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

DISPOSICIÓN Nº 1233

BUENOS AIRES, 01 MAR 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-020064-11-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO LKM S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos y rótulos para la Especialidad Medicinal denominada CRISAPLA 50 - CRISAPLA 100 / OXALIPLATINO, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, 50 mg; 100 mg, aprobada por Certificado Nº 46.884.

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.

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.

Que a fojas 219 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos y rótulos presentado para la Especialidad Medicinal denominada CRISAPLA 50 - CRISAPLA 100 / OXALIPLATINO, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, 50 mg; 100 mg, aprobada por Certificado Nº 46.884 y Disposición Nº 0959/98, propiedad de la firma LABORATORIO LKM S.A., cuyos textos constan de fojas 115 a 147, 150 a 182, 185 a 217 (prospectos), 113 a 144, 148 a 149 y 183 a 184 (rótulos).

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 0959/98 los prospectos autorizados por las fojas 115 a 147 y los rótulos autorizados por las fojas 113 a 114, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

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 Nº 46.884 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 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 prospectos y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-020064-11-1

DISPOSICIÓN Nº 1233

nc

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº 1233 a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 46.884 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO LKM S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 0959/98.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-005662-97-6.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos y rótulos.	Anexo de Disposición N° 2700/09.-	Prospectos de fs. 115 a 147, 150 a 182 y 185 a 217, corresponde desglosar de fs. 115 a 147.- Rótulos de fs. 113 a 144, 148 a 149 y 183 a 184, corresponde desglosar de fs. 113 a 114.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM

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

a la firma LABORATORIO LKM S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 46.884 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 01 MAR 2012, del mes de .....

Expediente Nº 1-0047-0000-020064-11-1

DISPOSICIÓN Nº 1233

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

nc

1233

LKM Absolutamente confiable

ANMAT FOLIO 113 SECRETARIA DE SALUD

PROYECTO DE ROTULO

CRISAPLA 50

OXALIPLATINO 50 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable

Industria Argentina *Venta bajo receta archivada*

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco-ampolla contiene:

Oxaliplatino.....50 mg

Lactosa monohidrato.....450 mg

CONTENIDO

*1 frasco ampolla

CONSERVACION

Conservar a temperatura inferior a 30 °C. Proteger de la luz en su estuche original.

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

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 46.884

LABORATORIO LKM S.A.
Artilleros 2438 (C1428AUN), Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Dirección Técnica: Mario Malaspina – Farmacéutico
Elaborado en: Villegas 1320 / 1510, San Justo, Pcia. de Buenos Aires

Lote Nº: Vencimiento:

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

Fecha última revisión: noviembre 2011

*Mismo texto para envases conteniendo 2, 3, 4 y 5 frascos ampolla.

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

1233

LKM Absolutamente confiable

114

PROYECTO DE ROTULO

CRISAPLA 100

OXALIPLATINO 100 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable

Industria Argentina *Venta bajo receta archivada*

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:

Oxaliplatino.....100 mg

Lactosa monohidrato.....900 mg

CONTENIDO

*1 frasco ampolla

CONSERVACION

Conservar a temperatura inferior a 30 °C. Proteger de la luz en su estuche original.

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

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 46.884

LABORATORIO LKM S.A.
Artilleros 2438 (C1428AUN), Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Dirección Técnica: Mario Malaspina – Farmacéutico
Elaborado en: Villegas 1320 / 1510, San Justo, Pcia. de Buenos Aires

Lote Nº: Vencimiento:

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

Fecha última revisión: noviembre 2011

*Mismo texto para envases conteniendo 2, 3, 4 y 5 frascos ampolla.

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

LKM
Absolutamente confiable

PROYECTO DE PROSPECTO

CRISAPLA 50

CRISAPLA 100

OXALIPLATINO 50 mg y 100 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable

Industria Argentina *Venta bajo receta archivada*

FORMULA CUALICUANTITATIVA

CRISAPLA 50

Cada frasco ampolla contiene:

Oxaliplatino.....50 mg

Lactosa monohidrato.....450 mg

CRISAPLA 100

Cada frasco ampolla contiene:

Oxaliplatino.....100 mg

Lactosa monohidrato.....900 mg

ADVERTENCIA: REACCIONES ANAFILÁCTICAS

Se han reportado reacciones anafilácticas al oxaliplatino que pueden ocurrir a los pocos minutos luego de la administración. Para aliviar los síntomas se han empleado fármacos como la adrenalina, los corticoesteroides y los antihistamínicos.

CODIGO

L01XA03

ACCION TERAPEUTICA

Antineoplásico

INDICACIONES

El oxaliplatino, en combinación con el 5-fluorouracilo (5-FU) y la leucovorina (LV), está indicado en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon estadio III, tras la resección completa del tumor primario y del cáncer colorectal metastásico.

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

LKM Absolutamente confiable
ANMAT FOLIO 116 SECRETARIA DE SALUD

ACCION FARMACOLOGICA

Mecanismo de acción

El oxaliplatino es un representante de una nueva clase de platinos en el que el átomo central de platino está rodeado de un grupo oxalato y un 1,2-diaminociclohexamo en posición trans. El oxaliplatino es un estereoisómero.
En soluciones fisiológicas el oxaliplatino sufre una conversión no enzimática dando lugar a sus derivados activos mediante el desplazamiento de su ligando oxalato que es lábil. Al igual que otros derivados del platino, el oxaliplatino actúa sobre el ADN produciendo enlaces alquílicos que llevan a la formación de puentes inter e intracatenarios.
Los puentes pueden formarse entre dos guaninas adyacentes (GG); una adenina y una guanina adyacente (AG); o dos guaninas separadas por un nucleótido (GNG). La formación de estos puentes inhibe tanto la replicación como la transcripción del ADN. La citotoxicidad no es específica del ciclo celular. Estudios *in vivo* demostraron actividad antitumoral de oxaliplatino contra el carcinoma de colon. En combinación con 5-fluorouracilo, oxaliplatino exhibe mayor actividad antiproliferativa *in vitro* e *in vivo* que cualquier compuesto sólo en varios modelos de tumor [HT29 (colon), GR (mamario) y L1210 (leucemia)].

Farmacocinética

Los derivados reactivos del oxaliplatino se encuentran presenten como una fracción del platino sin unión en el plasma ultrafiltrado. Luego de la administración de oxaliplatino, el descenso de los niveles de platino ultrafiltrable se caracteriza por ser trifásico, con dos fases de distribución relativamente cortas ($t_{1/2\alpha}$ 0.43 hs y $t_{1/2\beta}$ 16.8 hs) y una fase de eliminación terminal larga ($t_{1/2\gamma}$ 391 hs)
No se ha establecido una relación farmacodinámica entre los niveles ultrafiltrables de platino y la seguridad y efectividad clínica.
La variabilidad interpaciente e intrapaciente en la exposición de platino ultrafiltrable (AUC_{0-48h}) evaluada a lo largo de 3 ciclos fue moderada a baja (23% y 6% respectivamente).

Absorción y distribución

Después de la perfusión intravenosa de oxaliplatino durante 2 horas a una dosis de 85 mg/m^2 expresado como platino ultrafiltrable, se obtuvo un C_{max} de 0.814 mcg/ml y un volumen de distribución de 440 L. Luego de la perfusión de 2 horas de oxaliplatino, aproximadamente el 15% del platino administrado está

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

presente en la circulación sistémica. El 85% restante se distribuye rápidamente por los tejidos o es eliminado por orina. En los pacientes, la unión del platino a las proteínas plasmáticas es irreversible siendo mayor que el 90%. Las proteínas plasmáticas son principalmente la albúmina y las γ globulinas. El platino también se fija irreversiblemente y se acumula en los eritrocitos donde no parece tener una actividad significativa. No se observó una acumulación de platino en el ultrafiltrado de plasma luego de la dosis de 85 mg/m^2 cada dos semanas.

Metabolismo y eliminación

El oxaliplatino sufre una rápida y extensa biotransformación no enzimática. No hay evidencia de un metabolismo mediado por el citocromo P450 *in vitro*. Se han encontrado alrededor de 17 derivados que contienen platino en muestras de ultrafiltrado de plasma provenientes de pacientes. Algunos de los derivados resultaron ser citotoxicos y otros no.

La orina es la principal vía de eliminación del platino. Cinco días después de una infusión única de dos horas de duración de oxaliplatino, alrededor del 54% del platino eliminado fue por vía urinaria y el 2% fue por vía fecal. El clearance del platino fue 10-17 L/h, similar o un poco más que la media del filtrado glomerular renal en humanos (GFR de 7,5 L/h). No se observó un efecto significativo del sexo sobre el clearance de platino ultrafiltrable. El clearance renal del platino ultrafiltrable se correlaciona con el GFR.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Insuficiencia renal: A medida que la función renal disminuye, el $AUC_{0->48hr}$ del platino en el ultrafiltrado de plasma aumenta. El $AUC_{0->48hr}$ del platino en pacientes con insuficiencia renal leve (Clcr 50-80 ml/min), moderada (Clcr 30 a <50 ml/min) y severa (Clcr < 30 ml/min) se incrementa en un 60, 140 y 190% respectivamente en comparación con pacientes con función renal normal (Clcr >80 ml/min).

Pacientes pediátricos: Los parámetros farmacocinéticos del platino ultrafiltrado fueron estudiados en 105 pacientes pediátricos durante el primer ciclo de tratamiento. El clearance resultó ser de 4.7 L/h. La variabilidad del clearance entre los pacientes pediátricos con cáncer fue del 41%. Con dosis de 85 mg/m^2 de oxaliplatino, la Cmax en el ultrafiltrado de plasma fue 0.75 ± 0.24 mcg/ml y el $AUC_{0->48}$ de 7.52 ± 5.07 mcg*h/ml de oxaliplatino.

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

LKM
Absolutamente confiable

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACION

CRISAPLA debe ser administrado bajo la supervisión de un médico calificado y con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos.

Dosis

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

Día 1: Administrar oxaliplatino 85 mg/m^2 infusión IV en 250-500 ml de solución de dextrosa 5% USP y leucovorina 200 mg/m^2 infusión IV en solución de dextrosa 5% USP de manera conjunta durante 120 minutos pero mantenidos en bolsas separadas usando una línea Y, seguido de 5-fluorouracilo 400 mg/m^2 en bolo intravenoso durante 2-4 minutos y luego 5-fluorouracilo 600 mg/m^2 infusión intravenosa en 500 ml de solución de dextrosa 5% USP (recomendado) como infusión continua de 22 horas.

Día 2: Administrar leucovorina 200 mg/m^2 en infusión intravenosa por 120 minutos, seguido de 5-fluorouracilo 400 mg/m^2 en bolo intravenoso por 2-4 minutos y luego 5-fluorouracilo 600 mg/m^2 en infusión intravenosa en 500 ml de solución de dextrosa 5% USP (recomendada) como infusión continua durante 22 horas.

La administración de CRISAPLA no requiere hidratación previa. Se recomienda la premedicación con antieméticos incluyendo antagonistas 5-HT$_3$ con o sin dexametasona.

Ajuste de dosis

Antes de los ciclos subsiguientes, los pacientes deberán ser evaluados en cuanto a signos de toxicidad clínica así como también se recomienda realizar pruebas de laboratorio. La prolongación del tiempo de infusión de CRISAPLA de 2 a 6 horas puede mitigar la aparición de toxicidad aguda. No es necesario modificar los tiempos de infusión del 5-fluorouracilo y la leucovorina.

Terapia adyuvante en pacientes con cáncer de colon estadio III

Neuropatía y otras toxicidades se evaluaron utilizando la escala del Instituto Nacional del Cáncer de EEUU, de acuerdo a los criterios de toxicidad común (CTC) versión 1.

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

LKM Absolutamente confiable
ANMAT FOLIO 119 SECRETARIA DE SALUD

Una reducción de la dosis a 75 mg/m^2 debe considerarse en aquellos pacientes que experimenten de manera persistente eventos neurosensoriales de Grado 2 que no se resuelven. En el caso de los pacientes con eventos neurosensoriales de Grado 3 persistentes, deberá considerarse la interrupción del tratamiento. El régimen de infusión de 5-fluorouracilo y leucovorina no necesita modificarse.
En pacientes que se recuperaron de eventos gastrointestinales de grado 3 / 4 (a pesar el tratamiento profiláctico) o neutropenia de grado 4 o trombocitopenia de grado 3 / 4, se recomienda una reducción de la dosis de CRISAPLA a 75 mg/m^2 así como también una reducción de 5-fluorouracilo dosis de bolo a 300 mg/m^2 y 5-fluorouracilo dosis de infusión continua de 22 horas a 500 mg/m^2. La siguiente dosis deberá postergarse hasta que el recuento de neutrófilos sea $\geq$ 1.5 x 10^9/l y las plaquetas $\geq$ 75 x 10^9/l.

Pacientes con cancer colorectal avanzado tratados previamente o sin tratar.
Los casos de neuropatía se evaluaron utilizando una escala de neurotoxicidad específica del estudio. Otras toxicidades fueron clasificadas de acuerdo a los criterios de toxicidad común del Instituto Nacional del Cáncer de EEUU, versión 2.0.
La reducción de la dosis de oxaliplatino a 65 mg/m^2 deberá considerarse en los pacientes que experimenten de manera persistente eventos neurosensoriales de grado 2 que no se resuelven. Para pacientes que experimenten eventos neurosensoriales de grado 3, se recomienda la interrupción del tratamiento. El regimen de 5-fluorouracilo/leucovorina no necesita modificarse.
En pacientes que se recuperaron de eventos gastrointestinales grado 3 / 4 (a pesar el tratamiento profiláctico) o neutropenia grado 4 o trombocitopenia grado 3 / 4, se recomienda una reducción de la dosis de CRISAPLA a 65 mg/m^2 así como también una reducción de 5-fluorouracilo dosis de bolo a 300 mg/m^2 y 5-fluorouracilo dosis de infusión continua de 22 horas a 500 mg/m^2. La siguiente dosis deberá postergarse hasta que el recuento de neutrófilos sea $\geq$ 1.5 x 10^9/l y las plaquetas $\geq$ 75 x 10^9/l.

Forma de empleo e instrucciones relativas a su manipulación
La manipulación y la reconstitución del oxaliplatino por el personal médico requieren de la toma de precauciones en su utilización, indispensables para todo agente citotóxico.
Tanto para la reconstitución como para la dilución posterior no debe utilizarse solución de cloruro de sodio u otras soluciones que contengan cloruros.

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

LKM Absolutamente confiable
ANMAT FOLIO 120

Reconstitución de la solución: los solventes que se emplean para la reconstitución son agua para inyección o una solución de dextrosa 5%.
CRISAPLA 50: agregar 10 ml de solvente para obtener una concentración de 5 mg/ml.
CRISAPLA 100: agregar 20 ml de solvente para obtener una concentración de oxaliplatino de 5 mg/ml.
La solución puede ser conservada hasta 24 horas en el frasco original a temperatura entre 2ºC y 8ºC.
No administre nunca el reconstituido sin antes diluir.

Dilución antes de la perfusión: la solución reconstituida se diluye con 250 ml a 500 ml de solución de dextrosa al 5% y se administra en perfusión por vía intravenosa.
El diluido puede conservarse 6 horas a temperatura ambiente (20-25ºC) o hasta 24 horas bajo refrigeración (2-8ºC).

El Oxaliplatino es incompatible en una solución con medicaciones o medios alcalinos (tales como soluciones básicas de 5-fluorouracilo) y no deben mezclarse o administrarse de manera simultánea a través de la misma vía de infusión. La vía de infusión debe ser limpiada con solución de dextrosa al 5% USP antes de administrar cualquier medicación concomitante.
Las drogas parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar materia particulada y decoloración, antes de la administración y deben ser descartados si están presentes.
Los procedimientos de manipulación y de descarte del material apropiado deberán ser respetados para el oxaliplatino, así como para todos los objetos que entren en contacto con el mismo. Estos procedimientos deberán adecuarse a las recomendaciones en vigencia para el tratamiento de residuos citotóxicos.
Las agujas o sets de administración intravenosa que contengan partes de aluminio que puedan entrar en contacto con el oxaliplatino no deben usarse para la preparación o mezcla de la droga. Se ha comunicado que el aluminio causa degradación de los componentes de platino.

CONTRAINDICACIONES
Alergia conocida a los derivados del platino.
Embarazo.
Lactancia.

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

LKM
Absolutamente confiable
ANMAT
FOLIO
121
SECRETARIA DE SALUD

ADVERTENCIAS

Reacciones alérgicas

Se han observado reacciones de hipersensibilidad de grado 3 / 4, incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides en el 2 - 3% de los pacientes con cáncer de colon. Las reacciones alérgicas, a veces fatales, pueden ocurrir a los pocos minutos luego de la administración y en cualquier ciclo, siendo similares en naturaleza y severidad a aquellas reportadas con otros compuestos que contiene platino. Las reacciones incluyen rash, urticaria, eritema, prurito hasta , broncoespasmo e hipotensión. Los síntomas de hipersensibilidad reportados en pacientes tratados previamente son urticaria, prurito, enrojecimiento facial, diarrea asociada a la infusión de oxaliplatino, falta de aire, boncoespasmo, diaforesis, dolor de pecho, hipotensión, desorientación y sincope.

Estas reacciones pueden controlarse con tratamiento estándar de adrenalina, corticoesteroides y antihistamínicos pudiendo requerirse la interrupción de la terapia. Se han reportado casos fatales de anafilaxis.

Neuropatías

CRISAPLA puede producir dos tipos de neuropatías:

*Una neuropatía sensorial aguda, reversible, principalmente periférica, de rápido inicio dentro de las primeras horas hasta 1 o 2 días de comenzado el tratamiento y que se resuelve dentro de los 14 días y que con frecuencia se vuelve a observar con sucesivas dosificaciones. Los síntomas pueden aparecer de manera precipitada o exacerbarse ante la exposición a temperaturas bajas u objetos fríos. Los síntomas incluyen parestesia transitoria, disestesia e hipoestesia en manos, pies, área perioral o garganta. También se ha observado espasmos de mandíbula, sensación anormal en la lengua, disartria, dolor ocular y sensación de presión en el pecho. Esta neuropatía se observó en alrededor del 56% de los pacientes en estudio que recibieron Oxaliplatino con 5-fluorouracilo/leucovorina. En cualquier ciclo individual de tratamiento, la neurotoxicidad se observó en aproximadamente el 30% de los pacientes. En pacientes que recibieron tratamiento adyuvante, el ciclo medio de inicio de la neuropatía sensorial periférica de grado 3 fue 9; en los pacientes que recibieron tratamiento previo, el número promedio de ciclos administrados en el grupo de combinación de oxaliplatino con 5-fluorouracilo/leucovorina fue 6.

Se observó un síndrome agudo de disestesia faringolaringea tanto en el 1-2 % de los pacientes tratados previamente como los no tratados con cáncer colorectal avanzado que se caracterizó por sensaciones subjetivas de disfagia o disnea, sin ningún larignoespasmo o broncoespasmo (sin sibilancia o estridor).

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

LKM Absolutamente confiable
ANMAT FOLIO 122 SECRETARIA DE SALUD

El hielo empleado para la profilaxis de la mucositis debe evitarse durante la infusión con CRISAPLA debido a que la baja temperatura puede exacerbar los síntomas de la neuropatía aguda.

*Neuropatía sensitiva persistente (>14 días) principalmente periférica que se caracteriza generalmente por parestesia, disestesia, hipoestesia pero también puede incluir deficits en la propriocepción que pueden interferir con las actividades diarias (por ejemplo, escribir, deglutir, caminar). Este tipo de neuropatía se observó en el 48% de los pacientes en estudio que recibieron oxaliplatino en combinación con 5-fluorouracilo/leucovorina. La neuropatía persistente puede ocurrir sin ningún evento neuropático agudo previo. La mayoría de los pacientes (80%) que desarrollaron una neuropatía persistente de grado 3 progresaron desde eventos de grado 1 o 2 previos. Los síntomas pueden mejorar en algunos pacientes tras la interrupción del tratamiento con oxaliplatino.

En el ensayo adyuvante de cáncer de colon, la neuropatía se clasificó utilizando un módulo preenumerado derivado de la sección neurosensorial de los criterios de toxicidad común (CTC) del Instituto Nacional de Cáncer, versión 1, como sigue a continuación:

Graduación NCI CTC para Neuropatía en pacientes con terapia adyuvante

Grado	Definición
Grado 0	Sin cambio o sin neuropatía
Grado 1	Parestesia leve, pérdida de reflejos del tendón profundo
Grado 2	Pérdida sensorial objetiva leve o moderada, parestesia moderada
Grado 3	Pérdida sensorial objetiva grave o parestesia que interfiere con la función
Grado 4	No aplica

La neuropatía sensorial periférica se reportó en pacientes con terapia adyuvante bajo tratamiento con la combinación de oxaliplatino y una frecuencia de 92% (todos los grados) y 13% (grado 3).

En el día 28 del seguimiento después del último ciclo de tratamiento, el 60% de todos los pacientes tuvieron algún grado (Grado 1=40%, Grado 2=16%, Grado 3= 5%) de neuropatía sensorial periférica que disminuyó al 39% a los 6 meses del seguimiento (Grado 1= 31%, Grado 2=7%, Grado 3= 1%) y al 21% a los 18 meses del seguimiento (Grado 1= 17%, Gado 2= 3%, Grado 3= 1%).

En los estudios de cáncer colorrectal avanzado, los casos de neuropatía se clasificaron utilizando una escala de neurotoxicidad estudio-específica,

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

diferente de la escala de criterios de toxicidad común del Instituto Nacional del Cáncer de EEUU, Versión 2.0, como sigue a continuación:

Grado	Definición
Grado 1	Se resolvió y no interfirió con el funcionamiento
Grado 2	Interfirió con la función pero no con las actividades diarias
Grado 3	Dolor e impedimento funcional que interfirió con las actividades diarias
Grado 4	Impedimento persistente que deja inválida a la persona o es una amenaza para la vida

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

Toxicidad pulmonar

Se ha asociado al oxaliplatino con la fibrosis pulmonar (<1% de los pacientes en estudio) que puede llegar a ser fatal. La incidencia combinada de tos y disnea fue de 7,4% (cualquier grado) y <1% (grado 3) con ningún evento de grado 4 con la administración de oxaliplatino en combinación con la infusión de 5-fluorouracilo/leucovorina en comparación con el 4,5% (cualquier grado) sin eventos de grado 3 y el 0.1% eventos grado 4 que se observaron en la infusión de 5-fluorouracilo/leucovorina sin oxaliplatino en el tratamiento adyuvante de cáncer de colon. En este estudio, un paciente murió por neumonía eosinofílica en el régimen adyuvante de oxaliplatino.

La incidencia combinada de tos, disnea e hipoxia fue de 43 % (en cualquier grado) y 7% en grado 3 y 4 en la terapia de combinación del oxaliplatino y el 5-fluorouracilo/leucovorina en comparación con el 32% (cualquier grado) y 5% de grado 3 y 4 en la terapia de irinotecan con 5-fluorouracilo/leucovorina de duración desconocida en pacientes no tratados previamente de cáncer colorectal.

En el caso de que se produzcan síntomas respiratorios inexplicables como la tos no productiva, disnea o infiltrados pulmonares radiológicos, deberá interrumpirse el tratamiento con CRISAPLA hasta que exploraciones posteriores permitan descartar la enfermedad pulmonar intersticial o fibrosis pulmonar.

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

Hepatotoxicidad

La hepatotoxicidad se evidenció en un estudio de terapia adyuvante por el incremento de las transaminasas (57% vs 34%) y fosfatasa alcalina (42% vs 20%). Dicha toxicidad se observó mayormente en el régimen que incluía oxaliplatino que en el régimen control. La incidencia de incremento de bilirrubina fue similar en ambos regimenes. En la biopsia hepática se observaron los siguientes cambios: peliosis, hiperplasia nodular regenerativa o alteraciones sinusoidales, fibrosis perisinusoidal y lesiones veno-oclusivas. Deberán tenerse en cuenta los trastornos en la circulación hepática y si fuera conveniente investigar en caso de resultados anormales de la prueba de la función hepática o hipertensión portal que no puede ser explicado por metástasis hepática.

Embarazo

Categoría D. CRISAPLA puede causar daño fetal cuando es administrado a mujeres embarazadas. No están disponibles estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Mujeres que se encuentren en edad fértil deberán ser advertidas sobre la importancia de evitar quedar embarazadas mientras reciben el tratamiento con oxaliplatino.

PRECAUCIONES

Pruebas de laboratorio

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

Durante su estudio y en la etapa postmarketing se han reportado casos de prolongación del tiempo de protrombina e INR asociado en ocasiones a hemorragia en pacientes que recibieron el régimen del oxaliplatino en combinación con 5-fluorouracilo/leucovorina y anticoagulantes orales. Deberá monitorearse de cerca aquellos pacientes que reciban oxaliplatino con 5-fluorouracilo/leucovorina y requieran la administración de anticoagulantes orales.

Interacciones medicamentosas

No se ha observado una interacción de tipo farmacocinético entre la dosis de 85 mg/m^2 del oxaliplatino y la infusión de 5-fluorouracilo en pacientes tratados cada 2 semanas. No obstante, sí se ha observado un incremento de aproximadamente el 20% de los niveles plasmáticos del 5-fluorouracilo cuando

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

se administró con dosis de 130 mg/m^2 de oxaliplatino cada 3 semanas.
In vitro, no se observó ningun desplazamiento importante en la fijación proteica del oxaliplatino por los siguientes compuestos: eritromicina, salicilatos, granisetrón, paclitaxel, valproato de sodio.
In vitro, el oxaliplatino no es metabolizado por el sistema enzimático del citocromo P450 y tampoco lo inhibe por lo que no se espera que se presente una interacción farmacocinética con drogas que se metabolizan por este sistema.
Debido a que el platino se elimina principalmente por orina, el clearance podrá verse afectado en la coadministracion de compuestos potencialmente nefrotóxicos. Este efecto no ha sido estudiado de manera específica.

Carcinogénesis. Mutagénesis. Deterioro de la fertilidad.
No se han llevado a cabo estudios a largo plazo en animales con el fin de determinar el potencial carcinogénico del oxaliplatino. El oxaliplatino no resultó ser mutagénico es bacterias (test de Ames) pero sí lo fue en células de mamífero *in vitro* (células de linfoma de ratón L5178Y). Tanto *in vivo* (aberración cromosómicas en linfocitos humanos) como *in vitro* (micronúcleos de médula ósea de ratón) el oxaliplatino resultó clastogénico.
En un estudio de fertilidad, el oxaliplatino fue administrado a ratas macho en dosis de 0, 0.5, 1 y 2 mg/kg/día por 5 días cada 21 días por un total de tres ciclos antes del apareamiento con ratas hembras que recibieron dos ciclos de oxaliplatino con el mismo régimen (dosis y días). El número de embarazos no se vio afectado por la dosis de 2 mg/kg/día (1.7 veces menos la dosis recomendada en humanos en base a mg/m^2) pero sí se observó un incremento en la mortalidad (aumento de resorciones tempranas, muerte fetal, disminución del número de nacimientos de crías vivas) y retraso del crecimiento (disminución del peso fetal).
Con dosis de oxaliplatino de 0.75 mg/kg/día administrada en perros (1.6 veces la dosis recomendada en humanos en base a mg/m^2) por 5 días cada 28 días por tres ciclos se observó daño testicular caracterizado por degeneración, hipoplasia y atrofia. No se identificó un nivel de no efecto.

Uso en poblaciones especiales
Embarazo.
Efectos teratogénicos. Categoría D.
No se dispone de información sobre la seguridad del empleo del oxaliplatino en la mujer embarazada.

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

Al igual que otros agentes citotóxicos, el oxaliplatino es susceptible de ser tóxico para el feto. El oxaliplatino está contraindicado durante el embarazo.
Estudios de toxicidad reproductiva en ratas demostraron efectos adversos del oxaliplatino sobre la fertilidad y el desarrollo embriofetal a dosis maternas por debajo de la dosis recomendada en humanos en base a mg/m^2. Si el oxaliplatino es usado durante el embarazo o si la paciente quedara embarazada durante el tratamiento, deberá ser advertida sobre el riesgo potencial que implica para el feto. Mujeres en edad fértil deberán ser advertidas sobre la importancia de evitar quedar embarazadas y usar un método anticonceptivo eficaz mientras es tratada con CRISAPLA.
Se administró oxaliplatino en ratas preñadas en menos de la décima parte la dosis humana recomendada, en base al área de la superficie corporal durante los días 1-5 de gestación (período de preimplantación), 6-10 o 11-16 de gestación (período de organogénesis). El oxaliplatino causó un incremento en la mortalidad (aumento de las resorciones tempranas) cuando se lo administró en los días 6-10 y 11-16 afectando también el crecimiento fetal (disminución del peso fetal, osificación demorada) cuando se lo administró en los días 6-10.
La administración de oxaliplatino en ratas machos y hembras previa al apareamiento resultó en una pérdida post-implante de un 97% en animales que recibieron aproximadamente una séptima parte de la dosis humana recomendada, en base al área de la superficie corporal.

Lactancia

No se sabe si el oxaliplatino o sus derivados se excretan en la leche materna humana. Debido a que muchas drogas son excretadas en la leche materna humana y al riesgo potencial de efectos adversos que implica para el lactante, deberá decidirse si interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.
El oxaliplatino está contraindicado durante el período de lactancia.

Uso en pediatría

No se ha establecido la efecitividad del oxaliplatino en niños. El oxaliplatino fue evaluado en dos estudios de fase I y dos estudios de fase II en 159 pacientes de edades que varían de los 7 meses a los 22 años con tumores sólidos sin que se observe actividad significativa.
En estos estudios de fase I y II, el oxaliplatino fue administrado a 43 pacientes con tumores sólidos malignos refractarios o recidivantes, principalmente neuroblastoma y osteosarcoma, vía infusión intravenosa durante 2 horas en los

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

días 1, 8 y 15 cada 4 semanas (un ciclo) por un máximo de 6 ciclos.
En el estudio de fase I, 28 pacientes pediátricos recibieron oxaliplatino en 6 dosis distintas que van de 40 mg/m^2 a 110 mg/m^2.La toxicidad limitante de la dosis (TLD) fue neuropatía sensorial con la dosis de 110 mg/m^2.
En el estudio de fase II, 15 pacientes recibieron oxaliplatino en dosis de 90 mg/m^2 por vía IV. Las principales reacciones adversas observadas a esta dosis fueron parestesia (60%), fiebre (40%) y trombocitopenia (40%). No se observó ninguna respuesta.
En el segundo estudio de fase I, 26 pacientes pediátricos recibieron oxaliplatino por infusión intravenosa durante 2 horas en el día 1 cada 3 semanas (un ciclo) en cinco niveles de dosis que van de los 100 mg/m^2 a los 160 mg/m^2 por un máximo de 6 ciclos. En otro grupo se administró oxaliplatino 85 mg/m^2 al día 1 cada 2 semanas por un máximo de 9 dosis. Los pacientes que participaron tenían tumores sólidos metastásicos o no resecables principalmente neuroblastoma y ganglioneuroblastoma. No se observó ninguna respuesta.
La TLD fue neuropatía sensorial con la dosis de 160 mg/m^2
En base a estos estudios, en el estudio fase II, el oxaliplatino se administró en dosis de 130 mg/m^2 por infusión intravenosa durante 2 horas al día 1 cada 3 semanas (un ciclo). También se encontró tolerable la dosis de 85 mg/m^2 al día 1 cada 2 semanas.
En un estudio fase II, 43 pacientes pediátricos con tumores del SNC embrionales recurrentes o refractarios recibieron oxaliplatino en dosis de 130 mg/m^2 cada 3 semanas por un máximo de 12 meses en ausencia de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. En los pacientes que pesaron menos de 10 kg, la dosis empleada fue de 4.3 mg/kg. Las principales reacciones adversas reportadas fueron leucopenia, anemia, trombocitopenia, vómitos, neutropenia y neuropatía sensitiva. Se observó una respuesta parcial.
En un estudio fase II, 47 pacientes pediátricos con tumores sólidos recurrentes, incluyendo sarcoma de Ewing o PNET periférico, osteosarcoma, rabdomiosarcoma y neuroblastoma, recibieron oxaliplatino en dosis de 130 mg/m^2 cada 3 semanas por un máximo de 12 meses o 17 ciclos. Los pacientes menores a 12 meses de edad, la dosis empleada de oxaliplatino fue de 4.3 mg/kg. Las reacciones adversas más comunes observadas fueron neuropatía sensitiva (53%), trombocitopenia (40%), anemia (40%), vómitos (32%), náuseas (30%) e incremento de la AST (26%). No se observó ninguna respuesta.

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

Uso en pacientes de edad avanzada.

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

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado donde se evaluó al oxaliplatino como terapia adyuvante con una infusión de 5-fluorouracilo/leucovorina en el cáncer de colon. En dicho ensayo participaron 723 pacientes menores de 65 años y 400 pacientes con ≥ 65 años. Un análisis descriptivo de subgrupo demostró que la mejoría en la sobrevida libre de enfermedad para el grupo de combinación de oxaliplatino en comparación con el grupo de 5-fluorouracilo/leucovorina solo en infusión se mantuvo más allá del sexo.

Se observó un aumento de la granulocitopenia grado 3-4 en los pacientes ≥ 65 años de edad en comparación con los pacientes menores de 65 años (45% vs 39%).

En un estudio aleatorizado donde participaron pacientes no tratados previamente para el cáncer colorectal avanzado, 160 pacientes fueron menores de 65 años y 99 pacientes con ≥ 65 años de edad. Todos fueron tratados con Oxaliplatino en combinación con 5-fluorouracilo/leucovorina. Se observó la misma mejora en la eficacia, tiempo de progresión de tumor y supervivencia en el grupo de ≥ 65 años de edad en comparación con los demás pacientes que participaron del estudio.

En un estudio aleatorizado donde participaron pacientes tratados previamente para el cáncer colorectal avanzado, 95 pacientes fueron menores de 65 años y 55 pacientes tenían 65 años o mas. Todos fueron tratados con oxaliplatino en combinación con 5-fluorouracilo/leucovorina. La incidencia de reacciones adversas, incluyendo eventos grado 3/4 para todas las edades fue similar tanto en el regimen de combinación con 5-fluorouracilo/leucovorina como en el regimen de 5-fluorouracilo/leucovorina solo. La incidencia de diarrea, deshidratación, hipocalemia, leucopenia, fatiga y síncope fue mayor para los pacientes ≥ 65 años. No se requirió ajuste en la dosis inicial en pacientes ≥ 65 años.

Pacientes con insuficiencia renal

No se ha evaluado la seguridad y eficacia del tratamiento de combinación de Oxaliplatino con 5-fluorouracilo/leucovorina en pacientes con insuficiencia renal. Dicha terapia de combinación deberá administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal preexistente debido a que la principal vía de eliminación del platino es la urinaria. El clearance del platino ultrafiltrable disminuye en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa. No se ha establecido la relación farmacodinámica entre los niveles de platino ultrafiltrado y la seguridad y eficacia.

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

LKM
Absolutamente confiable

ANMAT
SECRETARIA DE SALUD
FOLIO 129

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia en estudios clínicos

Durante el tratamiento pueden ocurrir reacciones adversas graves que van desde reacciones alérgicas y anafilaxis hasta neuropatías, toxicidad pulmonar y hepatotoxicidad.

En los estudios clínicos con Oxaliplatino, pariticiparon más de 1100 pacientes con cáncer de colon estadio II o III y más de 4000 pacientes con cáncer colorectal metastásico. Las reacciones adversas observadas más comúnmente fueron: neuropatía periférica sensitiva, neutropenia, trombocitopenia, anemia, náuseas, incremento en los niveles de transaminasas y fosfatasa alcalina, diarrea, vómitos, fatiga y estomatitis.

Las reacciones adversas observadas más comúnmente tanto en pacientes que recibieron tratamiento previo como en los que no, fueron: neuropatía periférica sensitiva, fatiga, neutropenia, náuseas, vómitos y diarrea.

Terapia adyuvante de Oxaliplatino en combinación con infusión de 5-Fluorouracilo/Leucovorina en pacientes con cáncer de colon.

En un estudio clínico donde se administró Oxaliplatino en combinación con infusión de 5-Fluorouracilo/Leucovorina a 1108 pacientes con cáncer de colon estadio II o III que tuvieron una resección completa del tumor primario, la incidencia de eventos adversos grado 3 o 4 fue del 70% para aquellos que recibieron terapia de combinación en comparación con el 31% que recibieron un régimen de infusión de 5-Fluorouracilo/Leucovorina.

Las reacciones adversas reportadas durante el estudio se muestran en la tabla de abajo.

El 15% de los pacientes que recibieron el régimen de combinación discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos.

Tanto el 5-Fluorouracilo/Leucovorina como el Oxaliplatino se asocian a reacciones adversas gastrointestinales o hematológicas. Cuando el Oxaliplatino es administrado en combinación con una infusión de 5-Fluorouracilo/Leucovorina, la incidencia de estas clases de efectos adversos se incrementa.

Dentro de los 28 días del último tratamiento, la incidencia de muerte sin importar la causa, fue del 0.5% para la terapia de Oxaliplatino en combinación con 5-Fluorouracilo/Leucovorina como para el régimen de 5-Fluorouracilo/Leucovorina solo. Dentro de los 60 días luego de la iniciación de la terapia, la incidencia de muerte fue del 0.3% para la terapia de Oxaliplatino en combinación con 5-Fluorouracilo como para el régimen de 5-Fluorouracilo/Leucovorina solo. En el régimen de combinación de Oxaliplatino con 5-Fluorouracilo/Leucovorina, 3 muertes se debieron a sepsis por neutropenia, 2 por hemorragia cerebral y 1 por neumonía eosinófila. En el régimen de 5-Fluorouracilo/Leucovorina, una muerte se debió a suicidio, dos al síndrome Steven-Johnson (un paciente además tuvo

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

sepsis), uno a causa desconocida, uno a infarto cerebral por anoxia y otro a una posible ruptura de la aorta abdominal.

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas reportadas en el estudio clínico donde se evaluó el Oxaliplatino como terapia adyuvante para el cáncer de colon con una incidencia ≥ 5% para los eventos generales y para los eventos grado 3 o 4 NCI ≥ 1%.

	OXALIPLATINO + 5-FU/LV (N= 1108)		**5-FU/LV (N= 1111)**	
Reacción adversa	**Todos los grados (%)**	**Grado 3/4 (%)**	**Todos los grados (%)**	**Grado 3/4 (%)**
Cualquier evento	100	70	99	31
Alergias/inmunología				
Reacciones alérgicas	10	3	2	<1
Generales				
Fatiga	44	4	38	1
Dolor abdominal	18	1	17	2
Dermatología/Piel				
Trastornos de la piel	32	2	36	2
Reacción en el sitio de inyección*	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
Infecciones				
Fiebre	27	1	12	1
Infecciones	25	4	25	3
Neurológico				
Neuropatía periférica sensitiva	92	12	16	<1

* Incluye trombosis asociada con el catéter.

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

LKM
Absolutamente confiable

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas reportadas en el estudio clínico donde se evaluó el Oxaliplatino como terapia adyuvante para el cáncer de colon con una incidencia ≥ 5% para los eventos generales y para los eventos grado 3 o 4 NCI < 1%.

	OXALIPLATINO + 5-FU/LV (N= 1108)	**5-FU/LV (N=1111)**
Reacción adversa	**Todos los grados (%)**	**Todos los grados (%)**
Alergias/inmunología		
Rinitis	6	8
Generales /Dolor/ Visión		
Epistaxis	16	12
Aumento de peso	10	10
Conjuntivitis	9	15
Cefalea	7	5
Disnea	5	3
Dolor	5	5
Lagrimeo anormal	4	12
Dermatología /Piel		
Alopecia	30	28
Gastrointestinal		
Constipación	22	19
Alteración del gusto	12	8
Dispepsia	8	5
Metabolismo		
Incremento de los niveles de fosfatasa alcalina.	42	20
Neurologico		
Trastornos sensoriales	8	1

Aunque los eventos específicos pueden variar, la frecuencia general de reacciones adversas fue similar tanto para las mujeres como para los hombres, sin importar la edad. No obstante, los eventos grado 3 o 4 fueron más comunes en mujeres: diarrea, fatiga, granulocitopenia, nauseas y vómitos. En los pacientes ≥ 65 años, la incidencia de diarrea y granulocitopenia grado 3 o 4 fue mayor en comparación con los pacientes jóvenes. La insuficiencia de tamaño de los subgrupos no permitió realizar un análisis de la seguridad de acuerdo a la raza. Las siguientes reacciones adversas se reportaron en ≥ 2 y < 5% de los pacientes que recibieron un régimen de Oxaliplatino en combinación con una infusión de 5-Fluorouracilo/Leucovorina: dolor, leucopenia, pérdida de peso, tos.

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

El número de pacientes que desarrolló enfermedades secundarias fue similar cuando se comparó régimen de combinación de Oxaliplatino con 5-Fluorouracilo/Leucovorina con el régimen de 5-Fluorouracilo/Leucovorina solo. Un análisis exploratorio mostró que el número de muertes debido a enfermedades secundarias fue de 1.96% en la terapia de Oxaliplatino con 5-Fluorouracilo/Leucovorina en comparación con el 0.98% en la terapia de 5-Fluorouracilo/Leucovorina.
Además, el número de muertes por eventos cardiovasculares fue del 1.4% en la terapia de combinación con Oxaliplatino en comparación con el 0.7% de la terapia con 5-Fluorouracilo/Leucovorina. No se conoce la significado clínico de estas observaciones.

Pacientes con cáncer colorrectal metastásico no tratados previamente
Se realizó un estudio aleatorio con 259 pacientes con cáncer colorrectal avanzado, a los cuales se les administró Oxaliplatino en combinación con 5-Fluorouracilo/Leucovorina. El perfil de reacciones adversas observado en este estudio fue similar al observado en otros estudios. Dichas reacciones adversas se muestran en la tabla siguiente. Tanto el 5-Fluorouracilo como el Oxaliplatino se asocian con eventos gastrointestinales y hematológicos. Cuando Oxaliplatino es administrado en combinación con 5-Fluorouracilo, la incidencia de dichos eventos adversos aumenta.
Dentro de los 30 días de tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal avanzado no tratados previamente, la incidencia de muerte sin importar la causa fue del 3% en el caso de la terapia de Oxaliplatino en combinación con 5-Fluorouracilo/Leucovorina, del 5% con Irinotecan más 5-Fluorouracilo/Leucovorina y del 3% con Oxaliplatino + Irinotecan. Dentro de los 60 días de iniciado el tratamiento, la incidencia de muerte fue del 2,3% cuando se administró Oxaliplatino en combinación con 5-Fluorouracilo/Leucovorina, del 5,1% con Irinotecan más 5-Fluorouracilo/Leucovorina y del 3,1% con Oxaliplatino más Irinotecan.

La siguiente tabla muestra los eventos adversos reportados en el estudio realizado con pacientes con cáncer colorrectal avanzado no tratado previamente a los que se les administró Oxaliplatino más 5-Fluorouracilo/Leucovorina cuya incidencia fue $\geq$ 5% para los eventos generales y para los eventos grado 3 / 4 una incidencia $\geq$ 1%.

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

LKM
Absolutamente confiable

ANMAT FOLIO 133 SECRETARIA DE ...

	OXALIPLATINO + 5-FU/LV (N= 259)		IRINOTECAN + 5-FU /LV (N= 256)		OXALIPLATINO + IRINOTECAN N= 258	
Reacción adversa	**Todos los grados (%)**	**Grado 3/4 (%)**	**Todos los grados (%)**	**Grado 3/4 (%)**	**Todos los grados (%)**	**Grado 3/4 (%)**
Cualquier evento	99	82	98	70	99	76
Alergia/Immunología						
Hipersensibilidad	12	2	5	0	6	1
Cardiovascular						
Trombosis	6	5	6	6	3	3
Hipotensión	5	3	6	3	4	3
Generales/Dolor/Ocular/Visión						
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
Dermatología/ Piel						
Reacción dérmica en manos y piel	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 (1)	5	2	4	2	3	2

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Veglerski
Co-Director Técnico

sg

1233

LKM
Absolutamente confiable

ANMAT FOLIO 134 ...IA DE SALUD

Hematología/infección						
Infección con ANC [2] normal	10	4	5	1	7	2
Infección con bajo ANC[2]	8	8	12	11	9	8
Linfopenia	6	2	4	1	5	2
Neutropenia febril	4	4	15	14	12	11
Hígado/Metabolismo/Laboratorio/Riñón						
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
Incontinencia urinaria	5	1	2	1	3	1
Neurológico						
Neuropatías	82	19	18	2	69	7
Parestesias	77	18	16	2	62	6
Disestesia faringolaringea	38	2	1	0	28	1
Neuropatía sensitiva	12	1	2	0	9	1
Neuro NOS [1]	1	0	1	0	1	0
Respiratorio						
Tos	35	1	25	2	17	1
Disnea	18	7	14	3	11	2
Hipo	5	1	2	0	3	2

[1] No especificado

[2] Recuento absoluto de neutrófilos

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

LKM Absolutamente confiable
ANMAT FOLIO 135 SECRETARIA DE SALUD

La siguiente tabla muestra los efectos adversos observados en pacientes con cáncer colorectal metastásico no tratados previamente cuya incidencia fue ≥ 5% para los eventos de cualquier grado y una incidencia <1% para los eventos grado 3 / 4 NCI.

	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 (%)**
Alergias/sistema inmune			
Rash	11	4	7
Rinitis alérgica	10	6	6
Sistema cardiovascular			
Edema	15	13	10
General / Dolor / Ocular / Visual			
Cefalea	13	6	9
Pérdida de peso	11	9	11
Epistaxis	10	2	2
Lagrimeo	9	1	2
Escalofríos	8	2	7
Disfagia	5	3	3
Sudoración	5	6	12
Artralgia	5	5	8
Piel y anexos			
Alopecia	38	44	67
Enrojecimiento	7	2	5
Prurito	6	4	2
Piel seca	6	2	5
Sistema gastrointestinal			
Perversión del gusto	14	6	8
Dispepsia	12	7	5
Flatulencia	9	6	5
Sequedad de boca	5	2	3

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

Sistema hémico y linfático			
Fiebre con Recuento absoluto de neutrófilos normal	16	9	9
Hígado/Metabolismo /laboratorio/riñón			
Hipocalcemia	7	5	4
Creatinina elevada	4	4	5
Sistema neurológico			
Insomnio	13	9	11
Depresión	9	5	7
Mareos	8	6	10
Ansiedad	5	2	6

Las reacciones adversas fueron similares tanto en hombres como en mujeres de todas las edades (menores y mayores de 65 años) pero los pacientes de edad avanzada resultaron ser más susceptibles a la diarrea, deshidratación, hipocalemia, leucopenia, fatiga y síncope.

Las siguientes reacciones adversas posiblemente relacionadas al tratamiento y potencialmente importantes fueron reportadas en $\geq$ 2% y < 5% de los pacientes tratados con Oxaliplatino en combinación con 5-Fluorouracilo/Leucovorina (de mayor a menor frecuencia): metabólicas, neumonitis, infección del catéter, vértigo, tiempo de protombina, sangrado rectal, disuria, cambios en las uñas, dolor de pecho, dolor rectal, síncope, hipertensión, hipoxia, infecciones, dolor óseo, cambios en la pigmentación y urticaria.

Pacientes con cáncer colorrectal avanzado tratados previamente.

Se realizó un estudio clínico, aleatorizado, donde participaron 450 pacientes con cáncer colorrectal refractario o recidivante de los cuales aproximadamente 150 pacientes recibieron Oxaliplatino en combinación con 5-Fluorouracilo/Leucovorina. El perfil de reacciones adversas fue similar al observado en otros estudios. La siguiente tabla muestra las reacciones adversas reportadas.

El 13% de los pacientes que recibían el régimen Oxaliplatino con 5-Fluorouracilo/Leucovorina y el 18% de los pacientes que recibían solamente 5-Fluorouracilo/Leucovorina debieron discontinuar el tratamiento debido a los eventos adversos principalmente gastrointestinales, hematológicos o neuropatías. Tanto el 5-Fluorouracilo como el Oxaliplatino se encuentran asociados a eventos

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutica Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

adversos gastrointestinales y hematológicos. Cuando son administrados juntos, la incidencia de estos eventos aumenta.

Dentro de los 30 días de tratamiento, la incidencia de muerte sin importar la causa fue del 5% para el grupo que recibió Oxaliplatino y 5-Fluorouracilo/Leucovorina, del 8% para los que recibieron Oxaliplatino sólo y del 7% para los que recibieron 5-Fluorouracilo/Leucovorina. De las 7 muertes reportadas con el régimen Oxaliplatino y 5-Fluorouracilo/Leucovorina, tres estuvieron relacionadas con el tratamiento sobre todo por el sangrado gastrointestinal y la deshidratación.

La siguiente tabla indica las reacciones adversas reportadas en el estudio de pacientes que recibieron tratamiento previo por sistema corporal y en orden descendente de frecuencia en el grupo de combinación de oxaliplatino y 5-fluorouracilol/leucovorina para eventos con incidencias generales ≥ 5% y para los eventos de grado 3 / 4 con incidencias de ≥ 1%. Esta tabla no incluye anormalidades hematológicas y la bioquímica de sangre.

	5-FU /LV (N= 142)		**OXALIPLATINO (N=153)**		**OXALIPLATINO + 5-FU/LV (N=150)**	
Reacción adversa	**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
Sistema cardiovascular						
Disnea	11	2	3	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
Generales / Dolor						
Fatiga	52	6	61	9	68	7
Dolor de espalda	16	4	11	0	19	3
Dolor	9	3	14	3	15	2
Piel y anexos						
Reacción en el sitio de inyección	5	1	9	0	10	3
Sistema gastrointestinal						
Diarrea	44	3	46	4	67	11

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

Náuseas	59	4	64	4	65	11
Vómitos	27	4	37	4	40	9
Estomatitis	32	3	14	0	37	3
Dolor abdominal	31	5	31	7	33	4
Anorexia	20	1	20	2	29	3
Reflujo gastroesofágico	3	0	1	0	5	2
Sistema hémico y linfático						
Fiebre	23	1	25	1	29	1
Neutropenia febril	1	1	0	0	6	6
Hígado/Metabolismo/ Laboratorio/Riñón						
Hipocalemia	3	1	3	2	9	4
Deshidratación	6	4	5	3	8	3
Sistema neurológico						
Neuropatía	17	0	76	7	74	7
Aguda	10	0	65	5	56	2
Persistente	9	0	43	3	48	6

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas reportadas con una incidencia para todos los grados ≥ 5% y con una incidencia < 1% para los eventos grado 3 /4 NCI.

	5-FU/LV (N=142)	**OXALIPLATINO (N=153)**	**OXALIPLATINO + 5-FU/LV (N=150)**
Reacción adversa	**Todos los grados (%)**	**Todos los grados (%)**	**Todos los grados (%)**
Alergias/sistema inmune			
Rinitis	4	6	15
Reacción alérgica	1	3	10
Rash	5	5	9
Sistema cardiovascular			
Edema periférico	11	5	10
Generales/Dolor/ Ocular/Visual			
Cefalea	8	13	17

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

Artralgia	10	7	10
Epistaxis	1	2	9
Lagrimeo anormal	6	1	7
Escalofríos	6	9	7
Piel y anexos			
Síndrome mano-pie	13	1	11
Enrojecimiento	2	3	10
Alopecia	3	3	7
Sistema gastrointestinal			
Constipación	23	31	32
Dispepsia	10	7	14
Perversión del gusto	1	5	13
Mucositis	10	2	7
Flatulencias	6	3	5
Hígado/Metabolismo/ Laboratorio/Riñón			
Hematuria	4	0	6
Disuria	1	1	6
Sistema neurológico			
Mareos	8	7	13
Insomnio	4	11	9
Sistema respiratorio			
Infección del tracto respiratorio superior	4	7	10
Faringitis	10	2	9
Hipo	0	2	5

Las reacciones adversas fueron similares tanto para las mujeres como para los hombres sin importar la edad. No obstante, los pacientes de edad avanzada resultaron ser más susceptibles a la deshidratación, la diarrea, la hipocalemia y la fatiga. Las siguientes reacciones adversas probablemente relacionadas con el tratamiento y potencialmente importante se reportaron en $\geq$ 2% y < 5% de los pacientes que recibieron Oxaliplatino en combinación con 5-Fluorouracilo/Leucovorina (ordenados de mayor a menor frecuencia): ansiedad, mialgia, rash eritematoso, aumento de la sudoración, conjuntivitis, disminución del peso corporal, sequedad bucal, hemorragia rectal, depresión, ataxia, ascitis, hemorroides, debilidad muscular, nerviosismo, taquicardia, alteración en la

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

frecuencia de micción, piel seca, prurito, hemoptisis, púrpura, hemorragia vaginal, melena, somnolencia, neumonía, proctitis, contracciones musculares involuntarias, obstrucción intestinal, gingivitis, tenesmo, sofocos de calor, distensión abdominal, incontinencia urinaria.

Cambios hematológicos

Las siguientes tablas enumeran los cambios hematológicos reportados en ≥ 5% de los pacientes, basados a los valores de laboratorio y a la clasificación del Instituto Nacional del Cáncer de EEUU, a excepción de aquellos eventos reportados en pacientes con tratamiento adyuvante y con anemia que recibieron tratamiento previo para el cáncer colorrectal avanzado, respectivamente, en base a los eventos adversos y la clasificación del Instituto Nacional del Cáncer (EEUU) únicamente.

Reacciones adversas hematológicas en pacientes con cáncer de colon que recibieron terapia adyuvante (≥ 5% de los pacientes)

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

Reacciones adversas hematológicas en pacientes con cáncer de colon avanzado que no recibieron tratamiento previo (≥ 5% de los pacientes)

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

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

Reacciones adversas hematológicas en pacientes que recibieron tratamiento previo (≥ 5% de los pacientes)

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	6	1	81	2
Leucopenia	34	1	1	0	76	19
Neutropenia	25	5	7	0	73	44
Trombocitopenia	20	0	3	3	64	4

Trombocitopenia y hemorragia

Con el uso de Oxaliplatino en combinación con 5-FU/LV en infusión se informó con frecuencia trombocitopenia. La frecuencia de todos los eventos hemorrágicos en los pacientes en el estudio adyuvante y que habían recibido tratamiento previo fue mayor en el grupo de combinación con oxaliplatino, en comparación con el grupo que recibió 5-FU/LV en infusión. Estos eventos incluyeron hemorragia gastrointestinal, hematuria y epistaxis. En el ensayo adyuvante, dos pacientes fallecieron por hemorragias intracerebrales.

La incidencia de trombocitopenia de grado 3 / 4 fue del 2% en pacientes con terapia adyuvante con cáncer de colon. En los pacientes bajo tratamiento por cáncer colorrectal avanzado, la incidencia de trombocitopenia de grado 3 / 4 fue del 3-5% , y la incidencia de estos eventos fue mayor en el grupo de combinación de oxaliplatino más 5-FU/LV sobre los grupos control de Irinotecan más 5-FU/LV o 5-FU/LV solo. La hemorragia gastrointestinal de grado 3 / 4 se reportó en 0,2% de los pacientes en tratamiento adyuvante que recibieron oxaliplatino más 5-FU/LV. En los pacientes que no recibieron tratamiento previo, la incidencia de epistaxis fue del 10% en el grupo de oxaliplatino más 5-FU/LV y 2% y 1%, respectivamente, en los grupos con irinotecan más 5-FU/LV o irinotecan más oxaliplatino.

Neutropenia

Se observó neutropenia con frecuencia en el régimen de combinación de oxaliplatino con 5-FU/LV, con eventos grado 3 y 4 reportados en 29% y 12% de los pacientes en tratamiento adyuvante con cáncer de colon, respectivamente.

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

En el ensayo adyuvante, 3 pacientes fallecieron por cuadros de sepsis/sepsis neutropénica. Los eventos de grado 3 y 4 se reportaron en el 35% y 18% de los pacientes que no recibieron tratamiento previo por cáncer colorrectal avanzado, respectivamente. Los eventos de grado 3 y 4 se reportaron en 27% y 17% de los pacientes que recibieron tratamiento previo, respectivamente. En pacientes que recibieron tratamiento adyuvante, la incidencia de neutropenia febril (0,7%) o infección documentada con neutropenia concomitante de grado 3 / 4 (1.1%) fue del 1.8% en el grupo de oxaliplatino y 5-FU/LV. La incidencia de neutropenia febril en pacientes que no recibieron tratamiento previo por cáncer colorrectal avanzado fue del 15% (3% de los ciclos) en el grupo de irinotecán más 5-FU/LV y del 4% (menos del 1% de los ciclos) en el grupo de combinación de oxaliplatino y 5-FU/LV. Además, dentro de esta misma población, la infección con neutropenia de grado 3 o 4 fue del 12% en la combinación de irinotecan más 5-FU/LV y del 8% en la combinación de oxaliplatino y 5-FU/LV. La incidencia de neutropenia febril en pacientes que recibieron tratamiento previo fue del 1% en el grupo de 5-FU/LV y del 6% (menos del 1% de los ciclos) en el grupo de combinación de oxaliplatino y 5-FU/LV.

Gastrointestinal

La incidencia de náuseas y vómitos de grado 3 / 4 resultó ser mayor en aquellos pacientes que fueron tratados con oxaliplatino más 5-FU/LV en infusión para el tratamiento adyuvante del cáncer de colon en comparación con aquellos que recibieron únicamente 5-FU/LV en infusión.

Asimismo, la frecuencia de vómitos y diarrea de grado 3 / 4 fue menor en pacientes que no recibieron tratamiento previo para el cáncer colorrectal avanzado y están bajo tratamiento con la combinación de oxaliplatino y 5-FU/LV en comparación con los grupos control de irinotecán más 5-FU/LV. En pacientes que recibieron tratamiento previo y que recibieron la combinación de oxaliplatino más 5-FU/LV, la incidencia de náuseas, vómitos, diarrea y mucositis/estomatitis de grado 3 y 4 aumentaron, en comparación con los grupos control que recibieron 5-FU/LV.

La incidencia de reacciones adversas gastrointestinales en los pacientes que no recibieron tratamiento previo y los que sí recibieron tratamiento previo parece ser similar en todos los ciclos. Se recomienda una premedicación con antieméticos, que incluyen bloqueantes del 5 HT_3. Los casos de diarrea y mucositis pueden aumentar al agregar oxaliplatino a 5-FU/LV y pueden

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

controlarse con cuidado de soporte adecuado. Debido a que la los síntomas neurológicos agudos pueden exacerbarse con las bajas temperaturas, deberá evitarse la administración de hielo (utilizado generalmente para la profilaxis de la mucositis) durante la infusión de oxaliplatino.

Dermatológico

Con la administración de oxaliplatino, la incidencia de alopecia no se vio aumentada en comparación con la administración de 5-FU/LV sólo. No se han reportado casos de alopecia completa. La incidencia de trastornos de piel de grado 3 / 4 fue del 2% tanto en los grupos de oxaliplatino más 5-FU/LV en infusión y 5-FU/LV en infusión sólo en pacientes en terapia adyuvante por cáncer de colon. La incidencia del síndrome de mano-pie en pacientes que no recibieron tratamiento previo para casos de cáncer colorrectal avanzado fue del 2% en el grupo que recibió irinotecan más 5-FU/LV y del 7% para los que recibieron oxaliplatino más 5-FU/LV. Asimismo, la incidencia del síndrome mano-pie en pacientes que no recibieron previamente tratamiento fue del 13% para el grupo que recibió 5-FU/LV sólo y del 11% para el grupo que recibió oxaliplatino más 5-FU/LV.

Reacciones en el sitio de la inyección

Se han reportado casos de extravasación, que incluyó que algunos casos, necrosis. También se reportaron reacciones en el sitio de inyección, incluyendo enrojecimiento e inflamación.

Anticoagulación y hemorragia

Se informaron durante el estudio y la etapa postaprobación casos de un tiempo de protrombina prolongado e INR asociado en ocasiones a hemorragias en pacientes recibieron oxaliplatino más 5-FU/LV mientras se les administraban anticoagulantes.

Será necesario un control más exhaustivo en aquellos pacientes que reciban oxaliplatino más 5-FU/LV y requieran anticoagulantes orales.

Renal

Se detectó un aumento en los valores de creatinina sérica en aproximadamente el 5-10% de los pacientes en todos los grupos. La frecuencia de los aumentos de creatinina sérica de grado 3 / 4 en el grupo que recibió oxaliplatino más 5-FU/LV fue del 1% en los pacientes que recibieron tratamiento previo. Las medidas de la creatinina sérica no se reportaron en el ensayo adyuvante.

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

LKM Absolutamente confiable
ANMAT FOLIO 144 SECRETARIA DE ...

Hepático

La terapia de combinación con oxaliplatino parece relacionarse con casos de hepatotoxicidad. Las siguientes tablas enumeran los cambios clínicos químicos asociados con toxicidad hepática y que se observaron en ≥ 5% de los pacientes, en base a las reacciones adversas reportadas y según los criterios de toxicidad común (CTC) del Instituto Nacional del Cáncer de EEUU para pacientes en tratamiento adyuvante y pacientes que no recibieron tratamiento previo para los casos de cáncer colorrectal avanzado y valores de laboratorio para pacientes que recibieron tratamiento previo.

Reacciones adversas hepáticas en pacientes con cáncer de colon en etapa II o III que reciban terapia adyuvante (≥ 5% de los pacientes).

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

Anormalidades adversas químicas hepáticas – clínicas en pacientes que no recibieron tratamiento previo para los casos de cáncer colorrectal avanzado (≥ 5% de los pacientes)

Química clínica	Oxaliplatino + 5-FU/LV (N=259)		Irinotecan + 5-FU/LV (N=256)		Oxaliplatino + 5-FU/LV (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

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

Anormalidades adversas bioquímicas hepáticas – clínicas en pacientes que recibieron tratamiento previo (≥ 5 de los pacientes)

Bioquímica clínica	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 (%)
ALT (SGPT-ALAT)	28	3	36	1	31	0
AST (SGOT-ASAT)	39	2	54	4	47	0
Bilirrubina total	22	6	13	5	13	1

Tromboembolismo

La incidencia de eventos tromboembólicos en pacientes con terapia adyuvante con cáncer de colon fue del 6% (1,8% de grado 3 / 4) en el grupo 5-FU/LV en infusión y del 6% (1,2% de grado 3 / 4)) en el grupo de combinación de oxaliplatino más 5-FU/LV en infusión. La incidencia fue del 6% y del 9% de los pacientes que no recibieron tratamiento previo para los casos de cáncer colorrectal avanzado y pacientes que sí recibieron tratamiento previo en el grupo de combinación de oxaliplatino más 5-FU/LV respectivamente.

Experiencia post-marketing

Cuerpo en su totalidad: angioedema, shock anafiláctico

Trastornos del sistema nervioso central y periférico: pérdida de los reflejos de tendones profundos, disartria, signo de Lhermitte, parálisis de los nervios craneales, fasciculaciones, convulsión.

Trastornos del sistema hepático y gastrointestinal: diarrea/vómitos graves que derivan en hipocalemia, colitis (que incluye diarrea *Clostridium difficile*), acidosis metabólica; íleo, obstrucción intestinal, pancreatitis, enfermedad veno-oclusiva de hígado también conocida como síndrome de obstrucción sinusoidal y fibrosis perisinusoidal que en muy pocos casos progresa.

Trastornos del sistema de la audición y vestibular: sordera

Trastornos de las plaquetas, hemorragias y coagulación: trombocitopenia inmuno-alérgica, prolongación del tiempo de protrombina y de INR en pacientes que reciben anticoagulantes.

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

LKM
Absolutamente confiable

146

Trastornos de los glóbulos rojos: síndrome urémico hemolítico, anemia hemolítica alérgica.
Trastornos renales: necrosis tubular aguda, nefritis aguda intersticial e insuficiencia renal aguda.
Trastornos del sistema respiratorio: fibrosis pulmonar y otras enfermedades intersticiales del pulmón (a veces fatales)
Trastornos de la visión: Disminución de la agudeza visual, trastornos en el campo visual, neuritis óptica y pérdida transitoria de la visión (reversible luego de discontinuar la terapia).

SOBREDOSIS

No existe antídoto conocido; en caso de sobredosis puede esperarse una exacerbación de los efectos adversos. Se han informado varios casos de sobredosis con oxaliplatino. Las reacciones adversas observadas fueron trombocitopenia de Grado 4 (<25,000/mm^3) sin hemorragia, anemia, neuropatía sensorial tal como parestesia, diestesia, laringoespasmo y espasmos de músculos faciales, trastornos gastrointestinales como náuseas, vómitos, estomatitis, flatulencias, agrandamiento de abdomen y obstrucción intestinal de grado 4, deshidratación de grado 4, disnea, sibilancia, dolor de pecho, insuficiencia respiratoria, bradicardia grave y muerte.
Se debe controlar a los pacientes que se sospeche que estén recibiendo una sobredosis y se les debe administrar el correspondiente tratamiento de apoyo. La dosis máxima administrada de oxaliplatino en una infusión única es de 825 mg.
Debe realizarse un control hematológico así como un tratamiento sintomático de otras manifestaciones tóxicas.

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

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247
HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777

CONSERVACION

Conservar a temperatura inferior a 30 °C. Proteger de la luz en su estuche original.

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

1233

147

PRESENTACION

CRISAPLA 50 mg: envases conteniendo 1, 2, 3, 4 y 5 frascos ampolla.
CRISAPLA 100 mg: envases conteniendo 1, 2, 3, 4 y 5 frascos ampolla.

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

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 46.884

LABORATORIO LKM S.A.
Artilleros 2438 (C1428AUN), Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Dirección Técnica: Mario Malaspina – Farmacéutico
Elaborado en: Villegas 1320 / 1510, San Justo, Pcia. de Buenos Aires

Lote Nº: Vencimiento:

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

Fecha última revisión: noviembre 2011

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg