,9	7,1	5,9
Asiático	1,3	2,6	2,6
Otros	3,3	5,8	2,6
KPS (%)			
70 – 100	94,7	92,3	95,4

ORIGINAL

50 – 60	2,6	4,5	2,0
Sin reportar	2,6	3,2	2,6
Radioterapia previa (%)	25,2	19,2	25,0
Radiación pélvica previa (%)	18,5	13,5	21,1
Número de sitios metastásicos (%)			
1	27,2	31,4	25,7
≥2	72,2	67,9	74,3
Compromiso del hígado (%)			
Solo el hígado	22,5	25,6	18,4
Hígado + otros	60,3	59,0	53,3

La mediana del número de ciclos administrados por paciente fue de 6 para la combinación de oxaliplatino y 5-fluorouracilo/leucovorina y 3 ciclos para cada uno de 5-fluorouracilo/leucovorina solo y oxaliplatino solo. Los pacientes tratados con la combinación de oxaliplatino + 5-fluorouracilo/leucovorina tuvieron una mayor tasa de respuesta en comparación con los pacientes que recibieron 5-fluorouracilo/leucovorina u oxaliplatino solo. Los resultados de eficacia se resumen en las tablas a continuación.

Tabla 11: Tasas de respuesta (Análisis ITT)

Mejor respuesta	5-FU/LV (N = 151)	Oxaliplatino (N = 156)	Oxaliplatino + 5-FU/LV (N = 152)
CR	0	0	0
PR	0	2 (1%)	13 (9%)
Valor - p	0,0002 para 5-FU/LV vs oxaliplatino + 5-FU/LV		
95% IC	0-2,4%	0,2-4,6%	4,6-14,2%

Tabla 12: Resumen del tiempo radiográfico hasta la progresión *

Grupo	5-FU/LV (N = 151)	Oxaliplatino (N = 156)	Oxaliplatino + 5-FU/LV (N = 152)
N° de progresiones	74	101	50
N° de pacientes sin evaluación radiológica bajo la línea base	22 (15%)	16 (10%)	17 (11%)
TTP mediana (meses)	2,7	1,6	4,6
95% IC	1,8-3,0	1,4-2,7	4,2-6,1

* Este no es un análisis de ITT. Los eventos se limitaron a la progresión de la enfermedad radiográfica documentada por una revisión independiente de radiografías. La progresión clínica no se incluyó en este análisis, y el 18% de los pacientes fueron excluidos del análisis debido a la falta de disponibilidad de las radiografías para una revisión independiente.

En el momento del análisis intermedio, el 49% de los eventos de progresión radiográfica habían ocurrido. En este análisis intermedio, se observó un aumento estimado de 2 meses en la mediana del tiempo hasta la progresión radiográfica en comparación con 5-fluorouracilo/leucovorina sola.

De los 13 pacientes que tuvieron respuesta tumoral a la combinación de oxaliplatino + 5-fluorouracilo/leucovorina, 5 eran mujeres y 8 hombres, y los respondedores incluyeron pacientes <65 años y ≥65 años. El pequeño número de participantes no caucásicos hizo que los análisis de eficacia en estas poblaciones no fueran interpretables.

ORIGINAL

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El oxaliplatino inyectable debe administrarse bajo la supervisión de un médico calificado y con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos contra el cáncer. El abordaje adecuado del tratamiento y de las complicaciones sólo es posible cuando se encuentran disponibles instalaciones adecuadas para el diagnóstico y tratamiento.

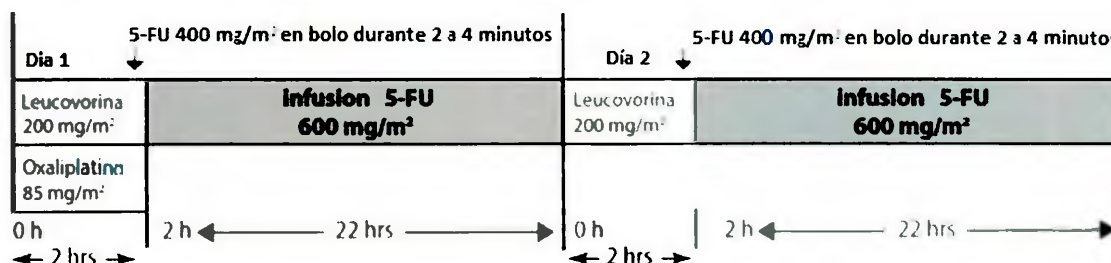
Posología

Administrar oxaliplatino inyectable en combinación con 5-fluorouracilo/leucovorina cada 2 semanas. En caso de un estadio avanzado de la enfermedad, el tratamiento se recomienda hasta la progresión de la enfermedad o hasta la aparición de una toxicidad inaceptable. Para uso en tratamiento adyuvante, la duración recomendada del tratamiento es de 6 meses en total (12 ciclos).

Día 1 – Administrar infusión intravenosa de oxaliplatino 85 mg/m² en 250 – 500 mL de dextrosa inyectable al 5% USP e infusión intravenosa de leucovorina 200 mg/m² en dextrosa inyectable al 5% USP de manera simultánea durante 120 minutos pero mantenidos en bolsas separadas usando una línea Y seguido de 5-fluorouracilo 400 mg/m² en bolo intravenoso durante 2 a 4 minutos y luego 5-fluorouracilo 600 mg/m² por infusión intravenosa en 500 mL de dextrosa inyectable al 5% USP (recomendado) como una infusión continua de 22 horas.

Día 2 – Administrar infusión intravenosa de leucovorina 200 mg/m² durante 120 minutos, seguido por bolo IV de 5-fluorouracilo 400 mg/m² administrado durante 2 a 4 minutos y luego 5-fluorouracilo 600 mg/m² por infusión intravenosa en 500 mL de dextrosa inyectable al 5% USP (recomendado) como una infusión continua de 22 horas.

Figura 5



La administración de oxaliplatino inyectable no requiere hidratación previa. Se recomienda la premedicación con antieméticos incluyendo antagonistas 5-HT₃ con o sin dexametasona.

Ver los respectivos prospectos para mayor información sobre 5-fluorouracilo y leucovorina.

Recomendaciones sobre la modificación de la dosis

Antes de los ciclos subsiguientes, los pacientes deberán ser evaluados en cuanto a signos de toxicidad clínica así como también se recomienda realizar pruebas de laboratorio (ver sección *Advertencias y Precauciones*). La prolongación del tiempo de infusión de oxaliplatino inyectable de 2 a 6 horas puede mitigar la aparición de toxicidades agudas. No es necesario modificar los tiempos de infusión del 5-fluorouracilo y la leucovorina.

Tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon en estadio III

La neuropatía y otras toxicidades se evaluaron utilizando la escala del Instituto Nacional del Cáncer (NCI, por sus siglas en inglés) de EEUU, de acuerdo a los criterios de toxicidad común (CTC) versión 1 (ver sección *Advertencias y Precauciones*).

LLD_Arg_USPIv1_23Oct2018_v1

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

ORIGINAL

Se debe considerar una reducción de la dosis de oxaliplatino inyectable a 75 mg/m² en aquellos pacientes que experimenten de manera persistente eventos neurosensoriales de Grado 2 que no se resuelven. En el caso de los pacientes con eventos neurosensoriales de grado 3 persistentes, deberá considerarse la discontinuación del tratamiento. El régimen de infusión de 5-fluorouracilo y leucovorina no necesita modificarse.

En pacientes que se recuperaron de eventos gastrointestinales de grado 3/4 (a pesar el tratamiento profiláctico) o neutropenia de grado 4 o trombocitopenia de grado 3/4, se recomienda una reducción de la dosis de oxaliplatino inyectable a 75 mg/m² así como también una reducción de la infusión de 5-fluorouracilo a 300 mg/m² en bolo y 500 mg/m² en infusión de 22 horas. La siguiente dosis deberá postergarse hasta que el recuento de neutrófilos sea $\geq 1,5 \times 10^9/L$ y las plaquetas $\geq 75 \times 10^9/L$.

Modificaciones de la dosis en el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal avanzado tratados previamente o sin tratar

Los casos de neuropatía se evaluaron utilizando una escala de neurotoxicidad específica del estudio (ver sección *Advertencias y Precauciones*). Otras toxicidades fueron clasificadas de acuerdo a los criterios de toxicidad común del Instituto Nacional del Cáncer de EEUU, versión 2.0.

La reducción de la dosis de oxaliplatino inyectable a 65 mg/m² deberá considerarse en los pacientes que experimenten de manera persistente eventos neurosensoriales de grado 2 que no se resuelven. Para pacientes que experimenten eventos neurosensoriales de grado 3 persistentes, se recomienda la discontinuación del tratamiento. El régimen de 5-fluorouracilo/leucovorina no necesita modificarse.

En pacientes que se recuperaron de eventos gastrointestinales grado 3/4 (a pesar el tratamiento profiláctico) o neutropenia grado 4 o trombocitopenia grado 3/4, se recomienda una reducción de la dosis de oxaliplatino inyectable a 65 mg/m² así como también una reducción del 20% de 5-fluorouracilo (300 mg/m² en bolo y 500 mg/m² en infusión de 22 horas). La siguiente dosis deberá postergarse hasta que el recuento de neutrófilos sea $\geq 1,5 \times 10^9/L$ y las plaquetas $\geq 75 \times 10^9/L$.

Modificaciones de la dosis en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal

En el caso de pacientes con función renal normal o insuficiencia renal de leve a moderada, la dosis recomendada de oxaliplatino inyectable es de 85 mg/m². En pacientes con insuficiencia renal severa, la dosis inicial recomendada de oxaliplatino inyectable es de 65 mg/m². (Ver sección *Uso en Poblaciones Específicas y Farmacología Clínica*).

Preparación de la solución para infusión

No congelar y proteger de la luz (mantener en su cartón hasta su uso) la solución concentrada.

La dilución final nunca debe realizarse con una solución de cloruro de sodio u otras soluciones que contengan cloruros.

La solución debe diluirse posteriormente en una solución de infusión de 250-500 mL de Dextrosa Inyectable al 5% USP.

Después de la dilución con 250-500 mL de dextrosa inyectable al 5% USP, la vida útil es de **6 horas a temperatura ambiente (20-25°C) o hasta 24 horas bajo refrigeración (2-8°C)**. Después de la dilución final no se requiere protegerla de la luz.

Oxaliplatino inyectable es incompatible en una solución con medicamentos o medios alcalinos (tales como soluciones básicas de 5-fluorouracilo) y no deben mezclarse o administrarse de manera simultánea a través de la misma vía de infusión. **La vía de infusión debe limpiarse con dextrosa inyectable al 5% USP antes de administrar cualquier medicamento concomitante.**

Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar materia particulada y decoloración antes de la administración y deben ser descartados si están presentes.

Las agujas o sets de administración intravenosa que contengan partes de aluminio que puedan entrar en contacto con oxaliplatino inyectable no deben usarse para la preparación o mezcla del fármaco. Se ha informado que el aluminio causa degradación de los componentes de platino

LLD_Arg_USPlv1_23Oct2018_v1

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

CONTRAINDICACIONES

Oxaliplatino no debe administrarse a pacientes con antecedentes de alergia conocida a oxaliplatino inyectable u otros compuestos de platino (ver sección *Advertencias y Precauciones*).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones alérgicas

Ver la advertencia enmarcada.

Se han observado reacciones de hipersensibilidad de grado 3/4 al oxaliplatino inyectable, incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides en el 2-3% de los pacientes con cáncer de colon. Estas reacciones alérgicas, que pueden ser fatales, pueden ocurrir a los pocos minutos de la administración y en cualquier ciclo, y fueron similares en naturaleza y gravedad a aquellas informadas con otros compuestos que contienen platino. Las reacciones incluyeron erupción cutánea, urticaria, eritema, prurito, e infrecuentemente broncoespasmo e hipotensión. Los síntomas asociados con hipersensibilidad informados en pacientes no tratados previamente fueron urticaria, prurito, enrojecimiento facial, diarrea asociada a la infusión de oxaliplatino, falta de aire, broncoespasmo, diaforesis, dolor de pecho, hipotensión, desorientación y síncope. Estas reacciones suelen controlarse con tratamiento estándar de epinefrina, corticoesteroides y antihistamínicos, y requieren la discontinuación del tratamiento. En estos pacientes está contraindicada la reexposición (ver sección *Contraindicaciones*). Se han informado muertes relacionadas con los compuestos de platino debido a anafilaxis.

Toxicidad neurológica

Neuropatía

Oxaliplatino Inyectable se asocia con dos tipos de neuropatías:

Una neuropatía sensitiva aguda, reversible, principalmente periférica, de rápido inicio dentro de las primeras horas o hasta uno o dos días de dosificación que se resuelve dentro de los 14 días y que con frecuencia se repite con dosis posteriores.

Los síntomas pueden presentarse o exacerbarse ante la exposición a temperaturas bajas u objetos fríos que generalmente se presentan como parestesia transitoria, disestesia e hipoestesia en manos, pies, área perioral o garganta. También se ha observado espasmos de mandíbula, sensación anormal en la lengua, disartria, dolor ocular y sensación de presión en el pecho. El patrón reversible y agudo de neuropatía sensitiva se observó en alrededor del 56% de los pacientes del estudio que recibieron oxaliplatino inyectable con 5-fluorouracilo/leucovorina. En cualquier ciclo individual se observó neurotoxicidad aguda en aproximadamente el 30% de los pacientes. En pacientes que recibieron tratamiento adyuvante, la mediana de inicio de la neuropatía sensitiva periférica de grado 3 fue 9 ciclos; en aquellos pacientes previamente tratados, el número medio de ciclos administrados fue 6 para la combinación de oxaliplatino inyectable con 5-fluorouracilo/leucovorina. Se observó un síndrome agudo de disestesia faringolaríngea (grado 3/4) tanto en el 1-2 % de los pacientes sin tratamiento para cáncer colorrectal avanzado como en los previamente tratados, que se caracterizó por sensaciones subjetivas de disfagia o disnea, sin laringoespasmo o broncoespasmo (sin estridor o sibilancias). El hielo empleado para la profilaxis de la mucositis debe evitarse durante la infusión de oxaliplatino inyectable debido a que la baja temperatura puede exacerbar los síntomas de la neuropatía aguda.

Neuropatía sensitiva persistente (>14 días) principalmente periférica que se caracteriza generalmente por parestesias, disestesias, hipoestesias pero también puede incluir déficits en la propiocepción que pueden interferir con las actividades diarias (por ejemplo, escribir, abotonar, deglutir y dificultad para caminar debido a un deterioro de la propiocepción).

Este tipo de neuropatía se observó en el 48% de los pacientes del estudio que recibieron oxaliplatino inyectable en combinación con 5-fluorouracilo/leucovorina. La neuropatía persistente puede ocurrir sin ningún evento neuropático agudo previo. La mayoría de los pacientes (80%) que desarrollaron una neuropatía persistente de

ORIGINAL

grado 3 progresaron desde eventos de grado 1 ó 2 previos. Los síntomas pueden mejorar en algunos pacientes tras la discontinuación del tratamiento con oxaliplatino inyectable.

En el estudio con tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon, la neuropatía se clasificó utilizando un módulo preenumerado derivado de la sección neurosensible de los Criterios De Toxicidad Común (CTC) del Instituto Nacional de Cáncer, versión 1, como sigue a continuación:

Tabla 13 - Graduación NCI CTC para Neuropatía en pacientes con tratamiento adyuvante

Grado	Definición
Grado 0	Sin cambio o sin neuropatía
Grado 1	Parestesias leves, pérdida de reflejos tendinosos profundos
Grado 2	Pérdida sensitiva objetiva leve o moderada, parestesias moderadas
Grado 3	Pérdida sensitiva objetiva severa o parestesias que interfieren con la función
Grado 4	No aplica

La neuropatía sensitiva periférica se informó en pacientes con tratamiento adyuvante tratados con la combinación de oxaliplatino inyectable con una frecuencia de 92% (todos los grados) y 13% (grado 3). En el día 28 de seguimiento después del último ciclo de tratamiento, el 60% de todos los pacientes tuvieron algún grado (grado 1 = 40%, grado 2 = 16%, grado 3 = 5%) de neuropatía sensitiva periférica que disminuyó al 39% a los 6 meses de seguimiento (grado 1 = 31%, grado 2 = 7%, grado 3 = 1%) y al 21% a los 18 meses de seguimiento (grado 1 = 17%, grado 2 = 3%, grado 3 = 1%).

En los estudios de cáncer colorrectal avanzado, la neuropatía se clasificó usando una escala de neurotoxicidad específica para el estudio que fue diferente de la escala NCI CTC, versión 2.0 (*ver a continuación*).

Tabla 14 – Escala de grados para parestesias/disestesias en pacientes con cáncer colorrectal avanzado

Grado	Definición
Grado 1	Se resolvió y no interfirió con el funcionamiento
Grado 2	Interfirió con la función pero no con las actividades diarias
Grado 3	Dolor o deterioro funcional que interfirió con las actividades diarias
Grado 4	Deterioro persistente que es discapacitante o amenazante para la vida


En general, se reportó neuropatía en pacientes sin tratamiento previo para cáncer colorrectal avanzado en un 82% (todos los grados) y 19% (grado 3/4), y en los pacientes con tratamiento previo en 74% (todos los grados) y un 7% (grado 3/4) de los eventos. La información respecto de la reversibilidad de la neuropatía no se pudo obtener de los ensayos para pacientes que no habían recibido tratamiento previo por cáncer colorrectal.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

Se ha observado Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR, también conocido como PRES, por su sigla en inglés, Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible) en estudios clínicos (<0,1%) y en la experiencia posterior a la comercialización. Los signos y síntomas de SLPR pueden ser cefalea, estado mental alterado, convulsiones, visión anormal desde opacidad hasta ceguera, con o sin hipertensión asociada (*ver sección Reacciones Adversas*). El diagnóstico de SLPR requiere confirmación mediante estudios por imágenes cerebrales.

Neutropenia Severa

LLD_Arg_USPIV1_23Oct2018_v1



PFÍZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

Se presentó neutropenia de grado 3 o 4 en un 41% a un 44% de los pacientes con cáncer colorrectal tratados con oxaliplatino en combinación con 5-fluorouracilo (5-FU) y leucovorina, en comparación con un 5% con 5-FU más leucovorina sola. Se han informado casos de sepsis, sepsis neutropénica y shock séptico en pacientes tratados con oxaliplatino, incluidos resultados mortales (ver sección Reacciones Adversas).

Posponga el tratamiento con oxaliplatino hasta que el valor de neutrófilos sea $\leq 1,5 \times 10^9/L$. Suspenda el tratamiento con oxaliplatino en caso de sepsis o shock séptico. Reduzca la dosis de oxaliplatino después de la recuperación de una neutropenia o una neutropenia febril de grado 4 (ver sección Dosis y Modo de Administración).

Toxicidad pulmonar

Oxaliplatino inyectable se ha asociado con fibrosis pulmonar (<1% de los pacientes del estudio) que puede llegar a ser fatal. La incidencia combinada de tos y disnea fue de 7,4% (cualquier grado) y <1% (grado 3) con ningún evento de grado 4 con la administración de oxaliplatino inyectable en combinación con la infusión de 5-fluorouracilo/leucovorina en comparación con el 4,5% (cualquier grado) sin eventos de grado 3 y el 0,1% de eventos grado 4 que se observaron en el grupo que sólo recibió infusión de 5-fluorouracilo/leucovorina en el tratamiento adyuvante de cáncer de colon. En este estudio, un paciente murió por neumonía eosinofílica en el grupo que recibió la combinación de oxaliplatino inyectable. La incidencia combinada de tos, disnea e hipoxia fue de 43% (en cualquier grado) y 7% (grado 3 y 4) en el grupo que recibió oxaliplatino inyectable y 5-fluorouracilo/leucovorina en comparación con el 32% (cualquier grado) y 5% (grado 3 y 4) en el grupo que recibió irinotecan y 5-fluorouracilo/leucovorina de duración desconocida en pacientes con cáncer colorrectal sin tratamiento previo. En el caso de que se produzcan síntomas respiratorios inexplicables como tos no productiva, disnea, rales o infiltrados pulmonares radiológicos se deberá discontinuar el tratamiento con oxaliplatino inyectable hasta que las investigaciones posteriores descarten enfermedad pulmonar intersticial o fibrosis pulmonar.

Hepatotoxicidad

La hepatotoxicidad se evidenció en un estudio de tratamiento adyuvante por el aumento de las transaminasas (57% frente a 34%) y fosfatasa alcalina (42% frente a 20%), habiéndose observado con mayor frecuencia en el grupo que recibió tratamiento combinado con oxaliplatino inyectable que en el grupo control. La incidencia de aumento de bilirrubina fue similar en ambos grupos. En las biopsias hepáticas se observaron los siguientes cambios: Peliosis, hiperplasia nodular regenerativa o alteraciones sinusoidales, fibrosis perisinusoidal y lesiones veno-oclusivas. Deberán tenerse en cuenta los trastornos en la circulación hepática y si fuera apropiado, se deben investigar en caso de resultados anormales en las pruebas de función hepática o hipertensión portal que no puedan ser explicados por metástasis hepáticas (ver sección *Reacciones Adversas*).

Toxicidad Cardiovascular

Se ha informado prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares, incluida Torsade de Pointes mortal, en experiencias poscomercialización luego de la administración de oxaliplatino. Se recomienda monitorear el ECG si se inicia una terapia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT, incluidos los antiarrítmicos de Clase Ia y III y alteraciones de los electrolitos. Corrija los casos de hipocalcemia o hipomagnesemia antes de comenzar el tratamiento con oxaliplatino y monitoree estos electrolitos periódicamente durante el tratamiento. Evite administrar oxaliplatino en pacientes con síndrome del QT largo congénito (ver sección *Reacciones Adversas*).

Rabdomiólisis

Se ha informado rabdomiólisis, incluidos casos mortales, en pacientes tratados con oxaliplatino. Suspenda el tratamiento con oxaliplatino si se presentan signos o síntomas de rabdomiólisis (ver sección *Reacciones Adversas*).

LLD_Arg_USPlv1_23Oct2018_v1



PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

Uso en embarazo

Embarazo Categoría D.

Oxaliplatino inyectable puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No están disponibles estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Las mujeres que se encuentren en edad fértil deberán ser advertidas sobre la importancia de evitar quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con oxaliplatino inyectable (ver sección *Uso en poblaciones específicas*).

Pruebas de laboratorio recomendadas

Se recomienda un control estándar del recuento de glóbulos blancos con análisis diferencial, hemoglobina, recuento de plaquetas y químicas sanguíneas (incluyendo ALT, AST, bilirrubina y creatinina) antes de cada ciclo de oxaliplatino inyectable (ver sección *Posología y Modo de Administración*).

Durante su estudio y en la etapa de vigilancia posterior a la comercialización se han informado casos de prolongación del tiempo de protrombina e IRN asociado en ocasiones a hemorragia en pacientes que recibieron oxaliplatino inyectable y 5-fluorouracilo/leucovorina mientras eran tratados con anticoagulantes. Deberá monitorearse de cerca aquellos pacientes que reciban oxaliplatino inyectable y 5-fluorouracilo/leucovorina y requieran la administración de anticoagulantes orales.

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia en estudios clínicos

Las siguientes reacciones adversas graves se analizan con mayor detalle en otras secciones del prospecto:

- Anafilaxia y reacciones alérgicas (ver el recuadro de Advertencia y la sección Advertencias y Precauciones).
- Neuropatía (ver Advertencias y Precauciones).
- Neutropenia grave (ver Advertencias y Precauciones).
- Toxicidades pulmonares (ver Advertencias y Precauciones).
- Hepatotoxicidad (ver Advertencias y Precauciones).
- Toxicidades cardiovasculares (ver Advertencias y Precauciones).
- Rabdomiólisis (ver Advertencias y Precauciones).

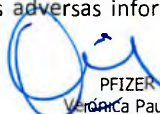
Debido a que los estudios clínicos se realizan bajo una amplia variedad de condiciones, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de estudios clínicos de otros fármacos y quizás no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Más de 1100 pacientes con cáncer de colon en estadio II o III y más de 4000 pacientes con cáncer colorrectal avanzado participaron en los estudios clínicos con oxaliplatino inyectable. Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia en pacientes con cáncer de colon en estadio II o III que recibieron terapia adyuvante fueron: Neuropatía sensitiva periférica, neutropenia, trombocitopenia, anemia, náuseas, aumento en los niveles de transaminasas y fosfatasa alcalina, diarrea, vómitos, fatiga y estomatitis. Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia tanto en pacientes que recibieron tratamiento previo como en los que no, fueron: Neuropatía sensitiva periférica, fatiga, neutropenia, náuseas, vómitos y diarrea (ver sección *Advertencias y Precauciones*).

Tratamiento adyuvante de oxaliplatino inyectable en combinación con infusión de 5-fluorouracilo/leucovorina en pacientes con cáncer de colon:

En un estudio clínico donde se administró oxaliplatino inyectable en combinación con infusión de 5-fluorouracilo/leucovorina a 1108 pacientes con cáncer de colon en estadio II o III que tuvieron una resección completa del tumor primario, la incidencia de eventos adversos de grado 3 ó 4 fue del 70% para el grupo que recibió el tratamiento combinado en comparación con el 31% para el grupo que recibió infusión de 5-fluorouracilo/leucovorina (ver sección Estudios Clínicos). Las reacciones adversas informadas en este estudio se

LLD_Arg_USPlv1_23Oct2018_v1



PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

ORIGINAL

muestran en la tabla de abajo. El 15% de los pacientes que recibieron oxaliplatino inyectable e infusión de 5-fluorouracilo/leucovorina discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas. Tanto 5-fluorouracilo/leucovorina como oxaliplatino inyectable se asocian a reacciones adversas gastrointestinales o hematológicas. Cuando oxaliplatino inyectable se administra en combinación con una infusión de 5-fluorouracilo/leucovorina, la incidencia de estos eventos se ve aumentada.

Dentro de los 28 días del último tratamiento, la incidencia de muerte sin importar la causa fue del 0,5% (n=6) para el grupo que recibió oxaliplatino inyectable en combinación con 5-fluorouracilo/leucovorina como para el grupo que recibió 5-fluorouracilo/leucovorina solo. Dentro de los 60 días de haber iniciado el tratamiento, la incidencia de muerte fue del 0,3% (n = 3) para el grupo que recibió tratamiento combinado con oxaliplatino inyectable como para el que recibió infusión de 5- fluorouracilo/leucovorina, respectivamente. En el grupo que recibió tratamiento combinado con oxaliplatino inyectable, 3 muertes se debieron a sepsis/sepsis neutropénica, 2 por hemorragia cerebral y 1 por neumonía eosinofílica. En el grupo que recibió 5-fluorouracilo/leucovorina, una muerte se debió a suicidio, 2 al síndrome de Steven-Johnson (1 paciente además presentó sepsis), 1 a causa desconocida, 1 a infarto cerebral por anoxia y otro a una posible ruptura de la aorta abdominal.

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas informadas en el estudio clínico donde se evaluó el tratamiento adyuvante para el cáncer de colon. Las mismas se informan por sistema y órgano y en orden decreciente de frecuencia en el grupo que recibió oxaliplatino inyectable e infusión de 5- fluorouracilo/leucovorina para eventos con incidencias generales $\geq 5\%$ y para eventos de grado 3 ó 4 según el NCI con incidencias $\geq 1\%$.

Tabla 15 - Reacciones adversas informadas en pacientes con cáncer de colon que recibieron tratamiento adyuvante ($\geq 5\%$ de todos los pacientes y con $\geq 1\%$ para los eventos de grado 3 ó 4 según el NCI)

Reacción adversa (OMS/Pref)	Oxaliplatino Inyectable + 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
Alergias / Inmunología				
Reacciones alérgicas	10	3	2	<1
Síntomas constitucionales / Dolor				
Fatiga	44	4	38	1
Dolor abdominal	18	1	17	2
Dermatología/Piel				
Trastornos de la piel	32	2	36	2
Reacción en el sitio de inyección ¹	11	3	10	3
Sistema gastrointestinal				
Náuseas	74	5	61	2
Diarrea	56	11	48	7
Vómitos	47	6	24	1
Estomatitis	42	3	40	2
Anorexia	13	1	8	<1
Fiebre / Infecciones				
Fiebre	27	1	12	1
Infecciones	25	4	25	3
Sistema nervioso				
Neuropatía sensitiva periférica general	92	12	16	<1

¹ Incluye trombosis asociada con el catéter.

ORIGINAL

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas informadas en el estudio clínico donde se evaluó el tratamiento adyuvante para el cáncer de colon. Las mismas se informan por sistema y órgano y en orden decreciente de frecuencia en el grupo que recibió oxaliplatino inyectable e infusión de 5- fluorouracilo/leucovorina para eventos con incidencias generales $\geq 5\%$ pero con incidencias $< 1\%$ de eventos de grado 3/4 según el NCI.

Tabla 16 - Reacciones adversas informadas en pacientes con cáncer de colon que recibieron tratamiento adyuvante ($\geq 5\%$ de todos los pacientes pero con $< 1\%$ de eventos de grado 3/4 según el NCI)

	Oxaliplatino Inyectable + 5-FU/LV N = 1108	5-FU/LV N = 1111
Reacción adversa (OMS/Pref)	Todos los grados (%)	Todos los grados (%)
Alergias/inmunología		
Rinitis	6	8
Síntomas constitucionales /Dolor/ Oculares/ Visuales		
Epistaxis	16	12
Aumento de peso	10	10
Conjuntivitis	9	15
Cefalea	7	5
Disnea	5	3
Dolor	5	5
Lagrimo anormal	4	12
Dermatología / Piel		
Alopecia	30	28
Sistema gastrointestinal		
Constipación	22	19
Alteración del gusto	12	8
Dispepsia	8	5
Metabolismo		
Incremento de los niveles de fosfatasa alcalina.	42	20
Sistema nervioso		
Trastornos sensitivos	8	1

Aunque los eventos específicos pueden variar, la frecuencia general de reacciones adversas fue similar tanto para las mujeres como para los hombres y en pacientes de < 65 y ≥ 65 años. No obstante, los siguientes eventos grado de 3/4 fueron más frecuentes en las mujeres: Diarrea, fatiga, granulocitopenia, náuseas y vómitos. En los pacientes ≥ 65 años, la incidencia de diarrea y granulocitopenia de grado 3/4 fue mayor que en los pacientes más jóvenes. La insuficiencia de tamaño de los subgrupos no permitió realizar un análisis de la seguridad de acuerdo a la raza. Las siguientes reacciones adversas se informaron en $\geq 2\%$ y $< 5\%$ de los pacientes del grupo que recibió tratamiento combinado de oxaliplatino inyectable e infusión de 5- fluorouracilo/leucovorina (enumerados en orden decreciente de frecuencia): Dolor, leucopenia, pérdida de peso, tos.

La cantidad de pacientes que desarrolló enfermedades malignas secundarias fue similar: 62 en el grupo que recibió tratamiento combinado con oxaliplatino inyectable y 68 en el grupo que recibió infusión de 5- fluorouracilo/leucovorina. Un análisis exploratorio mostró que la cantidad de muertes debido a enfermedades malignas secundarias fue de 1,96% en el grupo que recibió tratamiento combinado con oxaliplatino inyectable y 0,98% en el grupo que recibió infusión de 5-fluorouracilo/leucovorina. Además, la cantidad de muertes por eventos cardiovasculares fue del 1,4% en el grupo que recibió tratamiento combinado con Oxaliplatino Inyectable

ORIGINAL

en comparación con el 0,7% en el grupo que recibió infusión de 5-fluorouracilo/leucovorina. No se conoce el significado clínico de estas observaciones.

Pacientes con cáncer colorrectal avanzado sin tratamiento previo

Se realizó un estudio aleatorizado con 259 pacientes con cáncer colorrectal avanzado sin tratamiento previo a los cuales se les administró oxaliplatino inyectable en combinación con 5-fluorouracilo/leucovorina. El perfil de reacciones adversas observado en este estudio fue similar al observado en otros estudios. Dichas reacciones adversas se muestran en la tabla siguiente.

Tanto 5-fluorouracilo como oxaliplatino inyectable se asocian con reacciones adversas gastrointestinales y hematológicas. Cuando oxaliplatino inyectable es administrado en combinación con 5-fluorouracilo, la incidencia de dichos eventos adversos aumenta.


Dentro de los 30 días de tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal avanzado sin tratamiento previo, la incidencia de muerte sin importar la causa fue del 3% en el caso del tratamiento combinado de oxaliplatino inyectable y 5-fluorouracilo/leucovorina, del 5% con irinotecan más 5-fluorouracilo/leucovorina y del 3% con oxaliplatino inyectable más irinotecan. Dentro de los 60 días de iniciado el tratamiento, la incidencia de muerte fue del 2,3% cuando se administró oxaliplatino inyectable en combinación con 5-fluorouracilo/leucovorina, del 5,1% con irinotecan más 5-fluorouracilo/leucovorina y del 3,1% con oxaliplatino inyectable más irinotecan.

La siguiente tabla indica las reacciones adversas informadas en el estudio realizado con pacientes con cáncer colorrectal avanzado sin tratamiento previo. Las mismas se informan por sistema y órgano y en orden decreciente de frecuencia en el grupo que recibió tratamiento combinado con oxaliplatino inyectable y 5-fluorouracilo/leucovorina para eventos con incidencias generales $\geq 5\%$ y para eventos de grado 3/4 con incidencias $\geq 1\%$.

Tabla 17 - Reacciones adversas informadas en el estudio clínico realizado en pacientes con cáncer colorrectal avanzado sin tratamiento previo ($\geq 5\%$ de todos los pacientes y con $\geq 1\%$ para los eventos de grado 3 ó 4 según el NCI)

Reacción adversa (OMS/Pref)	Oxaliplatino Inyectable + 5-FU/LV N = 259		Irinotecan + 5-FU/LV N = 256		Oxaliplatino Inyectable + 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 / Immunología						
Hipersensibilidad	12	2	5	0	6	1
Sistema Cardiovascular						
Trombosis	6	5	6	6	3	3
Hipotensión	5	3	6	3	4	3
Síntomas constitucionales / Dolor / Oculares / Visuales						
Fatiga	70	7	58	11	66	16
Dolor abdominal	29	8	31	7	39	10
Mialgia	14	2	6	0	9	2
Dolor	7	1	5	1	6	1
Visión anormal	5	0	2	1	6	1
Neuralgia	5	0	0	0	2	1

LLD_Arg_USPIV1_23Oct2018_v1


PFIZER S.R.L.
 Verónica Paula Simunic
 Co-Directora Técnica
 Apoderada Legal

ORIGINAL

Dermatología / Piel						
Reacción dérmica en manos y pies	7	1	2	1	1	0
Reacción en el sitio de inyección	6	0	1	0	4	1

Sistema gastrointestinal						
Náuseas	71	6	67	15	83	19
Diarrea	56	12	65	29	76	25
Vómitos	41	4	43	13	64	23
Estomatitis	38	0	25	1	19	1
Anorexia	35	2	25	4	27	5
Constipación	32	4	27	2	21	2
Diarrea-colostomía	13	2	16	7	16	3
Gastrointestinal NOS*	5	2	4	2	3	2

Hematología / Infección						
Infección con RAN normal**	10	4	5	1	7	2
Infección con bajo RAN**	8	8	12	11	9	8
Linfopenia	6	2	4	1	5	2
Neutropenia febril	4	4	15	14	12	11

Hepático / Metabolismo / Laboratorio / Renal						
Hiper glucemia	14	2	11	3	12	3
Hipocalcemia	11	3	7	4	6	2
Deshidratación	9	5	16	11	14	7
Hipoalbuminemia	8	0	5	2	9	1
Hiponatremia	8	2	7	4	4	1
Frecuencia urinaria	5	1	2	1	3	1

Sistema nervioso						
Neuropatías	82	19	18	2	69	7
Parestesias	77	18	16	2	62	6
Disestesia faringolaríngea	38	2	1	0	28	1
Neuropatía sensitiva	12	1	2	0	9	1
Neuro NE*	1	0	1	0	1	0

ORIGINAL

Sistema respiratorio						
Tos	35	1	25	2	17	1
Disnea	18	7	14	3	11	2
Hipo	5	1	2	0	3	2

* No especificado.

** RAN: Recuento absoluto de neutrófilos.

La siguiente tabla indica las reacciones adversas informadas en el estudio realizado en pacientes con cáncer colorrectal avanzado sin tratamiento previo (ver sección Estudios Clínicos). Las mismas se informan por sistema y órgano y en orden decreciente de frecuencia en el grupo que recibió tratamiento combinado con oxaliplatino inyectable y 5-fluorouracilo/leucovorina para eventos con incidencias generales $\geq 5\%$ pero con incidencias $< 1\%$ de eventos de grado 3/4 según el NCI.

Tabla 18 - Reacciones adversas informadas en el estudio clínico realizado en pacientes con cáncer colorrectal avanzado sin tratamiento previo ($\geq 5\%$ de todos los pacientes pero con $< 1\%$ de eventos de grado 3/4 según el NCI).

Reacción adversa (OMS/Pref)	Oxaliplatino Inyectable + 5-FU/LV N = 259 Todos los grados (%)	Irinotecan + 5-FU/LV N = 256 Todos los grados (%)	Oxaliplatino Inyectable + Irinotecan N = 258 Todos los grados (%)
Alergias / Sistema inmune			
Erupción cutánea	11	4	7
Rinitis alérgica	10	6	6
Sistema cardiovascular			
Edema	15	13	10
Síntomas constitucionales / Dolor / Oculares /Visuales			
Cefalea	13	6	9
Pérdida de peso	11	9	11
Epistaxis	10	2	2
Lagrimeo	9	1	2
Escalofríos	8	2	7
Disfagia	5	3	3
Sudoración	5	6	12
Artralgia	5	5	8
Dermatología / Piel			
Alopecia	38	44	67
Enrojecimiento	7	2	5
Prurito	6	4	2
Piel seca	6	2	5
Sistema gastrointestinal			
Alteración del gusto	14	6	8
Dispepsia	12	7	5
Flatulencias	9	6	5
Sequedad oral	5	2	3
Hematología / Infección			
Fiebre con RAN** normal	16	9	9

LLD_Arg_USPIv1_23Oct2018_v1

PFIZER S.R.L.
Veronica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

ORIGINAL

Hepático / Metabolismo / Laboratorio / Renal			
Hipocalcemia	7	5	4
Creatinina elevada	4	4	5
Sistema nervioso			
Insomnio	13	9	11
Depresión	9	5	7
Mareos	8	6	10
Ansiedad	5	2	6

** RAN: Recuento absoluto de neutrófilos.

Las reacciones adversas fueron similares tanto en hombres como en mujeres y en pacientes de <65 y ≥65 años, pero los pacientes de edad avanzada resultaron ser más susceptibles a la diarrea, deshidratación, hipocalcemia, leucopenia, fatiga y síncope. Las siguientes reacciones adversas posiblemente relacionadas al tratamiento y potencialmente importantes fueron informadas en ≥2% y <5% de los pacientes tratados con oxaliplatino inyectable en combinación con 5-fluorouracilo/leucovorina (en orden de mayor a menor frecuencia): metabólicas, neumonitis, infección del catéter, vértigo, tiempo de protombina, sangrado rectal, pulmonar, disuria, cambios en las uñas, dolor de pecho, dolor rectal, síncope, hipertensión, hipoxia, infecciones desconocidas, dolor óseo, cambios en la pigmentación y urticaria.

Pacientes con cáncer colorrectal avanzado tratados previamente

Se realizó un estudio aleatorizado, donde participaron 450 pacientes con cáncer colorrectal refractario o recidivante de los cuales aproximadamente 150 pacientes recibieron oxaliplatino inyectable en combinación con 5-fluorouracilo/leucovorina (ver sección Estudios Clínicos). El perfil de reacciones adversas en este estudio fue similar al observado en otros; y se indican en la siguiente tabla.

El 13% de los pacientes del grupo que recibió el tratamiento combinado de oxaliplatino inyectable y 5-fluorouracilo/leucovorina y el 18% de los pacientes del grupo que recibió solamente 5-fluorouracilo/leucovorina en el estudio de pacientes que recibieron tratamiento previo, debieron discontinuar el tratamiento debido a efectos adversos relacionados con reacciones adversas gastrointestinales, hematológicas o neuropatías. Tanto 5-fluorouracilo como oxaliplatino inyectable se encuentran asociados a reacciones adversas gastrointestinales y hematológicas. Cuando son administrados en combinación, la incidencia de estos eventos aumenta.

Dentro de los 30 días de tratamiento, la incidencia de muerte sin importar la causa fue del 5% para el grupo que recibió oxaliplatino inyectable y 5-fluorouracilo/leucovorina, del 8% para los que recibieron oxaliplatino inyectable solo y del 7% para los que recibieron 5-fluorouracilo/leucovorina. De las 7 muertes informadas dentro de los 30 días de finalizado el tratamiento combinado de oxaliplatino inyectable y 5-fluorouracilo/leucovorina 3 podrían haber estado relacionados al tratamiento asociados con sangrado gastrointestinal y deshidratación.

La siguiente tabla indica las reacciones adversas informadas en el estudio de pacientes que recibieron tratamiento previo por sistema y órgano y en orden decreciente de frecuencia en el grupo que recibió el tratamiento combinado con oxaliplatino inyectable y 5-fluorouracilo/leucovorina para eventos con incidencias generales ≥5% y para los eventos de grado 3/4 con incidencias ≥1%. Esta tabla no incluye anomalías hematológicas ni bioquímicas; las mismas se incluyen por separado más abajo.

Tabla 19 - Reacciones adversas informadas en el estudio clínico realizado en pacientes con cáncer colorrectal con tratamiento previo (≥5% de todos los pacientes y con ≥1% de eventos de grado 3/4 según el NCI).

Reacción adversa	5-FU /LV (N= 142)		Oxaliplatino Inyectable (N=153)		Oxaliplatino Inyectable + 5-FU/LV (N=150)	
	Todos los	Grado	Todos los	Grado	Todos los	Grado

LLD_Arg_USPIv1_23Oct2018_v1

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

ORIGINAL

(OMS/Pref)	grados (%)	3/4 (%)	grados (%)	3/4 (%)	grados (%)	3/4 (%)
Cualquier evento	98	41	100	46	99	73
Sistema cardiovascular						
Disnea	11	2	13	7	20	4
Tos	9	0	11	0	19	1
Edema	13	1	10	1	15	1
Tromboembolismo	4	2	2	1	9	8
Dolor torácico	4	1	5	1	8	1
Síntomas constitucionales / Dolor						
Fatiga	52	6	61	9	68	7
Dolor de espalda	16	4	11	0	19	3
Dolor	9	3	14	3	15	2
Dermatología / Piel						
Reacción en el sitio de inyección	5	1	9	0	10	3
Sistema gastrointestinal						
Diarrea	44	3	46	4	67	11
Náuseas	59	4	64	4	65	11
Vómitos	27	4	37	4	40	9
Estomatitis	32	3	14	0	37	3
Dolor abdominal	31	5	31	7	33	4
Anorexia	20	1	20	2	29	3
Reflujo	3	0	1	0	5	2
Gastroesofágico						
Hematología / Infección						
Fiebre	23	1	25	1	29	1
Neutropenia febril	1	1	0	0	6	6
Hepático / Metabolismo / Laboratorio / Renal						
Hipocalcemia	3	1	3	2	9	4
Deshidratación	6	4	5	3	8	3
Sistema nervioso						
Neuropatía	17	0	76	7	74	7
Aguda	10	0	65	5	56	2
Persistente	9	0	43	3	48	6

La siguiente tabla indica las reacciones adversas informadas en el estudio de pacientes que recibieron tratamiento previo por sistema y órgano y en orden decreciente de frecuencia en el grupo que recibió el tratamiento combinado con oxaliplatino inyectable y 5- fluorouracilo/leucovorina para eventos con incidencias generales $\geq 5\%$ pero con incidencias $< 1\%$ de eventos de grado 3/4 según el NCI.

Tabla 20 - Reacciones adversas informadas en el estudio clínico realizado en pacientes con cáncer colorrectal con tratamiento previo ($\geq 5\%$ de todos los pacientes pero con $< 1\%$ de eventos de grado 3/4 según el NCI).

	5-FU /LV (N= 142)	Oxaliplatino Inyectable (N=153)	Oxaliplatino Inyectable + 5- FU/LV (N=150)
Reacción adversa	Todos los grados (%)	Todos los grados (%)	Todos los grados (%)

LLD_Arg_USPIv1_23Oct2018_v1

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

ORIGINAL

(OMS/Pref)			
Alergias/sistema inmune			
Rinitis	4	6	15
Reacción alérgica	1	3	10
Erupción cutánea	5	5	9
Sistema cardiovascular			
Edema periférico	11	5	10
Síntomas constitucionales / Dolor / Ocular / Visual			
Cefalea	8	13	17
Artralgia	10	7	10
Epistaxis	1	2	9
Lagrimo anormal	6	1	7
Escalofríos	6	9	7
Dermatología / Piel			
Síndrome mano-pie	13	1	11
Enrojecimiento	2	3	10
Alopecia	3	3	7
Sistema gastrointestinal			
Constipación	23	31	32
Dispepsia	10	7	14
Alteración del gusto	1	5	13
Mucositis	10	2	7
Flatulencias	6	3	5
Hepático / Metabolismo / Laboratorio / Renal			
Hematuria	4	0	6
Disuria	1	1	6
Sistema nervioso			
Mareos	8	7	13
Insomnio	4	11	9
Sistema respiratorio			
Infección de las vías respiratorias superiores	4	7	10
Faringitis	10	2	9
Hipo	0	2	5

Las reacciones adversas fueron similares tanto en hombres como en mujeres y en pacientes de <65 y ≥65 años pero los pacientes de edad avanzada resultaron ser más susceptibles a la deshidratación, la diarrea, la hipocalcemia y la fatiga. Las siguientes reacciones adversas probablemente relacionadas con el tratamiento y potencialmente importantes se informaron en ≥2% y <5% de los pacientes del grupo que recibió el tratamiento combinado con oxaliplatino inyectable y 5-fluorouracilo/leucovorina (enumerados en orden decreciente de frecuencia): Ansiedad, mialgia, erupción cutánea eritematosa, aumento de la sudoración, conjuntivitis, disminución de peso, sequedad bucal, hemorragia rectal, depresión, ataxia, ascitis, hemorroides, debilidad muscular, nerviosismo, taquicardia, frecuencia anormal de la micción, piel seca, prurito, hemoptisis, púrpura, hemorragia vaginal, melena, somnolencia, neumonía, proctitis, contracciones musculares involuntarias, obstrucción intestinal, gingivitis, tenesmo, sofocos, distensión abdominal, incontinencia urinaria.

LLD_Arg_USPIv1_23Oct2018_v1

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

ORIGINAL

Cambios hematológicos

Las siguientes tablas enumeran los cambios hematológicos informados en $\geq 5\%$ de los pacientes, basados en los valores de laboratorio y la clasificación del Instituto Nacional del Cáncer de EEUU, a excepción de aquellos eventos informados en pacientes con tratamiento adyuvante y anemia en los que no recibieron tratamiento previo para el cáncer colorrectal avanzado, respectivamente, los cuales se basan en el reporte de los eventos adversos y la clasificación del Instituto Nacional del Cáncer de EEUU únicamente.

Tabla 21 - Reacciones adversas hematológicas en pacientes con cáncer de colon que recibieron tratamiento adyuvante ($\geq 5\%$ de los pacientes)

Parámetro hematológico	Oxaliplatino Inyectable + 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

Tabla 22- Reacciones adversas hematológicas en pacientes con cáncer colorrectal avanzado sin tratamiento previo ($\geq 5\%$ de los pacientes)

Parámetro hematológico	Oxaliplatino Inyectable + 5-FU/LV (N=259)		Irinotecan + 5-FU/LV (N=256)		Oxaliplatino Inyectable + 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

Tabla 23 - Reacciones adversas hematológicas en pacientes previamente tratados ($\geq 5\%$ de los pacientes)

Parámetro hematológico	5-FU/LV (N=142)		Oxaliplatino Inyectable (N=153)		Oxaliplatino Inyectable + 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

LLD_Arg_USPIv1_23Oct2018_v1

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

ORIGINAL

Trombocitopenia	20	0	30	3	64	4
-----------------	----	---	----	---	----	---

Trombocitopenia y hemorragia

Se informó frecuentemente trombocitopenia con el uso de oxaliplatino inyectable en combinación con 5-fluorouracilo/leucovorina en infusión. La frecuencia de todos los eventos hemorrágicos en los pacientes tratados previamente y los que recibieron tratamiento adyuvante fue mayor en el grupo que recibió el tratamiento combinado con oxaliplatino inyectable, comparado con el grupo que recibió 5-fluorouracilo/leucovorina en infusión. Estos eventos incluyeron hemorragia gastrointestinal, hematuria y epistaxis. En el estudio adyuvante, dos pacientes fallecieron por hemorragias intracerebrales.

La incidencia de trombocitopenia de grado 3/4 fue del 2% en los pacientes que recibieron tratamiento adyuvante por cáncer de colon. En los pacientes tratados por cáncer colorrectal avanzado, la incidencia de trombocitopenia de grado 3/4 fue del 3-5%, y la incidencia de estos eventos fue mayor en el grupo que recibió el tratamiento combinado de oxaliplatino inyectable más 5-fluorouracilo/leucovorina en comparación con los grupos de irinotecan más 5-fluorouracilo/leucovorina o el grupo control de 5-fluorouracilo/leucovorina solo. Se informó hemorragia gastrointestinal de grado 3/4 en el 0,2% de los pacientes que recibieron tratamiento adyuvante con oxaliplatino inyectable más 5-fluorouracilo/leucovorina. En los pacientes que no recibieron tratamiento previo, la incidencia de epistaxis fue del 10% en el grupo de oxaliplatino inyectable más 5-fluorouracilo/leucovorina y 2% y 1%, respectivamente, en los grupos que recibieron irinotecan más 5-fluorouracilo/leucovorina o irinotecan más oxaliplatino inyectable.

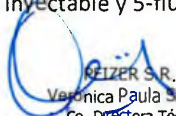
Neutropenia

Se observó frecuentemente neutropenia en el régimen combinado de oxaliplatino inyectable más 5-fluorouracilo/leucovorina, con eventos de grado 3 y 4 informados en el 29% y 12% de los pacientes que recibieron tratamiento adyuvante por cáncer de colon, respectivamente. En el estudio que incluyó el tratamiento adyuvante, 3 pacientes fallecieron por cuadros de sepsis/sepsis neutropénica. Los eventos de grado 3 y 4 se informaron en el 35% y 18% de los pacientes que no recibieron tratamiento previo por cáncer colorrectal avanzado, respectivamente. Los eventos de grado 3 y 4 se informaron en el 27% y 17% de los pacientes que recibieron tratamiento previo, respectivamente. En pacientes que recibieron tratamiento adyuvante, la incidencia de neutropenia febril (0,7%) o infección documentada con neutropenia concomitante de grado 3/4 (1,1%) fue del 1,8% en el grupo que recibió oxaliplatino inyectable y 5-fluorouracilo/leucovorina. La incidencia de neutropenia febril en pacientes que no recibieron tratamiento previo por cáncer colorrectal avanzado fue del 15% (3% de los ciclos) en el grupo de irinotecan más 5-fluorouracilo/leucovorina y del 4% (menos del 1% de los ciclos) en el grupo que recibió el tratamiento combinado de oxaliplatino inyectable y 5-fluorouracilo/leucovorina. Además, dentro de esta misma población, la infección con neutropenia de grado 3 ó 4 fue del 12% en la combinación de irinotecan más 5-fluorouracilo/leucovorina y del 8% en la combinación de oxaliplatino inyectable y 5-fluorouracilo/leucovorina. La incidencia de neutropenia febril en pacientes que recibieron tratamiento previo fue del 1% en el grupo de 5-fluorouracilo/leucovorina y del 6% (menos de 1% de los ciclos) en el grupo que recibió el tratamiento combinado de oxaliplatino inyectable y 5-fluorouracilo/leucovorina.

Gastrointestinal

Para aquellos pacientes que recibieron tratamiento adyuvante para cáncer de colon, la incidencia de náuseas y vómitos grado 3/4 fue mayor en los que recibieron el tratamiento combinado de oxaliplatino inyectable y 5-fluorouracilo/leucovorina que en aquellos que recibieron 5-fluorouracilo/leucovorina solamente. Para aquellos pacientes no tratados previamente por cáncer colorrectal avanzado, la incidencia de vómitos y diarrea grado 3/4 fue menor en los que recibieron el tratamiento combinado de oxaliplatino inyectable y 5-fluorouracilo/leucovorina

LLD_Arg_USPlv1_23Oct2018_v1


PFIZER S.R.L.
 Verónica Paula Simunic
 Co-Directora Técnica
 Apoderada Legal

ORIGINAL

Tabla 24 - Reacciones adversas hepáticas en pacientes con cáncer de colon en estadio II o III que recibieron tratamiento adyuvante (≥5% de los pacientes)

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

Tabla 25 – Alteraciones clínico-químicas hepáticas adversas en pacientes que no recibieron tratamiento previo para los casos de cáncer colorrectal avanzado (≥5% de los pacientes).

Química clínica	Oxaliplatino Inyectable + 5-FU/LV (N=259)		Irinotecan + 5-FU/LV (N=256)		Oxaliplatino Inyectable + irinotecan (N=258)	
	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)
ALT (SGPT-ALAT)	6	1	2	0	5	2
AST (SGOT-ASAT)	17	1	2	1	11	1
Fosfatasa alcalina	16	0	8	0	14	2
Bilirrubina total	6	1	3	1	3	2

Tabla 26 – Alteraciones clínico-químicas hepáticas adversas en pacientes que recibieron tratamiento previo (≥5% de los pacientes).

Química clínica	5-FU/LV (N=142)		Oxaliplatino Inyectable (N=153)		Oxaliplatino Inyectable + 5-FU/LV (N=150)	
	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)
ALT (SGPT-ALAT)	28	3	36	1	31	0
AST (SGOT-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 que recibieron tratamiento adyuvante fue del 6% (1,8% de grado 3/4) en el grupo que recibió 5-fluorouracilo/leucovorina en infusión y del 6% (1,2% de grado 3/4) en el grupo que recibió el tratamiento combinado de oxaliplatino inyectable más 5-fluorouracilo/leucovorina en infusión. La incidencia fue del 6% y 9% para los pacientes no tratados previamente



ORIGINAL

para cáncer colorrectal avanzado y aquellos previamente tratados en el grupo de combinación oxaliplatino inyectable + 5-fluorouracilo/leucovorina, respectivamente.

Experiencia posterior a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso posterior a la aprobación de oxaliplatino inyectable. Dado que estas reacciones son informadas de manera voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable la frecuencia o establecer una relación causal a la exposición al fármaco.

- Cuerpo en su totalidad: Angioedema, shock anafiláctico.
- Trastornos cardiovasculares: Prolongación del intervalo QT con resultado de arritmias ventriculares, incluida Torsade de Pointes mortal.
- Trastornos del sistema nervioso central y periférico: Pérdida de los reflejos tendinosos profundos, disartria, signo de Lhermitte, parálisis de los nervios craneales, fasciculaciones, convulsión, Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR, también conocido como PRES, por sus siglas en inglés).
- Trastornos del sistema hepático y gastrointestinal: Diarrea/vómitos severos que derivan en hipocalcemia, colitis (que incluye diarrea por *Clostridium difficile*), acidosis metabólica; íleo, obstrucción intestinal, pancreatitis, enfermedad veno-oclusiva de hígado también conocida como síndrome de obstrucción sinusoidal y fibrosis perisinusoidal, los que raramente pueden progresar.
- Trastornos de la audición y del sistema vestibular: Sordera.
- Infecciones: Shock séptico, incluidos resultados mortales.
- Reacciones/hipersensibilidad a la infusión: Laringoespasma.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Rabdomiólisis, incluidos resultados mortales.
- Trastornos de las plaquetas, hemorragias y coagulación: Trombocitopenia inmunoalérgica, prolongación del tiempo de protrombina y del RIN en pacientes en tratamiento anticoagulante.
- Trastornos de los hematíes: Síndrome urémico hemolítico, anemia hemolítica inmuno-alérgica.
- Trastornos renales: Necrosis tubular aguda, nefritis intersticial aguda e insuficiencia renal aguda.
- Trastornos del sistema respiratorio: Fibrosis pulmonar y otras enfermedades pulmonares intersticiales (a veces fatales).
- Trastornos visuales: Disminución de la agudeza visual, trastornos del campo visual, neuritis óptica y pérdida transitoria de la visión (reversible luego de la discontinuación del tratamiento).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se realizaron estudios específicos de interacción medicamentosa basados en el citocromo P-450. No se observó interacción farmacocinética entre 85 mg/m² de oxaliplatino inyectable y 5-fluorouracilo/leucovorina en pacientes tratados cada 2 semanas. Se observaron aumentos de las concentraciones plasmáticas del 5-fluorouracilo en aproximadamente un 20% con dosis de 130 mg/m² de oxaliplatino inyectable administrado cada 3 semanas. Dado que las especies que contienen platino se eliminan principalmente por vía renal, la depuración de estos productos puede disminuir por la administración concomitante de compuestos potencialmente nefrotóxicos, aunque esto no se ha estudiado específicamente (ver sección *Farmacología Clínica*).

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Basado en la interacción directa con el ADN, oxaliplatino inyectable puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No hay estudios adecuados ni bien controlados de oxaliplatino inyectable en mujeres embarazadas. Los estudios de toxicidad reproductiva en ratas demostraron efectos adversos en la fertilidad y en el LLD_Arg_USPIv1_23Oct2018_v1


PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal



ORIGINAL

desarrollo embrionario a dosis maternas por debajo de la dosis recomendada en humanos basadas en el área de superficie corporal. Si este fármaco se utiliza durante el embarazo o si la paciente quedara embarazada durante el tratamiento, deberá ser advertida sobre el riesgo potencial que implica para el feto. Las mujeres en edad fértil deberán ser advertidas sobre la importancia de evitar quedar embarazadas y usar un método anticonceptivo eficaz mientras se encuentren en tratamiento con oxaliplatino inyectable.

Se administró oxaliplatino a ratas preñadas en menos de la décima parte de la dosis humana recomendada, en base al área de la superficie corporal durante los días 1-5 de gestación (período de preimplantación), 6-10 u 11-16 de gestación (período de organogénesis). El oxaliplatino causó un incremento en la mortalidad (aumento de las resorpciones tempranas) cuando se lo administró en los días 6-10 y 11-16 afectando también el crecimiento fetal (disminución del peso fetal, osificación demorada) cuando se lo administró en los días 6-10. La administración de oxaliplatino en ratas machos y hembras previo al apareamiento resultó en una pérdida post-implante de un 97% en animales que recibieron aproximadamente una séptima parte de la dosis humana recomendada, en base al área de la superficie corporal.

Lactancia

No se sabe si oxaliplatino inyectable o sus derivados se excretan en la leche materna. Debido a que muchos medicamentos son excretados en la leche materna y al riesgo potencial de reacciones adversas serias que implica para el lactante, deberá decidirse si interrumpir la lactancia o discontinuar el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

Uso pediátrico

No se ha establecido la efectividad del oxaliplatino en niños. El oxaliplatino fue evaluado en dos estudios de Fase I y dos estudios de Fase II en 235 pacientes de edades que varían de los 7 meses a los 22 años con tumores sólidos (ver más abajo) sin que se observe actividad significativa.

En un estudio de Fase I y II, el oxaliplatino fue administrado a 43 pacientes con tumores sólidos malignos refractarios o recidivantes, principalmente neuroblastoma y osteosarcoma, vía infusión intravenosa durante 2 horas en los días 1, 8 y 15 cada 4 semanas (1 ciclo) por un máximo de 6 ciclos. En el estudio de Fase I, 28 pacientes pediátricos recibieron oxaliplatino en 6 dosis distintas que fueron de 40 mg/m² a 110 mg/m². La toxicidad limitante de la dosis (TLD) fue neuropatía sensitiva con la dosis de 110 mg/m². En la parte de Fase II del estudio, 15 pacientes recibieron oxaliplatino en dosis de 90 mg/m² por vía intravenosa. Las principales reacciones adversas observadas a esta dosis fueron parestesia (60%, grado 3/4: 7%), fiebre (40%, grado 3/4: 7%) y trombocitopenia (40%, grado 3/4: 27%). No se observó ninguna respuesta.

En un segundo estudio de Fase I, 26 pacientes pediátricos recibieron oxaliplatino por infusión intravenosa durante 2 horas en el día 1 cada 3 semanas (1 ciclo) en cinco niveles de dosis que fueron de los 100 mg/m² a los 160 mg/m² por un máximo de 6 ciclos. En una cohorte por separado, se administró oxaliplatino 85 mg/m² en el día 1 cada 2 semanas por un máximo de 9 dosis. Los pacientes tenían tumores sólidos metastásicos o no resecables principalmente neuroblastoma y ganglioneuroblastoma. No se observó ninguna respuesta. La TLD fue neuropatía sensitiva con la dosis de 160 mg/m². En base a estos estudios, el oxaliplatino se administró en los estudios posteriores de Fase II en dosis de 130 mg/m² por infusión intravenosa durante 2 horas al día 1 cada 3 semanas (1 ciclo). También se encontró tolerable la dosis de 85 mg/m² en el día 1 cada 2 semanas.

En un estudio Fase II, 43 pacientes pediátricos con tumores del SNC embrionales recurrentes o refractarios recibieron oxaliplatino en dosis de 130 mg/m² cada 3 semanas por un máximo de 12 meses en ausencia de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. En los pacientes que pesaron menos de 10 kg, la dosis empleada fue de 4,3 mg/kg. Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia 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 sensitiva (40%, grado 3/4: 5%). Se observó una respuesta parcial.

LLD_Arg_USPlv1_23Oct2018_v1



PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

En un segundo estudio de Fase II, 123 pacientes pediátricos con tumores sólidos recurrentes, incluyendo neuroblastoma, osteosarcoma, sarcoma de Ewing o PNET periférico, ependimoma, rhabdomyosarcoma, hepatoblastoma, astrocitoma de alto grado, glioma del tronco encefálico, astrocitoma de bajo grado, tumores de las células terminales malignos y otros tumores de interés, recibieron oxaliplatino en dosis de 130 mg/m² cada 3 semanas por un máximo de 12 meses o 17 ciclos. En los pacientes menores a 12 meses de edad, la dosis empleada de oxaliplatino fue de 4,3 mg/kg. Las reacciones adversas más frecuentes observadas fueron neuropatía sensitiva (52%, grado 3/4: 12%), trombocitopenia (37%, grado 3/4: 17%), anemia (37%, grado 3/4: 9%), vómitos (26%, grado 3/4: 4%), incremento de la ALT (24%, grado 3/4: 6%), incremento de la AST (24%, grado 3/4: 2%) y náuseas (23%, grado 3/4: 3%). Se observaron dos respuestas parciales.

Se evaluaron los parámetros farmacocinéticos del platino ultrafiltrable en 105 pacientes pediátricos durante el primer ciclo. La depuración promedio en pacientes pediátricos que se estimó por análisis farmacocinético de la población fue de 4,7 l/hora. La variabilidad interpaciente de la depuración del platino en los pacientes con cáncer pediátrico fue del 41%. Los parámetros farmacocinéticos promedio de platino en ultrafiltrado fueron: C_{max} de 0,75 ± 0,24 mcg/mL, AUC₀₋₄₈ de 7,52 ± 5,07 mcg•h/mL y AUC_{inf} de 8,83 ± 1,57 mcg•h/mL a 85 mg/m² de oxaliplatino y C_{max} de 1,10 ± 0,43 mcg/mL, AUC₀₋₄₈ de 9,74 ± 2,52 mcg•h/mL y AUC_{inf} de 17,3 ± 5,34 mcg•h/mL a 130 mg/m² de oxaliplatino.

Uso geriátrico

No se observó un efecto significativo de la edad sobre la depuración del platino ultrafiltrable.

En el estudio clínico aleatorizado donde se evaluó el tratamiento adyuvante del cáncer de colon, los 723 pacientes tratados con oxaliplatino inyectable y 5-fluorouracilo/leucovorina en infusión tenían <65 años y 400 pacientes tenían ≥65 años.

Un análisis descriptivo de subgrupo demostró que la mejoría en la sobrevida libre de enfermedad para el grupo que recibió tratamiento combinado de oxaliplatino inyectable y 5-fluorouracilo/leucovorina en comparación con el grupo que recibió 5-fluorouracilo/leucovorina solo en infusión se mantuvo más allá del sexo. El efecto del oxaliplatino inyectable en pacientes ≥ 65 años no fue concluyente. El análisis por raza no fue posible dado el insuficiente tamaño de los subgrupos. Se observó un aumento de la granulocitopenia de grado 3-4 en los pacientes ≥65 años de edad todos con terapia combinada con oxaliplatino inyectable en comparación con los pacientes menores de 65 años (45% frente al 39%).

En un estudio aleatorizado donde participaron pacientes sin tratamiento previo para el cáncer colorrectal avanzado, 160 pacientes tratados con oxaliplatino inyectable y 5-fluorouracilo/leucovorina tenían <65 años y 99 pacientes tenían ≥65 años de edad. Se observó la misma mejoría en la eficacia en tasa de respuesta, tiempo a la progresión del tumor y supervivencia global en el grupo de ≥65 años de edad en comparación con los demás pacientes que participaron del estudio. En un estudio aleatorizado donde participaron pacientes tratados previamente para el cáncer colorrectal avanzado, 95 pacientes tratados con oxaliplatino inyectable y 5-fluorouracilo/leucovorina tenían <65 años y 55 pacientes tenían ≥65 años. Las tasas de reacciones adversas globales, incluyendo eventos grado 3 y 4, fueron similares entre y dentro de los diferentes grupos etarios de todos los estudios. La incidencia de diarrea, deshidratación, hipocalemia, leucopenia, fatiga y síncope fue mayor para los pacientes ≥65 años. No se requirió ningún ajuste en la dosis inicial en los pacientes ≥65 años.

Pacientes con insuficiencia renal

La exposición (AUC) de platino no unido en ultrafiltrado de plasma tiende a aumentar en los pacientes con insuficiencia renal (ver sección *Farmacocinética*). Se debe tener cuidado y realizar un control cuidadoso cuando se administra oxaliplatino inyectable a pacientes con insuficiencia renal. La dosis inicial de oxaliplatino inyectable no necesita reducirse en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina = 50-80 mL/min) o moderada (depuración de creatinina = 30-49 mL/min). Sin embargo, se debe reducir la dosis inicial de Oxaliplatino Inyectable

LLD_Arg_USPlv1_23Oct2018_v1

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

ORIGINAL

en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 mL/min) (ver sección *Posología y Modo de Administración*).

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe un antídoto conocido para oxaliplatino inyectable. Además de trombocitopenia, las complicaciones anticipadas de una sobredosis de oxaliplatino inyectable incluyen reacción de hipersensibilidad, mielosupresión, náuseas, vómitos, diarrea y neurotoxicidad.

Se han informado varios casos de sobredosis con oxaliplatino inyectable. Las reacciones adversas observadas fueron trombocitopenia de grado 4 (<25.000/mm³) sin hemorragias, anemia, neuropatía sensitiva tal como parestesia, diestesia, laringoespasma y espasmos de músculos faciales, trastornos gastrointestinales como náuseas, vómitos, estomatitis, flatulencias, distensión abdominal de grado 4 y obstrucción intestinal de grado 4, deshidratación de grado 4, disnea, sibilancias, dolor torácico, insuficiencia respiratoria, bradicardia severa y muerte.

Ante la sospecha de sobredosis se debe controlar a los pacientes y se les debe administrar el correspondiente tratamiento de apoyo. La dosis máxima administrada de oxaliplatino en una infusión única fue de 825 mg.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría R. Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACIÓN

DACPLAT 50 mg. Envase con 1 frasco-ampolla.

DACPLAT 100 mg. Envase con 1 frasco-ampolla

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura inferior a los 25 °C. No congelar. Proteger de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Mantener en su envase original.

E.M.A.M.S.- Certificado N° 45.867

Bajo Licencia de:

Laboratoires DEBIOPHARM FRANCE

2, rue du Nouveau Bercy

94220 Charenton Le Pont, Francia.

Elaborado por:

Laboratorios THISEN

4-6, rue de la Papyrée,

1420 Braine- L'Alleud, Bélgica.

Importado por Pfizer S.R.L.

Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

LLD_Arg_USPIv1_23Oct2018_v1



PIZIER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal



ORIGINAL

Proyecto de Prospecto
DACPLAT, OXALIPLATINO Inyectable Liofilizado para perfusión

Página 38 de 38

Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000.

Fecha última revisión:
LPD: 23/10/2018

LLD_Arg_USPiv1_23Oct2018_v1


PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: 11250-17-7 PROSPECTO prod DACPLAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 38 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.09 07:56:19 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.09 07:56:03 -03:00