CECMED
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	OXALIPLATINO 5 mg/mL
Forma farmacéutica:	Solución para infusión IV
Fortaleza:	5 mg/mL
Presentación:	Estuche múltiple por 10 estuches con 1 vial de vidrio incoloro con 10 ó 20 mL cada uno. Caja por 12 estuches múltiples.
Titular del Registro Sanitario, país:	FRESENIUS KABI ONCOLOGY LIMITED, Tehsil Nalagarh, India.
Fabricante, país:	FRESENIUS KABI ONCOLOGY LIMITED, Tehsil Nalagarh, India.
Número de Registro Sanitario:	M-19-046-L01
Fecha de Inscripción:	3 de julio de 2019
Composición:	
Cada mL contiene:	
Oxaliplatino	5,0 mg
Agua para inyección	
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz. No congelar.

Indicaciones terapéuticas:

Indicaciones terapéuticas
Oxaliplatino en combinación con 5-fluorouracilo (5-FU) y ácido folínico (FA) es indicado para:
Tratamiento adyuvante de cáncer de colon grado III (Duke C) luego de la resección completa del tumor primario.
Tratamiento de cáncer colorrectal metastásico.

Contraindicaciones:

Oxaliplatino no debe ser administrado a pacientes con un historia de alergia conocida a oxaliplatino u otros componentes de platino.

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Reacciones alérgicas
Se ha observado hipersensibilidad grado 3/4, incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides, a oxaliplatino en 2-3% de los pacientes con cáncer de colon.

Estas reacciones alérgicas que pueden ser fatales, pueden ocurrir dentro de minutos de la administración y en cualquier ciclo, y fueron similares en naturaleza y severidad a aquellas reportadas con otros componentes que contienen platino, tales como erupción, 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 infusión de oxaliplatino, dificultad para respirar, broncoespasmo, diaforesis, dolores de pecho, hipotensión, desorientación y síncope. Estas reacciones se manejan usualmente con epinefrina estándar, corticosteroide, terapia de antihistamínico y requieren discontinuación de la terapia. La reexposición está contraindicada en estos pacientes. Se han reportado muertes relacionadas a la droga asociadas con componentes de platino a partir de anafilaxis.

Toxicidad neurológica

Neuropatía

Oxaliplatino está asociado con dos tipos de neuropatía:

Una neuropatía aguda, reversible, primariamente periférica, sensorial, que es de inicio temprano, que ocurre dentro de horas o uno o dos días de la dosificación, que se resuelve en 14 días, y que frecuentemente recurre con dosificaciones posteriores. Los síntomas pueden ser precipitados o exacerbados por exposición a temperatura fría u objetos fríos y usualmente se presentan como parestesia transitoria, disestesia e hipostesia en las manos, pies, área perioral o garganta. También se han observado espasmo mandibular, sensación anormal en la lengua, disartria, dolor ocular y una sensación de presión en el pecho. El patrón agudo, reversible de neuropatía sensorial se observó en cerca de 56% de los pacientes del estudio que recibieron oxaliplatino con 5-FU/LV. En cualquier ciclo individual se observó neurotoxicidad en aproximadamente 30% de los pacientes. En pacientes adyuvantes el ciclo mediano de inicio para neuropatía sensorial periférica grado 3 fue de 9, en pacientes previamente tratados la mediana del número de ciclos administrados en el brazo de combinación de oxaliplatino y 5-FU/LV fue de 6.

Un síndrome agudo de disestesia faríngeo-laríngea (grado 3/4) vista en 1-2% de los pacientes no tratados previamente por cáncer colorrectal avanzado, y en los pacientes previamente tratados, está caracterizado por sensaciones subjetivas de disfagia o disnea, sin ningún laringeoespasmo o broncoespasmo (sin estridor o sibilancias). El hielo (profilaxis de mucositis) debe ser evitado durante la infusión de oxaliplatino debido a que la temperatura fría puede exacerbar síntomas neurológicos agudos.

Una neuropatía sensorial persistente (> 14 días), periférica primaria, que está usualmente caracterizada por parestesias, disestesias, hipostesias, pero puede también incluir déficits en propiocepción que pueden interferir con actividades diarias (por ej., escribir, abotonar, tragar y dificultad para caminar a partir de propiocepción dañada). Estas formas de neuropatía ocurrieron en 48% de los pacientes del estudio recibiendo oxaliplatino con 5-FU/LV. Puede ocurrir neuropatía persistente sin ningún evento de neuropatía aguda previo. La mayoría de los pacientes (80%) que desarrollaron neuropatía persistente grado 3 progresaron a partir de eventos Grado 1 o 2 previos. Estos síntomas pueden mejorar en algunos pacientes sobre la discontinuación de oxaliplatino.

En la prueba adyuvante de cáncer de colon, la neuropatía fue calificada utilizando un módulo prelistado derivado de la sección Neurosensorial de la escala del Criterio de Toxicidad Común del Instituto Nacional de Cáncer (NCI CTC), Versión 1, como sigue:

Tabla 25 – Calificación NCI CTC para Neuropatía en pacientes adyuvantes

Grado	**Definición**
Grado 0	Sin cambio o ninguno
Grado 1	Parestesias leves, pérdida de reflejos tendinosos profundos
Grado 2	Pérdida sensorial objetiva leve o moderada, parestesias moderadas
Grado 3	Pérdida sensorial objetiva severa o parestesias que interfieren con la función

Grado 4	No aplica

Neuropatía sensorial periférica fue reportada en pacientes adyuvantes tratados con la combinación de oxaliplatino con una frecuencia de 92% (todos los grados) y 13% (grado 3). En el día 28 de seguimiento luego del último ciclo de tratamiento, el 60% de los pacientes tuvo neuropatía sensorial periférica de cualquier grado (Grado 1 = 40%, Grado 2 = 16%, Grado 3 = 5%) disminuyendo a 39% a 6 meses de seguimiento (Grado 1 = 31%, Grado 2 = 7%, Grado 3 = 1%) y 21% a 18 meses de seguimiento (Grado 1 = 17%, Grado 2 = 3%, Grado 3 = 1%).
En los estudios de cáncer colorrectal avanzado, la neuropatía fue calificada utilizando un estudio específico de escala de neurotoxicidad, que fue diferente a la escala de NCI CTC, Versión 2.0 (ver debajo).

Tabla 26 – Escala de calificación para Parestesias/Disestesias en pacientes con cáncer colorrectal avanzado

Grado	**Definición**
Grado 1	Resuelto y no interfirió con el funcionamiento
Grado 2	Interfirió con la función pero no con actividades diarias
Grado 3	Dolor o daño funcional que interfirió con actividades diarias
Grado 4	Daño persistente que inhabilita o amenaza la vida

En general, la neuropatía fue reportada en pacientes no tratados previamente por cáncer colorrectal avanzado en 82% (todos los grados) y 19% (grado 3/4), y en pacientes previamente tratados en 74% (todos los grados) y 7% (grado 3/4) de los eventos.
La información respecto a la reversibilidad de neuropatía no estuvo disponible a partir de la prueba para pacientes que no habían sido tratados previamente por cáncer colorrectal.
Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible
Se ha observado síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS, también conocido como PRES, síndrome de encefalopatía posterior reversible) en pruebas clínicas (< 0.1%). Los signos y síntomas de RPLS pueden ser dolor de cabeza, funcionamiento mental alterado, convulsiones, visión anormal desde borrosa a ceguera, asociada o no con hipertensión. El diagnóstico de RPLS se basa sobre la confirmación por imágenes cerebrales.
Neutropenia severa
Neutropenia grado 3 o 4 ocurrió en 41-44% de los pacientes con cáncer colorrectal tratado con oxaliplatino en combinación con 5-fluorouracilo (5-FU) y leucovorina comparado con 5% con 5-FU más leucovorina solo. Se han reportado sepsis, sepsis neutropénica y choque séptico en pacientes tratados con oxaliplatino, incluyendo resultados fatales.
Retrasar oxaliplatino hasta que los neutrófilos sean ≥ 1.5 x 10^9/L. Retener oxaliplatino por sepsis o choque séptico. Reducir la dosis de oxaliplatino luego del recupero de neutropenia Grado 4 o neutropenia febril.
Toxicidad pulmonar
Oxaliplatino ha sido asociado con fibrosis pulmonar (< 1% de pacientes del estudio), la cual puede ser fatal. La incidencia combinada de tos y disnea fue 7.4% (cualquier grado) y < 1% (grado 3) sin eventos de grado 4 en el brazo de oxaliplatino más 5-FU/LV infusional comparado con 4.5% (cualquier grado) y sin eventos grado 3 y 0.1% grado 4 en el brazo de 5-FU/LV infusional solo en pacientes adyuvantes con cáncer colorrectal. En este estudio, un paciente murió de neumonía eosinofílica en el brazo de combinación de oxaliplatino. La incidencia combinada de tos, disnea e hipoxia fue 43% (cualquier grado) y 7% (grado 3 y 4) en el brazo de oxaliplatino más 5-FU/LV comparado con 32% (cualquier grado) y 5% (grado 3 y 4) en el brazo de irinotecan más 5-FU/LV de duración desconocida para pacientes con cáncer colorrectal no tratado previamente. En caso de síntomas respiratorios no explicados tales como tos no productiva, disnea, calambres o infiltrados pulmonares radiológicos,

oxaliplatino debe ser discontinuado hasta que una investigación pulmonar posterior excluya enfermedad intersticial pulmonar o fibrosis pulmonar.

Hepatotoxicidad

Hepatotoxicidad como se evidencia en el estudio adyuvante, por aumento en transaminasas (57% vs. 34%) y fosfatasa alcalina (42% vs. 20%) fue observada más comúnmente en el brazo de combinación de oxaliplatino que en el brazo de control. La incidencia del aumento de bilirrubina fue similar en ambos brazos. Los cambios observados en biopsias hepáticas incluyen: peliosis, hiperplasia regenerativa nodular o alteraciones sinusoidales, fibrosis perisinusodidal y lesiones veno-oclusivas. Trastornos vasculares hepáticos deben ser considerados, y si fuera adecuado, deben ser investigados en caso de resultados anormales de la prueba de función hepática o hipertensión portal, que no puede ser explicado por metástasis hepática.

Toxicidad cardiovascular

Se han observado prolongación de QT y arritmias ventriculares incluyendo Torsade de Pointes fatal luego de la administración de oxaliplatino. Se recomienda monitoreo ECG si la terapia es iniciada en pacientes con fallo cardíaco congestivo, bradiarritmias, medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT, incluyendo antiarrítmicos Clase Ia y III y anormalidades de electrolitos. Corregir hipocalemia o hipomagnesemia previo al inicio de oxaliplatino y monitorear estos electrolitos periódicamente durante la terapia. Evitar oxaliplatino en pacientes con síndrome de QT largo congénito.

Rabdomiólisis

Se ha observado rabdomiólisis, incluyendo casos fatales, en pacientes tratados con oxaliplatino. Discontinuar oxaliplatino si ocurre cualquier signo o síntomas de rabdomiólisis.

Pruebas de laboratorio recomendadas

Se recomienda monitoreo estándar del recuento de células blancas con recuento diferencial de hemoglobina, plaquetas y químicas sanguínea (incluyendo ALT, AST, bilirrubina y creatinina) antes de cada ciclo de Oxaliplatino. Ha habido reportes de tiempo de protrombina e INR prolongado ocasionalmente asociado con hemorragia en pacientes que recibieron Oxaliplatino más 5-fluorouracilo/leucovorina mientras recibían anticoagulantes. Los pacientes que reciben Oxaliplatino más 5-fluorouracilo/leucovorina y requieren anticoagulantes en forma oral pueden requerir un monitoreo más cercano.

Carcinogénesis, mutagénesis, daño de la fertilidad

No se realizaron estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de oxaliplatino. Oxaliplatino no fue mutagénico en bacterias (prueba Ames) pero fue mutagénico en células mamíferas *in vitro* (ensayo de linfoma de ratón L5178Y). Oxaliplatino fue clastogénico tanto *in vitro* (aberración de cromosoma en linfocitos humanos) como *in vivo* (ensayo de micronúcleo de médula ósea de ratón).

En un estudio de fertilidad, se administró oxaliplatino en ratones a 0, 0.5 1 o 2 mg/kg/día por cinco días cada 21 días por un total de tres ciclos para aparearse con hembras que recibieron dos ciclos de oxaliplatino sobre el mismo esquema. Una dosis de 2 mg/kg/día (menos de un séptimo de la dosis humana recomendada en base a un área de superficie corporal) no afectó la tasa de embarazo, pero causó mortalidad del desarrollo (aumento de resorciones tempranas, disminución de fetos vivos, disminución de nacimientos) y crecimiento retrasado (disminución del peso fetal).

Se observó daño testicular, caracterizado por degeneración, hipoplasia y atrofia, en perros administrados con oxaliplatino 0.75 mg/kg/día x 5 días cada 28 días por tres ciclos. Un nivel sin efecto no fue identificado. Esta dosis diaria es aproximadamente un sexto de la dosis humana recomendada en base a un área de superficie corporal.

Uso pediátrico

La efectividad de oxaliplatino en niños no ha sido establecida. Oxaliplatino ha sido testeado en 2 pruebas Fase I y 2 pruebas Fase II en 235 pacientes en edades de 7 meses a 22 años con tumores sólidos (ver debajo) y no se observó actividad significativa. En un estudio Fase I/II, oxaliplatino fue administrado como una infusión de 2 horas en los días 1, 8 y 15 cada 4 semanas (1 ciclo), por un máximo de 6 ciclos, a 43 pacientes con tumores sólidos malignos refractarios o recidivantes, principalmente neuroblastoma y oesteosarcoma. Veintiocho

pacientes pediátricos en el estudio Fase I recibieor oxaliplatino a 6 niveles de dosis comenzando a 40 mg/m^2 con escalada a 110 mg/m^2. La toxicidad limitante de la dosis (DLT) fue neuropatía sensorial a la dosis de 110 mg/m^2. Quince pacientes recibieron oxaliplatino a una dosis de 90 mg/m^2 intravenoso en la porción Fase II del estudio. A esta dosis, parestesia (60%, G3/4: 7%), fiebre (40%, G3/4: 7%) y trombocitopenia (40%, G3/4: 27%) fueron las principales reacciones adversas. No se observaron respuestas.

En un segundo estudio Fase I, oxaliplatino fue administrado a 26 pacientes pediátricos como una infusión de 2 horas en el día 1 cada 3 semanas (1 ciclo) a 5 niveles de dosis comenzando a 100 mg/m^2 con escalada a 160 mg/m^2, por un máximo de 6 ciclos. En una cohorte separada, oxaliplatino 85 mg/m^2 fue administrado en el día 1 cada dos semanas, por un máximo de 9 dosis. Los pacientes tenían tumores sólidos metastásicos o irresecables principalmente neuroblastoma y ganglioneuroblastoma. No se observaron respuestas. El DLT fue neuropatía sensorial a la dosis de 160 mg/m^2. En base a estos estudios, se utilizó oxaliplatino 130 mg/m^2 como infusión intravenosa de 2 horas en el día 1 cada 3 semanas (1 ciclo) en estudios Fase II subsecuentes. Una dosis de 85 mg/m^2 en el día 1 cada 2 semanas también fue encontrada tolerable.

En un estudio Fase II, 43 pacientes pediátricos con tumores embrionales CNS recurrentes o refractarios recibieron oxaliplatino 130 mg/m^2 cada 3 semanas por un máximo de 12 meses en ausencia de enfermedad progresiva o toxicidad inaceptable. En pacientes < 10 kg la dosis de oxaliplatino utilizada fue 4.3 mg/kg. Las reacciones adversas más comunes reportadas fueron leucopenia (67%, G3/4: 12%), anemia (65%, G3/4: 5%), trombocitopenia (65%, G3/4: 26%), vómitos (65%, G3/4: 7%), neutropenia (58%, G3/4: 16%) y neuropatía sensorial (40%, G3/4: 5%). Se observó una respuesta parcial.

En un segundo estudio Fase II, 123 pacientes pediátricos con tumores sólidos recurrentes, incluyendo neuroblastoma, osteosarcoma, sarcoma Ewing o PNET periférico, ependimoma, rabdomiosarcoma, hepatoblastoma, astrocitoma de alto grado, glioma del tallo cerebral, astrocitoma de bajo grado, tumor de células germinales malignas y otros tumores de interés recibieron oxaliplatino 130 mg/m^2 cada 3 semanas por un máximo de 12 meses o 17 ciclos. En pacientes ≤ 12 meses de edad la dosis de oxaliplatino utilizada fue 4.3 mg/kg. Las reacciones adversas más comunes reportadas fueron neuropatía sensorial (52%, G3/4: 12%), trombocitopenia (37%, G3/4: 17%), anemia (37%, G3/4: 9%), vómitos (26%, G3/4: 4%), aumento de ALT (24%, G3/4: 6%), aumento de AST (24%, G3/4: 2%) y náuseas (23%, G3/4: 3%). Se observaron dos respuestas parciales. Los parámetros farmacocinéticos de platino ultrafiltrable han sido evaluados en 105 pacientes pediátricos durante el primer ciclo. La depuración media en pacientes pediátricos estimado por el análisis farmacocinético de la población fue 4.7 L/h. La variabilidad interpaciente de la depuración de platino en pacientes pediátricos con cáncer fue 41%. Los parámetros farmacocinéticos medios de platino en ultrafiltrado fueron C_{max}de 0.75 ± 0.24 mcg/mL, AUC_{0-48} de 7.52 ± 5.07 mcg.h/mL y AUC_{inf} de 8.83 ± 1.57 mcg.h/mL a 85 mg/m^2 de oxaliplatino y C_{max} de 1.10 ± 0.43 mcg/mL, AUC_{0-48} de 9.74 ± 2.52 mcg.h/mL y AUC_{inf} de 17.3 ± 5.34 mcg.h/mL a 130 mg/m^{2}de oxaliplatino.

Uso geriátrico

No se ha observado efecto significativo de la edad en la depuración de platino ultrafiltrable.

En la prueba clínica aleatorizada de terapia adyuvante de cáncer de colon, 723 pacientes tratados con Oxaliplatino y 5-fluorouracilo/leucovorina infusional tenían < 65 años y 400 pacientes tenían ≥ 65 años.

Un análisis descriptivo de subgrupos demostró que la mejora en DFS para el brazo de combinación de Oxaliplatino comparado con el brazo de 5-fluorouracilo/leucovorina infusional solo pareció mantenerse entre géneros. El efecto de Oxaliplatino en pacientes ≥ 65 años de edad no fue conclusivo. Los tamaños insuficientes de subgrupos previnieron el análisis por raza. Los pacientes ≥ 65 años de edad recibiendo la terapia de combinación experimentaron más granulocitopenias grado 3-4 que pacientes < 65 años de edad (45% versus 39%).

En la prueba clínica aleatorizada de Oxaliplatino por cáncer colorrectal avanzado no tratado previamente, 160 pacientes tratados con Oxaliplatino y 5-fluorouracilo/leucovorina tenían < 65 años y 99 pacientes tenían ≥ 65 años. Las mismas mejoras de eficacia en la tasa de

respuesta, tiempo para la progresión del tumor y supervivencia general se observaron en los pacientes ≥ 65 años de edad que en la población de estudio general. En la prueba clínica aleatorizada de Oxaliplatino por cáncer colorrectal avanzado previamente tratado, 95 pacientes tratados con Oxaliplatino y 5-fluorouracilo/leucovorina tenían < 65 años y 55 pacientes tenían ≥ 65 años. Las tasas de reacciones adversas generales, incluyendo eventos grado 3 y 4, fueron similares entre y dentro de los brazos en los diferentes grupos etarios en todos los estudios. La incidencia de diarrea, deshidratación, hipocalemia, leucopenia, fátiga y síncope fue mayor en pacientes ≥ 65 años de edad. No se requirió ajuste de la dosis inicial en pacientes ≥ 65 años de edad.

Pacientes con daño renal

La exposición (AUC) de platino no combinado en ultrafiltrado de plasma tiende a aumentar en pacientes con daño renal. Debe tener cuidado y monitorearse de cerca cuando se administra oxaliplatino a pacientes con daño renal. La dosis inicial de oxaliplatino no necesita ser reducida en pacientes con daño renal leve (depuración de creatinina = 50-80 mL/min) o moderado (depuración de creatinina = 30-49 mL/min). Sin embargo, la dosis inicial de oxaliplatino debe ser reducida en pacientes con daño renal severo (depuración de creatinina < 30 mL/min).

Efectos indeseables:

Las siguientes reacciones adversas serias se discuten en mayor detalle en otras secciones de la etiqueta:

Anafilaxis y reacciones alérgicas

Neuropatía

Neutropenia severa

Toxicidades pulmonares

Hepatotoxicidad

Toxicidades cardiovasculares

Rabdomiólisis

Experiencia de pruebas clínicas

Debido a que las pruebas clínicas son conducidas bajo condiciones ampliamente variantes, las tasas de reacciones adversas observadas en las pruebas clínicas de una droga no pueden ser directamente comparadas con las tasas en las pruebas clínicas de otra droga y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Más de 1100 pacientes con cáncer de colon en etapa II o III y más de 400 pacientes con cáncer colorrectal avanzado han sido tratados en estudios clínicos con oxaliplatino. Las reacciones adversas más comunes en pacientes con cáncer de colon en etapa II o III recibiendo terapia adyuvante fueron neuropatía sensorial periférica, neutropenia, trombocitopenia, anemia, náuseas, aumento en transaminasas y fosfatasa alcalina, diarrea, emesis, fatiga y estomatitis. Las reacciones adversas más comunes en pacientes no tratados previamente y tratados fueron neuropatías sensoriales periféricas, fatiga, neutropenia, náuseas, emesis y diarrea.

Terapia adyuvante de combinación con oxaliplatino y 5-FU/LV infusional en pacientes con cáncer de colon

1108 pacientes con cáncer de colon en etapa II o III, que han sufrido resección completa del tumor primario, han sido tratados en un estudio clínico con oxaliplatino en combinación con 5-FU/LV infusional. La incidencia de reacciones adversas de grado 3 o 4 fue 70% en el brazo de combinación de oxaliplatino, y 31% en el brazo de 5-FU/LV infusional. Las reacciones adversas en esta prueba se muestran en las tablas debajo. La discontinuación del tratamiento debido a reacciones adversas ocurrió en 15% de los pacientes recibiendo oxaliplatino y 5-FU/LV infusional. Ambos, 5-FU/LV y oxaliplatino, están asociados con eventos adversos gastrointestinal o hemorrágico. Cuando se administra oxaliplatino en combinación con 5-FU/LV infusional, la incidencia de estos eventos aumenta.

La incidencia de muerte dentro de 28 días del último tratamiento, independientemente de la causalidad, fue 0.5% (n=6) tanto en los brazos de combinación de oxaliplatino y 5-FU/LV

infusional, respectivamente. Las muertes dentro de 60 días a partir del inicio de la terapia fueron 0.3% (n=3) tanto en los brazos de combinación de oxaliplatino y 5-FU/LV infusional, respectivamente. En el brazo de combinación de la oxaliplatino, 3 muertes fueron debidas a sepsis/sepsis neutropénica, 2 por sangrado intracerebral y una por neumonía eosinofílica. En el brazo de 5-FU/LV, una muerte fue debida a suicidio, 2 por síndrome Steven-Johnson (1 paciente tuvo también sepsis), una fue por causa desconocida, una por infarto cerebral anóxico y una por posible ruptura de aorta abdominal.
La siguiente tabla proporciona reacciones adversas reportadas en la prueba clínica de terapia adyuvante de cáncer de colon por sistema corporal y orden decreciente de frecuencia en el brazo de oxaliplatino y 5-FU/LV infusional para eventos con incidencias generales ≥ 5% y para eventos de NCI grado 3/4 con incidencias ≥ 1%.

Tabla 13 – Reacciones adversas reportadas en pacientes con cáncer de colon recibiendo tratamiento adyuvante (> 5% de todos los pacientes y con eventos de NCI grado 3/4 > 1%)

	Oxaliplatino + 5-FU/LV N=1108		**5-FU/LV N=1111**	
Reacciones adversas (WHO/Pref)	**Todos los grados (%)**	**Grado 3/4 (%)**	**Todos los grados (%)**	**Grado 3/4 (%)**
Cualquier evento	100	70	99	31
Alergia/Inmunología				
Reacción alérgica	10	3	2	< 1
Síntomas constitucionales/Dolor				
Fatiga	44	4	38	1
Dolor abdominal	18	1	17	2
Dermatología/Piel				
Trastorno de la piel	32	2	36	2
Reacción del sitio de inyección[1]	11	3	10	3
Gastrointestinal				
Náuseas	74	5	61	2
Diarrea	56	11	48	7
Vómitos	47	6	24	1
Estomatitis	42	3	40	2
Anorexia	13	1	8	<1
Fiebre/Infección				
Fiebre	27	1	12	1
Infección	25	4	25	3
Neurología				
Neuropatía sensorial periférica general	92	12	16	<1

[1] Incluye trombosis relacionada al catéter.

La siguiente tabla proporciona reacciones adversas reportadas en la prueba clínica de terapia adyuvante de cáncer de colon por sistema corporal y orden descendente de frecuencia en el brazo de oxaliplatino y 5-FU/LV infusional para eventos con incidencias generales ≥ 5% pero con incidencias de eventos de NCI grado 3/4 < 1%.

Tabla 14 – Reacciones adversas reportadas en pacientes con tratamiento adyuvante de cáncer de colon (> 5% de todos los pacientes, pero con eventos NCI grado 3/4 < 1%)

Evento adverso (WHO/Pref)	Oxaliplatino + 5-FU/LV N = 1108	5-FU/LV N = 1111
	Todos los grados (%)	Todos los grados (%)
Alergia/Inmunología		
Rinitis	6	8
Síntomas constitucionales/Dolor/Ocular/Visual		
Epistaxis	16	12
Aumento de peso	10	10
Conjuntivitis	9	15
Dolor de cabeza	7	5
Disnea	5	3
Dolor	5	5
Lagrimeo anormal	4	12
Dermatología/Piel		
Alopecia	30	28
Gastrointestinal		
Constipación	22	19
Perversión del gusto	12	8
Dispepsia	8	5
Metabólico		
Aumento de fosfatasa alcalina	42	20
Neurología		
Perturbación sensorial	8	1

A pesar de que los eventos específicos pueden variar, la frecuencia general de reacciones adversas fue similar en hombres y mujeres y en pacientes < 65 y > 65 años. Sin embargo, los siguientes eventos grado 3/4 fueron más comunes en mujeres: diarrea, fatiga, granulocitopenia, náuseas y vómitos. En pacientes > 65 años de edad, la incidencia de diarrea grado 3/4 y granulocitopenia fue mayor que en pacientes más jóvenes. Los tamaños insuficientes de subgrupos previnieron el análisis de seguridad por raza. Las siguientes reacciones adversas adicionales fueron reportadas en > 2% y < 5% de los pacientes en el brazo de combinación de oxaliplatino y 5-FU/LV infusional (listadas en orden decreciente de frecuencia): dolor, leucopenia, disminución del peso, tos.

El número de pacientes que desarrollaron malignidades secundarias fue similar; 62 en el brazo de combinación de oxaliplatino y 68 en el brazo de 5-fluorouracilo/leucovorina infusional. Un análisis explicatorio mostró que el número de muertes debido a malignidades secundarias fue 1.96% en el brazo de combinación de oxaliplatino y 0.98% en el brazo de 5-fluorouracilo/leucovorina infusional. Además, el número de muertes cardiovasculares fue 1.4% en el brazo de combinación de oxaliplatino comparado con 0.7% en el brazo de 5-fluorouracilo/leucovorina infusiuonal. La significancia clínica de estos hallazgos es desconocida.

Pacientes no tratados previamente por cáncer colorrectal avanzado

259 pacientes fueron tratados en el brazo de combinación de oxaliplatino y 5-FU/LV de la prueba aleatorizada en pacientes no tratados previamente por cáncer colorrectal avanzado. El perfil de reacciones adversas en este estudio fue similar al visto en otros estudios y las reacciones adversas en esta prueba se muestran en las tablas debajo.

Tanto 5-FU como oxaliplatino están asociados con reacciones adversas gastrointestinal y hemorrágica. Cuando de administra oxaliplatino en combinación con 5-FU, la incidencia de estos eventos aumenta.

La incidencia de muerte dentro de 30 días de tratamiento en el estudio para cáncer colorrectal avanzado no tratado previamente, independientemente de la causalidad, fue 3% con la combinación de oxaliplatino y 5-FU/LV, 5% con irinotecan más 5-FU/LV y 3% con oxaliplatino más irinotecan. Las muertes dentro de 60 días a partir del inicio de la terapia fueron 2.3% con la combinación de oxaliplatino y 5-FU/LV, 5.1% con irinotecan más 5-FU/LV y 3.1% con oxaliplatino más irinotecan.
La siguiente tabla proporciona reacciones adversas reportadas en el estudio para cáncer colorrectal avanzado no tratado previamente por sistema corporal y orden decreciente de frecuencia en el brazo de combinación de oxaliplatino y 5-FU/LV para eventos con incidencias generales ≥ 5% y para eventos grado 3/4 con incidencias ≥ 1%.

Tabla 15 – Reacciones adversas reportadas en prueba clínica para pacientes de cáncer colorrectal avanzado no tratados previamente

Reacciones adversas (WHO/Pref)	**Oxaliplatino + 5-FU/LV N = 259**		**Irinotecan + 5-FU/LV N = 256**		**Oxaliplatino + Irinotecan N = 258**	
	Todos los grados (%)	**Grado 3/4 (%)**	**Todos los grados (%)**	**Grado 3/4 (%)**	**Todos los grados (%)**	**Grado 3/4 (%)**
Cualquier evento	99	8	98	70	99	76
Alergia/Inmunología2						
Hipersensibilidad	12	2	5	0	6	1
Cardiovascular						
Trombosis	6	5	6	6	3	3
Hipotensión	5	3	6	3	4	3
Síntomas constitucionales/Dolor/Ocular/Visual						
Fatiga	70	7	58	11	66	16
Dolor abdominal	29	8	31	7	39	10
Mialgia	14	2	6	0	9	2
Dolor	7	1	5	1	6	1
Visión anormal	5	0	2	1	6	1
Neuralgia	5	0	0	0	2	1
Dermatología/Piel						
Reacción de la piel – mano/pie	7	1	2	1	1	0
Reacción del 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
NOS* gastrointestinal	5	2	4	2	3	2
Hematología/Infección						
ANC** de infección normal	10	4	5	1	7	2
ANC** de	8	8	12	11	9	8

infección baja						
Linfopenia	6	2	4	1	5	2
Neutropenia febril	4	4	15	14	12	11
Hepática/Metabólica/Laboratorio/Renal						
Hiperglicemia	14	2	11	3	12	3
Hipocalemia	11	3	7	4	6	2
Deshidratación	9	5	16	11	14	7
Hipoalbuminemia	8	0	5	2	9	1
Hiponatremia	8	2	7	4	4	1
Frecuencia urinaria	5	1	2	1	3	1

Reacciones adversas (WHO/Pref)	**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 (%)**
Neurología						
Neuropatía general	82	19	18	2	69	7
Parestesia	77	18	16	2	62	6
Disestesias faríngeo-laríngeas	38	2	1	0	28	1
Neurosensorial	12	1	2	0	9	1
NOS* neuronal	1	0	1	0	1	0
Pulmonar						
Tos	35	1	25	2	17	1
Disnea	18	7	14	3	11	2
Hipo	5	1	2	0	3	2

* No especificado de otra manera
**Recuento absoluto de neutrófilos

La siguiente tabla proporciona reacciones adversas en el estudio para cáncer colorrectal avanzado no tratado previamente por sistema corporal y orden decreciente de frecuencia en el brazo de combinación de oxaliplatino y 5-FU/LV para eventos con incidencias generales ≥ 5% pero con incidencias de eventos NCI grado 3/4 < 1%.

Tabla 16 – Reacciones adversas reportadas en prueba clínica para cáncer colorrectal avanzado en pacientes no tratados previamente (> 5% de todos los pacientes pero con eventos NCI grado 3/4 < 1%)

Reacciones adversas (WHO/Pref)	**Oxaliplatino + 5-FU/LV N = 259**	**Irinotecan + 5-FU/LV N = 256**	**Oxaliplatino + Irinotecan N = 258**
	Todos los grados (%)	**Todos los grados (%)**	**Todos los grados (%)**
Alergia/Inmunología			
Erupción	11	4	7
Rinitis alérgica	10	6	6
Cardiovascular			
Edema	15	13	10

Síntomas constitucionales/Dolor/Ocular/Visual			
Dolor de cabeza	13	6	9
Pérdida de peso	11	9	11
Epistaxis	10	2	2
Desgarro	9	1	2
Rigores	8	2	7
Disfasia	5	3	3
Sudoración	5	6	12
Artralgia	5	5	8
Dermatología/Piel			
Alopecia	38	44	67
Enrojecimiento	7	2	5
Prurito	6	4	2
Piel seca	6	2	5
Gastrointestinal			
Perversión del gusto	14	6	8
Dispepsia	12	7	5
Flatulencia	9	6	5
Sequedad de la boque	5	2	3
Hematología/Infección			
ANC* de fiebre normal	16	9	9
Hepática/Metabólica/Laboratorio/Renal			
Hipocalemia	7	5	4
Creatinina elevada	4	4	5
Reacciones adversas (WHO/Pref)	**Oxaliplatino + 5-FU/LV N = 259**	**Irinotecan + 5-FU/LV N = 256**	**Oxaliplatino + Irinotecan N = 258**
	Todos los grados (%)	**Todos los grados (%)**	**Todos los grados (%)**
Neurología			
Insomnio	13	9	11
Depresión	9	5	7
Mareos	8	6	10
Ansiedad	5	2	6

* Recuento absoluto de neutrófilos.

Las reacciones adversas fueron similares en hombres y mujeres y en pacientes < 65 y ≥ 65 años, pero los pacientes mayores pueden haber sido más susceptibles a diarrea, deshidratación, hipocalemia, fatiga y síncope. Las siguientes reacciones adversas adicionales, al menos posiblemente relacionadas al tratamiento y potencialmente importantes, fueron reportadas en ≥ 2% y < 5% de los pacientes en el brazo de combinación de oxaliplatino y 5-FU/LV (listadas en orden decreciente de frecuencia): metabólica, neumonitis, infección del catéter, vértigo, tiempo de protrombina, pulmonar, sangrado rectal, disuria, cambios en las uñas, dolor de pecho, dolor rectal, síncope, hipertensión, hipoxia, infección desconocida, dolor de hueso, cambios de pigmentación y urticaria.

Pacientes previamente tratados con cáncer colorrectal avanzado

450 pacientes (cerca de 150 recibiendo la combinación de oxaliplatino y 5-FU/LV) fueron estudiados en una prueba aleatorizada en pacientes con cáncer colorrectal refractario o reincidido. El perfil de reacciones adversas en este estudio fue similar al visto en otros estudios y las reacciones adversas en esta prueba se muestran en las tablas debajo.

13% de los pacientes en el brazo de combinación de oxaliplatino y 5-FU/LV y 18% en el brazo de 5-FU/LV del estudio previamente tratado tuvieron que discontinuar el tratamiento debido a efectos adversos relacionados a eventos adversos gastrointestinales o hemorrágicos o neuropatías. Tanto 5-FU y oxaliplatino están asociados con reacciones

adversas gastrointestinales y hemorrágicas. Cuando se administra oxaliplatino en combinación con 5-FU la incidencia de estos eventos aumenta.
La incidencia de muerte dentro de 30 días de tratamiento en el estudio previamente tratado, independientemente de la causalidad, fue 5% con la combinación de oxaliplatino y 5-FU/LV, 8% con oxaliplatino solo y 7% con 5-FU/LV. De las 7 muertes que ocurrieron en el brazo de combinación de oxaliplatino y 5-FU/LV dentro de 30 días de haber detenido el tratamiento, 3 pudieron haber estado relacionadas con el tratamiento, asociadas con sangrado gastrointestinal o deshidratación.
La siguiente tabla provee reacciones adversas reportadas en el estudio previamente tratado por sistema corporal y en orden decreciente de frecuencia en el brazo de combinación de oxaliplatino y 5-FU/LV para eventos con incidencias generales ≥ 5% y para eventos grado 3/4 con incidencias ≥ 1%. Esta tabla no incluye anormalidades hematológicas y de química sanguínea; estos se muestran en forma separada debajo.

Tabla 17 – Reacciones adversas reportadas en prueba clínica de cáncer colorrectal previamente tratado (> 5% de todos los pacientes y con eventos NCI grado 3/4 > 1%)

Reacciones adversas (WHO/Pref)	**5-FU/LV (N = 142)**		**Oxaliplatino (N = 153)**		**Oxaliplatino + 5-FU/LV (N = 150)**	
	Todos los grados (%)	**Grado 3/4 (%)**	**Todos los grados (%)**	**Grado 3/4 (%)**	**Todos los grados (%)**	**Grado 3/4 (%)**
Cualquier evento	98	41	100	46	99	73
Cardiovascular						
Disnea	11	2	13	7	20	4
Tos	9	0	11	0	19	1
Edema	13	1	10	1	15	1
Tromboembolismo	4	2	2	1	9	8
Dolor de pecho	4	1	5	1	8	1
Síntomas constitucionales/Dolor						
Fatiga	52	6	61	9	68	7
Dolor de espalda	16	4	11	0	19	3
Dolor	9	3	14	3	15	2
Dermatología/Piel						
Reacción en el sitio de inyección	5	1	9	0	10	3
Gastrointestinal						
Diarrea	44	3	46	4	67	11
Náuseas	59	4	64	4	65	11
Vómitos	27	4	37	4	40	9
Estomatitis	32	3	14	0	37	3
Dolor abdominal	31	5	31	7	33	4
Anorexia	20	1	20	2	29	3
Reflujo gastroesofágico	3	0	1	0	5	2
Hematología/Infección						
Fiebre	23	1	25	1	29	1
Neutropenia febril	1	1	0	0	6	6
Hematológica/Metabólica/Laboratorio/Renal						
Hipocalemia	3	1	3	2	9	4
Deshidratación	6	4	5	3	8	3
Neurología						

Neuropatía	17	0	76	7	74	7
Aguda	10	0	65	5	56	2
Persistente	9	0	43	3	48	6

La siguiente tabla proporciona reacciones adversas reportadas en el estudio previamente tratado por sistema corporal y en orden decreciente de frecuencia en el brazo de combinación de oxaliplatino y 5-FU/LV para eventos con incidencias generales ≥ 5% pero con incidencias de eventos grado 3/4 < 1%.

Tabla 18 – Experiencias adversas reportadas en prueba clínica de cáncer colorrectal previamente tratado (> 5% de todos los pacientes pero con eventos NCI grado 3/4 < 1%)

Reacciones adversas (WHO/Pref)	**5-FU/LV (N = 142)**	**Oxaliplatino (N = 153)**	**Oxaliplatino + 5-FU/LV (N = 150)**
	Todos los grados (%)	**Todos los grados (%)**	**Todos los grados (%)**
Alergia/Inmunología			
Rinitis	4	6	15
Reacción alérgica	1	3	10
Erupción	5	5	9
Cardiovascular			
Edema periférico	11	5	10

Reacciones adversas (WHO/Pref)	**5-FU/LV (N = 142)**	**Oxaliplatino (N = 153)**	**Oxaliplatino + 5-FU/LV (N = 150)**
	Todos los grados (%)	**Todos los grados (%)**	**Todos los grados (%)**
Síntomas constitucionales/Dolor/Ocular/Visual			
Dolor de cabeza	8	13	17
Artralgia	10	7	10
Epistaxis	1	2	9
Lagrimeo anormal	6	1	7
Rigores	6	9	7
Dermatología/Piel			
Síndrome mano-pie	13	1	11
Enrojecimiento	2	3	10
Alopecia	3	3	7
Gastrointestinal			
Constipación	23	31	32
Dispepsia	10	7	14
Perversión del gusto	1	5	13
Mucositis	10	2	7
Flatulencia	6	3	5
Hepática/Metabólica/Laboratorio/Renal			
Hematuria	4	0	6
Disuria	1	1	6
Neurología			
Mareos	8	7	13
Insomnio	4	11	9
Pulmonar			

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

Las reacciones adversas fueron similares en hombres y mujeres y en pacientes < 65 y ≥65 años, pero los pacientes mayores pudieron haber sido más susceptibles a deshidratación, diarrea, hipocalemia y fatiga. Las siguientes reacciones adversas adicionales, al menos posiblemente relacionadas con el tratamiento y potencialmente importantes, fueron reportadas en ≥ 2% y < 5% de los pacientes en el brazo de combinación de oxaliplatino y 5-FU/LV (listadas en orden decreciente de frecuencia: ansiedad, mialgia, erupción eritomatosa, aumento de sudoración, conjuntivitis, disminución de peso, boca seca, hemorragia rectal, depresión, ataxia, ascitis, hemorroides, debilidad muscular, nervios, taquicardia, frecuencia de micción anormal, piel seca, prurito, hemoptisis, purpura, hemorragia vaginal, melena, somnolencia, neumonía, proctitis, contracciones musculares involuntarias, obstrucción intestinal, gingivitis, tenemos, sofocos, abdomen agrandado, incontinencia urinaria.

Cambios hematológicos

Las siguientes tablas listan los cambios hematológicos que ocurren en ≥ 5% de los pacientes, en base a valores de laboratorio y grado de NCI, con excepción de aquellos eventos que ocurren en pacientes adyuvantes y anemia en los pacientes no tratados previamente por cáncer colorrectal avanzado, respectivamente, que están basados en reportes AE y grado NCI solo.

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 20 – Reacciones hematológicas adversas en pacientes no tratados previamente por cáncer colorrectal avanzado (> 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

Tabla 21 – Reacciones hematológicas adversas en pacientes previamente tratados (> 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	64	1	81	2
Leucopenia	34	1	13	0	76	19
Neutropenia	25	5	7	0	73	44
Trombocitopenia	20	0	30	3	64	4

Trombocitopenia y sangrado

Trombocitopenia fue frecuentemente reportada con la combinación de oxaliplatino y 5-FU/LV infusional. La incidencia de todos los eventos hematológicos en los pacientes adyuvantes y previamente tratados fue mayor en el brazo de combinación de oxaliplatino comparado con el brazo de 5-FU/LV infusional. Estos eventos incluyeron sangrado gastrointestinal, hematuria y epistaxis. En la prueba adyuvante, dos pacientes murieron de hemorragias intracerebrales.

La incidencia de trombocitopenia grado 3/4 fue 2% en pacientes adyuvante con cáncer de colon. En pacientes tratados por cáncer colorrectal avanzado la incidencia de trombocitopenia grado 3/4 fue 3-5% y la incidencia de estos eventos fue mayor para la combinación de oxaliplatino y 5-FU/LV sobre los grupos de control de irinotecan más 5-FU/LV o 5-FU/LV. En los pacientes no tratados previamente, la incidencia de epistaxis fue 10% en el brazo de oxaliplatino y 5-FU/LV, y 2% y 1%, respectivamente, en los brazos de irinotecan más 5-FU/LV o irinotecan más oxaliplatino.

Neutropenia

Neutropenia fue frecuentemente observada con la combinación de oxaliplatino y 5-FU/LV, con eventos grado 3 y 4 reportados en 29% y 12% de pacientes adyuvantes con cáncer de colon, respectivamente. En la prueba adyuvante, 3 pacientes murieron de sepsis/sepsis neutropénica. Eventos grado 3 y 4 fueron reportados en 35% y 18% de los pacientes no tratados previamente por cáncer colorrectal avanzado, respectivamente. Eventos grado 3 y 4 fueron reportados en 27% y 17% de pacientes no tratados previamente, respectivamente. En pacientes adyuvantes la incidencia tanto de neutropenia febril (0.7%) o infección documentada con neutropenia concomitante grado 3/4 (1.1%) fue 1.8% en el brazo de oxaliplatino y 5-FU/LV. La incidencia de neutropenia febril en los pacientes no tratados previamente por cáncer colorrectal avanzado fue 15% (3% de los ciclos) en el brazo de irinotecan más 5-FU/LV y 4% (menos de 1% de los ciclos) en el brazo de combinación de oxaliplatino y 5-FU/LV. Adicionalmente, en esta misma población, infección con neutropenia grado 3 y 4 fue 12% en la combinación irinotecan más 5-FU/LV y 8% en la combinación oxaliplatino y 5-FU/LV. La incidencia de neutropenia febril en los pacientes previamente tratados fue 1% en el brazo de 5-FU/LV y 6% (menos del 1% de los ciclos) en el brazo de combinación de oxaliplatino y 5-FU/LV.

Gastrointestinal

En pacientes que reciben la combinación de oxaliplatino más 5-FU/LV infusional para tratamiento adyuvante de cáncer de colon la incidencia de náuseas y vómitos grado 3/4 fue mayor que en aquellos recibiendo 5-FU/LV infusional solo (ver tabla). En pacientes no tratados previamente por cáncer colorrectal avanzado recibiendo la combinación de oxaliplatino y 5-FU/LV, la incidencia de vómitos y diarrea grado 3 y 4 fue menor comparado con los controles de irinotecan más 5-FU/LV (ver tabla). En pacientes previamente tratados recibiendo la combinación de oxaliplatino y 5-FU/LV, la incidencia de náuseas, vómitos, diarrea y mucositis/estomatitis grado 3 y 4 aumentó comparado con los controles de 5-FU/LV (ver tabla).

La incidencia de reacciones adversas gastrointestinales en pacientes no tratados previamente y tratados previamente parece ser similar a lo largo de los ciclos. Se recomienda la premedicación con antieméticos, incluyendo bloqueadores de $5\text{-}HT_3$. Diarrea y mucositis pueden ser exacerbadas por la adición de oxaliplatino a 5-FU/LV y deben ser manejadas con cuidado de apoyo apropiado. Ya que la temperatura baja puede exacerbar

síntomas neurológicos agudos, el hielo (profilaxis de mucositis) debe ser evitado durante la infusión de oxaliplatino.

Dermatológica

Oxaliplatino no aumentó la incidencia de alopecia comparado con 5-FU/LV solo. No se reportó alopecia completa. La incidencia de trastornos de la piel grado 3/4 fue 2% tanto en oxaliplatino más 5-FU/LV infusional y 5-FU/LV infusional solo en los pacientes adyuvantes con cáncer de colon. La incidencia del síndrome mano-pie en pacientes no tratados previamente por cáncer colorrectal avanzado fue 2% en el brazo de irinotecan más 5-FU/LV y 7% en el brazo de combinación de oxaliplatino y 5-FU/LV. La incidencia del síndrome mano-pie en pacientes tratados previamente fue 13% en el brazo de 5-FU/LV y 11% en el brazo de combinación de oxaliplatino y 5-FU/LV.

Reacciones del sitio intravenoso

Se ha reportado extravasación, en algunos casos incluyendo necrosis.

Se ha reportado reacción del sitio de inyección incluyendo enrojecimiento, hinchazón y dolor.

Anticoagulación y hemorragia

Ha habido reportes de tiempo prolongado de protrombina e INR ocasionalmente asociado con hemorragia en pacientes que recibieron Oxaliplatino más 5-fluorouracilo/leucovorina mientras recibían anticoagulantes. Loa pacientes que reciben Oxaliplatino más 5-fluorouracilo/leucovorina y requiriendo anticoagulantes por vía oral pueden requerir un monitoreo más cercano.

Renal

Cerca de 5-10% de los pacientes en todos los grupos tuvieron algún grado de elevación de creatinina sérica. La incidencia de elevaciones grado 3/4 en creatinina sérica en el brazo de combinación de oxaliplatino y 5-FU/LV fue 1% en pacientes previamente tratados. Las mediciones de creatinina sérica fueron reportadas en la prueba adyuvante.

Hepática

La hepatotoxicidad (definida como la elevación de enzimas hepáticas) parece estar relacionada a la terapia de combinación de oxaliplatino. Las siguientes tablas listan los cambios químicos clínicos asociados con toxicidad hepática ocurriendo en ≥ 5% de los pacientes, basado en reacciones adversas reportadas y NCI grado CTC para pacientes previamente tratados.

Tabla 22 – Reacciones hepáticas adversas en pacientes con cáncer de colon en etapa II o III recibiendo terapia coadyuvante (> 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 (%)**
Aumento en transaminasas	57	2	34	1
Aumento de ALP	42	<1	20	<1
Bilirrubinemia	20	4	20	5

Tabla 23 – Anormalidades químicas clínicas hepáticas adversas en pacientes no tratados previamente por cáncer colorrectal avanzado (> 5% de los pacientes)

Química clínica	**Oxaliplatino + 5-FU/LV N = 259**		**Irinotecan + 5-FU/LV N = 256**		**Oxaliplatino + Irinotecan N = 258**	
	Todos los	**Grado 3/4**	**Todos los**	**Grado 3/4**	**Todos los**	**Grado 3/4**

	grados (%)	(%)	grados (%)	(%)	grados (%)	(%)
ALT (SGPT-ALAT)	6	1	2	0	5	2
AST (SGOT-ASAT)	17	1	2	1	11	1
Fosfatasa alcalina	16	0	8	0	14	2
Bilirrubina total	6	1	3	1	3	2

Tabla 24 – Anormalidades químicas clínicas hepáticas adversas en pacientes previamente tratados (> 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)	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 adyuvantes con cáncer de colon fue 6% (1.8% grado 3/4) en el brazo de 5-FU/LV infusional y 6% (1.2% grado 3/4) en el brazo combinado de oxaliplatino y 5-FU/LV, respectivamente. La incidencia fue 6 y 9% de los pacientes no tratados previamente por cáncer colorrectal avanzado y pacientes previamente tratados en el brazo de combinación de oxaliplatino y 5-FU/LV, respectivamente.
Otras reacciones adversas
Cuerpo como un todo
Angioedema, choque anafiláctico.
Trastornos cardiovasculares
Prolongación de QT conduciendo a arritmia ventricular incluyendo Torsade de Pointes fatal.
Trastornos del sistema nervioso central y periférico
Pérdida de reflejos tendinosos profundos, disartria, signo de Lhermitte, parálisis del nervio craneal, fasciculaciones, convulsiones, Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (RPLS, también llamada PRES).
Trastornos del sistema auditivo y vestibular
Sordera
Infecciones
Choque séptico, incluyendo resultados fatales.
Reacción/hipersensibilidad de infusión
Laringospamos.
Trastornos del sistema hepático y gastrointestinal
Diarrea/vómitos severos resultando en hipocalemia, colitis (incluyendo diarrea *Clostridium difficile*), acidosis metabólica; íleo; obstrucción intestinal, pancreatitis; enfermedad veno-oclusiva del hígado y también conocida como síndrome de obstrucción sinusoidal y fibrosis perisinusoidal, que raramente pueden progresar.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo
Rabdomiólisis, incluyendo resultados fatales.

Trastornos de plaquetas, sangrado y coagulación
Trombocitopenia inmuno-alérgica.
Prolongación del tiempo de protrombina y de INR en pacientes recibiendo anticoagulantes.
Trastornos de glóbulos rojos
Síndrome urémico hemolítico, anemia hemolítica inmuno-alérgica.
Trastornos renales
Necrosis tubular aguda, nefritis intersticial aguda y fallo renal agudo.
Trastornos del sistema respiratorio
Fibrosis pulmonar y otras enfermedades intersticiales del pulmón (a veces fatales).
Trastornos de la visión
Disminución de la agudeza visual, perturbación del campo visual, neuritis óptica y pérdida transitoria de visión (reversible luego de la discontinuación de la terapia).

Posología y modo de administración:

La inyección de oxaliplatino debe ser administrada bajo la supervisión de un médico calificado experimentado en el uso de agentes quimioterapéuticos del cáncer. El manejo apropiado de la terapia y complicaciones es posible sólo cuando un diagnóstico adecuado e instalaciones de tratamiento están fácilmente disponibles.

Dosificación

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

Día 1: Infusión IV de Oxaliplatino 85 mg/m^2 en 250-500 mL D5W e infusión IV de leucovorina 200 mg/m^2 en D5W ambas administradas a lo largo de 120 minutos al mismo tiempo en bolsas separadas utilizando una línea Y, seguida por bolo IV de 5-FU 400 mg/m^2 administrado a lo largo de 2-4 minutos, seguido por infusión IV de 5-FU 600 mg/m^2 en inyección de Dextrosa 5% USP (recomendada) de 500 ml como una infusión continua de 22 horas.

Día 2: Infusión IV de leucovorina 200 mg/m^2 a lo largo de 120 minutos, seguida por bolo IV de 5-FU 400 mg/m^2 administrado a lo largo de 2-4 minutos, seguida por infusión IV de 5-FU 600 mg/m^2 en inyección de Dextrosa 5% USP (recomendada) de 500 ml como una infusión continua de 22 horas.

Día 1	Bolo 5-FU 400 mg/m^2 a lo largo de ⇓ minutos a 4 minutos	Día 2	Bolo 5-FU 400 mg/m^2 a lo largo de ⇓ minutos a 4 minutos
Leucovorina 200 mg/m^2	Infusión 5-FU 600 mg/m^2	Leucovorina 200 mg/m^2	Infusión 5-FU 600 mg/m^2
Inyección de oxaliplatino 85 mg/m^2			
0 h	2 h ← 22 hrs →	0 h	2 h ← 22 hrs →
← 2 hrs →		← 2 hrs →	

La administración de oxaliplatino no requiere pre-hidratación. Se recomienda la pre-medicación con antieméticos, incluyendo bloqueadores de 5-HT$_3$ con o sin dexametasona.

Recomendaciones de modificación de la dosis

Previo a ciclos de terapia subsecuentes, los pacientes deben ser evaluados por toxicidades clínicas y pruebas de laboratorio. La prolongación del tiempo de infusión para oxaliplatino de 2 horas a 6 horas disminuye la C_{max} en un estimado 32% y puede mitigar toxicidades agudas. Los tiempos de infusión para 5-FU y leucovorina no necesitan ser cambiados.

Terapia adyuvante en pacientes con cáncer de colon en etapa III
Neuropatía y otras toxicidades fueron calificadas utilizando la escala NCI CTC, versión 1.
Para pacientes que experimentan eventos neurosensoriales persistentes grado 2 que no se resuelven, debe considerarse una reducción de la dosis de oxaliplatino a 75 mg/m^2. Para pacientes con eventos neurosensoriales persistentes grado 3, debe considerarse la discontinuación de la terapia. El régimen de 5-FU/LV infusional no necesita ser alterado.
Una reducción de la dosis de oxaliplatino a 75 mg/m^2 y bolo de 5-FU infusional a 300 mg/m^2 e infusión de 22 horas de 500 mg/m^2 se recomienda para pacientes luego de la recuperación de gastrointestinal grado 3/4 (a pesar de tratamiento profiláctico) o neutropenia grado 4 o trombocitopenia grado 3/4. La siguiente dosis debe ser retrasada hasta: neutrófilos ≥ 1.5 x 10^9/L y plaquetas ≥ 75 x 10^9/L.
Modificaciones de dosis en la terapia de pacientes no tratados previamente y tratados previamente con cáncer colorrectal avanzado
La neuropatía fue calificada utilizando una escala de neurotoxicidad específica del estudio. Potras toxicidades fueron calificadas por la NCI CTC, versión 2.0.
Para pacientes que experimentan eventos neurosensoriales persistentes Grado 2 que no se resuelven, debe considerarse una reducción de la dosis de oxaliplatino a 65 mg/m^2. Para pacientes con eventos neurosensoriales persistentes grado 3, debe considerarse la discontinuación de la terapia. El régimen de 5-FU/LV no necesita ser alterado.
Se recomienda una reducción de la dosis de oxaliplatino a 65 mg/m^2 y 5-FU en un 20% (bolo de 300 m/m^2 e infusión de 22 horas de 500 mg/m^2) para pacientes luego de la recuperación de gastrointestinal grado 3/4 (a pesar de tratamiento profiláctico) o neutropenia grado 4 o trombocitopenia grado 3/4. La siguiente dosis debe ser retrasada hasta: neutrófilos > 1.5 x 10^9/L y plaquetas > 75 x 10^9/L.
Modificaciones de dosis en la terapia para pacientes con daño renal
En pacientes con función renal normal o con daño renal leve a moderado, la dosis recomendada de oxaliplatino es 85 mg/m^2. En pacientes con daño renal severo, la dosis inicial recomendada de oxaliplatino debe ser reducida a 65 mg/m^2.
Preparación de la solución de infusión
No congelar y proteger la solución concentrada de la luz.
Una dilución final nunca debe realizarse con una solución de cloruro de sodio u otras soluciones que contengan cloro.
La solución debe ser luego diluida en una solución de infusión de 250-500 mL de inyección de Dextrosa 5% USP. Luego de la dilución con 250-500 mL de inyección de Dextrosa 5%, USP, la vida útil es de 24 horas a temperatura ambiente [20-25°C (68-77°F)] o hasta 48 horas bajo refrigeración [2-8°C (36-46°F)]. Luego de la dilución final, no se requiere la protección de la luz.
Oxaliplatino es incompatible en solución con medicaciones alcalinas o medio (como soluciones básicas de 5-fluorouracilo) y no debe ser mezclado con estos o administrado simultáneamente a través de la misma línea de infusión. La línea de infusión debe ser enjuagada con inyección de Dextrosa 5% USP previo a la administración de cualquier medicación concomitante. Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente por material particulado y decoloración previo a la administración y deben ser descartados si están presentes.
Las agujas o sets de administración intravenosa que contienen partes de aluminio que pueden entrar en contacto con oxaliplatino no deben ser utilizados para la preparación o mezcla de la droga. El aluminio ha sido reportado de causar la degradación de los componentes de platino.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No se ha observado interacción farmacocinética entre 85 mg/m^2 de oxaliplatino y 5-fluorouracilo infusional en pacientes tratados cada 2 semanas, pero se han observado aumentos de concentraciones de plasma de 5-fluorouracilo en aproximadamente 20% con dosis de 130 mg/m^2 de oxaliplatino administrado cada 3 semanas. *In vitro*, platino no fue desplazado de proteínas plasmáticas por las siguientes medicaciones: eritromicina,

salicilato, valproato de sodio, granisetron y paclitaxel. *In vitro*, oxaliplatino no es metabolizado por, ni inhibe, por isoenzimas del citrocromo humano P450. Ninguna interacción droga-droga mediada por P450 es por lo tanto anticipada en pacientes.
Debido a que las especies que contienen platino son eliminadas primariamente a través de los riñones, la depuración de estos productos puede ser disminuida por la co-administración de componentes potencialmente nefrotóxicos, a pesar de que esto no ha sido específicamente estudiado.
INCOMPATIBILIDADES
El medicamento diluido no debe ser mezclado con otras medicaciones en la misma bolsa de infusión o línea de infusión. Bajo las instrucciones de uso descriptas en la sección para manipulación y disposición, oxaliplatino puede ser co-administrado con ácido folínico por medio de una línea Y.
No mezclar con drogas alcalinas o soluciones, particular 5-fluorouracilo, preparaciones de ácido folínico que contienen trometamol como excipiente y sales de trometamol de otras drogas. Las drogas alcalinas o soluciones afectarán de forma adversa la estabilidad de oxaliplatino.
No diluir oxaliplatino con salinas u otras soluciones que contienen iones cloruro (incluyendo calcio, potasio o cloruros de potasio).
No mezclar con otras drogas en la misma bolsa de infusión o línea de infusión.
No utilizar equipamiento de inyección que contenga aluminio.

Uso en Embarazo y lactancia:

Categoría de embarazo D
En base a 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 de oxaliplatino en mujeres embarazadas. Las mujeres en edad fértil deben ser aconsejadas para evitar quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con oxaliplatino. Estudios de toxicidad reproductiva en ratas demostraron efectos adversos sobre fertilidad y desarrollo embrio-fetal a dosis maternales que fueron por debajo de la dosis humana recomendada en base al área de superficie corporal. Si esta droga se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma esta droga, la paciente debe ser informada del daño potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben ser aconsejadas para evitar quedar embarazadas y utilizar anticonceptivos efectivos mientras reciben tratamiento con oxaliplatino.
Ratas embarazadas fueron administradas con oxaliplatino a menos de un décimo de la dosis humana recomendada en base al área de superficie corporal durante los días de gestación 1 – 5 (pre-implantación), 6 – 10 u 11 – 16 (durante organogénesis). Oxaliplatino causó mortalidad del desarrollo (aumento de resorciones tempranas) cuando se administró en los días 6-10 y 11-16 y afectó en forma adversa el crecimiento fetal (disminución del peso fetal, osificación retrasada) cuando se administró en los días 6-10. La administración de oxaliplatino en ratas previo al apareamiento resultó en pérdida post-implantación del 97% en animales que recibieron aproximadamente un séptimo de la dosis humana recomendada en base al área de superficie corporal.
Madres lactantes
No se conoce si oxaliplatino o sus derivados son excretados en la leche humana. Debido a que muchas drogas son excretadas en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas serias de oxaliplatino en infantes lactantes, debe tomarse la decisión de discontinuar la lactancia o discontinuar la droga, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

No hay un antídoto conocido para la sobredosis de Oxaliplatino. Además de trombocitopenia, las complicaciones anticipadas de una sobredosis de Oxaliplatino incluyen

reacción de hipersensibilidad, mielosupresión, náuseas, vómitos, diarrea y neurotoxicidad Se han reportado varios casos de sobredosis con Oxaliplatino. Las reacciones adversas observadas fueron trombocitopenia Grado 4 (< 25000/mm^3) sin ningún sangrado, anemia, neuropatía sensorial tales como náuseas, vómitos, estomatitis, flatulencia, abdomen agrandado y obstrucción intestinal Grado 4, deshidratación Grado 4, disnea, sibilancias, dolor de pecho, fallo respiratorio, bradicardia severa y muerte.
Los pacientes sospechados de haber recibido una sobredosis deben ser monitoreados, y debe administrarse cuidado de apoyo. La dosis máxima de Oxaliplatino que ha sido administrada en una infusión simple es 825 mg.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC**:** L01XA03.
Grupo farmacoterapéutico: Antineoplásicos e inmunomoduladores, Otros agentes antineoplásicos, compuestos de platino. –
Mecanismo de acción
Oxaliplatino sufre una conversión no enzimática en soluciones fisiológicas a derivados activos por medio del desplazamiento del ligando de oxalato responsable. Se forman varias especies reactivas transitorias, incluyendo platino DACH monohidratado y dihidratado, que se une covalentemente con macromoléculas. Se forman enlaces cruzados de Pt-ADN tanto inter como intra cadena. Los enlaces cruzados se forman entre las posiciones N7 de dos guaninas adyacentes (GG), adenina-guanina adyacente (AG) y guaninas separadas por un nucleótido interviniente (GNG). Estos enlaces cruzados inhiben las replicaciones y transcripciones de ADN. La citotoxicidad no es célula-ciclo específica.
Estudios *in vivo* han demostrado actividad antitumoral de oxaliplatino contra el carcinoma de colon. En combinación con 5-fluorouracilo (5-FU), oxaliplatino exhibe actividad antiproliferativa *in vitro* e *in vivo* mayor que cualquier componente solo en varios modelos de tumores [HT29 (colon), GR (mamario) y L1210 (leucemia)].
Los derivados reactivos de oxaliplatino están presentes como una fracción de platino no combinado en ultrafiltrado de plasma. La disminución de niveles de platino ultrafiltrable luego de la administración de oxaliplatino es trifásica, caracterizada por dos fases de distribución relativamente cortas ($t_{1/2\alpha}$; 0.43 horas y $t_{1/2ß}$; 16.8 horas) y una fase larga de eliminación terminal ($t_{1/2\gamma}$; 391 horas). Los parámetros farmacocinéticos obtenidos luego de una infusión simple de 2 horas de oxaliplatino a una dosis de 85 mg/m^2 expresada como platino ultrafiltrable fueron C_{max} de 0.814 µg/mL y volumen de distribución de 440 L.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

La variabilidad inter e intrapaciente en la exposición de platino ultrafiltrable (AUC_{0-48hr}) evaluada sobre 3 ciclos fue moderada a baja (23% y 6%, respectivamente). No se ha establecido una relación farmacodinámica entre niveles de ultrafiltrado de platino y seguridad clínica y efectividad.
Distribución
Al final de una infusión de 2 horas de oxaliplatino, aproximadamente 15% del platino administrado se presenta en la circulación sistémica. El restante 85% es rápidamente distribuido en los tejidos o eliminado en la orina. En pacientes, la unión de platino a proteínas plasmáticas es irreversible y mayor a 90%. Las principales proteínas de unión son albúmina y gamaglobulina. Platino también se une irreversiblemente y se acumula (aproximadamente 2 veces) en eritrocitos, donde no parece tener actividad relevante. No se observó acumulación de platino en ultrafiltrado de plasma luego de 85 mg/m^2 cada dos semanas.
Metabolismo
Oxaliplatino sufre una rápida y extensiva biotransformación no enzimática. No hay evidencia de metabolismo mediado por citocromo P450 *in vitro*.
Hasta 17 derivados que contienen platino han sido observados en muestras de ultrafiltrado de plasma de pacientes, incluyendo varias especies citotóxicas (platino DACH monocloro,

platino DACH dicloro y platino DACH monohidratada y dihidratado), y un número deespecies conjugadas no citotóxicas.

Eliminación

La mayor rutina de eliminación de platino es la excreción renal. A cinco días luego de una infusión simple de 2 horas de oxaliplatino, la eliminación urinaria representó cerca del 54% del platino eliminado, con una excreción fecal de sólo cerca de 2%. Platino fue depurado del plasma a una tasa (10 – 17 L/h) que fue similar o excedió la tasa humana promedio de filtración glomerular (GFR; 7.5 L/h). No hubo efecto significativo de género sobre la depuración de platino ultrafiltrable. La depuración renal de platino ultrafiltrable está significativamente correlacionada con GFR.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pediátrica

Ver sección precauciones y recomendaciones, uso pediátrico.

Daño renal

Se condujo un estudio en 38 pacientes con cáncer GI avanzado y grados variantes de daño renal. Los pacientes en el grupo normal (depuración de creatinina (CrCL) > 80 mL/min, N=11), leve (CrCL = 50-80 mL/min, N=13) y moderado (CrCL = 30-49 mL/min, N=10) fueron tratados con 85 mg/m^2 de oxaliplatino y aquellos en el grupo severo (CrCL < 30 mL/min, N=4) fueron tratados con 65 mg/m^2 de oxaliplatino. El AUC medio de platino no combinado fue 40%, 95% y 342% mayor en los grupos leve, moderado y severo, respectivamente, que en el grupo normal. C_{max} media de platino no combinado pareció ser similar entre los grupos de función renal normal, leve y moderada, pero fue 38% mayor en el grupo severo que en el grupo normal. Debe tenerse precaución en pacientes con daño renal. La dosis inicial de oxaliplatino debe ser reducida en pacientes con daño renal severo.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Combinación de terapia adyuvante con oxaliplatino y 5-FU/LV infusional en pacientes con cáncer de colon

Un estudio internacional, multicéntrico, aleatorizado comparó la eficacia y evaluó la seguridad de oxaliplatino en combinación con un esquema infusional de 5-FU/LV con 5-FU/LV solo, en pacientes con cáncer de colon en etapa II (Dukes B2) o III (Dukes C) que han sufrido resección completa del tumor primario. El objetivo primario del estudio fue comparar la supervivencia libre de enfermedad de 3 años (DFS) en pacientes recibiendo oxaliplatino y 5-FU/LV infusional con aquellos que reciben 5-FU/LV solo. Los pacientes debían ser tratados por un total de 6 meses (es decir, 12 ciclos). Un total de 2246 pacientes fueron asignados al azar; 1123 pacientes por brazo de estudio. Los pacientes en el estudio tenían que ser de entre 18 y 75 años de edad, tener carcinoma de colon (con el polo inferior del tumor sobre la reflexión peritoneal, es decir, ≥15 cm del margen anal) histológicamente comprobado en estado II (T_3-T_4, N0, M0, Dukes B2) o III (cualquier T, N_{1-2} M0, Dukes C) y haber sufrido (dentro de 7 semanas previo a la asignación al azar) resección completa del tumor primario sin evidencia grosera o microscópica de enfermedad residual. Los pacientes no debían haber tenido quimioterapia, inmunoterapia o radioterapia previa y debían tener un estado de rendimiento ECOG de 0, 1 o 2 (KPS ≥ 60%) recuento de neutrófilos absoluto (ANC) > 1.5 x 10^9/L, plaquetas ≥ 100 x 10^9/L, creatinina sérica ≤ 1.25 x ULN, bilirrubina total < 2 x ULN, AST/ALT < 2 x ULN y antigen carcino-embriogénico (CEA) < 10 mg/L. Los pacientes con neuropatía periférica prexistente (NCI grado ≥ 1) no fueron aptos para esta prueba.

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

Tabla 1 – Regímenes de dosificación en estudio de terapia adyuvante

Brazo de tratamiento	**Dosis**	**Régimen**
Oxaliplatino + 5-FU/LV FOLFOX4	Día 1: Oxaliplatino: 85 mg/m^2 (infusión de 2 horas) + LV 200mg/m^2 (infusión de 2 horas), seguido por 5-FU: 400 mg/m^2, 600 mg/m^2 (infusión de 22 horas)	q2w 12 ciclos

(N=1123)	Día 2: LV 200 mg/m^2 (infusión de 2 horas), seguido por 5-FU: 400 mg/m^2 (bolos), 600 mg/m^2 (infusión de 22 horas)	
5-FU/LV (N=264)	Día 1: LV 200 mg/m^2 (infusión de 2 horas) seguido por 5-FU: 400 mg/m^2 (boloa), 600 mg/m^2 (infusión de 22 horas) Día 2: LV 200 mg/m^2 (infusión de 2 horas) seguido por 5-FU: 400 mg/m^2 (boloa), 600 mg/m^2 (infusión de 22 horas)	q2w 12 ciclos

Las siguientes tablas muestran las características base (Tabla 2) y dosificación (Tabla 3) de la población de pacientes que entró en este estudio. Las características base fueron bien balanceadas entre los brazos.

Tabla 2 – Características del pacientes en estudio de tratamiento adyuvante

	Oxaliplatino + 5-FU/LV infusional N = 1123	**5 FU-LV infusional N = 1123**
Sexo: masculino (%)	56.1	52.4
femenino (%)	43.9	47.6
Edad media (años)	61.0	60.0
< 65 años de edad (%)	64.4	66.2
> 65 años de edad (%)	35.6	33.8
Estado de rendimiento Karnosfsky (KPS) (%)		
100	29.7	30.5
90	52.2	53.9
80	4.4	3.3
70	13.2	11.9
<60	0.6	0.4
Sitio primario (%)		
Colon incluyendo intestino ciego	54.6	54.4
Sigmoide	31.9	33.8
Recto sigmoide	12.9	10.9
Otro incluyendo recto	0.6	0.9
Obstrucción intestinal (%)		
Sí	17.9	19.3
Perforación (%)		
Sí	6.9	6.9
Etapa en la asignación al azar (%)		
II (T=3,4, N=0, M=0)	40.1	39.9
III (T=cualquiera, N=1,2, M=0)	59.6	59.3
IV (T=cualquiera, N=cualquiera, M=1)	0.4	0.8
Etapa | T (%)		
T1	0.5	0.7
T2	4.5	4.8
T3	76.0	75.9
T4	19.0	18.5
Etapa – N (%)		
N0	40.2	39.9
N1	39.4	39.4

N2	20.4	20.7
Etapa – M (%)		
M1	0.4	0.8

Tabla 3 – Dosificación en estudio de terapia adyuvante

	Oxaliplatino + 5-FU/LV infusional N = 1108	**5 FU-LV infusional N = 1111**
Intensidad relativa media de dosis (%)		
5-FU	84.4	97.7
Oxaliplatino	80.5	N/A
Número medio de ciclos	12	12
Número medio de ciclos con oxaliplatino	11	N/A

La siguiente tabla (Tabla 4) resume los resultados de supervivencia sin enfermedad (DFS) en la población general asignada al azar y en pacientes con enfermedad en etapa II o III basada en un análisis ITT.

Tabla 4 – Resumen de análisis DFS – análisis ITT[*]

	Oxaliplatino + 5-FU/LV infusional N = 1108	**5 FU-LV infusional N = 1111**
Parámetro		
General		
N	1123	1123
Número de eventos – recaída o muerte (%)	304 (27.1)	360 (32.1)
Supervivencia sin enfermedad % [IC 95%][+]	73.3 [70.7, 76.0]	67.4 [64.6, 70.2]
Tasa de riesgo [IC 95%][++]	0.80 [0.68, 0.93]	
Prueba Logrank estratificada	p = 0.0003	
Etapa III (Dukes C)		
N	672	675
Número de eventos – recaída o muerte (%)	226 (33.6)	271 (40.1)
Supervivencia sin enfermedad % [IC 95%][*]	66.4 [62.7, 70.0]	58.9 [55.2, 62.7]
Tasa de riesgo [IC 95%][**]	0.78 [0.65, 0.93]	
Prueba Logrank estratificada	p = 0.005	
Etapa II (Dukes B2)		
N	451	448
Número de eventos – recaída o muerte (%)	78 (17.3)	89 (19.9)
Supervivencia sin enfermedad % [IC 95%][*]	83.7 [80.2, 87.1]	79.9 [76.2, 83.7]
Tasa de riesgo [IC 95%][**]	0.84 [0.62, 1.14]	
Prueba Logrank estratificada	p = 0.258	

[*] Datos cortados para supervivencia sin enfermedad 1 Junio 2006.

[+] Supervivencia sin enfermedad a 5 años

[++] Una tasa de riesgo menor a 1.00 favorece a oxaliplatino + 5-fluorouracilo/leucovorina infusional

En las poblaciones con cáncer de colon general y en etapa III DFS fue estadísticamente significativamente mejorado en el brazo de combinación de oxaliplatino comparado con 5-FU/LV infusional solo. Se notó una mejora estadísticamente significativa en pacientes con DFS en Etapa III, pero no en pacientes en Etapa II.
La siguiente tabla resume los resultados de supervivencia general (OS) en la población general asignada al azar y en los pacientes con enfermedad en Etapa II y III en base a análisis ITT.

Tabla 5 – Resumen de análisis OD – análisis ITT[*]

	Oxaliplatino + 5-FU/LV infusional N = 1108	**5 FU-LV infusional N = 1111**
General		
N	1123	1123
Número de eventos – recaída o muerte (%)	245 (21.8)	283 (25.2)
Tasa de riesgo[+] [IC 95%]	0.84 [0.71, 1.00]	
Etapa III (Dukes C)		
N	672	675
Número de eventos – recaída o muerte (%)	182 (27.1)	220 (32.6)
Tasa de riesgo[+] [IC 95%]	0.80 [0.65, 0.97]	
Etapa II (Dukes B2)		
N	451	448
Número de eventos – recaída o muerte (%)	63 (14.0)	63 (14.1)
Tasa de riesgo[+] [IC 95%]	1.00 [0.70, 1.41]	

[*]Datos cortados para supervivencia general 16 Enero 2007
[+] Una tasa de riesgo menor a 1.00 favorece a oxaliplatino + f-fluorouracilo/leucovorina infusional

Terapia de combinación con Oxaliplatino y 5-FU/LV en pacientes no tratados previamente para cáncer colorrectal avanzado
Un estudio norteamericano, multicéntrico, abierto, controlada al azar fue esponsoreado por el Instituto Nacional de Cáncer (NCI) como un estudio intergrupo conducido por el Grupo de Tratamiento de Cáncer Central del Norte (NCCTG). El estudio tenía 7 brazos a diferentes tiempos durante su conducción, cuatro de los cuales fueron cerrados debido a cambios en el estándar de cuidado, toxicidad o simplificación. Durante el estudio, el brazo de control fue cambiado a irinotecan más 5-FU/LV. Los resultados reportados debajo compararon la eficacia y seguridad de dos regímenes experimentales, oxaliplatino en combinación con 5-FU/LV infusional y una combinación de oxaliplatino más irinotecan, con un régimen de control aprobado de irinotecan más 5-FU/LV en 795 pacientes asignados al azar concurrentemente no tratados previamente por cáncer colorrectal localmente avanzado o metastásico. Luego de completar la inscripción, la dosis de irinotecan más 5-FU/LV fue disminuida debido a toxicidad. Los pacientes debían tener al menos 18 años, tener adenocarcinoma colorrectal localmente avanzado, localmente recurrente o metastásico conocido no curable por cirugía o sensible a terapia de radiación con intención curativa, adenocarcinoma colorrectal histológicamente comprobado, enfermedad medible o evaluable, con un estado de rendimiento ECOG 0, 1 o 2. Los pacientes debían tener un recuento de granulocito ≥ 1.5 x 10^9/L, plaquetas ≥ 100 x 10^9/L, hemoglobina ≥ 9.0 g/dL, creatinina ≤ 1.5 x ULN, bilirrubina total ≤ 1.5 mg/dL, AST ≤ 5 x ULN y fosfatos alcalinos ≤5 x ULN. Los pacientes pueden haber recibido terapia adyuvante para enfermedad resecada en

Etapa II o III sin recurrencia dentro de 12 meses. Los pacientes fueron estratificados por estado de rendimiento ECOG (0,1 o 2), quimioterapia adyuvante previa (sí o no), inmunoterapia previa (sí o no) y edad (<65 vs. ≥65). A pesar de que ningún tratamiento post estudio fue especificado en el protocolo, 65 a 72% de los pacientes recibieron quimioterapia adicional post estudio luego de la discontinuación del tratamiento de estudio en todos los brazos. 85% de los pacientes en el brazo de oxaliplatino más 5-FU/LV recibieron un régimen conteniendo irinotecan y 23% de los pacientes en el brazo de irinotecan más 5-FU/LV recibieron regímenes conteniendo oxaliplatino.
Oxaliplatino no estaba comercialmente disponible durante la prueba.

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

Brazo de tratamiento	**Dosis**	**Régimen**
Oxaliplatino + 5-FU/LV (FOLFOX4) (N=267)	Día 1: Oxaliplatino: 85 mg/m^2 (infusión de 2 horas) + LV 200mg/m^2 (infusión de 2 horas), seguido por 5-FU: 400 mg/m^2 (bolo), 600 mg/m^2 (infusión de 22 horas) Día 2: LV 200 mg/m^2 (infusión de 2 horas), seguido por 5-FU: 400 mg/m^2 (bolo), 600 mg/m^2 (infusión de 22 horas)	Cada 2 semanas
Irinotecan + 5-FU/LV (IFL) (N=264)	Día 1: Irinotecan 125 mg/m^2 como infusión de 90 min + LV 20 mg/m^2 como infusión de 15 min o empuje intravenoso, seguido por 5-FU 500 mg/m^2 bolo intravenoso semanalmente x 4	Cada 6 semanas
Oxaliplatino + Irinotecan (IROX) (N=264)	Día 1: Oxaliplatino: 85 mg/m^2 intravenoso (infusión de 2 horas) + irinotecan 200 mg/m^2 intravenoso por 30 minutos	Cada 3 semanas

La siguiente tabla presenta las demografías de la población de pacientes que entraron en el estudio.

Tabla 7 – Demografía de pacientes en pacientes no tratados previamente por prueba clínica de cáncer colorrectal avanzado

	Oxaliplatino + 5-FU/LV N=267	**Iritnoteca + 5-FU/LV N = 264**	**Oxaliplatino + Irinotecan N = 264**
Sexo: Masculino (%)	58.8	65.2	61.0
Femenino (%)	41.2	34.8	39.0
Edad media (%)	61.0	61.0	61.0
<65 años de edad (%)	61	62	63
>65 años de edad (%)	39	38	37
ECOG (%)			
0.1	94.4	95.5	94.7
2	5.6	4.5	5.3
Órganos involucrados (%)			
Sólo colon	0.7	0.8	0.4
Sólo hígado	39.3	44.3	39.0
Hígado + otro	41.2	38.6	40.9
Sólo pulmón	6.4	3.8	5.3
Otro (incluyendo nodos	11.6	11.0	12.9

linfáticos)			
No reportado	0.7	1.5	1.5
Radiación previa (%)	3.0	1.5	3.0
Cirugía previa (%)	74.5	79.2	81.8
Adyuvante previo (%)	15.7	14.8	15.2

La duración de un ciclo de tratamiento fue 2 semanas para el régimen de oxaliplatino y 5-fluorouracilo/leucovorina; 6 semanas para el régimen de irinotecan más 5-fluorouracilo/leucovorina y 3 semanas para el régimen de oxaliplatino más irinotecan. La mediana del número de ciclos administrado por paciente fue 10 (23..9 semanas) para el régimen de oxaliplatino más 5-fluorouracilo/leucovorina; 4 (23.6 semanas) para el régimen de irinotecan más 5-fluorouracilo/leucovorina y 7 (21.0 semanas) para el régimen de oxaliplatino más irinotecan. Los pacientes tratados con la combinación de oxaliplatino y 5-fluorouracilo/leucovorina tuvieron un tiempo significativamente más largo para la progresión del tumor basado en la evaluación del investigador, mayor supervivencia general y una tasa de respuesta confirmada significativamente más alta en base a la evaluación del investigador comparados con los pacientes administrados con irinotecan más 5-fluorouracilo/leucovorina. La siguiente tabla resume los resultados de eficacia.

Tabla 8 – Resumen de eficacia[*]

	Oxaliplatino + 5-FU/LV N=267	**Iritnoteca + 5-FU/LV N = 264**	**Oxaliplatino + Irinotecan N = 264**
Supervivencia (ITT)			
Número de muertes N (%)	155 (58.1)	192 (72.7)	175 (66.3)
Mediana de supervivencia (meses)	19.4	14:6	17:6
Tasa de riesgo (intervalo de confianza de 95%)	0.65 (0.53 – 0.80)[+]		
Valor P	< 0.0001[+]	-	-
TTP (evaluación de investigador, ITT)			
Porcentaje de progresores	82.8	81.8	89.4
Mediana de TT P (meses)	8.7	6.9	6.5
Tasa de riesgo (intervalo de confianza 95%)[++]	0.74 (0.61 – 0.89)[+]		
Valor P	0.0014[+]		-
Tasa de respuesta (evaluación del investigador)[§]		-	
Pacientes con enfermedad medible	210	212	215
Respuesta completa N (%)	13 (6.2)	5 (2.4)	7 (3.3)
Respuesta parcial (%)	82 (39.0)	64 (30.2)	67 (31.2)
Respuesta completa y parcial N (%)	95 (45.2)	69 (32.5)	74 (31.2)
Intervalo de confianza 95%	(38.5 – 52.0)	(26.2 – 38.9)	(28.1 – 40.8)
Valor P	0.0080[+]	-	-

[*] Los números en la tasa de respuesta y análisis TTP están basados en la evaluación del investigador sin mezclar.

[+] Comparado con el brazo de irinotecan más 5-fluorouracilo/leucovorina (IFL)

[++] Una tasa de riesgo menor a 1.00 a oxaliplatino + 5-fluorouracilo/leucovorina infusional.

[§] Basado en todos los pacientes con enfermedad medible desde el inicio.

Un análisis de subgrupo descriptivo demostró que la mejora en la supervivencia para oxaliplatino más 5-fluorouracilo/leucovorina comparado con irinotecan más 5-fluorouracilo/leucovorina pareció ser mantenida a lo largo de los grupos etarios, terapia coadyuvante previa y número de órganos involucrados. Una ventaja de supervivencia estimada fue vista en ambos géneros en oxaliplatino más 5-fluorouracilo/leucovorina versus irinotecan más 5-fluorouracilo/leucovorina; sin embargo fue mayor en entre mujeres que en hombres. Tamaños insuficientes de subgrupo impidió el análisis por raza.

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

Un estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado, controlado de tres brazos fue conducido en EEUU y Canadá comparando la eficacia y seguridad de oxaliplatino en combinación con un esquema infusional de 5-fluorouracilo/leucovorina para la misma dosis y un esquema de 5-fluorouracilo solo y con el agente simple oxaliplatino en pacientes con cáncer colorrectal avanzado que tuvieron recaída/progresión durante o dentro de 6 meses de la terapia de primera línea con bolo de 5–fluorouracilo/leucovorina e irinotecan. El estudio fue previsto para ser analizado por la tasa de respuesta luego de que 450 pacientes fueran inscriptos. La supervivencia será subsecuentemente evaluada en todos los pacientes inscriptos en el estudio completo. La acumulación para este estudio está completa, con 821 pacientes inscriptos. Los pacientes en el estudio debían tener al menos 18 años de edad, tener adenocarcinoma colorrectal irresecable, medible, histológicamente comprobado con un estado de rendimiento Karnofsky > 50%. Los pacientes debían tener SGOT (AST) y SGPT (ALT) ≤ 2 x el límite superior de lo normal de la institución (ULN), a menos que la metástasis hepática estuviera presente y documentada desde el principio por escaneo CT o MRI, en cuyo caso ≤5 x ULN fue permitido. Los pacientes debían tener fosfatasa alcalina ≤2 x ULN de la institución, a menos que la metástasis hepática estuviera presente y documentada desde el principio por escaneo CT o MRI, en cuyo caso ≤ 5 x ULN fue permitido. Radio terapia previa fue permitida si esta ha sido completada al menos 3 semanas antes de la asignación al azar.

Los regímenes de dosificación de los tres brazos del estudio se presentan en la tabla debajo.

Tabla 9 – Regímenes de dosificación en prueba clínica de cáncer colorrectal refractario y reincidido

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

Los pacientes ingresados el estudio para la evaluación de respuesta debían haber tenido al menos una medición de lesión unidimensional ≥ 20 mm utilizando escaneos CT o MRI convencional, o ≥ 10 mm utilizando un escaneo CT en espiral. La respuesta al tumor y progresión fueron evaluadas cada 3 ciclos (6 semanas) utilizando el Criterio de Evaluación de Respuesta en tumores sólidos (RECIST) hasta documentación radiológica de la progresión o por 13 meses luego de la primera dosis de la/s droga/s de estudio, lo que sea primero. Las respuestas confirmadas fueron basadas en dos evaluaciones separadas del tumor por al menos 4 semanas.

Las demografías de la población de pacientes que entraron en este estudio se muestran en la tabla debajo.

Tabla 10 – Demografía de pacientes en prueba clínica de cáncer colorrectal refractario y reincidido

	5-FU/LV (N = 151)	**Oxaliplatino (N = 156)**	**Oxaliplatino + 5-FU/LV (N = 152)**
Sexo: Masculino (%)	54.3	60.9	57.2
Femenino (%)	45.7	39.1	42.8
Edad mediana (años)	60.0	61.0	59.0
Rango	21-80	27-79	22-88
Raza (%)			
Caucásicos	87.4	84.6	88.8
Negros	7.9	7.1	5.9
Asiáticos	1.3	2.6	2.6
Otros	3.3	5.8	2.6
KPS (%)			
70 – 100	94.7	92.3	95.4
50 – 60	2.6	4.5	2.0
No reportado	2.6	3.2	2.6
Radioterapia previa (%)	25.2	19.2	25.0
Radiación pélvica previa (%)	18.5	13.5	21.1
Número de sitios metastásicos (%)			
1	27.2	31.4	25.7
≥ 2	72.2	67.9	74.3
Implicación hepática (%)			
Sólo hígado	22.5	25.6	18.4
Hígado + otro	60.3	59.0	53.3

El número medio de ciclos administrados por paciente fue de 6 para la combinación de oxaliplatino y 5-fluorouiracilo/leucovorina y 3 cada uno para 5-fluorouracilo/leucovorina solo y oxaliplatino solo. Los pacientes tratados con la combinación de exaliplatino y 5-fluorouracilo/leucovorina tuvieron un aumento de la tasa de respuesta comparado con pacientes administrados con 5-fluorouracilo/leucovorina u oxaliplatino solo. Los resultados de eficacia se resumen en las tablas debajo.

Tabla 11 – Tasas de respuesta (análisis ITT)

Mejor respuesta	**5-FU/LV (N = 151)**	**Oxaliplatino (N = 156)**	**Oxaliplatino + 5-FU/LV (N = 152)**
CR	0		

PR	0		
Valor p	0.0002 para 5-FU/LV vs. Oxaliplatino + 5-FU/LV		
IC 95%	0-2.4%	0.2-4.6%	4.6-14.2%

Tabla 12 – Resumen del tiempo radiográfico para la progresión*

Brazo	**5-FU/LV (N = 151)**	**Oxaliplatino (N = 156)**	**Oxaliplatino + 5-FU/LV (N = 152)**
Nro. de progresores	74	101	50
Nro. de pacientes sin evaluación radiológica más allá del inicio	22 (15%)	16 (10%)	17 (11%)
TTP mediano (meses)	2.7	1.6	4.6
IC 95%	1.8-3.0	1.4-2.7	4.2-6.1

* Este no es un análisis ITT. Los eventos fueron limitados a progresión de enfermedad radiológica documentada por revisión independiente de radiografías. La progresión clínica no fue incluida en este análisis y 18% de los pacientes fueron excluidos del análisis en base a la no disponibilidad de las radiografías para revisión independiente.

Al momento del análisis interino ocurrieron el 49% de los eventos de progresión radiográfica. En este análisis interino se observó un aumento estimado de 2 meses en el tiempo medio para la progresión radiográfica comparado con 5-fluorouracilo/leucovorina solo.
De los 13 pacientes que tuvieron respuesta del tumor a la combinación de oxaliplatino y 5-fluorouracilo/leucovorina, 5 fueron mujeres y 8 hombres, y los respondedores incluyeron pacientes < 65 años de edad y ≥ 65 años de edad. El pequeño número de participantes no caucásicos hicieron no interpretable el análisis de eficacia en estas poblaciones.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Como con otros componentes potencialmente tóxicos, debe tomarse precaución al manipular y preparar soluciones de oxaliplatino.
Instrucciones para la manipulación
La manipulación de este agente citotóxico por personal de enfermería o médico requiere toda precaución para garantizar la protección del manipulador y sus alrededores.
La preparación de soluciones inyectables de agentes citotóxicos debe ser llevada a cabo por personal especialista entrenado con conocimiento de las medicinas utilizadas, en condiciones que garanticen la integridad del producto, la protección del ambiente y en particular la protección del personal que manipula las medicinas, de acuerdo con la política del hospital. Requiere un área de preparación reservada para este propósito. Está prohibido fumar, comer o beber en esta área.
El personal debe ser provisto con materiales de manipulación apropiados, vestimenta de mangas largas notables, máscaras de protección, gorras, gafas de protección, guantes descartables estériles, cobertores protectores para el área de trabajo, contenedores y bolsas de recolección para residuos.
Excreciones y vómitos deben ser manipulados con cuidado.
La mujeres embarazadas deben ser advertidas para evitar la manipulación de agentes citotóxicos.
Cualquier contenedor roto debe ser tratado con las mismas precauciones y considerado como residuo contaminado. El residuo contaminado debe ser incinerado en contenedores rígidos adecuadamente etiquetados. Ver debajo la sección “Disposición”. Si oxaliplatino concentrado o la solución de infusión entra en contacto con la piel, lavar inmediatamente y a fondo con agua.
Si oxaliplatino concentrado o la solución de infusión entra en contacto con membranas mucosas, lavar inmediatamente y a fondo con agua.

Precauciones especiales para la administración
No utilizar equipamiento de inyección que contenga aluminio.
No administrar sin diluir.
Sólo infusión de Dextrosa 5% debe utilizarse como diluyente. No diluir para infusión con cloruro de sodio o soluciones que contienen cloruro.
No mezclar con ninguna otra medicación en la misma bolsa de infusión ni administrar simultáneamente por la misma línea de infusión.
No mezclar con drogas o soluciones alcalinas, en particular 5-fluorouracilo, preparaciones de ácido folínico conteniendo trometamol como excipiente y sales de trometamol de otras drogas. Las drogas o soluciones alcalinas afectarán de forma adversa la estabilidad de oxaliplatino.
Instrucción de uso con ácido folínico (como folinato de calcio o folinato disódico)
Infusión IV de Oxaliplatino 85 mg/m^2 en 250 a 500 ml de solución de Dextrosa 5% se administra al mismo tiempo que infusión IV de ácido folínico en solución de Dextrosa 5%, a lo largo de 2 a 6 horas, utilizando una línea Y colocada inmediatamente antes del sitio de infusión. Estas dos drogas no deben ser combinadas en la misma bolsa de infusión. El ácido folínico no debe contener trometamol como excipiente y debe sólo ser diluido utilizando solución isotónica de Dextrosa 5%, nunca en soluciones alcalinas o cloruro de sodio o soluciones conteniendo cloruro.
Instrucciones para uso con 5-fluorouracilo
Oxaliplatino debe ser siempre administrado antes de fluoropirimidinas, es decir, 5-fluorouracilo.
Luego de la administración de oxaliplatino, enjuagar la línea y luego administrar 5-fluorouracilo.
Para información adicional sobre drogas combinadas con oxaliplatino, ver el correspondiente resumen del fabricante de las características del producto.
Concentrado para solución para infusión
Inspeccionar visualmente previo al uso. Sólo deben utilizarse soluciones claras sin partículas.
El médicamente es sólo para uso simple. Cualquier concentrado no utilizado debe ser descartado.
Dilución antes de la infusión
Retirar la cantidad requerida de concentrado del vial(es) y luego diluir con 250 ml a 500 ml de una solución de Dextrosa 5% para dar una concentración de oxaliplatino entre no menos de 0.2 mg/ml y 0.7 mg/ml. El rango de concentración para el cual la estabilidad fisicoquímica de oxaliplatino ha sido demostrada es 0.2 mg/ml a 0.7 mg/ml.
Administrar por infusión IV
Luego de la dilución en Dextrosa 5%, la estabilidad química y física durante el uso ha sido demostrada por 48 horas a +2°C a +8°C y por 24 horas a +25°C. Desde un punto de vista microbiológico, esta preparación de infusión debe ser utilizada inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento durante el uso previo al uso son responsabilidad del usuario y normalmente no serán mayores a 24 horas entre 2°C a 8°C a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.
Inspeccionar visualmente previo al uso. Sólo deben utilizarse soluciones claras sin partículas.
El medicamento es sólo para uso simple. Cualquier solución de infusión no utilizada debe ser descartada.
Nunca utilizar cloruro de sodio o soluciones que contienen sodio para la dilución.
La compatibilidad de la solución de oxaliplatino para infusión ha sido testeada con sets de administración representativos, en base a PVC.
Infusión
La administración de oxaliplatino no requiere pre-hidratación.
Oxaliplatino diluido en 250 a 500 ml de una solución de Dextrosa 5% para dar una concentración no menor a 0.2 mg/ml debe ser infundida por vena periférica o línea venosa

central a lo largo de 2 a 6 horas. Cuando oxaliplatino es administrado con 5-fluorouracilo, la infusión de oxaliplatino debe preceder a la administración de 5-fluorouracilo.

Disposición

Cualquier producto medicinal no utilizado o material de desecho debe ser dispuesto de acuerdo a procedimientos estándares aplicables a agentes citotóxicos de acuerdo con los requerimientos locales.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 3 de julio de 2019.