



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN Nº **2183**

BUENOS AIRES, 11 ABR 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-014102-13-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOPROFARMA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada OXALTIE / OXALIPLATINO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, 50 mg; 100 mg, aprobada por Certificado Nº 48.330.

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 Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

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 Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montecolmes"

DISPOSICIÓN Nº **2183**

Que a fojas 195 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada OXALTIE / OXALIPLATINO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, 50 mg; 100 mg, aprobada por Certificado Nº 48.330 y Disposición Nº 6744/99, propiedad de la firma BIOPROFARMA S.A., cuyos textos constan de fojas 4 a 9 (rótulos), 10 a 93 (prospectos) y 148 a 168 (información para el paciente).

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 6744/99 los rótulos autorizados por las fojas 4 a 5, los prospectos autorizados por las fojas 10 a 37 y la información para el paciente autorizada por las fojas 148 a 154, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N° **2183**

ARTICULO 3º. - 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° 48.330 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos, información para el paciente y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-014102-13-8

DISPOSICIÓN N° **2183**

nc

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

9

MOA



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°....**2183**.....a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48.330 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BIOPROFARMA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: OXALTIE / OXALIPLATINO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, 50 mg; 100 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6744/99.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-011413-98-4.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos, prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 6744/99.-	Rótulos de fs. 4 a 9, prospectos de fs. 10 a 93, e información para el paciente de fs. 148 a 168, corresponde desglosar de fs. 4 a 5, 10 a 37 y 148 a 154.-

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



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a la firma BIOPROFARMA S.A., Titular del Certificado de Autorización N°
48.330 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días ^{11 ABR 2014}....., del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-014102-13-8

DISPOSICIÓN N° **2183**

nc

J

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE.

**OXALTIE®
OXALIPLATINO 50 y 100 mg**

Polvo Liofilizado para Inyectable

**Industria Argentina
Venta bajo receta archivada**

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de éste medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico. Guarde esta información, puede necesitar leerla nuevamente. Verifique que éste medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.

Este producto se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas que tengan los mismos síntomas ya que puede perjudicarlos. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si éste no se encuentra mencionado en este folleto, informe a su médico.

¿QUÉ ES OXALTIE® (OXALIPLATINO)

OXALTIE®, es un medicamento para el tratamiento del cáncer que generalmente se utiliza junto a otras drogas, como ser el 5 - fluorouracilo y la leucovorina para el tratamiento de personas con:

- Estadio III del cáncer de colon luego de la remoción del tumor por cirugía (una de las principales características del estadio III es el compromiso de los ganglios).
- Tratamiento del cáncer colorrectal avanzado

OXALTIE® interfiere con el crecimiento y la distribución de las células cancerosas en el cuerpo.

ANTES DE USAR ÉSTE MEDICAMENTO

OXALTIE® sólo debe ser prescripto por un médico con experiencia en el tratamiento en la aplicación de agentes antineoplásicos.

Siga las instrucciones de su médico cuidadosamente, aún si éstas difieren de la información general que contiene este prospecto.

Chf

BIOPROFARMA S.A
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

MAR

Bioprofarma S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11526

2183



No debe recibir éste medicamento:

Si Ud. alguna vez ha tenido una reacción alérgica a oxaliplatino o medicamentos similares como carboplatino o cisplatino.

Pregúntele a su médico si usted no está seguro de tomar un medicamento que contiene platino

Consulte a su médico:

Para asegurarse que usted puede recibir OXALTIE® de forma segura, dígame a su médico si usted tiene cualquiera de estas otras condiciones:

- enfermedad del riñón;
- enfermedad del hígado;
- presión arterial alta;
- asma u otro problema de la respiración;
- problema neurológicos
- tiene otras condiciones médicas
- tuvo reacciones alérgicas a otras medicaciones
- si usted está usando un anticoagulante como warfarina

Otras medicinas y oxaliplatino


Dígale a su médico acerca de todos los medicamentos que usted esté usando, comience a usar, o deje de usar durante su tratamiento con oxaliplatino. Otras drogas pueden interactuar con oxaliplatino, incluyendo productos que se obtienen con o sin receta, vitaminas, y productos herbarios. No todas las interacciones posibles aparecen en esta guía del medicamento. Ud. debe conocer las medicinas que toma. Tenga una lista de éstas y muéstreselas a su médico.


Embarazo, lactancia y fertilidad

Debe comunicarle a su médico si está embarazada o en periodo de lactancia, o si piensa que está embarazada o si planea embarazarse, antes de iniciar el tratamiento con OXALTIE®.

No se recomienda el uso de oxaliplatino durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario. Oxaliplatino puede producir daños en el bebé. Se deberá discutir con su médico los posibles riesgos del uso de OXALTIE® durante el embarazo.

No se debe amamantar mientras reciba tratamiento con oxaliplatino.


BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argomede
Farmacéutica
M.N. 15.272


Bioprofarma S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11526

HOA

Manejo y uso de maquinarias

Este medicamento puede causar visión borrosa y puede perjudicar su pensamiento o reacciones. Tenga cuidado al manejar o hacer otras actividades que demanden estar alerta y ser capaz de ver claramente.

USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO

Su médico le prescribió OXALTIE® ya que Ud. padece una condición seria. El oxaliplatino le puede ayudar a tratar su enfermedad.

Sin embargo, siempre siga las indicaciones de su médico, tal cual éste le indicó. Consulte con su médico si no está seguro como usar esta medicación.

No suspenda la medicación a menos que su médico se lo indique.


¿Cómo se administra oxaliplatino?

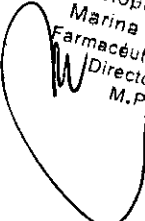
OXALTIE® es inyectado en una vena por medio de una inyección intravenosa. Usted recibirá esta inyección en una clínica u hospital.

- Su médico le prescribirá la dosis de OXALTIE® en la cantidad correcta para Ud.
- Su médico lo tratará con varias medicinas para su enfermedad.
- Es muy importante que haga exactamente lo que su doctor y enfermera le dijeron en las consultas.
- Le darán algunas medicinas previas a la aplicación de OXALTIE® para prevenir las náuseas y los vómitos.
- Uno de los esquemas de aplicación de OXALTIE® es en forma conjunta con 5 - fluorouracilo y leucovorina. Aunque, puede, recibir otros esquemas quimioterápicos con otras drogas. Los esquemas de aplicación estarán bajo el control de su médico tratante.

Durante la terapia con OXALTIE®.

- Es importante que Ud. asista a todas las citas. Llame a su doctor si no va ha concurrir a la consulta. Puede haber instrucciones especiales para Ud.
- Su médico podrá cambiar la dosis de OXALTIE® (generalmente disminuirla), como así también la frecuencia y el tiempo de aplicación.
- Ud. y su médico tratante deberán discutir sobre la cantidad de aplicaciones que recibirá de OXALTIE®.


BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272


Bioprofarma S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bloquímica
Directora Técnica
M.P. 11526

¿Qué sucede si me salteo una dosis?

Comuníquese con su médico si se saltea una cita para recibir su inyección de oxaliplatino.

¿Que actividades debo evitar mientras estoy en tratamiento con OXALTIE®?

El tratamiento con oxaliplatino puede hacerlo más sensible al frío, por lo tanto:

- Evite las temperaturas bajas y los objetos fríos.
- Cubra su piel, cabeza y cara si Ud. está expuesto a temperaturas frías.
- Use guantes cuando tenga que agarrar objetos fríos o comidas refrigeradas;
- No use el aire acondicionado a temperaturas muy frías en su casa o en su auto (aunque el clima esté caliente);
- No tome bebidas frías o con trozos de hielo en las mismas.
- No coloque trozos de hielo en su boca o cuerpo.

Coméntele a su médico y enfermera acerca de su nivel de actividad durante el tratamiento con OXALTIE®. Siga sus instrucciones.

EFFECTOS INDESEABLES

Reacciones alérgicas serias.

Oxaliplatino puede causar reacciones alérgicas serias, incluso algunas que pueden causar la muerte. OXALTIE® es una droga que contiene platino y por este motivo, pueden ocurrir reacciones alérgicas, incluso la muerte, en pacientes que son medicados con oxaliplatino y quienes tuvieron reacciones alérgicas a las medicinas que contenían platino. Estas reacciones pueden ocurrir dentro de los pocos minutos de la infusión o durante el tratamiento con oxaliplatino.

Obtenga ayuda de inmediato si presenta los siguientes síntomas:

- Tiene problemas para respirar.
- Tiene la sensación que su garganta se está cerrando.

Llame a su doctor inmediatamente si Ud. presenta alguno de los siguientes síntomas o signos:

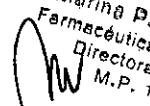
- erupciones

- enrojecimiento de la cara
- urticaria
- picazón
- edema de los labios o la lengua, dolor al tragar, úlceras en la garganta.
- tos repentina
- mareos o sensación de debilidad
- sudoración
- dolor en el pecho
- aumento en la sensibilidad a las bajas temperaturas y objetos fríos
- dolor, hormigueo, ardor (sensación de entumecimiento) en las manos, pies o alrededor de la boca o garganta, que pueden causar problemas para caminar o realizar actividades de la vida diaria.
- dolor de cabeza
- problemas de visión, como visión borrosa o pérdida de la visión.
- fiebre, temperatura igual o mayor a 38°C
- dolor o sensación de quemazón al orinar
- enrojecimiento o edema en el sitio de aplicación intravenosa
- sangrado o hematomas.
- diarrea, náuseas, vómitos.
- constipación.
- dolor de estómago.
- disminución del apetito.
- cansancio.
- pérdida de pelo (alopecia).

Los signos precoces de alteraciones nerviosas pueden ocurrir con el primer tratamiento. Estos pueden comenzar dos días después del tratamiento. Si Ud. desarrolla estos problemas nerviosos, la dosis de



BIOPROFARMA S.A.*
Andrea V. Argomedeo
Farmacéutica
M.N. 15.272



Biofarm S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11526



2183



OXALTIE®, en el próximo tratamiento puede ser distinta o incluso se puede suspender la terapia con OXALTIE®.

Dentro de los eventos adversos más comunes se incluyen:

- Disminución en el recuento de las células de la sangre: Oxaliplatino puede causar disminución en la cantidad de neutrófilos, de glóbulos rojos y de plaquetas
- Elevación en la presión sanguínea (hipertensión).
- Problemas hepáticos los que su médico controlará periódicamente mediante un análisis de sangre.
- Infección.

Comuníquese con su médico si Ud. tiene alguno de estos efectos adversos que lo molestan o no desaparecen rápidamente. No siempre estos efectos son causados por el OXALTIE®.

Para mayor información, póngase en contacto con su médico.

RECORDATORIO

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA EL MEDICAMENTO

Este es un medicamento que se provee en frascos ampolla, en forma de polvo liofilizado para uso intravenoso. Contiene oxaliplatino y debe diluirse en forma previa a la aplicación.

La preparación de la solución debe realizarse en forma estéril.

Este medicamento debe ser administrado bajo la supervisión de médicos experimentados en la administración de sustancias oncológicas.

Este medicamento es para un sólo uso. La solución no utilizada, debe desecharse.

PRESENTACIÓN

OXALTIE® se presenta en un envase de cartulina, conteniendo un frasco ampolla, con polvo liofilizado y en dosis de 50 y 100 mg de oxaliplatino, respectivamente.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Consérvese a una temperatura inferior a 25 °C, protegido de la luz y en su envase original.

BIOPROFARMA S.A
Andrea V. Argomede
Farmacéutica
M.N. 15.272

Bioprofarma S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11526

MSA

2183



ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si observara cualquier efecto adverso no mencionado en éste prospecto, informe a su médico; o al laboratorio Bioprofarma S.A., al teléfono (011) 4016-6200; o vía mail a farmacovigilancia@bioprofarma.com.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

No utilizar éste medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

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


Dirección Técnica: **Marina P. de Henrich - Farmacéutica y Bioquímica**

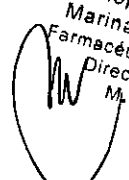
Elaborado en Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 48.330

Prospecto aprobado por la ANMAT Disp. N°

BIOPROFARMA S.A.
Terrada 1270 (C1416ARD)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Tel: (54-11) 4016-6200
Fax: (54-11) 4016-6222
www.bioprofarma.com

Fecha última revisión:


BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.972


Bioprofarma S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11526

2183



Proyecto de rótulo

**OXALTIE® 50
OXALIPLATINO 50 mg**

Polvo Liofilizado para Inyectable

Industria Argentina

Condición de expendio: Venta Bajo receta archivada.

Contenido por unidad de venta: 1 frasco ampolla.

COMPOSICIÓN:

Cada frasco ampolla contiene:

OXALTIE ®	50 mg
Oxaliplatino	50 mg
Manitol	450 mg

Lote:

Vencimiento:

Consérvese a temperatura inferior a 25°C, protegido de la luz y en su envase original.

Posología y Administración: Ver prospecto adjunto.

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

Elaborado en Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 48.330

BIOPROFARMA S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Dirección Técnica: Marina P. de Henrich, Farmacéutica y Bioquímica.

Tel: (54-11) 4016-6200

Fax: (54 11) 4016-6222

www.bioprofarma.com

Nota: Los envases conteniendo 2 y 3 frascos ampolla, llevarán el mismo texto. (#)

BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Bioprofarma S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11526

ATA

21833



Proyecto de rótulo

**OXALTIE® 100
OXALIPLATINO 100 mg**

Polvo Liofilizado para Inyectable

Industria Argentina

Condición de expendio: Venta Bajo receta archivada.

Contenido por unidad de venta: 1 frasco ampolla.

COMPOSICIÓN:

Cada frasco ampolla contiene:

OXALTIE ®	100 mg
Oxaliplatino	100 mg
Manitol	900 mg

Lote:

Vencimiento:

Consérvese a temperatura inferior a 25°C, protegido de la luz y en su envase original.

Posología y Administración: Ver prospecto adjunto.

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

Elaborado en Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 48.330

BIOPROFARMA S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Dirección Técnica: Marina P. de Henrich, Farmacéutica y Bioquímica.

Tel: (54-11) 4016-6200

Fax: (54 11) 4016-6222

www.bioprofarma.com

Nota: Los envases conteniendo 2 y 3 frascos ampolla, llevarán el mismo texto. (#).

BIOPROFARMA S.A.
Andrés B. Argomedeo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Bioprofarma S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11526

MCA



Proyecto de prospecto

**OXALTIE ®
OXALIPLATINO 50 y 100 mg**

Polvo liofilizado para inyectable

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

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

COMPOSICIÓN:

Cada frasco ampolla contiene:

OXALTIE ®	50 mg	100 mg
Oxaliplatino	50 mg	100 mg
Manitol	450 mg	900 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Citostático alquilante
Código ATC: L01X A 03

INDICACIONES

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

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

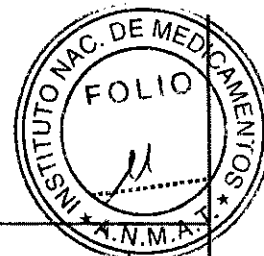
Mecanismo de acción:

El oxaliplatino, en los fluidos fisiológicos, sufre una conversión no enzimática, a derivados activos, por el desplazamiento de ligandos oxalatos lábiles. En este proceso se forman varias especies reactivas, dentro de las que se incluyen la mono-aquo y di-aquo DACH platino.

BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.P. 15.272

Bioprofarma S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11526

1002



que se unen de manera covalente con macromoléculas, creando puentes inter e intracatenarios entre el ADN y el platino. Estos puentes se forman entre el nitrógeno de posición 7 y dos guaninas adyacentes (GG); una guanina y adenina adyacentes (AG); o dos guaninas separadas por un nucleótido (GNG). La formación de los mismos inhibe la replicación y la transcripción del ADN. La citotoxicidad del oxaliplatino es ciclo celular no específico. Estudios *in vivo* demostraron la actividad antitumoral del oxaliplatino contra el cáncer de colon. En combinación con 5 - fluorouracilo, el oxaliplatino exhibe, tanto *in vitro* como *in vivo*, una mayor actividad antiproliferativa, en varios modelos tumorales [HT29 (colon), GR (mama), y L1210 (leucemia)].

Farmacocinética

Los derivados reactivos del oxaliplatino están presentes como una fracción del platino libre en el plasma ultrafiltrable. La disminución de los niveles de platino ultrafiltrables, después de la administración de oxaliplatino, es en trifásica, caracterizada por dos fases de distribución relativamente cortas, ($t_{1/2\alpha}$; 0.43 hs. y $t_{1/2\beta}$; 16.8 hs.), y una larga fase de eliminación terminal ($t_{1/2\gamma}$; 391 hs.).

La variabilidad inter e intrapaciente de la exposición al platino ultrafiltrable (AUC_{0-48hr}) fue de moderada a baja (23% y 6%, respectivamente), la que fue evaluada luego de 3 cursos.

No se estableció la relación farmacodinámica entre los valores de platino ultrafiltrables y la seguridad clínica.

Distribución

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

Metabolismo

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

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

BIOPROFARMA S.A.
Ana María Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Bioprofarma S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11526

2183



Eliminación

La excreción renal es la mayor ruta de eliminación del platino. Posterior a los cinco días de la administración de la droga, en una infusión única de dos horas, la eliminación urinaria es cercana al 54%, con una excreción fecal que es solamente del 2%. El platino tiene una tasa de aclaramiento desde el plasma de 10 - 17 l/h, que es similar o superior al promedio de la tasa de filtración glomerular (7.5 l/h). No se reportaron efectos significativos de la edad sobre el aclaramiento del platino ultrafiltrable. El aclaramiento renal del platino ultrafiltrable se correlaciona en forma significativa con la tasa de filtración glomerular.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Deterioro renal

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Dosis

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

Día 1:

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

Día 2:

LV 200 mg/m² en infusión intravenosa a pasar en 120 minutos, seguido de 5-Fu 400 mg/m² en bolo IV (2 a 4 minutos), y a continuación 5 - Fu

BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Bioprofarma S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11526

1004



600 mg/m² en infusión intravenosa durante 22 horas, diluido en 500 ml de solución de dextrosa al 5%.

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

Ajuste de dosis

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

Terapia adyuvante en pacientes con cáncer de colon estadio III.

La neurotoxicidad y otras toxicidades fueron evaluadas utilizando la escala del Instituto de Cáncer de EE.UU., de acuerdo a los criterios de toxicidad común (CTC) versión 1.

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

En pacientes que se recuperan de una situación de toxicidad gastrointestinal grado 3/4, a pesar del tratamiento profiláctico; de neutropenia grado 4 o de trombocitopenia grado 3/4; se recomienda una reducción en la dosis de OXALTIE ® a 75 mg/m², así como también una reducción en la dosis de 5-Fu en bolo a 300 mg/m² y 5-Fu en infusión continua a 500 mg/m². La próxima dosis se debe postergar hasta que el recuento de neutrófilos sea $\geq 1.5 \times 10^9/l$ y el de plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$.

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

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

En aquellos pacientes que experimentan eventos neurosensoriales grado 2 que no resuelven, se debe considerar la disminución del OXALTIE ® a una dosis de 65 mg/m². Para aquellos pacientes con eventos neurosensoriales grado 3 persistentes, se debe pensar la

BIOPROFARMA S.A.
 Argomedo
 Farmacéutica
 A.N. 15.272

Bioprofarma S.A.
 Marina P. de Henrich
 Farmacéutica y Bioquímica
 Directora Técnica
 M.P. 11526



suspensión de la terapia. El régimen de 5-Fu / LV no necesita ser alterado.

En pacientes que se recuperaron de una toxicidad gastrointestinal grado 3 / 4 a pesar del tratamiento profiláctico o de neutropenia grado 4 o de trombocitopenia grado 3/4, se recomienda una disminución en la dosis de OXALTIE ® (65 mg/m²) y del 20% en la dosis de 5-Fu (300 mg/m² en bolo y 500 mg/m² en la infusión de 22 horas), La próxima dosis se debe retrasar hasta que el recuento de neutrófilos sea $\geq 1.5 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$.

Pacientes con deterioro de la función renal.

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

Preparación de la solución para infusión

La reconstitución del polvo y la dilución final de la solución, nunca deben ser realizadas con cloruro de sodio u otras soluciones que contengan iones cloruros.

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

OXALTIE ® 100: Agregar 20 ml de agua para inyección o dextrosa al 5%.

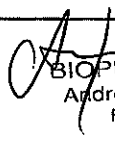
La solución preparada en el frasco ampolla original, puede ser conservada por 24 horas a una temperatura entre 2 - 8°C.


Advertencia: No aplicar la solución reconstituida sin diluir.

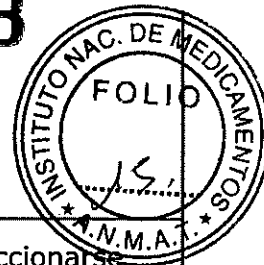
Dilución final para la infusión: La solución reconstituida en el frasco ampolla original, debe ser diluida en unos 250-500 ml de dextrosa al 5%.

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

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


 BIOPROFARMA S.A
 Andrea V. Argomedo
 Farmacéutica
 M.N. 15.272


 Bioprofarma S.A.
 Marina P. de Henrich
 Farmacéutica y Bioquímica
 Directora Técnica
 M.P. 11526



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

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

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS

Reacciones alérgicas:

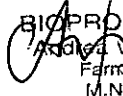
Se observaron en el 2 - 3% de los pacientes con cáncer de colon reacciones de hipersensibilidad grado 3/4, incluso reacciones anafilácticas y anafilactoides. Estas reacciones alérgicas pueden ser fatales, pudiendo ocurrir a los pocos minutos de la administración y en cualquier ciclo. Las mismas fueron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


Toxicidad neurológica

Neuropatía.

El oxaliplatino está asociado a dos tipos de neuropatía:

Una neuropatía aguda, reversible, principalmente periférica, sensorial, que es de rápida aparición, que puede iniciarse en pocas horas o, en uno a dos días después de comenzado el tratamiento, que resuelve dentro de los 14 días y que, frecuentemente reaparece con las nuevas dosis. Los síntomas se pueden precipitar o exacerbar por la exposición a bajas temperaturas u objetos fríos. La sintomatología que presenta es la siguiente: parestesias transitorias, disestesia y hipoestesia en manos, pies, área perioral o garganta. También, se observa, espasmo de la mandíbula, sensación anormal en la lengua, disartria, dolor de ojos y sensación de presión en el pecho. Este tipo de neuropatía se


BIOPROFARMA S.A.
Arday V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272


Bioprofarma S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11526

100A



reportó en alrededor del 56% de los pacientes que recibieron oxaliplatino en combinación con 5-Fu y LV. Si se analizan los ciclos de terapia, los casos de neurotoxicidad fueron reportados en el 30% de los pacientes. En el caso de la terapia adyuvante, la media de ciclos para observar una neuropatía sensorial periférica grado 3, fue de 9 ciclos, mientras que este número fue de 6, en los pacientes previamente tratados con oxaliplatino / 5-Fu y LV.

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

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

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

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

Criterios de toxicidad común NCI. Grados de neuropatía en adyuvancia	
Grado	Definición
0	Ningún cambio
1	Parestesias leves, pérdida de los reflejos profundos
2	Pérdida sensorial objetiva leve a moderada, parestesias moderadas
3	Pérdida sensorial objetiva severa o parestesias que interfieren con la actividad diaria
4	No aplicable

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

BIOPROFARMA S.A.
 Argenta y Argomedo
 Farmacéutica
 M.P. 115272

Bioprofarma S.A.
 Marina P. de Henrich
 Farmacéutica y Bioquímica
 Directora Técnica
 M.P. 11526

1002



= 5%). Luego de 6 meses de seguimiento estos porcentajes disminuyeron en un 39 % (grado 1 = 31%, grado 2 = 7%, grado 3 = 1%) y luego de 18 meses un 21% (grado 1 = 17%, grado 2 = 3%, grado 3 = 1%).

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

Escala de parestesias / disestesias en pacientes con cáncer colorrectal avanzado	
Grado	Definición
1	Resolvió y no interfirió con las funciones
2	Interfiere con la funciones, pero no con la actividades diarias
3	Dolor o deterioro funcional que interfiere con las actividades diarias
4	Deterioro persistente que es incapacitante o compromete la vida

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

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

El síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (o síndrome de encefalopatía posterior reversible) fue reportado en ensayos clínicos (< 0.1%) y en la fase de farmacovigilancia. Dentro de los signos y síntomas que se pueden observar figuran: cefalea, alteración de las funciones mentales superiores, vértigo, visión anormal - borrosa a ceguera -, que puede estar asociada o no con hipertensión. El diagnóstico de ésta entidad se basa en la confirmación por imágenes del cerebro.

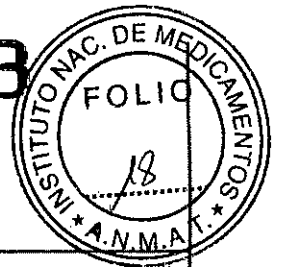
Toxicidad pulmonar

Se comunicaron episodios de fibrosis pulmonar en pacientes tratados con oxaliplatino (<1%), que en algunas ocasiones pueden ser fatal. La incidencia, combinada, de tos y disnea fue del 7.4% (cualquier grado) y < 1 % (grado 3), sin que se reporten eventos grado 4 en pacientes tratados con oxaliplatino mas 5-Fu y LV. Estos porcentajes, en la rama que recibió 5-Fu y LV, fueron del 4,5 % (cualquier grado), no se

BIOPROFARMA S.A.
Andrés V Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Bioprofarma S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11526

MCA



reportaron eventos grado 3 y 0,1% fue grado 4. En este estudio, un paciente falleció de neumonía eosinofílica en la rama de oxaliplatino.

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

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

Hepatotoxicidad

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

PRECAUCIONES

Utilización de máquinas y vehículos.

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

Monitoreo de laboratorio

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

Existen ciertos reportes, surgidos en ensayos clínicos y en estudios de poscomercialización, que informaron prolongación del tiempo de

BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Bioprofarma S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.D. 11526



protrombina y del RIN, ocasionalmente asociados con hemorragia en pacientes que recibieron oxaliplatino mas 5-Fu / LV, mientras fueron anticoagulados. Se recomienda un estrecho monitoreo en pacientes que reciban tratamiento con OXALTIE ® / 5-Fu / LV y que requieran anticoagulación por vía oral.

Interacciones

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

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

Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteraciones en la fertilidad

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

En un estudio de fertilidad, las ratas machos recibieron oxaliplatino en dosis de 0, 0.5, 1 y 2 mg/kg/día, durante 5 días cada 21 días, por un total de 3 cursos antes de su apareamiento con las hembras que recibieron dos cursos de oxaliplatino con el mismo esquema. La dosis de 2 mg/kg/día (menos que 1/7 la dosis recomendada en los humanos sobre la base del área de superficie corporal) no afectó la tasa de embarazo, pero causó mortalidad en el desarrollo (aumento de la resorciones tempranas, disminución del número de fetos vivos, disminución de los nacimientos vivos) y retrasó en el crecimiento (disminución en el peso fetal).

BIOPROFARMA S.A
Andrea Arguedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Bioprofarma S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11526

M.A.



Se observó en perros a quienes se les administró oxaliplatino 0.75 mg/kg/día cada 28 días, por tres cursos, daño testicular, que se caracterizó por degeneración, hipoplasia y atrofia. No fue identificado un nivel sin efectos. Esta dosis diaria es aproximadamente 1 / 6 de la dosis humana recomendada sobre la base del área de superficie corporal.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo: categoría D

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

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

Lactancia

No se sabe si el oxaliplatino o sus derivados se excretan por leche humana. Habida cuenta que muchas drogas se excretan por esta ruta y por las potenciales reacciones adversas serias que pueden tener en los lactantes, se debe tomar la decisión si discontinuar el tratamiento o suspender la lactancia, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

USO PEDIÁTRICO

No se estableció la efectividad del oxaliplatino en población pediátrica. Se evaluó la utilidad del oxaliplatino en dos ensayos en fase I y dos estudios clínicos en fase 2, en 235 pacientes entre 7 meses y 22 años con tumores sólidos y no se observó actividad significativa. En un ensayo clínico fase I y II, se administró oxaliplatino en una infusión intravenosa de dos horas, los días 1, 8 y 15, cada 4 semanas, por un máximo de 6 ciclos, a 43 pacientes con tumores sólidos refractarios o recaídos, principalmente neuroblastoma y osteosarcoma. En fase I 28 pacientes pediátricos, recibieron oxaliplatino con aumento de la dosis, comenzando con 40 mg/m² hasta llegar a 110 mg/m². La toxicidad limitante de la dosis fue la neuropatía sensorial, en una dosis

BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 146272

Bioprofarma S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11526



de 110 mg/m². En este estudio, 15 pacientes recibieron una dosis de oxaliplatino de 90 mg/m². A esta dosis, las principales reacciones adversas fueron: parestesias (60%, grado 3 / 4: 7%); fiebre (40%, grado 3 / 4: 7%) y trombocitopenia (40%, grado 3 / 4: 27%). No se observaron respuestas.

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

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

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

Los parámetros farmacocinéticos del platino ultrafiltrable fueron evaluados en 105 pacientes pediátricos, durante el primer ciclo. El aclaramiento medio estimado en pacientes pediátricos fue de 4,7 l/h. La variabilidad entre pacientes del aclaramiento del platino fue del 41%. Los parámetros farmacocinéticos del platino ultrafiltrable fueron: C_{max} = 0,75 ± 0,24 mcg/mL, AUC₀₋₄₈ = 7,52 ± 5,07 mcg-h/mL y AUC_{inf}

BIOPROFARMA S.A.
Andrés B. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Bioprofarma S.A.
Marina de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11526



de $8,83 \pm 1,57 \text{ mcg}\cdot\text{h/ml}$ con una dosis de oxaliplatino de 85 mg/m^2 . Los parámetros farmacocinéticos con una dosis de 130 mg/m^2 fueron: $C_{\text{max}} = 1,10 \pm 0,43 \text{ mcg/ml}$, $\text{AUC}_{0-48} = 9,74 \pm 2,52 \text{ mcg}\cdot\text{h/ml}$ y $\text{AUC}_{\text{inf}} = 17,3 \pm 5,34 \text{ mcg}\cdot\text{h/ml}$.

Geriatría

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

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

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

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

En pacientes vírgenes de tratamiento - con diagnóstico de cáncer colorrectal avanzado -, 160 tenían menos de 65 años y 99 ≥ 65 años. El tratamiento que recibieron fue oxaliplatino / 5 - Fu / LV. Se reportó, en pacientes ≥ 65 años, los mismos beneficios en la tasa de respuesta, tiempo a la progresión tumoral y supervivencia global, con referencia al resto de la población estudiada.

En otro estudio con pacientes previamente tratados, que recibieron tratamiento con oxaliplatino / 5 - Fu / LV, 95 pacientes con menos de 65 años y 55 pacientes de ≥ 65 años, se pudo observar que las tasas de reacciones adversas globales, incluso eventos grado 3 / 4, fueron similares en ambos grupos de edad. La incidencia de diarrea, deshidratación, hipocalemia, fatiga y síncope fue mayor en pacientes ≥ 65 años. No se requirió ajuste de dosis de inicio en pacientes ≥ 65 años.

Pacientes con deterioro renal

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

BIOPROFARMA S.A.
Avda. Argoniedo
Farmacéutica
M.P. 115272

Bioprofarma S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11526



REACCIONES ADVERSAS

Experiencia de los ensayos clínicos

Durante el tratamiento con oxaliplatino pueden ocurrir reacciones adversas serias, dentro de las que se incluyen reacciones alérgicas, neuropatía, toxicidades pulmonares y toxicidad hepática.

Más de 1100 pacientes con cáncer de colon estadio II y III y más de 4000 pacientes con cáncer colorrectal avanzado fueron tratados con oxaliplatino. Las reacciones adversas más comunes en los pacientes con estadio II y III tratados en adyuvancia fueron: neuropatía sensorial periférica, neutropenia, trombocitopenia, anemia, náuseas, aumento en las transaminasas y fosfatasa alcalina, diarrea, vómitos, fatiga y estomatitis. Las reacciones adversas más comunes en pacientes previamente tratados y vírgenes de tratamiento fueron: neuropatía sensorial periférica, fatiga, neutropenia, náuseas, vómitos y diarrea.

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

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

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

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

BIOPROFARMA S.A.
Andrés V. Argomodo
Farmacéutico
M.P. 15.272

Bioprofarma S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11526



En la siguiente tabla se pueden observar las reacciones adversas reportadas en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon ($\geq 5\%$ de los pacientes y con $\geq 1\%$ de eventos grado $\frac{3}{4}$ según criterios del NCI).

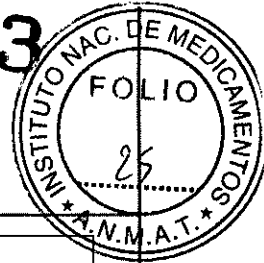
Reacciones adversas	Oxaliplatino + 5-Fu / LV N = 1.108		5-Fu / LV N = 1.111	
	Todos los grados (%)	Grados 3 / 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 / 4 (%)
Cualquier evento	100	70	99	31
Alergia / Inmunología				
Reacción alérgica	10	3	2	< 1
Síntomas constitucionales / Dolor				
Fatiga	44	4	38	1
Dolor abdominal	18	1	17	2
Dermatológico				
Desórdenes de la piel	32	2	36	2
Reacción en el sitio de inyección	11	3	10	3
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 / infección				
Fiebre	27	1	12	1
Infección	25	4	25	3
Neurología				
Neuropatía sensorial periférica	92	12	16	< 1

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

Reacción adversa	Oxaliplatino + 5-Fu / LV N = 1.108	5-Fu / LV N = 1.111
	Todos los grados (%)	Todos los grados (%)
Alergia / Inmunología		
Rinitis	6	8
Síntomas constitucionales / Dolor / Ocular / Visual		
Epistaxis	16	12
Aumento de peso	10	10
Conjuntivitis	9	15
Cefalea	7	5
Disnea	5	3
Dolor	5	5
Lacrimación anormal	4	12

BIOPROFARMA S.A
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.P. 115272

Bioprofarma S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11528



Dermatológica		
Alopecia	30	28
Gastrointestinal		
Constipación	22	19
Alteración del gusto	12	8
Dispepsia	8	5
Metabólico		
Aumento de la fosfatasa alcalina	42	20
Neurología		
Disturbios sensoriales	8	1

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

El número de pacientes que desarrollaron segundas neoplasias fue similar; 62 en la rama de tratamiento con oxaliplatino / 5-Fu / LV y 68 en el grupo de 5-Fu / LV. Un análisis exploratorio mostró que el número de muertes por segundas neoplasias fue del 1.96% en el grupo de oxaliplatino y del 0,98% en la rama de 5-Fu / LV. Además, el número de muertes por eventos cardiovasculares fue del 1.4% en el grupo de oxaliplatino / 5-Fu / LV, comparado con el 0.7% en el grupo de 5-Fu / LV. Se desconoce el significado clínico de estos hallazgos.

Pacientes vírgenes de terapia para cáncer colorrectal avanzado

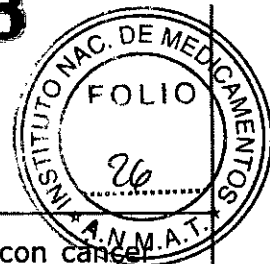
Se realizó un estudio clínico aleatorio con 259 pacientes, los cuales fueron tratados con oxaliplatino / 5-Fu / LV. Las reacciones adversas en ese estudio fueron similares a las observadas en otros estudios. Tanto el 5-Fu como el oxaliplatino están asociados con reacciones adversas gastrointestinales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

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

BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.P. 115.272

Bioprofarma S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11526

1000



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

Reacción adversa	Oxaliplatino + 5-Fu/LV N = 259		Irinotecan + 5-Fu/LV N = 256		Oxaliplatino + Irinotecan N = 258	
	Todos los grados %	Grado 3 / 4 %	Todos los grados %	Grado 3 / 4 %	Todos los grados %	Grado 3 / 4 %
Cualquier evento	99	82	98	70	99	76
Alergia / Inmunología						
Hipersensibilidad	12	2	5	0	6	1
Cardiovascular						
Trombosis	6	5	6	6	3	3
Hipotensión	5	3	6	3	4	3
Constitucional / Dolor / Ocular / Visual						
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	2
Visión anormal	5	0	2	1	6	1
Neuralgia	5	0	0	0	2	1
Dermatología / Piel						
Síndrome mano / pie	7	1	2	1	1	0
Reacción en el sitio de inyección	6	0	1	0	4	1
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 / RAN ^b normal	10	4	5	1	7	2
Infección / RAN ^b bajo	8	8	12	11	9	8
Linfopenia	6	2	4	1	5	2
Neutropenia febril	4	4	15	14	12	11
Hepático / Metabólico / Laboratorio / Renal						
Hiperglucemia	14	2	11	3	12	3
Hipocalemia	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
Neurología						
Neuropatía (global)	82	19	18	2	69	7
Parestésias	77	18	16	2	62	6

Andrés v. Argumedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Bioprofarma S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11526

M.02

2183



Disestesia faríngea	38	2	1	0	28	1
Neuro sensorial	12	1	2	0	9	1
Neuro NOS^a	1	0	1	0	1	0
Pulmonar						
Tos	35	1	25	2	17	1
Disnea	18	7	14	3	11	2
Hipo	5	1	2	0	3	2

^a Sin otra especificación

^b Recuento absoluto de neutrófilos

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

	Oxaliplatino + 5-Fu/LV N = 259	Irinotecan + 5-Fu/LV N = 256	Oxaliplatino + Irinotecan N = 258
Reacción adversa	Todos los grados %	Todos los grados %	Todos los grados %
Alergia / Inmunología			
Rash	11	4	7
Rinitis alérgica	10	6	6
Cardiovascular			
Edema	15	13	10
Constitucional / Dolor / Ocular / Visual			
Cefalea	13	6	9
Pérdida de peso	11	9	11
Epistaxis	10	2	2
Lagrimeo	9	1	2
Rigores	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
Gastrointestinal			
Alteración del gusto	14	6	8
Dispepsia	12	7	5
Flatulencia	9	6	5
Xerostomía	5	2	3
Hematología / Infección			
Fiebre / RAN normal^a	16	9	9
Hepático / Metabólico / Laboratorio / Renal			
Hipocalcemia	7	5	4
Aumento en la creatinina	4	4	5
Neurología			

BIOPROFARMA S.A.
 Andrea V. Argomedo
 Farmacéutica
 M.N. 15272

Bioprofarma S.A.
 Marina P. de Henrich
 Farmacéutica y Bioquímica
 Directora Técnica
 M.P. 11526

MCA



Insomnio	13	9	11
Depresión	9	5	7
Vértigo	8	6	10
Anxiedad	5	2	6

^a recuento absoluto de neutrófilos

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

Pacientes con cáncer colorrectal avanzado previamente tratados

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

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

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

BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 5.272

Bioprofarma S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11526

MOA



Reacción adversa	5-Fu/LV N = 142		Oxaliplatino N = 153		Oxaliplatino + 5 - Fu / LV N = 150	
	Todos los grados %	Grado 3 / 4 %	Todos los grados %	Grado 3 / 4 %	Todos los grados %	Grado 3 / 4 %
Cualquier evento	98	41	100	46	99	73
Cardiovascular						
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
Constitucional / 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
Gastrointestinal						
Diarrea	44	3	46	4	67	11
Nauseas	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 gastrointestinal	3	0	1	0	5	2
Hematología / Infección						
Fiebre	23	1	25	1	29	1
Neutropenia febril	1	1	0	0	6	6
Hepático / Metabólico / Laboratorio / Renal						
Hipocalcemia	3	1	3	2	9	4
Deshidratación	6	4	5	3	8	3
Neurología						
Neuropatía	17	0	76	7	74	7
Aguda	10	0	65	5	56	2
Persistente	9	0	43	3	48	6

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

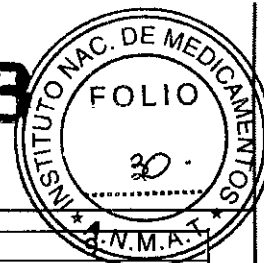
Reacción adversa	5-Fu/LV N = 142	Oxaliplatino N = 153	Oxaliplatino + 5 - Fu / LV N = 150
	Todos los grados %	Todos los grados %	Todos los grados %
Alergia / Inmunología			
Rinitis	4	6	15
Reacción alérgica	1	3	10

BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
I.N.N. 13.272

Bioprofarma S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11526

mas

2183



Rash	5	5	
Cardiovascular			
Edema periférico	11	5	10
Constitucional / Dolor / Ocular / Visual			
Cefalea	8	13	17
Artralgia	10	7	10
Epistaxis	1	2	9
Lagrimeo anormal	6	1	7
Rigores	6	9	7
Dermatología / Piel			
Síndrome mano / pie	13	1	11
Enrojecimiento	2	3	10
Alopecia	3	3	7
Gastrointestinal			
Constipación	23	31	32
Dispepsia	10	7	14
Alteración del gusto	1	5	13
Mucositis	10	2	7
Flatulencias	6	3	5
Hepático / Metabólico / Laboratorio / Renal			
Hematuria	4	0	6
Disuria	1	1	6
Neurología			
Vértigo	8	7	13
Insomnio	4	11	9
Pulmonar			
Infección del tracto respiratorio superior	4	7	10
Faringitis	10	2	9
Hipo	0	2	5

Las reacciones adversas fueron similares en hombres y mujeres de todas las edades, pero los pacientes de mayor edad pueden ser más susceptibles a la deshidratación, diarrea, hipocalcemia y fatiga. Las siguientes reacciones adversas, al menos posiblemente relacionadas con el tratamiento y potencialmente importantes, fueron reportadas entre el $\geq 2\%$ y $< 5\%$ de los pacientes con oxaliplatino / 5-Fu / LV (listadas en orden decreciente de frecuencia): ansiedad, mialgias, rash eritematoso, aumento de la sudoración, conjuntivitis, disminución de peso, boca seca, hemorragia rectal, depresión, ataxia, ascitis, hemorroides, debilidad muscular, nerviosismo, taquicardia, frecuencia de micción anormal, piel seca, prurito, hemoptisis, púrpura, hemorragia vaginal, melena, somnolencia, neumonía, proctitis, contracciones musculares involuntarias, obstrucción intestinal, gingivitis, tenesmos, bochornos, dilatación abdominal, incontinencia urinaria.

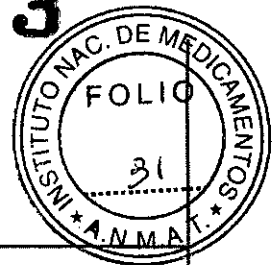
Cambios hematológicos

La siguiente tabla, lista los cambios hematológicos que ocurrieron con una frecuencia $\geq 5\%$, basados en los valores de laboratorio y según el grado de toxicidad del NCI, con la excepción de aquellos que ocurrieron en pacientes en adyuvancia y anemia en pacientes previamente

BIOPROFARMA S.A.
Andrés Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Bioprofarma S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11526

MOA



tratados para cáncer colorrectal avanzado, respectivamente, donde se baso en los reportes de eventos adversos y el grado del NCI, únicamente.

Parámetro hematológico	Oxaliplatino + 5-Fu / LV N = 1.108		5-Fu/ LV N = 1.111	
	Todos los grados (%)	Grados 3 / 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 / 4 (%)
Anemia	76	1	67	< 1
Neutropenia	79	41	40	5
Trombocitopenia	77	2	19	< 1

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

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

Trombocitopenia y sangrado

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

BIOPROFARMA S.A.
Andrea J. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Bioprofarma S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11526

MORA



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

Neutropenia

Se reportaron, frecuentemente, episodios de neutropenia con la combinación de oxaliplatino / 5-Fu / LV, comunicándose un 29% de grado 3 y un 12% de grado 4, en pacientes que recibieron tratamiento por cáncer de colon. En un ensayo clínico en adyuvancia, 3 pacientes murieron por sepsis / sepsis mas neutropenia. Se informaron episodios de neutropenia grado 3 en un 35 % y grado 4 en un 18% en pacientes vírgenes de tratamiento, con cáncer colorrectal avanzado. Este porcentaje fue del 27% (grado 3) y del 17% (grado 4), en pacientes previamente tratados. Se reportó, en adyuvancia, una incidencia de neutropenia febril del 0,7% o infección documentada con neutropenia grado 3 / 4 concomitante del 1,1%, que fue del 1.8% en la rama de combinación - oxaliplatino / 5-Fu / LV . La incidencia de neutropenia febril, en pacientes previamente tratados con cáncer colorrectal avanzado, fue del 15% (3% por ciclo) en el grupo de irinotecan / 5-Fu / LV y 4% (menos del 1% por curso) en la rama de oxaliplatino 5-Fu / LV. En forma adicional, en la misma población, la infección grado 3 o neutropenia grado 4 fue del 12% en la rama de irinotecan / 5-Fu/ LV y del 8% en el grupo de oxaliplatino / 5-Fu / LV. La incidencia de neutropenia febril en pacientes previamente tratados fue del 1% en la rama de 5-Fu / LV y del 6% (menos del 1% de los ciclos) en el brazo de oxaliplatino / 5-Fu/ LV.

Gastrointestinal

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

BIOPROFARMA S.A

Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.P. 15.272

Bioprofarma S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11526

MCA



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

Dermatológico

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

Reacciones en el sitio de inyección

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

Anticoagulación y hemorragia

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

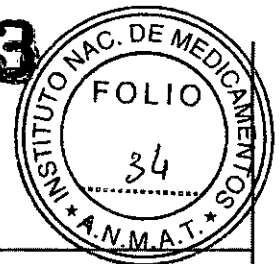
Renal

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

Hepático

BIOPROFARMA S.A.
Alicia V. Argomedo
Farmacéutica
M.P. 15.272

Bioprofarma S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11526



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

Parámetro hepático	Oxaliplatino + 5-Fu / LV N = 1.108		5-Fu / LV N = 1.111	
	Todos los grados (%)	Grados 3 / 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 / 4 (%)
Aumento de las transaminasas	57	2	34	1
Aumento de la fosfatasa	42	< 1	20	< 1
Bilirrubinemia	20	4	20	5

Reacciones adversas hepáticas. Anormalidades bioquímicas en pacientes previamente tratados para cáncer colorrectal avanzado ($\geq 5\%$ de los pacientes)

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

Reacciones adversas. Anormalidades bioquímicas en pacientes previamente tratados ($\geq 5\%$ de los pacientes)

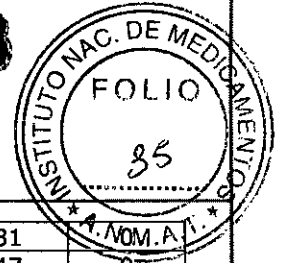
Parámetro bioquímico	5-Fu/LV N = 142		Oxaliplatino N = 153		Oxaliplatino + 5 - Fu / LV N = 150	
	Todos los grados %	Grado 3 / 4 %	Todos los grados %	Grado 3 / 4 %	Todos los grados %	Grado 3 / 4 %

BIOPROFARMA S.A.
 Andrea V. Argomedeo
 Farmacéutica
 M.N. 15.272

Bioprofarma S.A.
 Marina P. de Henrich
 Farmacéutica y Bioquímica
 Directora Técnica
 M.P. 11526

100

2183



ALAT	28	3	36	1	31	
ASAT	39	2	54	4	47	0
Bilirrubina total	22	6	13	5	13	1

Tromboembolismo

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

Experiencia post comercialización

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

Sistémicos: angioedema, shock anafiláctico.

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

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

Desórdenes del sistema auditivo y vestibular: sordera.

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

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

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

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

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

SOBREDOSIS

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

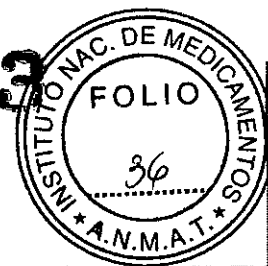
Se reportaron varios casos de sobredosis con oxaliplatino. Las reacciones adversas que se reportaron fueron: trombocitopenia grado 4

BIOPROFARMA S.A.
Avenida V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Bioprofarma S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11526

M.02

2183



(< 25000 cél/mm³), sin evidencias de sangrado, neuropatía sensorial como parestesias, disestesias, laringoespasma y espasmos de la musculatura facial, desórdenes gastrointestinales como náuseas, vómitos, estomatitis, flatulencias, distensión abdominal y obstrucción intestinal grado 4, deshidratación grado 4, disnea, sibilancias, dolor de pecho, falla respiratoria, bradicardia severa y muerte.

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

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

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel. 4962-6666 / 2247.

Hospital Dr. A. Posadas: Tel. 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIÓN

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

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

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura inferior a 25°C y protegido de la luz en su envase original.

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase

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

Dirección Técnica: Marina P. de Henrich - Farmacéutica y Bioquímica.

Elaborado en Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°:

Prospecto Aprobado por ANMAT Disposición N°:

BIOPROFARMA S.A.

Terrada 1270, (C1416ARD)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

BIOPROFARMA S.A.
Andrés B. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Bioprofarma S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11526

USA


2183



Tel: (54-11) 4016-6200
Fax: (54-11) 4016-6222
www.bioprofarma.com

Fecha última revisión:

BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272


Bioprofarma S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11526

MCA