



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 15531

BUENOS AIRES, 07 ABR 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-020112-09-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I. y F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada XALIPLAT / OXALIPLATINO, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO 50mg – 100mg, aprobada por Certificado N° 47.371.

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.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 189 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

9



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN Nº

15531

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 253/08.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada XALIPLAT / OXALIPLATINO, aprobada por Certificado Nº 47.371 y Disposición Nº 5296/98, propiedad de la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I. y F., cuyos textos constan de fojas 35 a 38, 72 a 75 y 109 a 112, para los rótulos y de fojas 39 a 71, 76 a 108 y 113 a 145, para los prospectos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 5296/98 los rótulos autorizados por las fojas 35 a 38 y los prospectos autorizados por las fojas 39 a 71, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo de la presente.

9



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

1 5 5 3

ARTICULO 3°. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 47.371 en los términos de la Disposición ANMAT.N° 6077/97.

ARTICULO 4°. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-020112-09-7

DISPOSICION N°

js

1 5 5 3

Dr. DANIEL GOLLAN
SUBINTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° 5531 a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.371 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I. y F., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: XALIPLAT / OXALIPLATINO, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO 50mg – 100mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5296/98.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-011673-97-0.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos	Anexo de Disposición N° 5296/98.-	Rótulos de fs. 35 a 38, 72 a 75 y 109 a 112, corresponde desglosar de fs. 35 a 38. Prospectos de fs. 39 a 71, 76 a 108 y 113 a 145, corresponde desglosar de fs. 39 a 71.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

9



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma
LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I. y F., Titular del Certificado de Autorización N°
47.371 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de..... de 2010

07 ABR 2010

Expediente N° 1-0047-0000-020112-09-7

DISPOSICIÓN N°

js

1 5 5 3'

D. DANIEL COLLAN
SUBINTERVENTOR



Laboratorios
RICHMOND

XALIPLAT

35

1553

PROYECTO DE RÓTULO

XALIPLAT
OXALIPLATINO 50 mg
Injectable liofilizado

Industria Argentina
Vencimiento

Venta bajo receta archivada.
Lote

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco ampolla de 50 mg contiene

Oxaliplatino	50 mg
Manitol	200 mg

POSOLOGIA

Ver prospecto interno

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°, protegido de la luz, en su envase original.

El reconstituido puede ser conservado 24 a 48 horas en el frasco original a temperatura entre 2°C a 8°C.

PRESENTACIÓN

1 frasco ampolla

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica".

LABORATORIOS RICHMOND
Fam. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
ApoDERADA



Laboratorios
RICHMOND

XALIPLAT

30

7553

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N° 47371

LABORATORIO RICHMOND S.A.C.I.F., Elcano 4938, Capital Federal
DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.

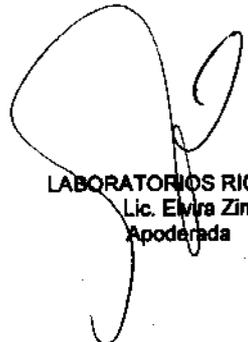
Elaborado en:

LABORATORIOS IMA S.A.I.C.
LABORATORIOS QUALITY PHARMA S.A.
LABORATORIOS KEMEX S.A.

Fecha de última revisión:/...../.....

2


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

XALIPLAT

37

PROYECTO DE RÓTULO

XALIPLAT
OXALIPLATINO 100 mg
inyectable liofilizado

Industria Argentina
Vencimiento

Venta bajo receta archivada
Lote

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco ampolla de 50 mg contiene

Oxaliplatino	100 mg
Manitol	400 mg

POSOLOGIA

Ver prospecto interno

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°, protegido de la luz, en su envase original.

El reconstituido puede ser conservado 24 a 48 horas en el frasco original a temperatura entre 2°C a 8°C.

PRESENTACIÓN

1 frasco ampolla

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica".

3

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



**Laboratorios
RICHMOND**

XALIPLAT

38

155

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO Nº 47371

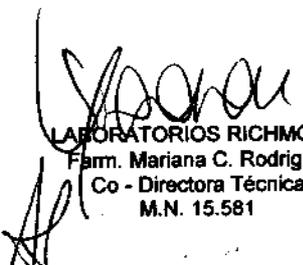
**LABORATORIO RICHMOND S.A.C.I.F., Elcano 4938, Capital Federal
DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

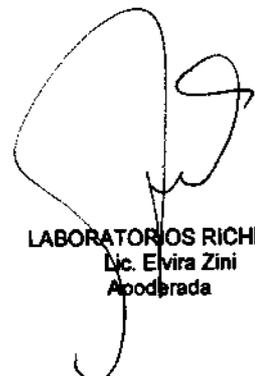
Elaborado en:

**LABORATORIOS IMA S.A.I.C.
LABORATORIOS QUALITY PHARMA S.A.
LABORATORIOS KEMEX S.A.**

Fecha de última revisión:/...../.....

4


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Aboderada



Laboratorios
RICHMOND

XALIPLAT

1553



PROYECTO DE PROSPECTO

XALIPLAT OXALIPLATINO 50 mg - 100 mg Inyectable liofilizado

Industria Argentina
Vencimiento

Venta bajo receta archivada
Lote

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco ampolla de 50 mg contiene

Oxaliplatino	50 mg
Manitol	200 mg

Cada frasco ampolla de 100 mg contiene:

Oxaliplatino	100 mg
Manitol	400 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico. Compuestos derivados del platino.
Código ATC L01XA03

INDICACIONES

Oxaliplatino, usado en combinación con 5-fluoruracilo/leucovorina en infusión, está indicado para:

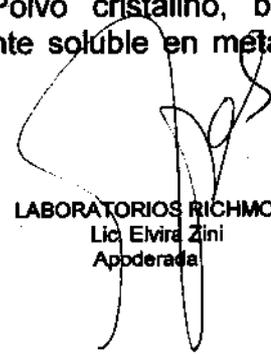
- Tratamiento adyuvante de cáncer de colon estadio III en pacientes que han tenido resección completa del tumor primario.
- Tratamiento de cáncer colorectal avanzado.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

Oxaliplatino es un medicamento antineoplásico. Polvo cristalino, blanco, ligeramente soluble en agua 6 mg/ml, muy ligeramente soluble en metanol y

5


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

XALIPLAT

40

1553

prácticamente insoluble en etanol y acetona.

Su peso molecular es 397,3 y la fórmula es $C_8H_{14}N_2O_4Pt$.

Es un complejo organoplatino en el cual el átomo de platino se compleja con 1,2 - diaminociclohexano y con un ligando oxalato como un grupo lábil.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Oxaliplatino sufre conversión no enzimática a derivados activos en soluciones fisiológicas vía desplazamiento del ligando oxalato lábil. Se forman varias especies reactivas transitorias, que incluyen monoacuo y diacuo 1,2-diaminociclohexano platino, los que se unen covalentemente con macromoléculas. Se forman cruzamientos Pt-ADN tanto inter como intrafilamentos. Los entrecruzamientos se forman entre las posiciones N7 de las dos guaninas adyacentes, guanina-adenina adyacente y guaninas separadas por un nucleótido intermedio. Estos entrecruzamientos inhiben la replicación de ADN y la transcripción. La citotoxicidad es ciclo celular no específica.

En estudios *in vivo* se demostró la actividad de oxaliplatino en el carcinoma de colon. En combinación con 5-fluoruracilo (5-FU), oxaliplatino exhibe actividad antiproliferativa *in vitro* e *in vivo* mayor que el compuesto solo en varios modelos de tumores.

FARMACOCINETICA

Los derivados oxaliplatinos reactivos están presentes como una fracción de platino libre en el ultrafiltrado plasmático. El descenso de los niveles de platino ultrafiltrable luego de la administración de oxaliplatino es trifásico, caracterizado por dos fases de distribución relativamente corta ($t_{1/2\alpha}$: 0,43 horas y $t_{1/2\beta}$: 16,8 horas) y una larga fase de eliminación terminal ($t_{1/2\gamma}$: 391 horas). Los parámetros farmacocinéticos obtenidos luego de una infusión simple IV de 2 horas de oxaliplatino a una dosis de 85 mg/m² expresada como platino ultrafiltrable fueron $C_{máx}$: 0,0814 µg/ml y volumen de distribución: 440 litros. La variabilidad interpaciente e intrapaciente en la exposición al platino ultrafiltrable ($AUC_{0-48 h}$) evaluado a lo largo de 3 ciclos fue moderada a baja (23% y 6%, respectivamente). No se ha establecido relación farmacodinámica entre los niveles ultrafiltrables de platino y la seguridad clínica y efectividad.

Distribución: Al final de una infusión de 2 horas de oxaliplatino, aproximadamente el 15% del platino administrado está presente en la

6

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co. Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Evira Zini
ApoDERADA



Laboratorios
RICHMOND

XALIPLAT



5 5 31

circulación sistémica. El 85% restante es rápidamente distribuido en los tejidos o eliminados en la orina. En los pacientes, la unión a proteínas plasmáticas del platino es irreversible y es mayor a 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 luego de dosis de 85 mg/m² cada 2 semanas.

Metabolismo: Oxaliplatino sufre biotransformación no enzimática rápida y extensa. No hay evidencia de metabolismo mediado por citocromo P450 *in vivo*.

Se han observado en plasma hasta 17 derivados que contienen platino en el ultrafiltrado plasmático de los pacientes, incluyendo especies citotóxicas (monocloro 1,2.-diaminociclohexano platino, dicloro 1,2.-diaminociclohexano platino y monoacuo y diacuo 1,2.-diaminociclohexano platino) y un número de especies no citotóxica, conjugadas.

Eliminación: La vía principal de eliminación de platino es la excreción renal. A los 5 días después de una infusión simple de 2 horas de oxaliplatino, la eliminación urinaria suma aproximadamente un 54% del platino eliminado, con excreción fecal de aproximadamente un 2%. 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 (GFR: 7,5 l/h). No hubo efecto significativo del sexo sobre el clearance del platino ultrafiltrable. El clearance renal del platino ultrafiltrable está correlacionado significativamente con GFR.

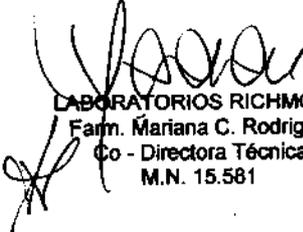
Farmacocinética en poblaciones especiales

Pediátricos

Ver Precauciones

Insuficiencia renal

El AUC_{0-48 h} de platino en el ultrafiltrado de plasma aumenta a medida que la función renal disminuye. El AUC_{0-48 h} de platino en pacientes con insuficiencia leve (Cl_{cr} 50-80 ml/min), moderada (Cl_{cr} 30 a <50 ml/min), y severa (Cl_{cr} < 30 ml/min) aumenta en cerca del 60, 140 y 190 % respectivamente comparados con los pacientes con función renal normal (Cl_{cr} > 80 ml/min).


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

7



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
ApoDERADA



Laboratorios
RICHMOND

XALIPLAT

42

5 5 5

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Oxaliplatino debe ser administrado bajo la supervisión de un médico calificado y experimentado en el uso de agentes quimioterapéuticos para el cáncer. Sólo es posible el manejo apropiado de la terapia cuando hay un adecuado diagnóstico y las facilidades para el tratamiento están disponibles.

Administrar oxaliplatino en combinación con 5-FU/leucovorina cada 2 semanas. Para enfermedad avanzada, se recomienda tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Para el uso adyuvante, el tratamiento se recomienda por un total de 6 meses (12 ciclos).

Día 1: Oxaliplatino 85 mg/m² en infusión en 250-500 ml de solución de dextrosa al 5% e infusión de leucovorina IV 200 mg/m² en solución de dextrosa al 5% ambas administradas a lo largo de 120 minutos al mismo tiempo y en bolsas separadas usando una línea Y, seguido por 5-FU 400 mg/m² administrado en bolo IV a lo largo de 2-4 minutos, seguido de infusión IV de 5-FU 600 mg/m² en 500 ml de solución de dextrosa al 5% (recomendada) como una infusión continua de 22 horas.

Día 2: Leucovorina 200 mg/m² en infusión IV a lo largo de 120 minutos, seguido de 400 mg/m² en bolo IV de 5-FU administrado durante 2-4 minutos, seguido por 600 mg/m² infusión IV de 5-FU en 500 ml de solución de dextrosa al 5% (recomendada) como una infusión continua de 22 horas.

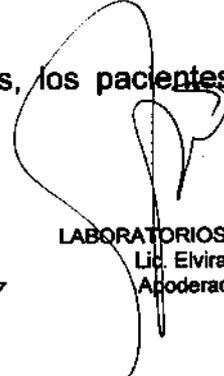
Día 1	↓ Bolsos de 5-FU 400 mg/m ² a lo largo de 2-4 minutos	Día 2	↓ Bolo de 5-FU 400 mg/m ² a lo largo de 2-4 minutos
Leucovorina 200 mg/m ²	Infusión de 600 mg/m ² de 5-FU	Leucovorina 200 mg/m ²	Infusión de 600 mg/m ² de 5-FU
Oxaliplatino 85mg/m ²			
0 h	2 h ← 22 horas →	0 h	2 h ← 22 horas →
← 2 horas →		← 2 horas →	

La administración de oxaliplatino no requiere prehidratación. Se recomienda premedicación con antieméticos, incluyendo bloqueantes de 5-HT₃ con o sin dexametasona.

Recomendaciones para modificación de dosis

Previamente a los ciclos de terapia subsiguientes, los pacientes deben ser


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

XALIPLAT

43

1 5 5 3

evaluados por sus toxicidades clínicas y con tests de laboratorio recomendados. La prolongación del tiempo de infusión de oxaliplatino de 2 horas a 6 horas puede mitigar las toxicidades agudas. Los tiempos de infusión para 5-FU y leucovorina no necesitan ser modificados.

Terapia adyuvante en pacientes con cáncer de colon estadio III

La neuropatía y otras toxicidades fueron graduadas usando la escala del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, según los criterios de toxicidad común versión 1.

Para pacientes que experimentan eventos neurosensoriales de grado 2 persistentes que no se resuelven, debe considerarse una reducción de dosis de oxaliplatino de 75 mg/m². Para pacientes con eventos neurosensoriales de grado 3, debe considerarse la discontinuación de la terapia. No necesita alterarse el régimen de 5-FU/leucovorina.

Se recomienda una reducción de dosis de oxaliplatino a 75 mg/m² y el 5-FU infusional por bolo a 300 mg/m² y 500 mg/m² durante 22 horas de infusión para pacientes luego de la recuperación de los eventos gastrointestinales grado 3/4 (a pesar del tratamiento profiláctico) o neutropenia grado 4 o trombocitopenia 3/4. La dosis siguiente debe ser demorada hasta que los neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9 / l$ y las plaquetas $\geq 75 \times 10^9 / l$.

Modificaciones de dosis en terapia en pacientes con cáncer colorrectal avanzado previamente no tratados y previamente tratados.

La neuropatía fue clasificada usando una escala de neurotoxicidad estudio-específica. Otras toxicidades fueron clasificadas por los criterios de toxicidad común del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos.

Para pacientes que experimentaron eventos neurosensoriales grado 2 persistente que no se resuelven, debe considerarse una reducción de dosis de oxaliplatino a 65 mg/m². Para pacientes con eventos neurosensoriales grado 3 persistentes, se debe considerar la discontinuación de la terapia. El régimen de 5 FU/leucovorina no necesita ser alterado.

Una reducción de dosis de oxaliplatino a 65 mg/m² y 5 -FU en un 20% (bolo de 300mg/m² e infusión de 22 horas de 500 mg/m²) se recomienda para pacientes después de la recuperación de los eventos gastrointestinal grado 3/4 (a pesar

9

LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
ApoDERADA



Laboratorios
RICHMOND

XALIPLAT

5 5 3/

44

del tratamiento profiláctico) o neutropenia grado 4 o trombocitopenia grado 3/4. La dosis siguiente debe ser demorada hasta que los neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y las plaquetas sean $\geq 75 \times 10^9/l$

Preparación de la solución de infusión.

Liofilizado para solución para infusión

La reconstitución o dilución final nunca debe ser realizada con una solución de cloruro de sodio u otras soluciones que contengan cloruros.

El polvo liofilizado se reconstituye por el agregado de 10 ml de agua para inyección o solución de dextrosa al 5% para el frasco ampolla de 50 mg o 20 ml para el frasco ampolla de 100 mg de oxaliplatino. No administrar la solución reconstituida sin hacer la dilución posterior. La solución reconstituida debe ser diluida posteriormente en una solución de infusión de 250-500 ml de solución de dextrosa al 5%.

Luego de la reconstitución en el vial original, la solución puede ser conservada hasta 48 horas bajo refrigeración (2-8°). Después de la dilución final con 250-500 ml de solución de dextrosa al 5%, la preparación para perfusión puede conservarse 24 horas a temperatura ambiente.

Oxaliplatino no es sensible a la luz.

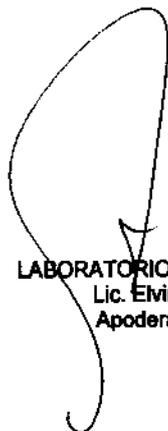
Oxaliplatino es incompatible en solución con medicaciones o medios alcalinos (como las soluciones básicas de 5-FU) y no deben ser mezcladas o administradas simultáneamente a través de la misma vía de infusión. La vía de infusión debe ser limpiada con solución de dextrosa al 5% previamente a la administración de cualquier medicación concomitante.

Las drogas parenterales deben ser inspeccionadas visualmente para detectar materia particulada y decoloración previamente a la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

Las agujas o sets de administración intravenosa que contengan partes de aluminio que pueden entrar en contacto con oxaliplatino no deben utilizarse para la preparación o mezcla de la droga. Se ha reportado que el aluminio causa degradación de los compuestos de platino.

10


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

XALIPLAT

11 5 5 7

45

CONTRAINDICACIONES

Oxaliplatino no debe administrarse a pacientes con historia o alergia conocida a oxaliplatino u otros compuestos de platino.

ADVERTENCIAS

Se han reportado reacciones anafilácticas que pueden ocurrir a los pocos minutos de la administración con oxaliplatino. Se pueden emplear epinefrina, corticosteroides y antihistamínicos para aliviar los síntomas.

Reacciones alérgicas

Con la administración de oxaliplatino se ha observado hipersensibilidad grado 3/ 4, que incluye 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 minutos de la administración y en cualquier ciclo, y fueron similares en naturaleza y severidad a aquellas reportadas con otros compuestos que contienen platino, como por ejemplo rash, urticaria, prurito y raramente broncoespasmo e hipotensión. Los síntomas asociados con reacciones de hipersensibilidad reportados en los pacientes previamente no tratados fueron urticaria, prurito, enrojecimiento facial, diarrea asociada con la infusión, acortamiento de la respiración, broncoespasmo, diaforesis, dolores de pecho, hipotensión, desorientación y síncope. Estas reacciones son normalmente manejadas con terapia con epinefrina, corticosteroides, antihistamínicos y puede requerir discontinuación de la terapia. Se han reportado muertes relacionadas con los compuestos de platino debida a anafilaxis.

Neuropatía

Oxaliplatino está asociada con dos tipos de neuropatía:

Una neuropatía sensorial aguda, reversible, primariamente periférica y que es de inicio temprano, que ocurre en las pocas horas o uno o días de dosificación, que resuelve dentro de los 14 días, y que frecuentemente se repite con dosis posteriores. Los síntomas pueden precipitarse o exacerbarse por la exposición a la baja temperatura o a objetos fríos y se presentan normalmente como parestesia transitoria, disestesia e hipoestesia en las manos, pies, área perioral o garganta. También se han observado espasmos de mandíbula, sensación anormal en la lengua, disartria, dolor de ojos, y una sensación de



Laboratorios
RICHMOND

presión en el pecho. En aproximadamente el 56% de los paciente en estudio que recibieron oxaliplatino con 5-FU/leucovorina, se observó la neuropatía sensorial aguda, reversible. En aproximadamente el 30% de los pacientes la neurotoxicidad aguda fue observada en algún ciclo individual. En los pacientes adyuvantes los ciclos medio de inicio de la neuropatía sensorial periférica de grado 3 fueron 9; en los pacientes previamente tratados, el número medio de ciclos administrados en el grupo oxaliplatino con 5-FU/leucovorina fue de 6.

En el 1-2 % de los pacientes previamente no tratados y previamente tratados por cáncer colorectal se observó un síndrome agudo de disestesia faringolaríngea que se caracteriza por sensaciones subjetivas de disfagia o disnea, sin ningún laringoespasma o broncoespasma (sin estridor o sibilancias). Se debe evitar el hielo (profilaxis de la mucositis) durante la infusión de oxaliplatino debido a que la baja temperatura puede exacerbar los síntomas neurológicos agudos.

Una neuropatía sensorial, principalmente periférica, persistente (> 14 días) que se caracteriza normalmente por parestesias, disestесias, hipoestесias, pero que puede incluir también déficit de propiocepción que interfiere con las actividades diarias (por ej, escribir, abotonar, deglutir y dificultar para caminar debida a la propiocepción disminuida). Estas formas de neuropatía ocurrieron en el 48% de los pacientes en estudio que recibieron oxaliplatino con 5-FU/leucovorina. La neuropatía persistente puede aparecer sin ningún evento de neuropatía aguda previa. La mayoría de los pacientes (80 %) que desarrollaron neuropatía persistente de grado 3, progresaron desde eventos de grado 1 ó 2 previos. Estos síntomas pueden mejorar en algunos pacientes con la discontinuación de oxaliplatino.

En el ensayo de cáncer de colon, adyuvante, la neuropatía fue clasificada usando un módulo preenumerado derivado de la sección neurosensorial del Instituto Nacional del Cáncer, criterios de toxicidad común, versión 1, de la manera siguiente

Tabla 1 - Grados de criterio de toxicidad común del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos para neuropatía en pacientes adyuvantes

Grado	Definición
Grado 0	Sin cambios o ninguno
Grado 1	Parestesias leves, pérdida de los reflejos de los tendones profundos
Grado 2	Pérdida sensorial objetiva leve o moderada, parestesias moderadas
Grado 3	No aplicable



Laboratorios
RICHMOND

XALIPLAT

5 5 3 47

La neuropatía sensorial periférica fue reportada en pacientes adyuvantes tratados con combinación de oxaliplatino con una frecuencia de 92% (todos los grados) y 13% (grado 3). En el seguimiento de 28 días después del ciclo de tratamiento, el 60% de los pacientes tenían algún grado (Grado 1= 40%, grado 2= 16%, grado 3= 5%) de neuropatía sensorial periférica que disminuyó al 39% en 6 meses de seguimiento (grado 1= 31%; grado 2= 7%, grado 3= 1%) y en 21 % en 18 meses de seguimiento (grado 1=17; grado 2= 3%, grado 3=1%).

En los estudios de cáncer colorectal avanzado, la neuropatía fue clasificada usando una escala de neurotoxicidad estudio-especifica, la que fue diferente de la escala de criterios de toxicidad común del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, versión 2.0

Tabla 2- Escala de grados para parestesias/disestesias en pacientes con cáncer colorrectal

Grado	Definición
Grado 1	Resuelto y no interfirió con el funcionamiento
Grado 2	Interfirió con la función pero no con las actividades diarias
Grado 3	Dolor o falla funcional que interfirió con las actividades diarias
Grado 4	Falla persistente que es discapacitante o amenazante de la vida

En general, la neuropatía fue reportada en pacientes previamente no tratados por cáncer colorectal avanzado en un 82% (todos los grados) y en un 19% (grado 3/ 4) y en los pacientes previamente tratados en un 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 clínicos para pacientes que no habían sido tratados previamente por cáncer colorectal.

Toxicidad pulmonar

Oxaliplatino ha sido asociada con fibrosis pulmonar (<1% de los pacientes en estudio) que puede ser fatal. La incidencia combinada de tos y disnea fue del 7,4% (cualquier grado) y < 1% (grado 3) sin eventos de grado 4 en el grupo oxaliplatino más 5-FU/leucovorina por infusión, comparado con el 4,5% (cualquier grado) sin eventos de grado 3 y 0,1% de eventos de grado 4 en el grupo de solamente 5-FU/leucovorina en pacientes con cáncer de colon adyuvante. En este estudio, un paciente murió de neumonía eosinofílica en el grupo de combinación con oxaliplatino. La incidencia combinada de tos, disnea e hipoxia fue del 43% (cualquier grado) y del 7% (grado 3 y 4) en el grupo de

LABORATORIOS RICHMOND
Eann. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

XALIPLAT

1554



oxaliplatino+5-FU/leucovorina comprado con el 32% (cualquier grado) y 5% (grados 3 y 4) en el grupo de irinotecan+5-FU/leucovorina de duración desconocida para pacientes con cáncer colorectal previamente no tratado. En caso de síntomas respiratorios como una tos no productiva, disnea, crujidos o infiltrados pulmonares radiológicos, oxaliplatino debe ser discontinuado hasta que la investigación posterior excluya enfermedad de pulmón intersticial o fibrosis pulmonar.

Hepatotoxicidad

La hepatotoxicidad, como fue evidenciada en el estudio adyuvante por aumento en las transaminasas (57% vs 34% y fosfatasa alcalina (42% vs 20%) se observó más comúnmente en el grupo de combinación con oxaliplatino que en el grupo control. La incidencia de aumento de bilirrubina fue similar en ambos grupos. Los cambios observados en las biopsias de hígado incluyen: peliosis, hiperplasia regenerativa nodular o alteraciones sinusoidales, fibrosis perisinusoidal y lesiones venooclusivas. Los desórdenes hepático-vasculares deben ser considerados, y si fuera apropiado, deben ser investigados en caso de resultados de tests de la función hepática anormales o hipotensión portal, los que no pueden ser explicados por la metástasis de hígado.

PRECAUCIONES

Interacciones medicamentosas

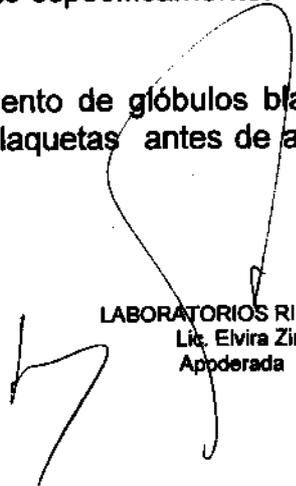
No se observó interacción farmacocinética entre 85 mg/m² de oxaliplatino y 5-FU infusional en pacientes tratados cada 2 semanas, pero se observaron aumentos de las concentraciones plasmáticas de 5-FU en aproximadamente un 20% con dosis de 130 mg/m² de oxaliplatino administrado cada 3 semanas. *In vitro*, el platino no fue desplazado de las proteínas plasmáticas por las siguientes medicaciones: eritromicina, salicilato, valproato de sodio, granisetron y paclitaxel. *In vitro* oxaliplatino no es metabolizado por, ni inhibe a, las isoenzimas del citocromo P450. Por lo tanto no hay interacciones droga-droga mediada por el Citocromo P450. Dado que las especies que contienen platino se eliminan principalmente por los riñones, el clearance de estos productos puede disminuir por la coadministración de compuestos potencialmente nefrotóxicos, aunque no esto no ha sido estudiado específicamente.

Tests de laboratorio

Se recomienda el monitoreo estándar del recuento de glóbulos blancos con análisis diferencial, hemoglobina, recuento de plaquetas antes de administrar

14


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Cof. Directora Técnica
M.N. 15.581


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
ApoDERADA



Laboratorios
RICHMOND

XALIPLAT



1 5 5 31

oxaliplatino en cada ciclo.

Se han reportado durante un estudio, y, en el seguimiento postmarketing, aumento del tiempo de protrombina y el INR ocasionalmente asociado con hemorragia en pacientes que recibieron oxaliplatino+5-FU/leucovorina mientras se están usando anticoagulantes. Los pacientes que reciben oxaliplatino+5-FU/leucovorina y requieren anticoagulantes orales pueden precisar monitoreo más estrecho.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

No se han hecho estudios en animales a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico potencial de oxaliplatino. Oxaliplatino no fue mutagénico en bacterias (Test de Ames) pero fue mutagénico en células de mamífero *in vitro* (ensayo del linfoma de ratón). Oxaliplatino fue clastogénico tanto *in vitro* (aberración cromosómica en linfocitos humanos) e *in vivo* (ensayo del micronúcleo de la medula ósea del ratón).

En un estudio de fertilidad, las ratas machos recibieron oxaliplatino a dosis de 0, 0,5, 1 ó 2 mg/kg/día, durante 5 días cada 21 días por un total de 3 ciclos previamente a la apareación con hembras que recibieron 2 ciclos de oxaliplatino en el mismo esquema. Una dosis de 2 mg/kg/ día (menos de 1/7 de la dosis humana recomendada basada en el área superficial corporal) no afectó la tasa de nacimiento pero causó desarrollo de mortalidad (aumento de reabsorciones tempranas, disminución de los fetos vivos, disminución de los nacimientos vivos) y retraso en el crecimiento (peso fetal disminuido).

El daño testicular caracterizado por degeneración, hipoplasia y atrofia fueron observados en perros a los que se les administró oxaliplatino a 0,75 mg/kg/día durante 5 días cada 28 días durante 3 ciclos. No se identificó un nivel que no tuviera efecto. Esta dosis diaria es aproximadamente 1/6 de la dosis recomendada humana sobre la base del área corporal superficial.

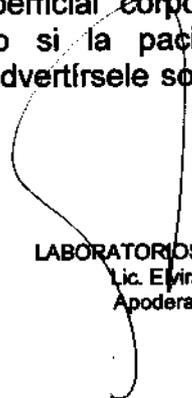
Embarazo

Categoría D.

Basado en la interacción directa con ADN, oxaliplatino puede causar daño fetal cuando se administrada a una mujer embarazadas. No hay estudios adecuados y bien controlados de oxaliplatino en mujeres embarazadas. Los estudios de toxicidad reproductiva en ratas demostraron efectos adversos en la fertilidad y en el desarrollo embriofetal a dosis maternas que eran menores que las dosis humanas recomendadas basadas en el área superficial corporal. Si este medicamento es usado durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante la terapia con la droga, debe advertírsele sobre el riesgo

15


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

XALIPLAT

1553



potencial al feto. Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas de evitar quedar embarazadas y del uso de contracepción efectiva mientras se recibe tratamiento con oxaliplatino.

En ratas preñadas a las que se les administró oxaliplatino en menos del 1/10 de la dosis recomendada humana basada en el área superficial corporal durante los días de gestación 1-5 (preimplantación), 6-10, o 11-16 (durante la organogénesis), oxaliplatino causó mortalidad durante el desarrollo (aumento de las resorciones tempranas) cuando se administró en los días 6-10 y 11-16 y crecimiento fetal adversamente afectado (peso fetal disminuido, osificación retrasada) cuando es administrada en los días 6-10. La administración de oxaliplatino a ratas machos y hembras previamente al apareamiento resultó en una pérdida de la postimplantación del 97% en animales que recibieron aproximadamente 1/7 de la dosis recomendada humana basada en el área superficial corporal.

Lactancia

Se desconoce si oxaliplatino o sus derivados se excretan en leche humana. Debido a que muchas drogas son excretadas en la leche humana y a que existe potencial de reacciones adversas serias en los lactantes con oxaliplatino, se debe decidir si continuar con el amamantamiento o retrasar el uso del medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

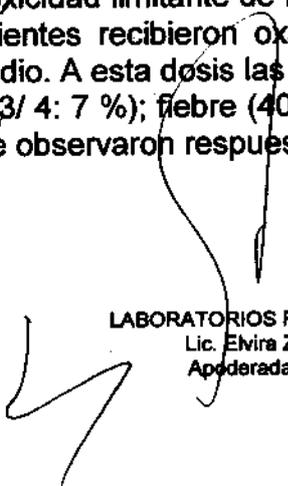
Empleo en pediatría

La efectividad de oxaliplatino en niños no ha sido establecida. Oxaliplatino ha sido evaluado en 2 ensayos fase I y 2 ensayos fase II en 159 pacientes de un rango de edad de 7 meses a 22 años con tumores sólidos y no se observó actividad significativa.

En un estudio fase I/II, oxaliplatino fue administrado como una infusión IV de 2 horas en los días 1, 8 y 15 cada 4 semanas (1 ciclo) por un máximo de 6 ciclos, a 43 pacientes que tumores sólidos malignos refractarios o con relapso, principalmente neuroblastoma y osteosarcoma. 28 pacientes pediátricos en la fase I del estudio recibieron oxaliplatino a 6 niveles de dosis comenzando por 40 mg/m² con escalado hasta 110 mg/m². La toxicidad limitante de la dosis fue la neuropatía sensorial a 100 mg/m². 15 pacientes recibieron oxaliplatino a dosis de 90 mg/m² IV en la parte fase II del estudio. A esta dosis las reacciones adversas principales fueron parestesia (60% G 3/ 4: 7 %); fiebre (40 %; G 3/ 4: 7%) y trombocitopenia (40 % G 3/ 4: 27%). No se observaron respuestas.

16


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

XALIPLAT

1553

51

En un segundo estudio de fase I, oxaliplatino fue administrado a 26 pacientes pediátricos como una infusión IV de 2 horas en el día 1 cada 3 semanas (1 ciclo) a 5 niveles de dosis comenzando a 100 mg/m² con escalado hasta 160 mg/m², por un máximo de 6 ciclos. En una cohorte separada, oxaliplatino 85 mg/m² fue administrado en el día 1 cada 2 semanas, por un máximo de 9 dosis. Los pacientes tenían tumores sólidos metastáticos o no resectables principalmente neuroblastoma y ganglioneuroblastoma. No se observaron respuestas. La toxicidad limitante de la dosis fue la neuropatía sensorial a una dosis de 160 mg/m². Basado en estos estudios, oxaliplatino 130 mg/m² fue usado en los estudios de fase II subsiguientes como una infusión IV de 2 horas en el día 1 cada 3 semanas (un ciclo). Una dosis de 85 mg/m² en el día 1 cada 2 semanas también se hallaron tolerables.

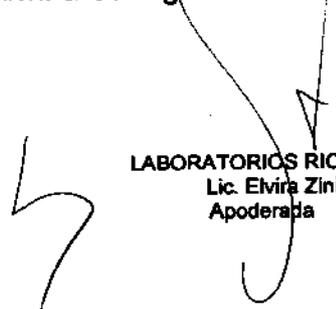
En un estudio de fase II, 43 pacientes pediátricos con tumores del SNC embrional refractario o recurrentes recibieron 130 mg/m² de oxaliplatino cada 3 semanas por un máximo de 12 meses en ausencia de enfermedad progresiva o toxicidad inaceptable. En pacientes < 10 kg la dosis de oxaliplatino usada fue de 4,3 mg/kg. Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas fueron leucopenia (67% G 3/ 4: 12%), anemia (65%; G 3/ 4: 5%), trombocitopenia (65 % G 3/ 4 26%), vómitos (65% G 3/ 4:7%), neutropenia (58%: G 3/ 4: 16%) y neuropatía sensorial (40 %; G 3/ 4: 5%). Fue observada respuesta parcial.

En un segundo estudio de fase II, 47 pacientes pediátricos con tumores sólidos recurrentes, incluyendo el sarcoma de Swing o tumor neuroectodérmico primitivo periférico, osteosarcoma, rdbomiosarcoma y neuroblastoma, recibieron oxaliplatino 130 mg/m² cada 3 semanas por un máximo de 12 meses o 17 ciclos. En pacientes ≤ 12 meses de edad la dosis de oxaliplatino usada fue de 4,3 mg/kg. Las reacciones adversas más frecuentemente reportados fueron neuropatía sensorial (53%; G 3/ 4: 15%), trombocitopenia (40%; G 3 / 4: 26%), anemia (40 %; G 3 / 4:15%), vómitos (32% G 3 / 4 : 0%), náuseas (30% G 3 / 4 2%) y aumento de AST (26%; G 3 / 4: 4%) no se observaron respuestas.

Los parámetros farmacocinéticos del platino ultrafiltrable fueron valuados en 105 pacientes pediátrico durante el primer ciclo. El clearance promedio en pacientes pediátricos estimados por análisis farmacocinético de la población fue de 4,7 l/h. La variabilidad interpaciente del clearance de platino en los pacientes con cáncer pediátrico fue de 41%. Los parámetros farmacocinéticos de platino medios en el ultrafiltrado fueron C_{máx}: 0,75±0,24 µg/ml; AUC₀₋₄₈ de 7,52±5,07 µg · h/ml, AUC_{inf} de 8,83±1,57 µg · h/ml a 85 mg/m² de oxaliplatino y

17


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

XALIPLAT

52

1553

$C_{m\acute{a}x}$ de $1,10 \pm 0,43 \mu\text{g/ml}$, AUC_{0-48} de $9,74 \pm 2,52 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ y AUC_{inf} de $17,3 \pm 5,34 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ a la dosis de 130 mg/m^2 de oxaliplatino.

Empleo en geriatría

No se ha observado efecto debido a la edad en el clearance de platino ultrafiltrable.

En un ensayo clínico randomizado de cáncer de colon tratado con terapia adyuvante, de los pacientes que recibieron oxaliplatino y 5-FU/leucovorina por infusión, 723 tenían < 65 años y 400 pacientes eran mayores a 65 años de edad.

Un análisis de un subgrupo descriptivo demostró que la mejoría en la supervivencia libre de enfermedad con el grupo de combinación con oxaliplatino comparado con el grupo 5-FU/leucovorina sola se mantuvo más allá del sexo. El efecto de oxaliplatino en pacientes mayores a 65 años de edad no fue conclusivo. Los tamaños insuficientes de los subgrupos impidieron en análisis por raza.

Los pacientes mayores a 65 años que recibieron combinación con oxaliplatino experimentaron más granulocitopenia grado 3/4 y diarrea que los pacientes menores a 65 años, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.

En ensayos clínicos randomizados para cáncer colorrectal previamente no tratados, 160 pacientes tratados con oxaliplatino y 5-FU/leucovorina eran < 65 años y 99 pacientes mayores a 65 años de edad. Las mismas mejorías en la eficacia en la tasa de respuesta, el tiempo de progresión del tumor y la supervivencia general se observaron en los pacientes mayores a 65 años como en la población de estudio general. En un ensayo randomizado de cáncer colorrectal avanzado previamente tratado, 95 pacientes tratados con oxaliplatino y 5-FU/leucovorina eran menores a 65 años y 55 pacientes fueron mayores a 65 años. Las tasas de reacciones adversas generales que incluyen eventos grado 3/4 fueron similares en todos los grupos y dentro de cada grupo en los diferentes grupos de edad en todos los estudios. La incidencia de diarrea, deshidratación, hipocalemia, leucopenia, fatiga y síncope fueron mayores en pacientes mayores a 65 años de edad. No se requiere ajuste a la dosis inicial en pacientes mayores de 65 años.

Empleo en insuficiencia renal

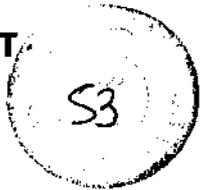
La seguridad y efectividad de la combinación de oxaliplatino y 5-FU/leucovorina en pacientes con insuficiencia renal no han sido evaluadas. La combinación de



Laboratorios
RICHMOND

XALIPLAT

1553



oxaliplatino y 5-FU/LV debe ser usado con cuidado en pacientes con insuficiencia renal preexistente ya que la vía principal de la eliminación del platino es la renal. El clearance del platino ultrafiltrable disminuye con insuficiencia leve, moderada y severa. No se ha establecido relación farmacodinámica entre los niveles ultrafiltrados de platino y la seguridad clínica y la efectividad.

REACCIONES ADVERSAS

De la experiencia de los ensayos clínicos

Pueden ocurrir reacciones adversas serias que incluyen anafilaxia y reacciones alérgicas, neuropatía, toxicidades pulmonares y hepatotoxicidades.

Debido a que los ensayos clínicos son realizados bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de una droga no pueden compararse directamente con las tasas observadas en la práctica.

Más de 100 pacientes con cáncer de colon estadio II o III y más de 4000 pacientes con cáncer colorrectal avanzada han sido tratados en estudios clínicos con oxaliplatino. Las reacciones adversas más comunes en pacientes con estadio II o III del cáncer de colon que reciben terapia adyuvante fueron neuropatía sensorial periférica, neutropenia, trombocitopenia, anemia, náusea, emesis, fatiga y estomatitis. Las reacciones adversas más comunes en pacientes previamente no tratados y previamente tratados fueron neuropatías sensoriales periférica, fatiga, neutropenia, náuseas, emesis y diarrea.

Terapia adyuvante de combinación con oxaliplatino y 5-FU/leucovorina por infusión en pacientes con cáncer de colon

1108 pacientes con cáncer de colon estadio II o III que sufrió completa resección del tumor primario, han sido tratados en un estudio clínico con oxaliplatino en combinación con 5-FU/leucovorina por infusión. La incidencia de reacciones adversas de grado 3 ó 4 fue de 70% en el grupo de combinación de oxaliplatino, y 31% en el grupo de 5-FU/leucovorina por infusión. Las reacciones adversas en este ensayo están en las tablas de más abajo. La discontinuación del tratamiento debida a las reacciones adversas ocurrió en el 15% de los pacientes que recibieron oxaliplatino y 5-FU/leucovorina. Tanto 5-



Laboratorios
RICHMOND

XALIPLAT

1553



FU/leucovorina como oxaliplatino están asociados con reacciones adversas gastrointestinales o hematológicas. Cuando oxaliplatino se administra en combinación con 5-FU/leucovorina por infusión, la incidencia de estos eventos aumenta.

La incidencia de muerte dentro de los 28 días del último tratamiento, sin tener en cuenta la causalidad, fue del 0,5% (n=6) en los dos grupos de combinación con oxaliplatino y en el grupo de 5-FU/leucovorina, respectivamente. Las muertes dentro de los 60 días desde el inicio de la terapia fueron de 0,3% (n=3) en los dos grupos respectivamente. En el grupo de combinación con oxaliplatino, 3 muertes fueron debidas a sepsis/sepsis neutropénica, 2 de hemorragia intracerebral y uno de neumonía eosinofílica. En el grupo 5-FU/leucovorina una muerte se debió a suicidio, 2 de síndrome de Steven - Johnson (1 paciente también tuvo sepsis), 1 causa desconocida, 1 infarto cerebral anóxico y 1 ruptura de aorta abdominal probable.

La siguiente tabla provee las reacciones adversas reportada en el ensayo clínico de cáncer de colon terapia adyuvante por sistema de órganos y frecuencia en orden decreciente en el grupo de oxaliplatino+5-FU/leucovorina para eventos con incidencias totales $\geq 5\%$ y para eventos de grado 3/ 4 con incidencia $\geq 1\%$.

Tabla 3- Reacciones adversas reportadas en pacientes con cáncer de colon de eventos grado 3/ 4

Reacciones adversas	Oxaliplatin+5-FU/leucovorina n= 1108		5-FU/leucovorin n= 1111	
	Todos los grados %	Grado 3/ 4	Todos los grados %	Grado 3/ 4
Cualquier evento	100	70	99	31
Alérgicas/inmunológicas				
Reacción alérgica	10	3	2	<1
Síntomas constitucionales /dolor				
Fatiga	44	4	36	2
Dolor abdominal	18	1	17	2
Dermatológicas/piel				
Desórdenes de la piel	32	2	36	2

20


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

XALIPLAT

55

5 5 31

Reacción en el sitio de inyección (incluye trombosis relacionado con el catéter)	11	3	10	3
Gastrointestinales				
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/infección				
Fiebre	27	1	12	1
Infección	25	4	25	3
Neurológicas				
Neuropatía sensorial periférica general	92	12	16	<1

La siguiente tabla provee las reacciones adversas reportadas en el ensayo clínico de cáncer de colon terapia adyuvante por sistema de órganos y con frecuencia en orden decreciente en el grupo de oxaliplatino+5-FU/leucovorina por infusión para eventos con incidencias totales $\geq 5\%$ y para eventos de grado 3/4 con incidencias $< 1\%$.

Tabla 4- Reacciones adversas reportadas en pacientes con cáncer de colon que reciben tratamiento adyuvante ($\geq 5\%$ de los pacientes, pero con $<1\%$ de los eventos grado 3/4)

Reacción adversa	Oxaliplatino+5-FU/leucovorina n=1108	5-FU/leucovorina n=1111
	Todos los grados %	Todos los grados %
Alérgicas/Inmunológicas		
Rinitis	6	8
Síntomas constitucionales/dolor/ocular/visual		
Epistaxis	16	12
Aumento de peso	10	10
Conjuntivitis	9	15
Cefalea	7	5



Laboratorios
RICHMOND

XALIPLAT

86

1 5 5 31

Disnea	5	3
Dolor	5	5
Lagrимación anormal	4	12
Dermatológicos/piel		
Alopecia	30	28
Gastrointestinal		
Constipación	22	19
Alteración del gusto	12	8
Dispepsia	8	5
Metabólicos		
Aumento de la fosfatasa alcalina	42	20
Neurológicas		
Trastornos sensoriales	8	1

Aunque los eventos específicos pueden variar, la frecuencia total de las reacciones adversas fueron similares en hombres y mujeres y en pacientes < 65 años y \geq 65 años. Sin embargo, los eventos grado 3/ 4 siguientes fueron más comunes en mujeres: diarrea, fatiga, granulocitopenia, náuseas y vómitos. En pacientes \geq 65 años de edad, la incidencia de la diarrea de grado 3/ 4 y granulocitopenia fue más alta que en los pacientes más jóvenes. Los tamaños insuficientes de los subgrupos perjudicaron en el análisis de seguridad por raza.

Las siguientes reacciones adversas adicionales fueron reportadas en el oxaliplatino y el grupo de combinación 5-FU/leucovorina por infusión (enumeradas en orden decreciente de frecuencia): dolor, leucopenia, pérdida de peso, tos.

El número de pacientes que desarrolló tumores secundarios fue similar; 62 en el grupo de combinación con oxaliplatino y 68 en el grupo con 5-FU/leucovorina por infusión. Un análisis exploratorio demostró que el número de muertes debido a tumores secundarios fue de 1,96% en el grupo de combinación de oxaliplatino y 0,98% en el grupo de 5-FU/leucovorina por infusión. Además, el número de muertes cardiovasculares fue de 1,4% en el grupo de combinación con oxaliplatino comparado con el 0,7% en el grupo 5-FU/leucovorina por infusión. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos.

Pacientes previamente no tratados en cáncer colorectal avanzado

259 pacientes fueron tratados en el grupo de combinación con oxaliplatino y 5-



Laboratorios
RICHMOND

XALIPLAT

1553

57

FU/leucovorina del ensayo randomizado en pacientes previamente no tratados por cáncer colorrectal avanzado. El perfil de reacciones adversas en este estudio fue similar a aquel observado en otros estudios y las reacciones adversas de este ensayo se enumeran más abajo. Tanto 5-FU como oxaliplatino están asociados con reacciones adversas gastrointestinales y hematológicas. Cuando oxaliplatino es administrado en combinación con 5-FU, la incidencia de estos eventos disminuye.

La incidencia de muerte dentro de los 30 días de tratamiento en el estudio de cáncer colorrectal avanzado en pacientes no tratados, a pesar de la causalidad, fue de 3% con la combinación de oxaliplatino y 5-FU/leucovorina, 5% con irinotecan+5-FU/leucovorina y 3% con oxaliplatino+irinotecan. Las muertes dentro de los 60 días de la iniciación de la terapia fueron del 2,3% con el oxaliplatino y 5-FU/leucovorina, 5,1% con irinotecan+5-FU/leucovorina y 3,1% con oxaliplatino+irinotecan. La siguiente tabla provee las reacciones adversas reportadas en el estudio de cáncer colorrectal avanzado previamente no tratado, por sistema de órganos y en decreciente orden de frecuencia en el eventos 3/ 4 con incidencias $\geq 1\%$.

Tabla 5 - Reacciones adversas reportadas en un ensayo clínico en pacientes previamente no tratados de cáncer colorrectal avanzado ($\geq 5\%$ y con $\geq 1\%$ de eventos grado 3/ 4)

Reacciones adversas	Oxaliplatino+5-FU/leucovorina n=259		Irinotecan+5-FU/leucovorina n= 256		Oxaliplatino+Irinotecan n=258	
	Todos los grados %	Grado 3/ 4	Todos los grados %	Grado 3/ 4	Todos los grados %	Grado 3/ 4
Cualquier evento	99	82	98	70	99	76
Alérgicas/inmunológicas						
Hipersensibilidad	12	2	5	0	6	1
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
Dermatológicas/piel						



Laboratorios
RICHMOND

XALIPLAT

1553/



Reacción de la piel/síndrome de manos y pies	7	1	2	1	1	0
Reacción en el sitio de inyección	6	0	1	0	4	1
Gastrointestinales						
Náuseas	71	6	67	15	83	49
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	1	19	1
Constipación	32	2	25	4	27	5
Diarrea-colostomía	13	2	16	7	16	3
Otros gastrointestinal no especificados	5	2	4	2	3	2
Hematológicas/infección						
Infección con recuento absoluto de neutrófilos normal	10	4	5	1	7	2
Infección con bajo recuento de neutrófilos	8	8	12	11	9	8
Linfopenia	6	2	4	1	5	2
Neutropenia febril	4	4	15	14	12	11
Hepáticas/metabólicas/laboratorio/renales						
Hiperglucemia	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
Neurológicas						
Neuropatía general	82	19	18	2	69	7
Parestesias	77	18	16	2	62	6
Disestesias faringolaríngeas	38	2	1	0	28	1
Neurosensorial	12	1	2	0	9	1
Neurológicas no especificadas	1	0	1	0	1	0
Pulmonares						
Tos	35	1	25	2	17	1
Disnea	18	7	14	3	11	2
Hipo	5	1	2	0	3	2

La siguiente tabla provee reacciones adversas reportadas en el estudio de cáncer colorrectal avanzado previamente no tratado por sistema de órganos y en decreciente orden de frecuencia en el eventos 3/ 4 con incidencias < 1%.

24


LABORATORIOS RICHMOND
Fam. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

XALIPLAT

15531



Tabla 6 - Reacciones adversas reportados en un ensayo clínico en pacientes previamente no tratados de cáncer colorectal avanzado ($\geq 5\%$ y con $< 1\%$ de eventos grado 3/4)

Reacciones adversas	Oxaliplatino+ 5-FU/leucovorina n= 259	Irinotecan+5-FU/leucovorina n= 256	Oxaliplatino+irinotecan n= 258
	Todos los grados %	Todos los grados %	Todos los grados %
Alérgicas/inmunológicas			
Rash	11	4	7
Rinitis alérgica	10	6	6
Cardiovascular edema	15	13	10
Síntomas constitucionales/dolores/oculares/visuales			
Cefalea	13	6	9
Pérdida de peso	11	9	11
Epistaxis	10	2	2
Lagrimo	9	1	2
Escalofríos	8	2	7
Disfagia	5	3	3
Sudoración	5	6	12
Artralgia	5	5	8
Dermatológicas/piel			
Alopecia	38	44	67
Enrojecimiento	7	2	5
Prurito	6	4	2
Sequedad de piel	6	2	5
Gastrointestinales			
Alteración del gusto	14	6	8
Dispepsia	12	7	5
Flatulencia	9	6	5
Sequedad de boca	5	2	3
Hematológicas/infección			
Fiebre con recuento de neutrófilos normal	16	9	9
Hepáticas/metabólicas/laboratorio/renales			
Hipocalcemia	7	5	4
Creatinina elevada	4	4	5
Neurológicas			
Insomnio	13	9	11
Depresión	9	5	7
Mareo	8	6	10
Ansiedad	5	2	6

25

LABORATORIOS RICHMOND
Fam. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

XALIPLAT

1 5 3 3



Las reacciones adversas fueron similares en hombres y mujeres y en pacientes menores y mayores de 65 años, pero los más ancianos pueden ser más susceptibles a la diarrea, deshidratación, hipocalcemia, leucopenia, fatiga y síncope. Las siguientes reacciones adversas adicionales, al menos, posiblemente relacionadas con el tratamiento y potencialmente importantes fueron reportadas en $\geq 2\%$ y $< 5\%$ de los pacientes en el grupo de combinación oxaliplatino+5-FU/leucovorina (enumeradas en orden decreciente de frecuencia) : metabólicas, neumonitis, infección por catéter, vértigo, tiempo de protrombina, pulmonares, rectal, hemorragia, disuria, trastornos en las uñas, dolor de pecho, dolor rectal, síncope, hipertensión, hipoxia, infección desconocida, dolor de hueso, cambios de la pigmentación y urticaria.

Pacientes previamente tratados con cáncer colorectal

450 pacientes (aproximadamente 150 que recibieron la combinación de oxaliplatino+5-FU/leucovorina) fueron estudiados en un ensayo clínico randomizado en pacientes con cáncer colorectal refractario y relapsado. El perfil de reacciones adversas en este estudio fue similar a aquel visto en otros estudios y las reacciones adversas en este ensayo se observan en las tablas de abajo. 13% de pacientes en el grupo oxaliplatino+5-FU/leucovorina y 18% en el grupo de 5-FU/leucovorina del estudio previamente tratado tuvieron que discontinuar el tratamiento debido a los efectos adversos relacionados con reacciones adversas gastrointestinales o hematológicas o neuropatías. Tanto 5-FU como oxaliplatino están asociadas con reacciones gastrointestinales o hematológicas. Cuando oxaliplatino es administrado en combinación con 5-FU, la incidencia de estos eventos aumenta.

La incidencia de muerte dentro de los 30 días de tratamiento en el estudio previamente tratado, a pesar de la causalidad, fue del 5% con la combinación oxaliplatino+5-FU/leucovorina, 8% con oxaliplatino solo y 7% con 5-FU/leucovorina. De las 7 muertes que ocurrieron en el grupo de combinación con oxaliplatino dentro de los 30 días de interrupción del tratamiento, 3 pueden haber estado relacionadas, asociadas con hemorragia gastrointestinal o deshidratación.

La siguiente tabla provee las reacciones adversas reportados en el estudio previamente tratado por sistema de órganos y en orden decreciente de frecuencia en el grupo de combinación oxaliplatino5-FU/leucovorina y para eventos con incidencias totales $\geq 5\%$ y para eventos grado 3/4 con incidencias $\geq 1\%$. La tabla no incluye las anomalías hematológicas y la bioquímica



Laboratorios
RICHMOND

XALIPLAT



5 5 31

sanguínea, se muestran abajo separadamente.

Tabla 7 - Reacciones adversas reportadas en un ensayo clínico de cáncer colorectal en pacientes previamente tratados (≥ 5% de los pacientes y con ≥ 1 % eventos grado 3/ 4)

Reacciones adversas	5-FU/leucovorina n=142		Oxaliplatino n= 153		Oxaliplatino + FU/leucovorina n=150	
	Todos los grados %	Grado 3/ 4 %	Todos los grados %	Grado 3/ 4 %	Todos los grados %	Grado 3/ 4 %
Cualquier evento	98	41	100	46	99	72
Cardiovasculares						
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 de pecho	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
Dermatológicas/piel						
Reacción en el sitio de inyección	5	1	9	0	10	3
Gastrointestinales						
Diarrea	4	3	46	4	67	11
Náuseas	59	4	64	4	54	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 gastroesofágico	3	0	1	0	5	2
Hematológicas/infección						
Fiebre	23	1	25	1	29	1
Neutropenia febril	1	1	0	0	6	6
Hepáticas/metabólicas/ laboratorio/renales						
Hipocalcemia	3	1	25	1	29	1
Deshidratación	6	4	5	3	8	3
Neurológicas						
Neuropatía	17	0	76	7	74	7
Aguda	10	0	65	5	56	2
Persistente	9	0	43	3	48	6



Laboratorios
RICHMOND

XALIPLAT

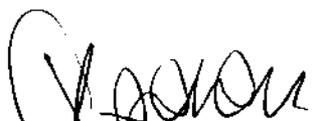
1553

62

La siguiente tabla provee las reacciones adversas reportadas en estudio previamente tratado por sistema de órganos y en orden decreciente de frecuencia en el grupo de combinación oxaliplatino+5-FU/leucovorina y para eventos con incidencias totales $\geq 5\%$ y para eventos grado 3/4 con incidencias $<1\%$.

Tabla 8 - Reacciones adversas reportadas en un ensayo clínico de cáncer colorectal previamente tratado

Reacciones adversas	5-FU/leucovorina n= 142	Oxaliplatino n= 153	Oxaliplatino+5- FU/leucovorina n= 150
	Todos los grados %	Todos los grados %	Todos los grados %
Alérgicas/Inmunológicas			
Rinitis	4	6	15
Reacciones alérgicas	1	3	10
Rash	5	5	9
Cardiovasculares			
Edema periférico	11	5	10
Síntomas constitucionales/dolor/oculares/visuales			
Cefalea	8	13	17
Artralgia	10	7	10
Epistaxis	1	2	9
Lagrimo anormal	6	1	7
Escalofríos	6	9	7
Dermatológicas/piel			
Síndrome pies y manos	13	1	11
Enrojecimiento	2	3	10
Alopecia	3	3	7
Gastrointestinales			
Constipación	23	31	32
Dispepsia	10	7	14
Alteración del gusto	1	5	13
Mucositis	10	2	7
Flatulencia	6	3	5
Hepáticas/metabólicas/laboratorio/renales			
Hematuria	4	0	6
Disuria	1	1	6
Neurológicas			
Mareos	8	7	13
Insomnio	4	11	9
Pulmonares			

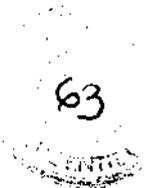

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
ApoDERada



Laboratorios
RICHMOND

1553



Infección del tracto respiratorio alto	4	7	10
Faringitis	10	2	9
Hipo	0	2	5

Las reacciones adversas fueron similares en hombres y mujeres y en pacientes mayores y menores de 65 años de edad, pero los pacientes ancianos pudieron haber sido más susceptibles a la deshidratación, diarrea, hipocalemia y fatiga. Las siguientes reacciones adversas adicionales, al menos posiblemente reaccionadas con el tratamiento y potencialmente importantes, fueron reportadas en $\geq 2\%$ y $< 5\%$ de los pacientes en el guido oxaliplatino 5-FU/leucovorina (e numeradas en orden decreciente de frecuencia): ansiedad, mialgia, rash eritematoso, aumento de la sudoración, conjuntivitis, pérdida de peso, sequedad de boca, hemorragia rectal, depresión, ataxia, ascitis, hemorroides, debilidad muscular, nerviosismo, taquicardia, frecuencia de micción anormal, sequedad de piel, prurito, hematitis, púrpura, proctitis, contracciones musculares involuntarias, obstrucción intestinal, gingivitis, tenesmus, distensión abdomen, incontinencia urinaria.

Cambios hematológicos

Las tablas siguientes enumeran los cambios hematológicos que ocurren en $\geq 5\%$ de los pacientes, basados en los valores de laboratorio y la graduación del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, con la excepción de aquellos eventos que ocurren en los pacientes adyuvantes y anemia en los pacientes previamente no tratados por cáncer colorrectal avanzado, respectivamente, lo basados en el reporte de eventos adversos y la graduación del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos únicamente.

Tabla 9 - Reacciones adversas hematológicas en pacientes con cáncer de colon que reciben terapia adyuvante ($\geq 5\%$ de los pacientes).

Parámetro hematológico	Oxaliplatino + 5-FU/leucovorina n=1108		5-FU/leucovorina 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



Laboratorios
RICHMOND

XALIPLAT

1553164

Tabla 10 - Reacciones adversas hematológicas en pacientes previamente no tratados por cáncer colorectal avanzado ($\geq 5\%$ de los pacientes).

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

Tabla 11 - Reacciones adversas hematológicas en pacientes previamente tratados ($\geq 5\%$ de los pacientes)

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

Trombocitopenia y hemorragia

Trombocitopenia fue frecuentemente reportada con la combinación de oxaliplatino+5-FU/leucovorina. La incidencia de todos los eventos hemorrágicos en los pacientes adyuvantes y previamente tratados fue mayor en el grupo de combinación comparación que en el grupo de 5-FU-/leucovorina. Estos eventos incluyeron hemorragia gastrointestinal, hematuria y epistaxis. En el ensayo adyuvante, dos pacientes murieron de hemorragias intracerebrales.

La incidencia de trombocitopenia grado 3/4 fue del 2% en pacientes adyuvantes con cáncer de colon. En pacientes tratados por cáncer colorectal avanzado, la incidencia de la trombocitopenia grado 3/4 fue de 3-5% y la incidencia de estos eventos fue mayor para la combinación de oxaliplatino +5-



Laboratorios
RICHMOND

XALIPLAT

1553



FU/leucovorina sobre el grupo irinotecan+5-FU/leucovorina o 5-FU/leucovorina control. La hemorragia gastrointestinal de grado 3/ 4 fue reportada en el 0,2% de los pacientes adyuvantes que recibieron oxaliplatino+5-FU/leucovorina. En los pacientes previamente tratados la incidencia de epistaxis fue de 10% en el grupo de oxaliplatino y en el grupo de 5-FU/leucovorina y 2% y 1% respectivamente, en los grupos de irinotecan+5-FU/leucovorina o irinotecan+oxaliplatino.

Neutropenia

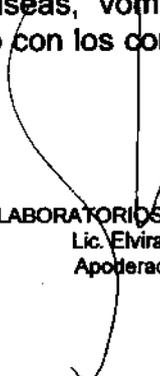
Neutropenia fue observada frecuentemente con la combinación oxaliplatino+ 5-FU/leucovorina con eventos grados 3 y 4 reportados en el 29% y el 12% de los pacientes adyuvantes con cáncer de colon, respectivamente. En el ensayo adyuvante, 3 pacientes murieron de sepsis/sepsis neutropénica. Los eventos de grado 3 y 4 fueron reportados en el 35% y 18% de los pacientes previamente no tratados por cáncer colorrectal avanzado, respectivamente. Los eventos de grado 3 y 4 fueron reportados en el 27% y en el 17% de los pacientes previamente tratados respectivamente. En los pacientes adyuvantes la incidencia de neutropenia febril (0,7%) o infección documentada con neutropenia grado 3/ 4 concomitante (1,1%) fue del 1,8% en el grupo oxaliplatino y 5-FU-Leucovorina. La incidencia de neutropenia febril en pacientes previamente no tratados por cáncer colorrectal avanzado fue de 15% (3% de los ciclos) en el irinotecan+5-FU/leucovorina y 4% (menos del 1% de los ciclos en el grupo oxaliplatino+5-FU/leucovorina. Adicionalmente, en esta misma población, la infección con neutropenia grado 3 o 4 fue del 12 % en el grupo irinotecan+5-FU/leucovorina y 8% en la combinación oxaliplatino+5-FU/leucovorina. La incidencia de neutropenia febril en pacientes previamente tratados fue del 1% en el grupo 5-FU/leucovorina y 6 & (menos del 1% de los ciclos) en el grupo oxaliplatino+5-FU-leucovorina.

Gastrointestinal

En pacientes que reciben la combinación de oxaliplatino+5-FU/leucovorina por infusión para el tratamiento adyuvante del cáncer de colon, la incidencia de náuseas y vómitos grado 3/ 4 fue mayor que en aquellos que recibieron 5-FU/leucovorina por infusión solamente (ver tabla). En los pacientes previamente tratados por cáncer colorrectal que recibieron combinación de oxaliplatino+5-FU/leucovorina, la incidencia de vómitos y diarrea grado 3 y 4 fue menor, comparado con los controles de irinotecan+5-FU/leucovorina (ver tabla). En los pacientes previamente tratados que recibieron la combinación oxaliplatino y 5-FU/leucovorina, la incidencia de náuseas, vómitos, diarrea grado 3 y 4 y mucositis/estomatitis aumentó comparado con los controles de 5-

31


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

XALIPLAT



1553'

FU/leucovorina (ver tabla).

La incidencia de reacciones adversas gastrointestinales en los pacientes previamente no tratados y tratados parecer ser similar en todos los ciclos. La premedicación con antieméticos, que incluyen bloqueantes 5-HT₃, se recomienda. La diarrea y la mucositis pueden ser exacerbados por el agregado de oxaliplatino a 5-FU/leucovorina y deben ser manejadas con cuidado de soporte apropiado. Debido a que la temperatura puede exacerbar los síntomas neurológicos agudos, el hielo (para la profilaxis de la mucositis) debe ser evitado durante la infusión de oxaliplatino.

Dermatológicos

Oxaliplatino no aumentó la incidencia de alopecia comparado con 5-FU/leucovorina solo. No se reportó alopecia completa. La incidencia de desórdenes de la piel grado 3/4 fue del 2% tanto en los grupos oxaliplatino +5-FU/leucovorina por infusión como en el 5-FU/leucovorina solo en los pacientes de cáncer de colon adyuvante. La incidencia de síndrome de pies y manos en pacientes previamente no tratados por cáncer colorrectal avanzado fue de 2% en el grupo irinotecan+5-FU/leucovorina y 7% en el grupo de combinación oxaliplatino+5-FU/leucovorina. La incidencia del síndrome de piel y manos en pacientes previamente tratados fue del 13% en el grupo 5-FU/leucovorina y 11% en el grupo combinación oxaliplatino+5-FU/leucovorina.

Reacciones en el sitio de inyección

Se han reportado extravasaciones, en algunos casos incluyendo necrosis. Se han reportados reacción en el sitio de reacción, que incluyen enrojecimiento hinchazón y dolor.

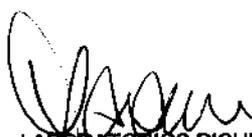
Anticoagulación y hemorragia

Se han reportado durante los estudios y también a partir del seguimiento postmarketing, el aumento en el tiempo de protrombina e INR ocasionalmente asociado con hemorragia en pacientes que recibieron oxaliplatino+ 5-FU/leucovorina mientras se administraban anticoagulantes. Los pacientes que reciben oxaliplatino+5-FU/leucovorina y requieren anticoagulantes orales pueden precisar monitoreo más estrecho.

Renal

Aproximadamente el 5-10 % de los pacientes de todos los grupos tuvieron algún grado de elevación de creatinina sérica. La incidencia de elevación de creatinina sérica de grado 3/4 en el grupo de combinación oxaliplatino+ 5-

32


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

XALIPLAT

15531



FU/leucovorina fue del 1% en los pacientes previamente tratados. Las medidas de creatinina sérica no fueron reportada en el ensayo adyuvante.

Hepático

La hepatotoxicidad (definida como elevación de las enzimas hepáticas) parece estar relacionada con la terapia de combinación con oxaliplatino. Las siguientes tablas enumeran los cambios de laboratorio asociados con toxicidad hepática que ocurre en $\geq 5\%$ de los pacientes, basados en las reacciones adversas reportadas para pacientes adyuvantes y pacientes previamente no tratados de cáncer colorectal, valores de laboratorio y reacciones adversas para pacientes previamente tratados.

Tabla 12 – Reacciones hepáticas adversas en pacientes con cáncer de colon estadios II o III que reciben terapia adyuvante ($\geq 5\%$ de los pacientes)

Parámetros hepáticos	Oxaliplatino+5-FU/leucovorina n= 1108		5-FU/leucovorina n= 1111	
	Todos los grados %	Grado 3/4 %	Todos los grados %	Grado 3/4 %
Aumento en las transaminasas	57	2	34	1
Aumento en fosfatasa alcalina	42	<1	20	<1
Bilirrubinemia	20	4	20	5

Tabla 13 – Anormalidades bioquímica clínicas- adversas hepáticas en pacientes previamente no tratados por cáncer colorectal avanzado ($\geq 5\%$ de los pacientes)

Bioquímica clínica	Oxaliplatino+5-FU/leucovorina n= 259		Irinotecan+ 5-FU/leucovorina n=256		Oxaliplatino+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

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

XALIPLAT

7 5 5 3



Tabla 14- anomalías bioquímicas clínicas- adversas hepáticas en pacientes previamente tratados ($\geq 5\%$ de los pacientes)

Bioquímica clínica	5-FU/leucovorina n= 142		Oxaliplatino n=153		Oxaliplatino+5-FU/leucovorina 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 los pacientes adyuvantes con cáncer de colon fue de 6% (1,8% de grado 3/4) en el grupo de infusión 5-FU/leucovorina y de 6% (1,2 grado 3/4) en el grupo de combinación de oxaliplatino+5-FU/leucovorina, respectivamente. La incidencia fue de 6 y 9 % de los pacientes previamente no tratados por cáncer colorectal avanzado y pacientes previamente tratados en el grupo de combinación oxaliplatino+5-FU/leucovorina, respectivamente.

Seguimiento postmarketing

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso postaprobación de oxaliplatino. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible establecer fielmente la frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la droga.

-*Cuerpo como un todo*: Angioedema, shock anafiláctico.

-*Desórdenes del sistema nervioso central y periférico*: Pérdida de los reflejos de tendones profundos, disartria, signo de Lhermitte, parálisis de los nervios craneales, fasciculaciones, convulsión.

-*Desórdenes del hígado y gastrointestinales*: Diarrea severa/vómitos que resultan en hipocalcemia, colitis (que incluye diarrea por *Clostridium difficile*),



Laboratorios
RICHMOND

XALIPLAT

69

1553

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.

-Audición y desórdenes del sistema vestibular: Sordera.

-Desórdenes de las plaquetas, hemorragia y coagulación: Trombocitopenia inmunoalérgica, prolongación del tiempo de protrombina y el índice INR en pacientes que reciben anticoagulantes.

-Desórdenes de los glóbulos rojos: Síndrome urémico hemolítico, anemia hemolítica inmunoalérgica.

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

-Desórdenes del sistema respiratorio: Fibrosis pulmonar y otras enfermedades pulmonares intersticiales (a veces fatal).

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

SOBREDOSIFICACION

No hay antídoto para la sobredosis con oxaliplatino. Además de la trombocitopenia, las complicaciones anticipadas de una sobredosis de oxaliplatino incluyen reacción de hipersensibilidad, mielosupresión, náuseas, vómitos, diarrea y neurotoxicidad.

Algunos casos de sobredosis se reportaron con oxaliplatino. Los eventos adversos observados fueron trombocitopenia de Grado 4 (< 25.000 mm³) sin hemorragia, anemia, neuropatía sensorial que incluyó parestesias, disestesia, laringoespasma y espasmos músculo faciales, desórdenes gastrointestinales como náuseas, vómitos, estomatitis, flatulencias, distensión del abdomen y obstrucción intestinal grado 4, deshidratación grado 4, disnea, sibilancias, dolor de pecho, falla respiratoria y bradicardia severa.

Si se sospecha que los pacientes están recibiendo una sobredosis, los mismos

35


LABORATORIOS RICHMOND
Farma. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

XALIPLAT

1553

70

deben ser monitoreados, y se les debe administrar tratamiento de soporte. La máxima dosis de oxaliplatino que fue administrada en una infusión simple fue de 825 mg.

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

**-Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez(011) - 4962-2247 ó (011) - 4962-6666
-Hospital Dr. Gervasio A. Posadas(011) 4654-6648 / 7777**

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°, protegido de la luz, en su envase original.

El reconstituido puede ser conservado 24 a 48 horas en el frasco original a temperatura entre 2°C a 8°C.

PRESENTACIONES

Xaliplat 50 mg: envase con 1 frasco ampolla de vidrio.

Xaliplat 100 mg: envase con 1 frasco ampolla de vidrio.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica".

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N° 47371

**LABORATORIO RICHMOND SACIF. Elcano 4938. Capital Federal
(C1427CIU)**

DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.

36


LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Eivira Zini
Apoderada



XALIPLAT

1553



Elaborado en:

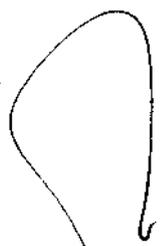
**LABORATORIOS IMA S.A.I.C.
LABORATORIOS QUALITY PHARMA S.A.
LABORATORIOS KEMEX S.A.**

Fecha de última revisión:/...../....

37



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elyra Zini
Apoderada

