



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

DISPOSICIÓN N° **1017**

BUENOS AIRES, 15 FEB 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-021104-12-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada O-PLAT / OXALIPLATINO, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO 50 mg – 100 mg, aprobada por Certificado N° 47.422.

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

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

noa.
H



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

DISPOSICIÓN N° 1017

Que a fojas 215 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 presentado para la Especialidad Medicinal denominada O-PLAT / OXALIPLATINO, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO 50 mg - 100 mg, aprobada por Certificado N° 47.422 y Disposición N° 5602/98, propiedad de la firma MONTE VERDE S.A., cuyos textos constan de fojas 25 a 99.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 5602/98 los prospectos autorizados por las fojas 25 a 49, 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

MCA
H



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

DISPOSICIÓN N° **1017**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 47.422 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 prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-021104-12-6

DISPOSICIÓN N° **1017**

js

MGA

DR. CARLOS CHIALE
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 N°.....**1017**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.422 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MONTE VERDE S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5602/98.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-005447-98-6.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 5602/98.-	Prospectos de fs. 25 a 99, corresponde desglosar de fs. 25 a 49.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MONTE VERDE S.A., Titular del Certificado de Autorización N°

NSA
#



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

47.422 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....15 FEB. 2013.....,del
mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-021104-12-6

DISPOSICIÓN Nº

1017

js

9

**DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.**

152

1017



PROYECTO DE PROSPECTO

O-PLAT
OXALIPLATINO 50-100 mg
Inyectable liofilizado

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada frasco ampolla contiene:

Oxaliplatino	50 mg	100 mg
Lactosa monohidrato	450 mg	900 mg

ACCION TERAPÉUTICA:

Antineoplásico. Compuesto del platino.
Código ATC: L01XA03.

INDICACIONES:

Oxaliplatino en combinación con 5-fluorouracilo (5-FU) y Leucovorina (LV) está indicado para:

- Tratamiento adyuvante del cáncer de colon estadio III (Duke's C) tras resección completa del tumor primario.
- Tratamiento del cáncer colorrectal metastático.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Acción farmacológica:

Oxaliplatino es un fármaco antineoplásico perteneciente a una clase nueva de compuestos de platino en los que el átomo de platino está formando un complejo con un 1,2-diaminociclohexano (DACH) y un grupo oxalato.

Oxaliplatino es un enantiómero único, el Cis-[oxalato (trans-1-1,2-DACH) platino].

Oxaliplatino muestra un amplio espectro de actividad citotóxica *in vitro* y de actividad antitumoral *in vivo* en una variedad de sistemas de modelos tumorales, incluyendo modelos de cáncer colorrectal en humanos. El oxaliplatino demuestra también actividad *in vitro* e *in vivo* en diversos modelos resistentes al cisplatino.

Se ha observado una acción citotóxica sinérgica con el 5-fluorouracilo tanto *in vitro* como *in vivo*.

Los estudios acerca del mecanismo de acción del oxaliplatino, aún cuando éste no se ha elucidado del todo, muestran que los derivados hidratados resultantes de la biotransformación del oxaliplatino interaccionan con el ADN formando puentes intra e intercatenarios que provocan una interrupción de la síntesis de ADN, derivando en su actividad citotóxica y antitumoral.

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. NEBUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nec. 14143

MONTE VERDE S.A.

6
28



Farmacocinética:

Los derivados de oxaliplatino reactivos están presentes como una fracción del platino, libres en el plasma ultrafiltrado. La disminución de los niveles de platino ultrafiltrable después de la administración de oxaliplatino es trifásica, que se caracteriza por dos fases de distribución relativamente cortas ($t_{1/2\alpha}$: 0.43 horas y $t_{1/2\beta}$: 16,8 horas) y una fase terminal de eliminación prolongada ($t_{1/2\gamma}$: 391 horas). Los parámetros farmacocinéticos obtenidos después de una infusión intravenosa de oxaliplatino durante 2 horas en una dosis de 85 mg/m^2 expresado como el platino ultrafiltrable fueron C_{max} de 0.814 mcg/ml, volumen de distribución de 440 l y la variabilidad entre pacientes e intrapaciente en la exposición al platino ultrafiltrable (AUC_{0-48}) que evaluó más de 3 ciclos fue de moderada a baja (23% y 6%, respectivamente). No ha sido establecida una relación farmacodinámica entre los niveles de platino ultrafiltrado y la seguridad y eficacia clínica.

Distribución: Al final de una infusión de 2 horas de oxaliplatino, aproximadamente el 15% del platino administrado está presente en la circulación sistémica. El 85% restante se distribuye rápidamente en los tejidos o se elimina en la orina. En los pacientes, la unión a proteínas plasmáticas del platino es irreversible y es superior al 90%. Las proteínas de unión principales son la albúmina y las gamma globulinas. El platino también se une irreversiblemente y se acumula (aproximadamente 2 veces) en los eritrocitos, donde parece que no tiene actividad pertinente. No hay acumulación de platino en el ultrafiltrado plasmático luego de administrar 85 mg/m^2 cada dos semanas.


Metabolismo: el oxaliplatino experimenta una biotransformación enzimática rápida y extensa. No hay evidencia de que el citocromo P450 medie el metabolismo *in vitro*.

Se han observado hasta 17 derivados de platino en muestras de plasma ultrafiltrado de los pacientes, incluyendo varias especies citotóxicas (platino DACH monoclora, platino DACH dicloro y monoaquo y diaquo DACH platino) y un número de especies conjugadas no citotóxicas.

Eliminación: La principal vía de eliminación del platino es la excreción renal. Cinco días después de una sola infusión de 2 horas de oxaliplatino, la eliminación urinaria representó aproximadamente el 54% y la excreción fecal sólo el 2%. El platino se aclara del plasma a una velocidad (10-17 l/h) siendo similar o superior al promedio de la tasa de filtración glomerular humana (TFG: 7,5 l/h). No hubo un efecto significativo de género sobre el aclaramiento de platino ultrafiltrable. El aclaramiento renal del platino ultrafiltrable se correlaciona significativamente con la TFG.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

Pacientes pediátricos: Los parámetros farmacocinéticos del platino ultrafiltrable se han evaluado en 105 pacientes pediátricos durante el primer ciclo de tratamiento. El aclaramiento medio en los pacientes pediátricos estimado por el análisis farmacocinético de la población fue de 4,7 l/h. La variabilidad inter-individual de aclaramiento de platino en pacientes pediátricos con cáncer fue del 41%. La media de los parámetros


 MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABUSAP
 Co-Directora Técnica
 Mat. Nac. 14143
 DNI 22.539.728


 MONTE VERDE S.A.
 Ma. del Carmen Mastandrea
 APROBADA

1017



farmacocinéticos del platino en ultrafiltrado fueron C_{max} de $0,75 \pm 0,24$ mcg/ml, AUC_{0-48} de $7,52 \pm 5,07$ mcg x h/ml y AUC_{inf} $8,83 \pm 1,57$ mcg x h/ml a 85 mg/m^2 de oxaliplatino y C_{max} de $1,10 \pm 0,43$ mcg/ml, AUC_{0-48} de $9,74 \pm 2,52$ mcg x h/ml y de $17,3$ $AUC_{inf} \pm 5,34$ mcg x h/ml a 130 mg/m^2 de oxaliplatino.

Insuficiencia renal: El ABC_{0-48} de platino en el ultrafiltrado plasmático aumenta a medida que disminuye la función renal. El ABC_{0-48} de platino en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina, $ClCr$ 50 a 80 ml/min), moderada ($ClCr$ 30 a <50 ml/min) y grave ($ClCr$ <30 ml/min) se incrementa alrededor de 60, 140 y 190%, respectivamente, en comparación con pacientes con función renal normal ($ClCr$ > 80 ml/min).

Interacciones medicamentosas: No se han observado interacciones farmacocinéticas entre 85 mg/m^2 de oxaliplatino y 5-fluorouracilo en infusión en pacientes tratados cada 2 semanas, pero si se ha observado el aumento de las concentraciones plasmáticas de 5-fluorouracilo en aproximadamente un 20% con dosis de 130 mg/m^2 de oxaliplatino administrada cada 3 semanas. *In vitro*, el platino no fue desplazado de su unión a las proteínas plasmáticas de por los siguientes medicamentos: eritromicina, salicilatos, valproato de sodio, granisetron y paclitaxel. *In vitro*, el oxaliplatino no es metabolizado por, ni inhibe, isoenzimas del citocromo P450 humanas. No se esperan entonces interacciones entre fármacos a nivel del citocromo P450.

Debido a que los compuestos que contienen platino se eliminan principalmente por vía renal, la eliminación de estos productos puede ser disminuida por la administración de compuestos potencialmente nefrotóxicos, aunque esto no ha sido específicamente estudiado.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

La preparación de las soluciones inyectables de agentes citotóxicos debe ser efectuada por personal especializado con conocimiento del medicamento empleado, en condiciones que garantice la integridad del medicamento, la protección del medioambiente y en particular la protección del personal que manipula el medicamento, de acuerdo con la política del hospital. Éste requiere para su preparación un área reservada con este propósito.

Administrar oxaliplatino en combinación con 5-fluorouracilo y leucovorina cada 2 semanas. Para la enfermedad avanzada, se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o que aparezca una toxicidad inaceptable. Para uso adyuvante, el tratamiento se recomienda para un total de 6 meses (12 ciclos):

Día 1: la dosis de oxaliplatino es de 85 mg/m^2 diluido en 250 a 500 ml de dextrosa al 5% junto con leucovorina 200 mg/m^2 diluida en dextrosa al 5% ambos en infusión intravenosa a pasar en 120 minutos en el mismo momento y en bolsas separadas con una tubuladura en Y, seguidos de 5-fluorouracilo 400 mg/m^2 en bolo por vía intravenosa administrada durante 2-4 minutos, seguido de 5-fluorouracilo 600 mg/m^2 diluido en 500 ml de dextrosa al 5% en infusión intravenosa durante 22 horas en infusión continua.

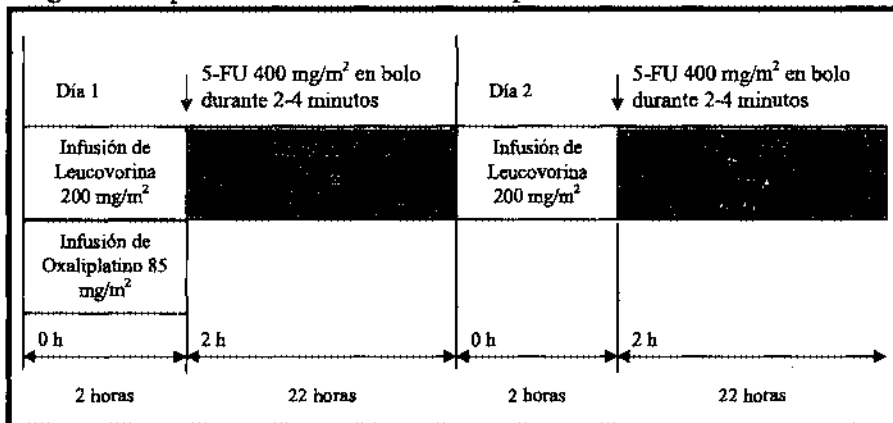

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.726


MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA



Día 2: La dosis de leucovorina es de 200 mg/m^2 en infusión intravenosa durante 120 minutos, seguido de 400 mg/m^2 de 5-fluorouracilo en bolo por vía intravenosa administrado durante 2-4 minutos, seguido de 600 mg/m^2 de 5-fluorouracilo diluido en 500 ml de dextrosa al 5% en infusión intravenosa continua durante 22 horas.

Figura 1: Esquema de dosificación de oxaliplatino



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

Recomendaciones para las modificaciones de dosis:

Previamente a los ciclos de quimioterapia subsecuentes, los pacientes deben ser evaluados para detectar toxicidades clínicas y de laboratorio. La prolongación del tiempo de infusión de oxaliplatino de 2 horas a 6 horas puede disminuir las toxicidades agudas. Los tiempos de infusión de 5-FU y LV no requieren ser modificados.

Terapia adyuvante en pacientes con cáncer de colon estadio III

La neuropatía y demás toxicidades fueron graduadas usando la escala NCI CTC versión 1.

Para los pacientes que experimentan eventos neurosensitivos grado 2 persistentes que no resuelven, debe considerarse la reducción de la dosis de oxaliplatino a 75 mg/m^2 . Para los pacientes con eventos neurosensitivos grado 3, debe considerarse la discontinuación de la terapia. El régimen de infusión de 5-FU y LV no requiere ser modificado.

Se recomienda una reducción de la dosis de oxaliplatino a 75 mg/m^2 y la infusión de 300 mg/m^2 de 5-FU en bolo y 500 mg/m^2 en infusión continua durante 22 horas en aquellos pacientes que se recuperaron de una toxicidad gastrointestinal de grado 3/4 (a pesar del tratamiento profiláctico) o neutropenia de grado 4 o trombocitopenia de grado 3/4. La siguiente dosis debe ser retrasada hasta que el recuento de neutrófilos sea $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y las plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$.

Pacientes con cáncer colorrectal avanzado previamente tratados o no:

Sofía M. Abusap
MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

M. del Carmen Mastandrea
MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA

1017



La neuropatía fue graduada utilizando una escala específica de neurotoxicidad. Las demás toxicidades fueron graduadas usando la escala NCI CTC versión 2.0

Para los pacientes que experimentan eventos neurosensitivos grado 2 persistentes que no resuelven, debe considerarse la reducción de la dosis de oxaliplatino a 65 mg/m^2 . Para los pacientes con eventos neurosensitivos grado 3, debe considerarse la discontinuación de la terapia. El régimen de infusión de 5-FU y LV no requiere ser modificado.

Se recomienda una reducción de la dosis de oxaliplatino a 65 mg/m^2 y la infusión de 300 mg/m^2 de 5-FU en bolo y 500 mg/m^2 en infusión continua durante 22 horas (disminución del 20%) en aquellos pacientes que se recuperaron de una toxicidad gastrointestinal de grado 3/4 (a pesar del tratamiento profiláctico) o neutropenia de grado 4 o trombocitopenia de grado 3/4. La siguiente dosis debe ser retrasada hasta que el recuento de neutrófilos sea $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y las plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$.

Pacientes con insuficiencia renal:

En pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve a moderada, la dosis recomendada es de 85 mg/m^2 de oxaliplatino. En pacientes con insuficiencia renal grave, la dosis inicial recomendada de oxaliplatino se debe reducir a 65 mg/m^2 .

Preparación de la solución para infusión:

La reconstitución o dilución final nunca se debe realizar con una solución de cloruro de sodio ni con otras soluciones que contienen cloruro.

El polvo liofilizado se reconstituye mediante la adición de 10 ml (para el frasco de 50 mg) o 20 ml (para el frasco de 100 mg) de agua para inyección o dextrosa al 5%. No se debe administrar la solución reconstituida sin dilución adicional.

La solución reconstituida debe ser diluida en 250-500 ml de una solución de dextrosa al 5%.

Después de la reconstitución en el frasco original, la solución se puede almacenar refrigerada ($2-8^\circ \text{C}$) hasta 24 horas. Después de la dilución final con 250-500 ml de dextrosa al 5%, la vida útil es de 6 horas a temperatura ambiente ($20-25^\circ \text{C}$), o hasta 24 horas refrigerada ($2-8^\circ \text{C}$).

Oxaliplatino no es sensible a la luz.

Oxaliplatino es incompatible con medicamentos o medios alcalinos (como la solución básica de 5-fluorouracilo) y no debe mezclarse con estos si se administra de forma simultánea a través de la misma vía de infusión. La línea de infusión debe limpiarse con Dextrosa al 5% antes de la administración de cualquier medicación concomitante.

Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración y deben desecharse ante cualquier anomalía.


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA



1017



Las agujas o sets de administración intravenosa que contienen piezas de aluminio no deben ser utilizados para la preparación o la mezcla de la droga. El aluminio causa la degradación de los compuestos de platino.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al oxaliplatino o a cualquiera de los excipientes del preparado.

ADVERTENCIAS:

Reacciones alérgicas:

En el 2-3% de pacientes con cáncer de colon tratados con oxaliplatino se ha observado hipersensibilidad grado 3/4, incluyendo reacciones anafilácticas y anafilactoides. Estas reacciones alérgicas que pueden ser fatales, pueden ocurrir dentro de minutos de la administración en cualquier ciclo, y fueron similares en naturaleza y severidad a las reportados con otros compuestos que contienen platino, tales como erupción cutánea, urticaria, eritema, prurito y, raramente, broncoespasmo e hipotensión. Los síntomas asociados con reacciones de hipersensibilidad reportados en los pacientes no tratados previamente fueron: urticaria, prurito, enrojecimiento de la cara, diarrea asociada con la infusión de oxaliplatino, dificultad para respirar, broncoespasmo, sudoración, dolores en el pecho, hipotensión, desorientación y síncope. Estas reacciones suelen ser manejadas con adrenalina estándar, corticosteroides, antihistamínicos, y requieren la interrupción de la terapia. La reintroducción del fármaco está contraindicado en estos pacientes.


Se han reportado muertes relacionadas con drogas asociadas con compuestos de platino de la anafilaxia.

Neuropatía:

Oxaliplatino está relacionado con dos tipos de neuropatía:

1. Neuropatía sensorial aguda: reversible, principalmente periférica, que es de aparición temprana, que se produce en cuestión de horas o de uno a dos días después de la dosificación, que se resuelve en 14 días, y que vuelve con frecuencia con la dosis mayor. Los síntomas pueden ser precipitados o agravados por la exposición a temperaturas frías u objetos fríos y que suelen presentarse como: parestesia transitoria, disestesia e hipoestesia en las manos, pies, área perioral, o garganta. También se han observado espasmo de mandíbula, sensación anormal de la lengua, disartria, dolor en los ojos, y una sensación de presión en el pecho. El patrón agudo y reversible de la neuropatía sensorial se observó en aproximadamente el 56% de los pacientes que participaron en un estudio en el que recibieron oxaliplatino, 5-fluorouracilo y leucovorina. En aproximadamente el 30% de los pacientes se observó neurotoxicidad en cualquier ciclo individual. En los pacientes bajo tratamiento adyuvante la media de aparición de neuropatía sensorial periférica grado 3 durante el ciclo fue de 9 en los pacientes tratados previamente, la media del número de ciclos administrados en el grupo de tratamiento combinado con oxaliplatino, 5-fluorouracilo y leucovorina fue de 6.


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.726


MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA

1017



Un síndrome agudo de disestesia faringolaríngea (grado 3/4) fue visto en el 1-2% de los pacientes no tratados previamente con cáncer colorrectal avanzado y en los pacientes previamente tratados. Dicho síndrome se caracteriza por sensaciones subjetivas de disfagia o disnea, sin laringoespasma ni broncoespasmo (sin estridor o sibilancias). La aplicación de hielo (profilaxis de mucositis) debe ser evitada durante la administración de oxaliplatino porque la temperatura fría puede exacerbar los síntomas neurológicos agudos.

2. Neuropatía sensorial persistente: > 14 días, principalmente periférica, que generalmente se caracteriza por parestesias, disestesias, hipoestesias, pero también puede incluir déficit en la propiocepción que puede interferir con las actividades diarias (por ejemplo, escribir, abotonarse, tragar y dificultad para caminar por deterioro de la propiocepción). Estas formas de neuropatía se produjeron en el 48% de los pacientes del estudio con oxaliplatino, 5-fluorouracilo y leucovorina. La neuropatía persistente puede ocurrir sin ningún tipo de neuropatía aguda previa. La mayoría de los pacientes (80%) que desarrollaron neuropatía persistente grado 3 avanzado previamente habían presentado neuropatía de grado 1 o 2. Estos síntomas pueden mejorar en algunos pacientes tras la interrupción del oxaliplatino.

En el estudio de terapia adyuvante con pacientes con cáncer de colon, la neuropatía se calificó mediante un módulo prelistado derivado de la sección de Neuro-Sensorial de los Criterios de Toxicidad Común del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTC) escala, Versión 1, de la siguiente manera:

Tabla 1: graduación NCI CTC para la neuropatía en pacientes bajo tratamiento adyuvante

Grado	Definición
Grado 0	Sin cambios o nada
Grado 1	Parestesias leves, pérdida de los reflejos tendinosos profundos
Grado 2	Pérdida leve o moderada de la sensibilidad objetiva, parestesias moderadas
Grado 3	Pérdida severa de la sensibilidad objetiva, parestesias que interfieren con la funcionalidad
Grado 4	No aplicable

En los pacientes bajo tratamiento adyuvante con oxaliplatino se informó neuropatía sensorial periférica con una frecuencia de 92% para todos los grados y del 13% para grado 3. A los 28 días de seguimiento después del ciclo de tratamiento anterior, el 60% de todos los pacientes tenían algún grado (Grado 1=40%, grado 2=16%, grado 3=5%) de neuropatía sensorial periférica, la cual disminuyó a 39% a los 6 meses de seguimiento (Grado 1=31%, grado 2=7%, grado 3 = 1%) y 21% a los 18 meses de seguimiento (Grado 1=17%, grado 2=3%, grado 3=1 %).

En los estudios sobre el cáncer colorrectal avanzado, la neuropatía se calificó mediante una escala específica de neurotoxicidad, que era diferente de la escala NCI CTC, versión 2.0


 MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABUSAP
 Co-Directora Técnica
 Mat. Nac. 14143
 DNI 22.539.728


 MONTE VERDE S.A.
 Ma. del Carmen Mastandrea
 APODERADA

1017



Tabla 2: Escala de Calificación de parestesias/disestesias en los pacientes con cáncer colorrectal avanzado

Grado	Definición
Grado 1	Resuelta y sin interferencia con la funcionalidad
Grado 2	Interferencia con la función pero no con las actividades diarias
Grado 3	Dolor o deterioro funcional que interfiere con las actividades diarias
Grado 4	Deterioro persistente que es incapacitante o que amenazan la vida

En general, la neuropatía se informó en pacientes con cáncer colorrectal avanzado no tratados previamente en un 82% (todos los grados) y un 19% (grado 3/4), y en los pacientes previamente tratados en el 74% (todos los grados) y un 7% (grado 3/4). La información sobre la reversibilidad de la neuropatía en el estudio con pacientes con cáncer colorrectal que no habían sido tratados previamente no estuvo disponible.

3. Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible: El síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (LPR, también conocido como PRES, síndrome de encefalopatía posterior reversible) se ha observado en los ensayos clínicos (<0,1%) y en la experiencia post-comercialización. Los signos y síntomas de SLPR podría ser dolor de cabeza, alteración del funcionamiento mental, convulsiones, visión anormal o borrosa hasta la ceguera, asociada o no a hipertensión. El diagnóstico de SLPR se basa en la confirmación de a través de imágenes cerebrales.

Toxicidad pulmonar:

Oxaliplatino se ha asociado con fibrosis pulmonar (<1% de los pacientes del estudio), que puede ser mortal. La incidencia combinada de tos y la disnea en pacientes con cáncer de colon fue del 7,4% (de cualquier grado) y <1% (grado 3) sin grado 4 en el grupo tratado con oxaliplatino, 5-fluorouracilo y leucovorina comparado con el 4,5% (de cualquier grado) ningún grado 3 y 0,1% de grado 4 en el grupo tratado con 5-fluorouracilo y leucovorina solas. En este estudio, un paciente murió de neumonía eosinofílica en el grupo tratado con oxaliplatino. La incidencia combinada de tos, disnea e hipoxia en pacientes con cáncer colorrectal no tratados previamente fue de 43% (de cualquier grado) y el 7% (grado 3 y 4) en el grupo tratado con oxaliplatino, 5-fluorouracilo y leucovorina, frente al 32% (de cualquier grado) y el 5% (grado 3 y 4) en el grupo de irinotecán, 5-fluorouracilo y leucovorina. En caso de síntomas respiratorios no explicables, como tos no productiva, disnea, crepitantes o infiltrados pulmonares radiológicos, oxaliplatino debe suspenderse hasta que se descarte enfermedad pulmonar intersticial o fibrosis pulmonar.

Hepatotoxicidad:

En el estudio con oxaliplatino como tratamiento adyuvante, se observó hepatotoxicidad manifestada por el aumento de las transaminasas (57% vs 34%) y fosfatasa alcalina (42% vs 20%) en relación con el grupo control. La incidencia de aumento de la bilirrubina fue similar en ambos grupos. Los cambios observados en biopsias de hígado incluyeron: peliosis, hiperplasia nodular regenerativa o alteraciones sinusoidales, fibrosis perisinusoidal, y

[Firma]
MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

[Firma]
MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA

1017



lesiones veno-oclusivas. En el caso de anomalías en los resultados de los test de función hepática o hipertensión portal, que no se pueden explicar por metástasis hepáticas, deben ser considerados y, en su caso, deben ser investigados trastornos hepáticos vasculares.

PRECAUCIONES:

Embarazo:

Categoría D de la FDA.

Basado en la interacción directa con el ADN, Oxaliplatino puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No hay estudios adecuados y bien controlados con oxaliplatino en mujeres embarazadas.

Estudios de toxicidad reproductiva en ratas demostraron efectos adversos sobre la fertilidad y desarrollo embrionario y fetal a dosis maternas que estaban debajo de la dosis recomendada en humanos sobre la base de la superficie corporal.

Si se utiliza este fármaco durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, la paciente debe ser informada del daño potencial para el feto.

Las mujeres en edad fértil deben ser aconsejadas para evitar quedar embarazada y para utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con oxaliplatino.

Lactancia:

No se sabe si el oxaliplatino o sus derivados se excretan en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas graves en los lactantes de oxaliplatino, se debe decidir si se suspende la lactancia o el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

Población pediátrica:

La eficacia de oxaliplatino en niños no ha sido establecida. Oxaliplatino ha sido probado en 2 estudios de Fase I y dos de fase II en 159 pacientes con edades comprendidas entre 7 meses y 22 años con tumores sólidos y no observaron ninguna actividad significativa.

Población geriátrica:

Ningún efecto significativo de la edad sobre el aclaramiento de platino ultrafiltrable se ha observado.

En el estudio clínico de terapia adyuvante para el cáncer de colon, los pacientes ≥ 65 de años de edad que recibieron la terapia combinada con oxaliplatino experimentaron mayor porcentaje de granulocitopenia de grado 3-4 en relación a los < 65 años de edad (45% vs. 39%).

En el estudio de pacientes con cáncer colorrectal avanzado previamente tratado, la incidencia de diarrea, deshidratación, hipokalemia, leucopenia, fatiga y síncope fue mayor en los pacientes ≥ 65 de años de edad.

No es necesario el ajuste de las dosis iniciales en estos pacientes.

Insuficiencia renal:

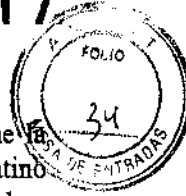
La seguridad y eficacia de la combinación de oxaliplatino, 5-fluorouracilo y leucovorina en pacientes con insuficiencia renal no han sido evaluadas. La combinación de oxaliplatino, 5-fluorouracilo y leucovorina se debe utilizar


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA

MVA

1017



con precaución en pacientes con insuficiencia renal pre-existente ya que la principal vía de eliminación del platino es renal. La proporción de platino ultrafiltrable disminuye en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y severa. No ha sido establecida una relación farmacodinámica entre los niveles de platino ultrafiltrado y la seguridad y eficacia clínicas.

Pruebas de laboratorio recomendadas:

Antes de cada ciclo de oxalipaltino, se recomienda realizar un hemograma con recuento diferencial de glóbulos blancos, hemoglobina, plaquetas y química sanguínea (incluyendo ALT, AST, bilirrubina y creatinina). Se han recibido informes durante los estudios y luego de la comercialización, de prolongación del tiempo de protrombina y del RIN que se han asociado ocasionalmente con hemorragia en los pacientes que recibieron oxalipaltino más 5-fluorouracilo y leucovorina y que se encontraban bajo tratamiento con anticoagulantes. Los pacientes que reciben oxaliplatino más 5-fluorouracilo y leucovorina y que requieren anticoagulantes orales pueden requerir un control más cercano.

Interacciones con otros medicamentos:

No han sido realizados estudios de interacción farmacológica específicos sobre el citocromo P450. No se han observado interacciones farmacocinéticas entre 85 mg/m² de oxaliplatino, 5-fluorouracilo y leucovorina en pacientes tratados cada 2 semanas. Las concentraciones plasmáticas de 5-fluorouracilo aumentaron en aproximadamente un 20% con dosis de 130 mg/m² de oxaliplatino cada 3 semanas. Debido a que las drogas que contienen platino se eliminan principalmente por vía renal, la eliminación de estos productos puede disminuir mediante la administración concomitante de compuestos potencialmente nefrotóxicos, aunque, esto no ha sido estudiado de forma específica.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas graves incluyen anafilaxis y reacciones alérgicas, neuropatía, toxicidad pulmonar y puede ocurrir hepatotoxicidad.

Más de 1.100 pacientes con estadio II o III de cáncer de colon y más de 4.000 pacientes con cáncer colorrectal avanzado han sido tratados en estudios clínicos con oxaliplatino. Las reacciones adversas más comunes en los pacientes con estadio II o III de cáncer de colon que recibieron quimioterapia adyuvante fueron neuropatía sensorial periférica, neutropenia, trombocitopenia, anemia, náuseas, aumento de las transaminasas y fosfatasa alcalina, diarrea, vómitos, fatiga y estomatitis. Las reacciones adversas más comunes en pacientes previamente tratados y no tratados fueron neuropatías periféricas sensoriales, fatiga, neutropenia, náuseas, vómitos y diarrea.

Tratamiento adyuvante con oxaliplatino, 5-fluorouracilo y leucovorina en pacientes con cáncer de colon:

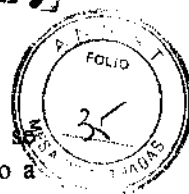
En un estudio clínico 1108 pacientes con estadio II o III de cáncer de colon, que se habían sometido a una resección completa del tumor primario, han sido tratados con oxaliplatino en combinación con 5-fluorouracilo y leucovorina. La incidencia de reacciones adversas grado 3 ó 4 fue del 70% en el grupo tratado con oxaliplatino combinado, y del 31% en el grupo tratado con 5-

M&A

Sofia M. Abusap
MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac 14143
DNI 22.539.728

Maria del Carmen Mastandrea
MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA

1017



fluorouracilo y leucovorina. Las reacciones adversas en este estudio se muestran en las siguientes tablas. La interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas se produjo en el 15% de los pacientes que recibieron oxaliplatino, 5-fluorouracilo y leucovorina. Tanto 5-fluorouracilo como leucovorina y oxaliplatino se asocian con reacciones adversas gastrointestinales y hematológicas. Cuando oxaliplatino se administra en combinación con 5-fluorouracilo y leucovorina, la incidencia de estos eventos es mayor.

La incidencia de muerte a los 28 días del último tratamiento, independientemente de la causalidad, fue del 0,5% (n = 6) tanto en el grupo tratado con la combinación de oxaliplatino como en el de 5-fluorouracilo y leucovorina.

Las muertes dentro de los 60 días a partir del inicio del tratamiento fueron del 0,3% (n = 3), tanto en el grupo tratado con la combinación de oxaliplatino como en el de 5-fluorouracilo y leucovorina. En el grupo tratado con la combinación de oxaliplatino, tres muertes se debieron a sepsis/septicemia secundaria a neutropenia, dos por sangrado intracerebral y una por neumonía eosinofílica. En el grupo tratado con 5-fluorouracilo y leucovorina, se registró una muerte debida a suicidio, dos por Síndrome de Steven-Johnson (un paciente también tenía sepsis), una por causa desconocida, otra por infarto cerebral anóxico y la última por probable ruptura de la aorta abdominal.

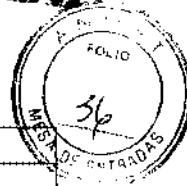
La siguiente tabla muestra las reacciones adversas notificadas en el estudio del tratamiento adyuvante del cáncer de colon, por sistema corporal y por orden decreciente de frecuencia, en el grupo tratado con oxaliplatino, 5-fluorouracilo y leucovorina con una incidencia global $\geq 5\%$ y de grado 3/4 según el NCI con una incidencia $\geq 1\%$.

Tabla 3: Reacciones adversas notificadas en pacientes con cáncer de colon que recibieron quimioterapia adyuvante ($\geq 5\%$ para todos los pacientes y $\geq 1\%$ para los eventos de grado 3/4 según el NCI)

Reacciones adversas	Oxaliplatino + 5-FU/LV N=1108		5-FU/LV N= 1111	
	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)
Cualquier evento	100	70	99	31
Alérgicas inmunológicas				
Reacción alérgica	10	3	2	<1
Síntomas constitucionales, dolor				
Fatiga	44	4	38	1
Dolor abdominal	18	1	17	2
Dermatológicas, cutáneas				
Trastornos cutáneos	32	2	36	2
Reacción en el sitio de inyección*	11	3	10	3
Gastrointestinales				
Náuseas	74	5	61	2
Diarrea	56	11	48	7
Vómitos	47	6	24	1


 MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABUSAP
 Co-Directora Técnica
 Mat. Nac. 14143
 DNI 22 539.726


 MONTE VERDE S.A.
 Ma. del Carmen Mastandrea
 APODERADA



Estomatitis	42	3	40	2
Anorexia	13	1	8	<1
Fiebre, infecciones				
Fiebre	27	1	12	1
Infección	25	4	25	3
Neurológicas				
Neuropatía sensorial periférica generalizada	92	12	16	<1

*incluyendo trombosis relacionada al catéter

La siguiente tabla enumera las reacciones adversas reportadas en un estudio clínico de terapia adyuvante para el tratamiento del cáncer de colon, por sistema y en orden decreciente de frecuencia en el grupo tratado con oxaliplatino, 5-fluorouracilo y leucovorina con una incidencia global $\geq 5\%$ pero con una incidencia de eventos de grado 3/4 según el NCI $< 1\%$.

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

	Oxaliplatino + 5-FU/LV N=1108	5-FU/LV N=1111
Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Todos los grados (%)
Alérgicas inmunológicas		
Rinitis	5	8
Síntomas constitucionales, dolorosas, oculares, visuales		
Epistaxis	16	12
Aumento de peso	10	10
Conjuntivitis	9	15
Cefalea	7	5
Disnea	5	3
Dolor	5	5
Lagrimo anormal	4	12
Dermatológicas, cutáneas		
Alopecia	30	28
Gastrointestinales		
Constipación	22	19
Trastornos del gusto	12	8
Dispepsia	8	5
Metabólicas		
Fosfatasa alcalina aumentada	42	20
Neurológicas		
Trastornos sensitivos	8	1

Si bien los eventos adversos específicos pueden variar, la frecuencia global de reacciones adversas fue similar tanto en hombres y mujeres como en $>$ y $<$ de 65 años. Sin embargo las siguientes reacciones adversas de grado 3/4 fueron más comunes en mujeres: diarrea, fatiga, granulocitopenia, náuseas y vómitos.


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA



En pacientes ≥ 65 años, la incidencia de diarrea y granulocitopenia de grado 3/4 fue mayor en relación a los pacientes más jóvenes. Las siguientes reacciones adversas adicionales fueron reportadas en $\geq 2\%$ y $< 5\%$ de los pacientes tratados con oxaliplatino, 5-fluorouracilo y leucovorina, (en orden decreciente de frecuencia): dolor, leucopenia, disminución de peso y tos. El número de pacientes que desarrollaron malignidades secundarias fue similar, 62 en el grupo tratado con oxaliplatino, 5-FU/LV y 68 en el grupo tratado con 5-FU/LV. Un análisis de los datos mostró que el número de muertes por malignidades secundarias fue 1,96% en el grupo tratado con oxaliplatino, 5-FU/LV y 0,98% en el grupo tratado con 5-FU/LV. Adicionalmente, el número de muertes de causa cardiovascular fue 1,4% en el grupo tratado con oxaliplatino, 5-FU/LV y 0,7% en el grupo tratado con 5-FU/LV. La significancia clínica de estos hallazgos es desconocida.

Pacientes con cáncer colorrectal avanzado no tratado previamente:

En este estudio 259 pacientes fueron tratados con oxaliplatino, 5-fluorouracilo y leucovorina. El perfil de reacciones adversas fue similar a las enumeradas en las tablas anteriores y se enumeran más adelante. Tanto 5-FU como oxaliplatino se asocian con efectos adversos gastrointestinales y hematológicos. Cuando oxaliplatino se administra conjuntamente con 5-FU la incidencia de estos eventos aumenta.

La incidencia de muertes dentro de los 30 días del tratamiento en estos pacientes, descartando casualidad, fue del 3% en el grupo tratado con oxaliplatino, 5-FU y LV, del 5% en el grupo tratado con irinotecan, 5-FU y LV y del 3% en el grupo tratado con oxaliplatino e irinotecan.

La siguiente tabla enumera las reacciones adversas reportadas en el estudio con pacientes con cáncer colorrectal avanzado no tratado previamente, por sistema y en orden decreciente de frecuencia, en el grupo tratado con oxaliplatino, 5-fluorouracilo y leucovorina con una incidencia global $\geq 5\%$ y con una incidencia de eventos de grado 3/4 según el NCI $\geq 1\%$

Tabla 5: Reacciones adversas reportadas en pacientes con cáncer de colorrectal avanzado no tratado previamente ($\geq 5\%$ para todos los pacientes, y $\geq 1\%$ de eventos de grado 3/4 según NCI)

Reacciones adversas	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 adverso	99	82	98	70	99	76
Alérgicas, inmunológicas						
Hipersensibilidad	12	2	5	0	6	1
Cardiovasculares						
Trombosis	6	5	6	6	3	3
Hipotensión	5	3	6	3	4	3
Síntomas constitucionales, dolorosos, oculares y visuales						
Fatiga	70	7	58	11	66	16
Dolor abdominal	29	8	31	7	39	10

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA

1017



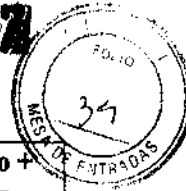
	Oxaliplatino + 5-FU/LV N=259		Irinotecan + 5-FU/LV N=256		oxaliplatino + irinotecan N=258	
Mialgia	14	2	6	0	9	2
Dolor	7	1	5	1	6	1
Visión anormal	5	0	2	1	6	1
Neuralgia	5	0	0	0	2	1
Dermatológicas, cutáneas						
Reacción cutánea en manos/pies	7	1	2	1	1	0
Reacción en el sitio de inyección	6	0	1	0	4	1
Gastrointestinales						
Náuseas	71	6	67	15	83	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 en colostomizados	13	2	16	7	16	3
No especificados	5	2	4	2	3	2
Hematológicas, infecciosas						
Infección con neutrófilos normales	10	4	5	1	7	2
Infección neutropénica	8	8	12	11	9	8
Linfopenia	6	2	4	1	5	2
Neutropenia febril	4	4	15	14	12	11
Hepáticas, metabólicas, renales y de laboratorio						
Hiperglucemia	14	2	11	3	12	3
Hipokalemia	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
Aumento de la frecuencia urinaria	5	1	2	1	3	1
Neurológicas						
Neuropatía generalizada	82	19	18	2	69	7
Parestesias	77	18	16	2	62	6
Disestesias faringo-laríngeas	38	2	1	0	28	1
Neurosensitivos	12	1	2	0	9	1
Inespecíficos	1	0	1	0	1	0
Pulmonares						
Tos	35	1	25	2	17	1


 MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABUSAF
 Co-Directora Técnica
 Mat. Nac. 14143
 DNI 22.536.726


 MONTE VERDE S.A.
 Ma. del Carmen Mastandrea
 APODERADA

7074

1017



	Oxaliplatino + 5-FU/LV N=259		Irinotecan + 5-FU/LV N=256		Oxaliplatino + Irinotecan N=258	
Disnea	18	7	14	3	11	2
Hipo	5	1	2	0	3	2

La siguiente tabla enumera las reacciones adversas reportadas en el estudio con pacientes con cáncer colorrectal avanzado no tratado previamente, por sistema y en orden decreciente de frecuencia, en el grupo tratado con oxaliplatino, 5-fluorouracilo y leucovorina con una incidencia global $\geq 5\%$ pero con una incidencia de eventos de grado 3/4 según el NCI $< 1\%$.

Tabla 6: Reacciones adversas reportadas en pacientes con cáncer de colorrectal avanzado no tratado previamente ($\geq 5\%$ para todos los pacientes, pero $< 1\%$ de eventos de grado 3/4 según NCI)

	Oxaliplatino + 5-FU/LV N=259	Irinotecan + 5-FU/LV N=256	Oxaliplatino + Irinotecan N=258
Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Todos los grados (%)	Todos los grados (%)
Alérgicas, inmunológicas			
Rash	11	4	7
Rinitis alérgica	10	6	6
Cardiovasculares			
Edema	15	13	10
Síntomas constitucionales, dolorosos, oculares y visuales			
Cefalea	13	6	9
Pérdida de peso	11	9	11
Epistaxis	10	2	2
Lagrimo	9	1	2
Rigidez	8	2	7
Disfagia	5	3	3
Sudoración	5	6	12
Artralgia	5	5	8
Dermatológicas, cutáneas			
Alopecia	38	44	67
Rubicundez	7	2	5
Prurito	6	4	2
Piel seca	6	2	5
Gastrointestinales			
Trastornos del gusto	14	6	8
Dispepsia	12	7	5
Flatulencias	9	6	5
Sequedad de boca	5	2	3
Hematológicas, infecciosas			
Fiebre con neutrófilos normales	16	9	9
Hepáticas, metabólicas, renales y de laboratorio			

Sofia M. Abusaf
 MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABUSAF
 Co-Directora Técnica
 Mat. Nac. 14143
 DNI 22.539.728

M
 MONTE VERDE S.A.
 Ma. del Carmen Mastandrea
 APODERADA

1017



Hipocalcemia	7	5	4
Creatinina elevada	4	4	5
Neurológicas			
Insomnio	13	9	11
Depresión	9	5	7
Mareos	8	6	10
Ansiedad	5	2	6

La frecuencia global de reacciones adversas fue similar tanto en hombres y mujeres como en $>$ y $<$ de 65 años. Sin embargo las siguientes reacciones fueron más frecuentes en pacientes mayores: diarrea, deshidratación, hipokalemia, leucopenia, fatiga y síncope.

Las siguientes reacciones adversas adicionales, posiblemente relacionadas al tratamiento y potencialmente importantes, fueron reportadas en $\geq 2\%$ y $< 5\%$ de los pacientes tratados con oxaliplatino, 5-fluorouracilo y leucovorina, (en orden decreciente de frecuencia): metabólicas, neumonitis, infección del catéter, vértigo, tiempo de protrombina alterado, pulmonares, sangrado rectal, disuria, cambios en las uñas, dolor rectal, síncope, hipertensión, hipoxia, infección desconocida, dolor óseo, cambios pigmentarios y urticaria.

Pacientes con cáncer colorrectal avanzado previamente tratado:

En este estudio 150 pacientes fueron tratados con oxaliplatino, 5-fluorouracilo y leucovorina. El perfil de reacciones adversas fue similar a las enumeradas en las tablas anteriores y se enumeran más adelante.


El 13% de los pacientes tratados con oxaliplatino, 5-FU y LV y 18% de los pacientes tratados con 5-FU y LV debieron discontinuar el tratamiento debido a los efectos adversos gastrointestinales, hematológicos y neuropáticos. Tanto 5-FU como oxaliplatino se asocian con efectos adversos gastrointestinales y hematológicos. Cuando oxaliplatino se administra conjuntamente con 5-FU la incidencia de estos eventos aumenta.

La incidencia de muertes dentro de los 30 días del tratamiento en estos pacientes, descartando casualidad, fue del 5% en el grupo tratado con oxaliplatino, 5-FU y LV, del 8% en el grupo tratado con oxaliplatino solo y del 7% en el grupo tratado con 5-FU y LV. De las 7 muertes que ocurrieron en el grupo tratado con oxaliplatino, 5-FU y LV después de los 30 días de terminado el tratamiento, 3 pudieron haber estado relacionadas al tratamiento, asociadas con sangrado gastrointestinal o deshidratación.

La siguiente tabla enumera las reacciones adversas reportadas en el estudio con pacientes con cáncer colorrectal avanzado previamente tratado, por sistema y en orden decreciente de frecuencia, en el grupo tratado con oxaliplatino, 5-fluorouracilo y leucovorina con una incidencia global $\geq 5\%$ y con una incidencia de eventos de grado 3/4 según el NCI $\geq 1\%$. Esta tabla no incluye las reacciones hematológicas y las anomalías de laboratorio, que se listan de manera separada.

Tabla 7: Reacciones adversas reportadas en pacientes con cáncer colorrectal avanzado previamente tratado ($\geq 5\%$ para todos los pacientes, y $\geq 1\%$ de eventos de grado 3/4 según NCI)


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA

MGA

1017



Reacciones adversas	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
Cardiovasculares						
Disnea	11	2	13	7	20	4
Tos	9	0	11	0	19	1
Edema	13	1	10	1	15	1
Tromboembolismo	4	2	2	1	9	8
Dolor de pecho	4	1	5	1	8	1
Síntomas constitucionales, dolor						
Fatiga	52	6	61	9	68	7
Dolor de espalda	16	4	11	0	19	3
Dolor	9	3	14	3	15	2
Dermatológicas, cutáneas						
Reacción en el sitio de inyección	5	1	9	0	10	3
Gastrointestinales						
Diarrea	44	3	46	4	67	11
Náuseas	59	4	64	4	65	11
Vómitos	27	4	37	4	40	9
Estomatitis	32	3	14	0	37	3
Dolor abdominal	31	5	31	7	33	4
Anorexia	20	1	20	2	29	3
Reflujo gastroesofágico	3	0	1	0	5	2
Hematológicas, infecciosas						
Fiebre	23	1	25	1	29	1
Neutropenia febril	1	1	0	0	6	6
Hepáticas, metabólicas, renales y alteraciones de laboratorio						
Hipokalemia	3	1	3	2	9	4
Deshidratación	6	4	5	3	8	3
Neurológicas						
Neuropatía	17	0	76	7	74	7
Aguda	10	0	65	5	56	2
Persistente	9	0	43	3	48	6

La siguiente tabla enumera las reacciones adversas reportadas en el estudio con pacientes con cáncer colorrectal avanzado previamente tratado, por sistema y en orden decreciente de frecuencia, en el grupo tratado con oxaliplatino, 5-fluorouracilo y leucovorina con una incidencia global $\geq 5\%$ y con una incidencia de eventos de grado 3/4 según el NCI $< 1\%$.

Tabla 8: Reacciones adversas reportadas en pacientes con cáncer colorrectal avanzado previamente tratado ($\geq 5\%$ para todos los pacientes, y $< 1\%$ de eventos de grado 3/4 según NCI)

Sofia M. Abusap
 MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABUSAP
 Co-Directora Técnica
 Mat. Nac. 14143
 DNI 22.539.728

M
 MONTE VERDE S.A.
 Ma. del Carmen Mastandrea
 APODERADA



	5-FU/LV N=142	Oxaliplatino N=153	Oxaliplatino + 5-FU/LV N=150
Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Todos los grados (%)	Todos los grados (%)
Alérgicas e inmunológicas			
Rinitis	4	6	15
Reacciones alérgicas	1	3	10
Rash	5	5	9
Cardiovasculares			
Edema periférico	11	5	10
Síntomas constitucionales, dolorosas, oculares, visuales			
Cefaleas	8	13	17
Artralgia	10	7	10
Epistaxis	1	2	9
Lagrimeo anormal	6	1	7
Rigidez	6	9	7
Dermatológicas, cutáneas			
Síndrome mano- pie	13	1	11
Rubicundez	2	3	10
Alopecia	3	3	7
Gastrointestinales			
Constipación	23	31	32
Dispepsia	10	7	14
Trastornos del gusto	1	5	13
Mucositis	10	2	7
Flatulencias	6	3	5
Hepáticas, metabólicas, renales y alteraciones de laboratorio			
Hematuria	4	0	6
Disuria	1	1	6
Neurológicas			
Mareos	8	7	13
Insomnio	4	11	9
Pulmonares			
Infección del tracto respiratorio superior	4	7	10
Faringitis	10	2	9
Hipo	0	2	5

La frecuencia global de reacciones adversas fue similar tanto en hombres y mujeres como en $>$ y $<$ de 65 años. Sin embargo las siguientes reacciones fueron más frecuentes en pacientes mayores: deshidratación, diarrea, hipokalemia y fatiga. Las siguientes reacciones adversas adicionales, posiblemente relacionadas al tratamiento y potencialmente importantes, fueron reportadas en $\geq 2\%$ y $< 5\%$ de los pacientes tratados con oxaliplatino, 5-fluorouracilo y leucovorina, (en orden decreciente de frecuencia): ansiedad,

Sofía M. Abusap
MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

Monte Verde S.A.
MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA

10117



mialgia, rash eritematoso, aumento de la sudoración, conjuntivitis, disminución de peso, boca seca, hemorragia rectal, depresión, ataxia, ascitis, hemorroides, debilidad muscular, nerviosismo, taquicardia, nicturia, piel seca, prurito, contracciones musculares involuntarias, obstrucción intestinal, gingivitis, tenesmo, tuforadas, distensión abdominal e incontinencia urinaria.

Cambios hematológicos:

Las siguientes tablas muestran los cambios hematológicos que ocurren en $\geq 5\%$ de los pacientes, en base a los valores de laboratorio y la graduación del NCI, con la excepción de aquellos eventos que ocurren en pacientes bajo tratamiento adyuvante y la anemia en los pacientes no tratados previamente de cáncer colorrectal avanzado, que se basan en la presentación de informes de reacciones adversas y grado del NCI solamente.

Tabla 9: Reacciones adversas hematológicas en pacientes con cáncer de colon que recibieron tratamiento con terapia adyuvante ($\geq 5\%$ 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

Tabla 10: Reacciones adversas hematológicas en pacientes con cáncer de colorrectal avanzado no tratados previamente ($\geq 5\%$ de los pacientes)

Parámetros hematológicos	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

Tabla 11: Reacciones adversas hematológicas en pacientes con cáncer de colorrectal previamente tratados ($\geq 5\%$ de los pacientes)

Parámetros hematológicos	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

[Firma]
MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

[Firma]
MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA

1012



Leucopenia	34	1	13	0	76	19
Neutropenia	25	5	7	0	73	44
Trombocitopenia	20	0	30	3	64	4

Trombocitopenia y sangrado:

Con frecuencia se informó trombocitopenia con la combinación de oxaliplatino, 5-fluorouracilo y leucovorina. La incidencia de todos los eventos hemorrágicos en los pacientes bajo tratamiento adyuvante fue mayor en el grupo de tratamiento combinado con oxaliplatino en comparación con el grupo tratado con 5-fluorouracilo y leucovorina. Estos eventos incluyen: hemorragia gastrointestinal, hematuria y epistaxis.

En el ensayo, dos pacientes murieron a causa de hemorragias intracerebrales.

La incidencia de trombocitopenia grado 3/4 fue del 2% en los pacientes con cáncer de colon bajo terapia adyuvante. En los pacientes tratados de cáncer colorrectal la incidencia de trombocitopenia grado 3/4 fue de 3-5%, y la incidencia de estos eventos fue mayor para la combinación de oxaliplatino, 5-fluorouracilo y leucovorina en relación al grupo tratado con irinotecan, 5-fluorouracilo y leucovorina y el grupo tratado con 5-fluorouracilo y leucovorina. El sangrado gastrointestinal de grado 3/4 se informó en un 0,2% de los pacientes bajo terapia adyuvante con oxaliplatino, 5-fluorouracilo y leucovorina. En los pacientes no tratados previamente, la incidencia de epistaxis fue del 10% en el grupo tratado con oxaliplatino, 5-fluorouracilo y leucovorina, y el 2% y 1%, respectivamente, en los grupos tratados con irinotecan más 5-fluorouracilo y leucovorina o irinotecan más oxaliplatino.

Neutropenia:

Se observó neutropenia de grado 3 y 4 con la combinación de oxaliplatino, 5-fluorouracilo y leucovorina, con una frecuencia del 29% y 12% respectivamente, en el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon. En dicho estudio, 3 pacientes fallecieron por sepsis y neutropenia séptica. En los pacientes no tratados previamente de cáncer colorrectal avanzado la frecuencia de eventos de grado 3 y 4 fueron 35% y 18% respectivamente. En los pacientes previamente tratados de cáncer colorrectal avanzado la frecuencia de eventos de grado 3 y 4 fueron 27% y 17% respectivamente. En los pacientes bajo tratamiento adyuvante la incidencia de neutropenia febril (0,7%) e infección documentada con neutropenia de grado 3/4 concomitante (1,1%) fue del 1,8% en el grupo tratado con oxaliplatino, 5-fluorouracilo y leucovorina. La incidencia de neutropenia febril en los pacientes no tratados previamente de cáncer colorrectal avanzado fue del 15% (3% de los ciclos) en el grupo tratado con irinotecan más 5-fluorouracilo y leucovorina y el 4% (menos del 1% de los ciclos) en el grupo tratado con oxaliplatino, 5-fluorouracilo y leucovorina. Además, en esta misma población la infección, con neutropenia de grado 3 o 4 fue de 12% en el grupo tratado con irinotecan más 5-fluorouracilo y leucovorina y del 8% en el grupo tratado con la combinación de oxaliplatino, 5-fluorouracilo y leucovorina. La incidencia de neutropenia febril en los pacientes previamente tratados fue del 1% en el grupo tratado con 5-fluorouracilo y leucovorina y el 6% (menos del 1% de los ciclos) en grupo tratado con oxaliplatino, 5-fluorouracilo y leucovorina.

Sofia M. Busap
 MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. BUSAP
 Co-Directora Técnica
 Mat. Nac. 14143
 DNI 22 539.728

M
 MONTE VERDE S.A.
 Ma. del Carmen Mastandrea
 APROBADA

HQP



Gastrointestinales:

En los pacientes que recibieron la combinación de oxaliplatino más 5-fluorouracilo y leucovorina para el tratamiento adyuvante del cáncer de colon, la incidencia de náuseas y vómitos grado 3/4 fue mayor que en aquéllos que recibieron 5-fluorouracilo y leucovorina solas (ver tabla). En pacientes no tratados previamente de cáncer colorrectal avanzado y que recibieron la combinación de oxaliplatino, 5-fluorouracilo y leucovorina, la incidencia de vómitos y diarrea de grado 3 y 4 fue menor en relación al grupo tratado con irinotecan más 5-fluorouracilo y leucovorina (ver tabla). En pacientes previamente tratados que recibieron la combinación de oxaliplatino, 5-fluorouracilo y leucovorina, la incidencia de náuseas, vómitos, diarrea y mucositis/estomatitis de grado 3 y 4 fueron mayores en comparación con el grupo tratado con 5-fluorouracilo y leucovorina (ver tabla).

La incidencia de reacciones adversas gastrointestinales en los pacientes previamente no tratados y tratados con anterioridad parece ser similar en todos los ciclos. Se recomienda la premedicación con antieméticos, incluyendo bloqueantes 5-HT₃. La diarrea y la mucositis pueden ser exacerbadas por la adición de oxaliplatino a 5-fluorouracilo y leucovorina, y deben ser manejadas con tratamiento de soporte apropiado. Dado que la temperatura fría puede exacerbar los síntomas neurológicos agudos, el hielo (profilaxis mucositis) debe ser evitado durante la infusión de oxaliplatino.

Dermatológicas:

Oxaliplatino no aumentó la incidencia de alopecia en comparación con 5-fluorouracilo y leucovorina solas. No se informó alopecia completa. La incidencia de trastornos de la piel de grado 3/4 fue del 2% tanto en el grupo tratado con oxaliplatino más 5-fluorouracilo y leucovorina como en el grupo tratado con 5-fluorouracilo y leucovorina solas en pacientes con cáncer de colon bajo terapia adyuvante. La incidencia del síndrome mano-pie en pacientes no tratados previamente de cáncer colorrectal avanzado fue del 2% en el grupo tratado con irinotecan más 5-fluorouracilo y leucovorina y el 7% en el grupo tratado con oxaliplatino, 5-fluorouracilo y leucovorina. La incidencia de síndrome mano-pie en pacientes previamente tratados fue de 13% en el grupo tratado con 5-fluorouracilo y leucovorina y 11% en el grupo tratado con oxaliplatino, 5-fluorouracilo y leucovorina.

Reacciones en el sitio de administración (por vía intravenosa):

En algunos casos se ha informado extravasación, incluyendo necrosis. También han sido reportados reacción en el sitio de la inyección, como enrojecimiento, hinchazón y dolor.

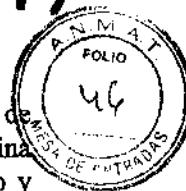
Anticoagulación y hemorragia:

Se han recibido informes, tanto durante la realización del estudio como en la vigilancia post-comercialización de prolongación del tiempo de protrombina y del RIN asociado ocasionalmente con hemorragia en los pacientes que recibieron oxaliplatino más 5-fluorouracilo y leucovorina conjuntamente con tratamiento anticoagulante. Los pacientes que reciben oxaliplatino más 5-fluorouracilo y leucovorina y que reciben anticoagulantes orales pueden requerir un control más estricto.

Renales:


 MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABUSAP
 Co-Directora Técnica
 Mat. Nac. 14143
 DNI 22.539.728


 MONTE VERDE S.A.
 Ma. del Carmen Mastandrea
 APODERADA



Entre un 5-10% de los pacientes en todos los grupos tenían algún grado de elevación de la creatinina sérica. La incidencia de elevaciones de la creatinina sérica de grado 3/4 en el grupo tratado con oxaliplatino, 5-fluorouracilo y leucovorina fue del 1% en los pacientes tratados previamente. No se informaron mediciones de creatinina sérica en el estudio de terapia adyuvante.

Hepáticas:

La hepatotoxicidad (que se define como la elevación de las enzimas hepáticas) parece estar relacionada con la terapia combinada con oxaliplatino. Las siguientes tablas muestran los cambios químicos clínicos asociados con la toxicidad hepática que ocurren en $\geq 5\%$ de los pacientes, en base a las reacciones adversas notificadas y la graduación del NCI CTC para los pacientes bajo terapia adyuvante y los pacientes no tratados previamente de cáncer colorrectal avanzado, además de los valores de laboratorio y la graduación del NCI CTC para los pacientes previamente tratados.

Tabla 12: Reacciones adversas hepáticas en pacientes con estadio II o III de cáncer de colon que recibieron terapia adyuvante ($\geq 5\%$ 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 fosfatasa alcalina	42	<1	20	<1
Bilirrubinemia	20	4	20	5

Tabla 13: Reacciones adversas hepáticas y Anormalidades de Química Clínica en pacientes no tratados previamente de cáncer colorrectal avanzado ($\geq 5\%$ de los pacientes)

Química clínica	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 (%)
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

Sofia M. Abusap
MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.726

MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA

1017



Tabla 14: Reacciones adversas hepáticas - Anormalidades de Química Clínica en pacientes tratados previamente ($\geq 5\%$ de los pacientes)

Química 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 cáncer de colon bajo terapia adyuvante fue del 6% (1,8% de grado 3/4) en el grupo tratado con 5-fluorouracilo y leucovorina y del 6% (1,2% de grado 3/4) en el grupo tratado con oxaliplatino, 5-fluorouracilo y leucovorina. La incidencia fue del 6 y el 9% en los pacientes no tratados previamente de cáncer colorrectal avanzado y en el grupo de pacientes previamente tratados con 5-fluorouracilo y leucovorina, respectivamente.

Experiencia posterior a la comercialización:

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso post-aprobación de oxaliplatino. Dado que estas reacciones se informan voluntariamente en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- Cuerpo como un todo: angioedema, shock anafiláctico.
- Trastornos del sistema nervioso central y periférico: pérdida de los reflejos tendinosos profundos, disartria, signo de Lhermitte, parálisis de pares craneales, fasciculaciones, convulsiones.
- Trastornos hepáticos y gastrointestinales: diarrea severa, vómitos derivados de la hipokalemia, colitis (incluyendo diarrea por Clostridium difficile), acidosis metabólica, íleo, obstrucción intestinal, pancreatitis, enfermedad veno-oclusiva hepática (síndrome de obstrucción sinusoidal) que rara vez puede progresar a fibrosis perisinusoidal.
- Trastornos de la audición y sistema vestibular: sordera.
- Sangrado, plaquetas, y trastornos de la coagulación: trombocitopenia inmunoalérgica prolongación del tiempo de protrombina y del RIN en pacientes tratados con anticoagulantes.
- Trastornos eritrocitarios: síndrome urémico hemolítico, anemia hemolítica inmunoalérgica.
- Trastornos renales: Necrosis tubular aguda, nefritis intersticial aguda e insuficiencia renal aguda.
- Trastornos del sistema respiratorio: fibrosis pulmonar y otras enfermedades pulmonares intersticiales (a veces fatales).

Sofia M. Abusap
MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

Carmen Mastandrea
MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA

1017



- Trastornos de la visión: disminución de la agudeza visual, alteración del campo visual, neuritis óptica y pérdida de visión transitoria (reversible después de la suspensión de la terapia).

SOBREDOSIFICACIÓN:

No hay antídoto conocido para la sobredosis de oxaliplatino. Además de la trombocitopenia, las complicaciones previsibles de una sobredosis con oxaliplatino incluyen reacciones de hipersensibilidad, mielosupresión, náuseas, vómitos, diarrea, y neurotoxicidad. Varios casos de sobredosis han sido reportados con oxaliplatino. Las reacciones adversas observadas fueron trombocitopenia de grado 4 ($<25.000 / \text{mm}^3$) sin ningún tipo de hemorragia, anemia, neuropatía sensorial, (tal como parestesias, disestesias, espasmos de la laringe y espasmos de los músculos faciales), trastornos gastrointestinales (como náuseas, vómitos, estomatitis, flatulencia, distensión abdominal y obstrucción intestinal grado 4), deshidratación de grado 4, disnea, sibilancias, dolor torácico, insuficiencia respiratoria, bradicardia severa y muerte.

Los pacientes con sospecha de haber recibido una sobredosis deben ser controlados, y se debe administrar tratamiento de soporte. La dosis máxima de oxaliplatino que se ha administrado en una sola infusión es de 825 mg.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666
(011) 4962-2247**

**HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648
(011) 4658-7777**

CONSERVACIÓN:

Proteger de la luz y la humedad; (desde 15° C hasta 25° C).

PRESENTACIÓN:

Envase conteniendo 1 frasco ampolla de 50 mg y 100 mg, respectivamente.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

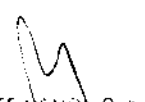
ESTE MEDICAMENTO SOLO PUEDE UTILIZARSE BAJO Estricto CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO NR.: 47.422

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ACUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.726


MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA

1707

NO 17



DOMICILIO: RUTA NACIONAL Nº 40 ENTRE 7 Y 8, VILLA
ABERASTAIN, POCITO, PROV. SAN JUAN.

DIRECTORA TÉCNICA: DRA. MARINA LORENA MANZUR,
FARMACÉUTICA.


ELABORADO EN:

_ GRAL. VILLEGAS 1510, LOCALIDAD DE SAN JUSTO, PARTIDO DE
LA MATANZA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (QUALITY PHARMA
S.A.).

_ PALPA 2870, CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES
(LABORATORIOS IMA S.A.I.C.).

Fecha de última revisión:


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA