

Producto: Cisplatino 10 - 50 mg
Presentación: Polvo liofilizado para solución inyectable
País/es: Argentina

Material: PROSPECTO
Medida: 180 x 250 mm
Código de Material Nuevo: 120685-00
Código Visual: 16-56-62
Código de Material Anterior: 120562-00
Sopote: Según Especificación
Gramaje: Según Especificación
Color: Negro

Referencias (No imprimír Filed)

← Cotas

Proceso#	Fecha - Sector	Modificaciones Realizadas
PO0		
PO1		
PO2		
PO3		
PO4		
PO5		
PO6		
PO7		
PO8		
PO9		
P10		

(a pesar del tratamiento profiláctico) o neutropenia grado 4 o trombocitopenia grado 3 / 4, se recomienda una reducción de la dosis de CRISAPLA a 65 mg/m² así como también una reducción de 5-fluorouracilo dosis de bolo a 300 mg/m² y 5-fluorouracilo dosis de infusión continua de 22 horas a 500 mg/m². La siguiente dosis deberá postergarse hasta que el recuento de neutrófilos sea ≥ 1.5 x 10⁷/l y las plaquetas ≥ 75 x 10⁹/l.

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

Reconstitución de la solución: los solventes que se emplean para la reconstitución son agua para inyección o una solución de dextrosa 5%. CRISAPLA 50: agregar 10 ml de solvente para obtener una concentración de 5 mg/ml. CRISAPLA 100: agregar 20 ml de solvente para obtener una concentración de Oxaliplatino de 5 mg/ml. La solución puede ser conservada hasta 24 horas en el frasco original a temperatura entre 2°C y 8°C.

No administre nunca el reconstituido sin antes diluir.

Dilución antes de la perfusión: La solución reconstituida se diluye con 250 ml a 500 ml de solución de dextrosa al 5% y se administra en perfusión por vía intravenosa. El diluido puede conservarse 6 horas a temperatura ambiente (20-25°C) o hasta 24 horas bajo refrigeración (2-8°C). El Oxaliplatino es incompatible en una solución con medicaciones o medios alcalinos (tales como soluciones básicas de 5-fluorouracilo) y no deben mezclarse o administrarse de manera simultánea a través de la misma vía de infusión. La vía de infusión debe ser limpiada con solución de dextrosa al 5% USP antes de administrar cualquier medicación concomitante. Las drogas parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar materia particulada y decoloración, antes de la administración y deben ser descartados si están presentes. Los procedimientos de manipulación y de descarte del material apropiado deberán ser respetados para el Oxaliplatino, así como para todos los objetos que entren en contacto con el mismo. Estos procedimientos deberán adecuarse a las recomendaciones en vigencia para el tratamiento de residuos citotóxicos. Las agujas o sets de administración intravenosa que contengan partes de aluminio que puedan entrar en contacto con el Oxaliplatino no deben usarse para la preparación o mezcla de la droga. Se ha comunicado que el aluminio causa degradación de los componentes de platino.

CONTRAINDICACIONES:

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

ADVERTENCIAS:

Reacciones alérgicas: Se han observado reacciones de hipersensibilidad de grado 3 / 4, incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides en el 2 - 3% de los pacientes con cáncer de colon. Las reacciones alérgicas, a veces fatales, pueden ocurrir a los pocos minutos luego de la administración y en cualquier ciclo, siendo similares en naturaleza y severidad a aquellas reportadas con otros compuestos que contiene platino. Las reacciones incluyen rash, urticaria, eritema, prurito hasta, broncospasmo e hipotensión. Los síntomas de hipersensibilidad reportados en pacientes tratados previamente son urticaria, prurito, enrojecimiento facial, diarrea asociada a la infusión de Oxaliplatino, falta de aire, broncospasmo, diaforesis, dolor de pecho, hipotensión, desorientación y síncope. Estas reacciones pueden controlarse con tratamiento estándar de adrenalina, corticosteroides y antihistamínicos pudiendo requerirse la interrupción de la terapia. Se han reportado casos fatales de anafilaxis.

Neuropatías: CRISAPLA puede producir tres tipos de neuropatía periférica, de rápido inicio dentro de las primeras horas hasta 1 o 2 días de comenzado el tratamiento y que se resuelve dentro de los 14 días y que con frecuencia se vuelve a observar con sucesivas dosificaciones. Los síntomas pueden aparecer de manera precipitada y exacerbarse ante la exposición a temperaturas bajas u objetos fríos. Los síntomas incluyen parestesia transitoria, disestesia e hipostesia en manos, pies, área perioral o garganta. También se ha observado espasmos de mandíbula, sensación anormal en la lengua, disartria, dolor ocular y sensación de presión en el pecho. Esta neuropatía se observó en alrededor del 56% de los pacientes en estudio que recibieron Oxaliplatino con 5-fluorouracilo/leucovorina. En cualquier ciclo individual de tratamiento, la neurotoxicidad se observó en aproximadamente el 30% de los pacientes. En pacientes que recibieron tratamiento adyuvante, el ciclo medio de inicio de la neuropatía sensorial periférica de grado 3 fue 9, en los pacientes que recibieron tratamiento previo, el número promedio de ciclos administrados en el grupo de combinación de Oxaliplatino con 5-fluorouracilo/leucovorina fue 6. Se observó un síndrome agudo de disestesia faringolaringea tanto en el 1-2% de los pacientes tratados previamente como los no tratados con cáncer colorectal avanzado que se caracterizó por sensaciones subjetivas de disfagia o disnea, sin ningún laringoespasmo o broncospasmo (sin sibilancia o estridor). El hiello empleado para la profilaxis de la mucositis debe evitarse durante la infusión con CRISAPLA debido a que la baja temperatura puede exacerbar los síntomas de la neuropatía aguda.

*Neuropatía sensitiva persistente (>14 días) principalmente periférica que se caracteriza generalmente por parestesia, disestesia, hipostesia pero también puede incluir déficits en la propiocepción que pueden interferir con las actividades diarias (por ejemplo, escribir, deglutir, caminar). Este tipo de neuropatía se observó en el 48% de los pacientes en estudio que recibieron Oxaliplatino en combinación con 5-fluorouracilo/leucovorina. La neuropatía persistente puede ocurrir sin ningún evento neuropático agudo previo. La mayoría de los pacientes (80%) que desarrollaron una neuropatía persistente de grado 3 progresaron desde eventos de grado 1 o 2 previos. Los síntomas pueden mejorar en algunos pacientes tras la interrupción del tratamiento con Oxaliplatino. En el ensayo adyuvante de cáncer de colon, la neuropatía se clasificó utilizando un módulo preenumerado derivado de la sección neurosensorial de los criterios de toxicidad común (CTC) del Instituto Nacional de Cáncer, versión 1, como sigue a continuación:

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

La neuropatía sensorial periférica se reportó en pacientes con terapia adyuvante bajo tratamiento con la combinación de Oxaliplatino y una frecuencia de 92% (todos los grados) y 13% (grado 3). En el día 28 del seguimiento después del último ciclo de tratamiento, el 60% de todos los pacientes tuvieron algún grado (Grado 1=40%, Grado 2=16%, Grado 3= 5%) de neuropatía sensorial periférica que disminuyó al 39% a los 6 meses del seguimiento (Grado 1= 31%, Grado 2=7%, Grado 3= 1%) y al 21% a los 18 meses del seguimiento (Grado 1= 17%, Grado 2= 3%, Grado 3= 1%).

En los estudios de cáncer colorectal avanzado, los casos de neuropatía se clasificaron utilizando una escala de neurotoxicidad estudio-específica, diferente de la escala de criterios de toxicidad común del Instituto Nacional del Cáncer de EEUU, Versión 2.0, como sigue a continuación:

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

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

Toxicidad pulmonar: Se ha asociado al Oxaliplatino con la fibrosis pulmonar (<1% de los pacientes en estudio) que puede llegar a ser fatal. La incidencia combinada de tos y disnea fue de 7,4% (cualquier grado) y <1% (grado 3) con ningún evento de grado 4 con la administración de Oxaliplatino en combinación con la infusión de 5-fluorouracilo/leucovorina en comparación con el 4,5% (cualquier grado) sin eventos de grado 3 y el 0,1% eventos grado 4 que se observaron en la infusión de 5-fluorouracilo/leucovorina sin Oxaliplatino en el tratamiento adyuvante de cáncer de colon. En este estudio, un paciente murió por neumonía eosinofílica en el régimen adyuvante de Oxaliplatino. La incidencia combinada de tos, disnea e hipoxia fue de 43 % (en cualquier grado) y 7% en grado 3 y 4 en la terapia de combinación del Oxaliplatino y el 5-fluorouracilo/leucovorina en comparación con el 32% (cualquier grado) y 5% de grado 3 y 4 en la terapia de irinotecan con 5-fluorouracilo/leucovorina de duración desconocida en pacientes no tratados previamente de cáncer colorectal. En el caso de que se produzcan síntomas respiratorios inexplicables como la tos no productiva, disnea o infiltrados pulmonares radiológicos, deberá interrumpirse el tratamiento con CRISAPLA hasta que exploraciones posteriores permitan descartar la enfermedad pulmonar intersticial o fibrosis pulmonar.

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

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

PRECAUCIONES:

Pruebas de laboratorio: Se recomienda un control estándar del recuento de glóbulos blancos con análisis diferencial, hemoglobina, recuento de plaquetas y químicas sanguíneas (incluyendo ALT, AST, bilirrubina y creatinina) antes de cada ciclo de Oxaliplatino. Durante su estudio y en la etapa postmarketing se han reportado casos de prolongación del tiempo de protrombina e INR asociado en ocasiones a hemorragia en pacientes que recibieron el régimen del Oxaliplatino en combinación con 5-fluorouracilo/leucovorina y anticoagulantes orales. Deberá monitorearse de cerca aquellos pacientes que reciban Oxaliplatino con 5-fluorouracilo/leucovorina y requieran la administración de anticoagulantes orales.

Interacciones medicamentosas: No se ha observado una interacción de tipo farmacocinético entre la dosis de 85 mg/m² del Oxaliplatino y la infusión de 5-fluorouracilo en pacientes tratados cada 2 semanas. No obstante, sí se ha observado un incremento de aproximadamente el 20% de los niveles plasmáticos del 5-fluorouracilo cuando se administró con dosis de 130 mg/m² de Oxaliplatino cada 3 semanas. In vitro, no se observó ningún desplazamiento importante en la fijación proteica del Oxaliplatino por los siguientes compuestos: eritromicina, salicilatos, gantetrón, paclitaxel, valproato de sodio. In vitro, el Oxaliplatino no es metabolizado por el sistema enzimático del citocromo P450 y tampoco lo inhibe por lo que no se espera que se presente una interacción farmacocinética con drogas que se metabolizan por este sistema. Debido a que el platino se elimina principalmente por orina, el clearance podrá verse afectado en la coadministración de compuestos potencialmente nefrotóxicos. Este efecto no ha sido estudiado de manera específica.

Carcinógenes. Mutagénesis. Deterioro de la fertilidad: No se han llevado a cabo estudios a largo plazo en animales con el fin de determinar el potencial carcinogénico del Oxaliplatino. El Oxaliplatino no resultó ser mutagénico en bacterias (test de Ames) pero sí lo fue en células de mamífero in vitro (células de linfoma de ratón LS178Y). Tanto in vivo (aberración cromosómica en linfocitos humanos) como in vitro (micronúcleos de médula ósea de ratón) el Oxaliplatino resultó clastogénico. En un estudio de fertilidad, el Oxaliplatino fue administrado a ratas macho en dosis de 0, 0,5, 1 y 2 mg/kg/día por 5 días cada 21 días por un total de tres ciclos antes del apareamiento con ratas hembras que recibieron dos ciclos de Oxaliplatino con el mismo régimen (dosis y días). El número de embarazos no se vio afectado por la dosis de 2 mg/kg/día (1,7 veces menos la dosis recomendada en humanos en base a mg/m²) pero sí se observó un incremento en la mortalidad (aumento de resorciones tempranas, muerte fetal, disminución del número de nacimientos de crías vivas) y retraso del crecimiento (disminución del peso fetal). Con dosis de Oxaliplatino de 0,75 mg/kg/día administrada en perros (1,6 veces la dosis recomendada en humanos en base a mg/m²) por 5 días cada 28 días por tres ciclos se observó daño testicular caracterizado por degeneración, hipoplasia y atrofia. No se identificó un nivel de no efecto.

Uso en poblaciones especiales:

Embarazo. Efectos teratogénicos. Categoría D: No se dispone de información sobre la seguridad del empleo del Oxaliplatino en la mujer embarazada. Al igual que otros agentes citotóxicos, el Oxaliplatino es susceptible de ser tóxico para el feto. El Oxaliplatino está contraindicado durante el embarazo. Estudios de toxicidad reproductiva en ratas demostraron efectos adversos del Oxaliplatino sobre la fertilidad y el desarrollo embrifetal a dosis maternas por debajo de la dosis recomendada en humanos en base a mg/m². Si el Oxaliplatino es usado durante el embarazo o si la paciente quedara embarazada durante el tratamiento, deberá ser advertida sobre el riesgo potencial que implica para la feto. Mujeres en edad fértil deberán ser advertidas sobre la importancia de evitar quedar embarazadas y usar un método anticonceptivo eficaz mientras es tratada con CRISAPLA. Se administró Oxaliplatino en ratas preñadas en menos de la décima parte la dosis humana recomendada, en base al área de la superficie corporal durante los días 1-5 de gestación (período de preimplantación), 6-10 o 11-16 de gestación (período de organogénesis). El Oxaliplatino causó un incremento en la mortalidad (aumento de las resorciones tempranas) cuando se lo administró en los días 6-10 y 11-16 afectando también el crecimiento fetal (disminución del peso fetal, osificación demorada) cuando se lo administró en los días 6-10. La administración de Oxaliplatino en ratas machos y hembras previa al apareamiento resultó en una pérdida post-implante de un 97% en animales que recibieron aproximadamente una séptima parte de la dosis humana recomendada, en base al área de la superficie corporal.

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

Uso en pediatría: No se ha establecido la efectividad del Oxaliplatino en niños. El Oxaliplatino fue evaluado en dos estudios de fase I y dos estudios de fase II en 159 pacientes de edades que varían de los 7 meses a los 22 años con tumores sólidos sin que se observe actividad significativa. En estos estudios de fase I y II, el Oxaliplatino fue administrado a 43 pacientes con tumores sólidos malignos refractarios o recidivantes, principalmente neuroblastoma y osteosarcoma, vía infusión intravenosa durante 2 horas en los días 1, 8 y 15 cada 4 semanas (un ciclo) por un máximo de 6 ciclos. En el estudio de fase I, 28 pacientes pediátricos recibieron Oxaliplatino en 6 dosis distintas que van de 40 mg/m² a 110 mg/m². La toxicidad limitante de la dosis (TLD) fue neuropatía sensorial con la dosis de 110 mg/m².

En el estudio de fase II, 15 pacientes recibieron Oxaliplatino en dosis de 90 mg/m² por vía IV. Las principales reacciones adversas observadas a esta dosis fueron parestesia (60%), fiebre (40%) y trombocitopenia (40%). No se observó ninguna respuesta. En el segundo estudio de fase I, 26 pacientes pediátricos recibieron Oxaliplatino por infusión intravenosa durante 2 horas en el día 1 cada 3 semanas (un ciclo) en cinco niveles de dosis que van de los 100 mg/m² a los 160 mg/m² por un máximo de 6 ciclos. En otro grupo se administró Oxaliplatino 85 mg/m² al día 1 cada 2 semanas por un máximo de 9 dosis. Los pacientes que participaron tenían tumores sólidos metastásicos o no reseables principalmente neuroblastoma y ganglioneuroblastoma. No se observó ninguna respuesta. La TLD fue neuropatía sensorial con la dosis de 160 mg/m². En base a estos estudios, en el estudio fase II, el Oxaliplatino se administró en dosis de 130 mg/m² por infusión intravenosa durante 2 horas al día 1 cada 3 semanas (un ciclo). También se encontró tolerable la dosis de 85 mg/m² al día 1 cada 2 semanas. En un estudio fase II, 43 pacientes pediátricos con tumores del SNC embrionales recurrentes o refractarios recibieron Oxaliplatino en dosis de 130 mg/m² cada 3 semanas por un máximo de 12 meses en ausencia de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. En los pacientes que pesaron menos de 10 kg, la dosis empleada fue de 4,3 mg/kg. Las principales reacciones adversas reportadas fueron leucopenia, anemia, trombocitopenia, vómitos, neuropatía y neuropatía sensitiva. Se observó una respuesta parcial. En un estudio fase II, 47 pacientes pediátricos con tumores sólidos recurrentes, incluyendo sarcoma de Ewing o PNET periférico, osteosarcoma, rabdomiosarcoma y neuroblastoma, recibieron Oxaliplatino en dosis de 130 mg/m² cada 3 semanas por un máximo de 12 meses o 17 ciclos. Los pacientes menores a 12 meses de edad, la dosis empleada de Oxaliplatino fue de 4,3 mg/kg. Las reacciones adversas más comunes observadas fueron neuropatía sensitiva (53%), trombocitopenia (40%), anemia (40%), vómitos (32%), náuseas (30%) e incremento de la AST (26%). No se observó ninguna respuesta.

Uso en pacientes de edad avanzada: No se observó un efecto significativo de la edad sobre el clearance del platino ultrafiltrable. Se realizó un ensayo clínico aleatorizado donde se evaluó al Oxaliplatino como terapia adyuvante con una infusión de 5-fluorouracilo/leucovorina en el cáncer de colon. En dicho ensayo participaron 723 pacientes menores de 65 años y 400 pacientes con ≥ 65 años. Un análisis descriptivo de subgrupo demostró que la mejoría en la sobrevivida libre de enfermedad para el grupo de combinación de Oxaliplatino en comparación con el grupo de 5-fluorouracilo/leucovorina solo en infusión se mantuvo más allá del sexo. Se observó un aumento de la granulocitopenia grado 3-4 en los pacientes ≥ 65 años de edad en comparación con los pacientes menores de 65 años (45% vs 39%). En un estudio aleatorizado donde participaron pacientes no tratados previamente para el cáncer colorectal avanzado, 160 pacientes fueron menores de 65 años y 99 pacientes con ≥ 65 años de edad. Todos fueron tratados con Oxaliplatino en combinación con 5-fluorouracilo/leucovorina. Se observó la misma mejoría en la eficacia, tiempo de progresión de tumor y supervivencia en el grupo de ≥ 65 años de edad en comparación con los demás pacientes que participaron del estudio. En un estudio aleatorizado donde participaron pacientes tratados previamente para el cáncer colorectal avanzado, 95 pacientes fueron menores de 65 años y 55 pacientes tenían 65 años o más. Todos fueron tratados con Oxaliplatino en combinación con 5-fluorouracilo/leucovorina. La incidencia de reacciones adversas, incluyendo eventos grado 3/4 para todas las edades fue similar tanto en el regimen de combinación con 5-fluorouracilo/leucovorina como en el regimen de 5-fluorouracilo/leucovorina solo. La incidencia de diarrea, deshidratación, hipocalemia, leucopenia, fatiga y síncope fue mayor para los pacientes ≥ 65 años. No se requirió ajuste en la dosis inicial en pacientes ≥ 65 años.

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

REACCIONES ADVERSAS:

Experiencia en estudios clínicos: Durante el tratamiento pueden ocurrir reacciones adversas graves que van desde reacciones alérgicas y anafilaxis hasta neuropatías, toxicidad pulmonar y hepatotoxicidad. En los estudios clínicos con Oxaliplatino, participaron por más de 1100 pacientes con cáncer de colon estadio II o III y más de 4000 pacientes con cáncer colorectal metastásico. Las reacciones adversas observadas más comúnmente fueron: neuropatía periférica sensitiva, neutropenia, trombocitopenia, anemia, náuseas, incremento en los niveles de transaminasas y fosfatasa alcalina, diarrea, vómitos, fatiga y estomatitis. Las reacciones adversas observadas más comúnmente tanto en pacientes que recibieron tratamiento previo como en los que no, fueron: neuropatía periférica sensitiva, fatiga, neutropenia, náuseas, vómitos y diarrea.

Terapia adyuvante de Oxaliplatino en combinación con infusión de 5-Fluorouracilo/Leucovorina en pacientes con cáncer de colon: En un estudio clínico donde se administró Oxaliplatino en combinación con infusión de 5-Fluorouracilo/Leucovorina a 1108 pacientes con cáncer de colon estadio II o III que tuvieron una

resección completa del tumor primario, la incidencia de eventos adversos grado 3 o 4 fue del 70% para aquellos que recibieron terapia de combinación en comparación con el 31% que recibieron un régimen de infusión de 5-Fluorouracilo/Leucovorina. Las reacciones adversas reportadas durante el estudio se muestran en la tabla de abajo. El 15% de los pacientes que recibieron el régimen de combinación discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos. Tanto el 5-fluorouracilo / Leucovorina como el Oxaliplatino se asocian a reacciones adversas gastrointestinales o hematológicas. Cuando el Oxaliplatino es administrado en combinación con una infusión de 5-fluorouracilo / leucovorina, la incidencia de estas clases de efectos adversos se incrementa. Dentro de los 28 días del último tratamiento, la incidencia de muerte sin importar la causa, fue del 0,5% para la terapia de Oxaliplatino en combinación con 5-fluorouracilo/leucovorina como para el régimen de 5-fluorouracilo/leucovorina solo. Dentro de los 60 días luego de la iniciación de la terapia, la incidencia de muerte fue del 0,3% para la terapia de Oxaliplatino en combinación con 5- fluorouracilo como para el régimen de 5-fluorouracilo/leucovorina solo. En el régimen de combinación de Oxaliplatino con 5-fluorouracilo / leucovorina, 3 muertes se debieron a sepsis por neutropenia, 2 por hemorragia cerebral y 1 por neumonía eosinófila. En el régimen de 5-fluorouracilo / leucovorina, una muerte se debió a suicidio, dos al síndrome Steven-Johnson (un paciente además tuvo sepsis), uno a causa desconocida, uno a infarto cerebral por ansiedad y otro a una posible ruptura de la aorta abdominal.

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

	Oxaliplatino + 5-FU/LV (N= 1108)		5-FU/LV (N= 1111)	
Reacción adversa	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3/4(%)
Cualquier evento	100	70	99	31
Alergias/Inmunología				
Reacciones alérgicas	10	3	2	<1
Generales				
Fatiga	44	4	38	1
Dolor abdominal	18	1	17	2
Dermatología/Piel				
Trastornos de la piel	32	2	36	2
Reacción en el sitio de inyección*	11	3	10	3
Gastrointestinal				
Náuseas	74	5	61	2
Diarrea	56	11	48	7
Vómitos	47	6	24	1
Estomatitis	42	3	40	2
Anorexia	13	1	8	<1
Infecciones				
Fiebre	27	1	12	1
Infecciones	25	4	25	3
Neurológico				
Neuropatía periférica sensitiva	92	12	16	<1

* Incluye trombosis asociada con el catéter.

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

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

Aunque los eventos específicos pueden variar, la frecuencia general de reacciones adversas fue similar tanto para las mujeres como para los hombres, sin importar la edad. No obstante, los eventos grado 3 o 4 fueron más comunes en mujeres: diarrea, fatiga, granulocitopenia, náuseas y vómitos. En los pacientes ≥ 65 años, la incidencia de diarrea y granulocitopenia grado 3 o 4 fue mayor en comparación con los pacientes jóvenes. La insuficiencia de tamaño de los subgrupos no permitió realizar un análisis de la seguridad de acuerdo a la raza. Las siguientes reacciones adversas se reportaron en ≥ 2 y < 5% de los pacientes que recibieron un régimen de Oxaliplatino en combinación con una infusión de 5-fluorouracilo / leucovorina: dolor, leucopenia, pérdida de peso, tos. El número de pacientes que desarrolló enfermedades secundarias fue similar cuando se comparó régimen de combinación de Oxaliplatino con 5-fluorouracilo / leucovorina con el régimen de 5-fluorouracilo / leucovorina solo. Un análisis exploratorio mostró que el número de muertes debido a enfermedades secundarias fue de 1,96% en la terapia de Oxaliplatino con 5-fluorouracilo/leucovorina en comparación con el 0,98% en la terapia de 5-fluorouracilo/leucovorina. Además, el número de muertes por eventos cardiovasculares fue del 1,4% en la terapia de combinación con Oxaliplatino en comparación con el 0,7% de la terapia con 5-fluorouracilo/leucovorina. No se conoce el significado clínico de estas observaciones.
Pacientes con cáncer colorectal metastásico no tratados previamente: Se realizó un estudio aleatorio con 259 pacientes con cáncer colorectal avanzado, a los cuales se les administró Oxaliplatino en combinación con 5-fluorouracilo / leucovorina. El perfil de reacciones adversas observado en este estudio fue similar al observado en otros estudios. Dichas reacciones adversas se muestran en la tabla siguiente. Tanto el 5-fluorouracilo como el Oxaliplatino se asocian con eventos gastrointestinales y hematológicos. Cuando Oxaliplatino es administrado en combinación con 5-fluorouracilo, la incidencia de dichos eventos adversos aumenta. Dentro de los 30 días de tratamiento en pacientes con cáncer colorectal avanzado no tratados previamente, la incidencia de muerte sin importar la causa fue del 3% en el caso de la terapia de Oxaliplatino en combinación con 5-fluorouracilo/leucovorina, del 5% con irinotecan más 5-fluorouracilo/leucovorina y del 3% con Oxaliplatino + Irinotecan. Dentro de los 60 días de iniciado el tratamiento, la incidencia de muerte fue del 2,3% cuando se administró Oxaliplatino en combinación con 5-fluorouracilo / leucovorina, del 5,1% con Irinotecan más 5-fluorouracilo / leucovorina y del 3,1% con Oxaliplatino más irinotecan.

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

Reacción adversa	Oxaliplatino + 5-FU/LV (N=259)		IRINOTECAN + 5-FU /LV (N= 256)		Oxaliplatino + IRINOTECAN (N= 258)	
	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)
Cualquier evento	99	82	98	70	99	76
Alergia/Inmunología						
Hipersensibilidad	12	2	5	0	6	1
Cardiovascular						
Trombosis	6	5	6	6	3	3
Hipotensión	5	3	6	3	4	3
Generales/Dolor/Ocular/Visión						
Fatiga	70	7	58	11	66	16
Dolor abdominal	29	8	31	7	39	10
Mialgia	14	2	6	0	9	2
Dolor	7	1	5	1	6	1
Visión anormal	5	0	2	1	6	1
Neuralgia	5	0	0	0	2	1
Dermatología/ Piel						
Reacción dérmica en manos y piel	7	1	2	1	1	0
Reacción en el sitio de inyección	6	0	1	0	4	1
Gastrointestinal						
Náuseas	71	6	67	15	83	19
Diarrea	56	12	65	29	76	25
Vómitos	41	4	43	13	64	23
Estomatitis	38	0	25	1	19	1
Anorexia	35	2	25	4	27	5
Constipación	32	4	27	2	21	2
Diarrea-colo stomía	13	2	16	7	16	3
Gastrointestinal NOS (1)	5	2	4	2	3	2
Hematología/infección						
Infección con ANC ² normal	10	4	5	1	7	2
Infección con bajo ANC ²	8	8	12	11	9	8
Linfopenia	6	2	4	1	5	2
Neutropenia febril	4	4	15	14	12	11
Hígado/Metabolismo/Laboratorio/Riñón						
Hiperglucemia	14	2	11	3	12	3
Hipocalcemia	11	3	7	4	6	2
Deshidratación	9	5	16	11	14	7
Hipoalbuminemia	8	0	5	2	9	1
Hiponatremia	8	2	7	4	4	1
Incontinencia urinaria	5	1	2	1	3	1
Neurrológico						
Neuropatías	82	19	18	2	69	7
Parestesias	77	18	16	2	62	6
Disestesia faringolaringea	38	2	1	0	28	1
Neuropatía sensitiva	12	1	2	0	9	1
Neuro NOS ⁽¹⁾	1	0	1	0	1	0
Respiratorio						
Tos	35	1	25	2	17	1
Disnea	18	7	14	3	11	2
Hipo	5	1	2	0	3	2

(1)No especificado

(2) Recuento absoluto de neutrófilos

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

	Oxaliplatino + 5-FU/LV N=259	IRINOTECAN + 5-FU/LV N= 256	Oxaliplatino + IRINOTECAN N= 258
Reacción adversa	Todos los grados (%)	Todos los grados (%)	Todos los grados (%)
Alergias/sistema inmune			
Rash	11	4	7
Rinitis alérgica	10	6	6
Sistema cardiovascular			
Edema	15	13	10
General / Dolor / Ocular / Visual			
Cefalea	13	6	9
Pérdida de peso	11	9	11
Epistaxis	10	2	2
Lagrimo	9	1	2
Escalofríos	8	2	7
Difagia	5	3	3
Sudoración	5	6	12
Artralgia	5	5	8
Piel y anexos			
Alopecia	38	44	67
Enrojecimiento	7	2	5
Prurito	6	4	2
Piel seca	6	2	5
Sistema gastrointestinal			
Perversión del gusto	14	6	8
Dispepsia	12	7	5
Flatulencia	9	6	5
Sequedad de boca	5	2	3
Sistema hémico y linfático			
Fiebre con Recuento absoluto de neutrófilosnormal	16	9	9

Hígado/Metabolismo /laboratorio/riñón			
Hipocalcemia	7	5	4
Creatinina elevada	4	4	5
Sistema neurológico			
Insomnio	13	9	11
Depresión	9	5	7
Mareos	8	6	10
Ansiedad	5	2	6

Las reacciones adversas fueron similares tanto en hombres como en mujeres de todas las edades (menores y mayores de 65 años) pero los pacientes de edad avanzada resultaron ser más susceptibles a la diarrea, deshidratación, hipocalcemia, leucopenia, fatiga y síncope. Las siguientes reacciones adversas posiblemente relacionadas al tratamiento y potencialmente importantes fueron reportadas en ≥ 2% y < 5% de los pacientes tratados con Oxaliplatino en combinación con 5-fluorouracilo / leucovorina (de mayor a menor frecuencia): metabólicas, neumonitis, infección del catéter, vértigo, tiempo de protrombina, sangrado rectal, disuria, cambios en las uñas, dolor de pecho, dolor rectal, síncope, hipertensión, hipoxia, infecciones, dolor óseo, cambios en la pigmentación y urticaria.

Pacientes con cáncer colorrectal avanzado tratados previamente: Se realizó un estudio clínico, aleatorizado, donde participaron 450 pacientes con cáncer colorrectal refractario o recidivante de los cuales aproximadamente 150 pacientes recibieron Oxaliplatino en combinación con 5-fluorouracilo / leucovorina. El perfil de reacciones adversas fue similar al observado en otros estudios. La siguiente tabla muestra las reacciones adversas reportadas. El 13% de los pacientes que recibían el régimen Oxaliplatino con 5-fluorouracilo / leucovorina y el 18% de los pacientes que recibían solamente 5-fluorouracilo/leucovorina debieron discontinuar el tratamiento debido a los eventos adversos principalmente gastrointestinales, hematológicos o neuropatías. Tanto el 5-fluorouracilo como el Oxaliplatino se encuentran asociados a eventos adversos gastrointestinales y hematológicos. Cuando son administrados juntos, la incidencia de estos eventos aumenta. Dentro de los 30 días de tratamiento, la incidencia de muerte sin importar la causa fue del 5% para el grupo que recibió Oxaliplatino y 5-fluorouracilo/ leucovorina, del 8% para los que recibieron Oxaliplatino sólo y del 7% para los que recibieron 5-fluorouracilo / leucovorina. De las 7 muertes reportadas con el régimen Oxaliplatino y 5-fluorouracilo / leucovorina, tres estuvieron relacionadas con el tratamiento sobre todo por el sangrado gastrointestinal y la deshidratación.

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

Reacción adversa	5-FU /LV (N= 142)		Oxaliplatino (N=153)		Oxaliplatino + 5-FU/LV (N=150)	
	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)
Cualquier evento	98	41	100	46	99	73
Sistema cardiovascular						
Disnea	11	2	3	7	20	4
Tos	9	0	11	0	19	1
Edema	13	1	10	1	15	1
Tromboembolismo	4	2	2	1	9	8
Dolor de pecho	4	1	5	1	8	1
Generales / Dolor						
Fatiga	52	6	61	9	68	7
Dolor de espalda	16	4	11	0	19	3
Dolor	9	3	14	3	15	2
Piel y anexos						
Reacción en el sitio de inyección	5	1	9	0	10	3
Sistema gastrointestinal						
Diarrea	44	3	46	4	67	11
Náuseas	59	4	64	4	65	11
Vómitos	27	4	37	4	40	9
Estomatitis	32	3	14	0	37	3
Dolor abdominal	31	5	31	7	33	4
Anorexia	20	1	20	2	29	3
Reflujo gastroesofágico	3	0	1	0	5	2
Sistema hémico y linfático						
Fiebre	23	1	25	1	29	1
Neutropenia febril	1	1	0	0	6	6
Hígado/Metabolismo/Laboratorio/Riñón						
Hipocalcemia	3	1	3	2	9	4
Deshidratación	6	4	5	3	8	3
Sistema neurológico						
Neuropatía	17	0	76	7	74	7
Aguda	10	0	65	5	56	2
Persistente	9	0	43	3	48	6

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas reportadas con una incidencia para todos los grados ≥ 2% con una incidencia < 1% para los eventos grado 3 /4 NCI.

Reacción adversa	5-FU/LV (N=142)		Oxaliplatino (N=153)		Oxaliplatino + 5-FU/LV (N=150)	
	Todos los grados (%)	Todos los grados (%)				
Alergias/sistema inmune						
Rinitis	4	6	15			
Reacción alérgica	1	3	10			
Rash	5	5	9			
Sistema cardiovascular						
Edema periférico	11	5	10			
Generales/Dolor/Ocular/Visual						
Cefalea	8	13	17			
Artralgia	10	7	10			
Epistaxis	1	2	9			
Lagrimo anormal	6	1	7			
Escalofríos	6	9	7			
Piel y anexos						
Síndrome mano-pie	13	1	11			
Enrojecimiento	2	3	10			
Alopecia	3	3	7			
Sistema gastrointestinal						
Constipación	23	31	32			
Dispepsia	10	7	14			
Perversión del gusto	1	5	13			
Mucositis	10	2	7			
Flatulencias	6	3	5			
Hígado/Metabolismo/Laboratorio/Riñón						
Hematuria	4	0	6			
Disuria	1	1	6			

Sistema neurológico			
Mareos	8	7	13
Insomnio	4	11	9
Sistema respiratorio			
Infección del tracto respiratorio superior	4	7	10
Faringitis	10	2	9
Hipo	0	2	5

Las reacciones adversas fueron similares tanto para las mujeres como para los hombres sin importar la edad. No obstante, los pacientes de edad avanzada resultaron ser más susceptibles a la deshidratación, la diarrea, la hipocalcemia y la fatiga. Las siguientes reacciones adversas probablemente relacionadas con el tratamiento y potencialmente importantes se reportaron en ≥ 2% y < 5% de los pacientes que recibieron Oxaliplatino en combinación con 5-fluorouracilo/leucovorina (ordenados de mayor a menor frecuencia): ansiedad, mialgia, rash eritematoso, aumento de la sudoración, conjuntivitis, disminución del peso corporal, sequedad bucal, hemorragia rectal, depresión, ataxia, ascitis, hemorroides, debilidad muscular, nerviosismo, taquicardia, alteración en la frecuencia de micción, piel seca, prurito, hemoptisis, púrpura, hemorragia vaginal, melena, somnolencia, neumonía, proctitis, contracciones musculares involuntarias, obstrucción intestinal, gingivitis, tenesmo, sofocos de calor, distensión abdominal, incontinencia urinaria.

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

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

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

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

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

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

Parámetro hematológico	5-FU/LV (N=142)		Oxaliplatino (N=153)		Oxaliplatino + 5-FU/LV (N=150)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 / 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 / 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 / 4 (%)
Anemia	68	2	6	1	81	2
Leucopenia	34	1	1	0	76	19
Neutropenia	25	5	7	0	73	44
Trombocitopenia	20	0	3	3	64	4

Trombocitopenia y hemorragia: Con el uso de Oxaliplatino en combinación con 5-FU/LV en infusión se informó con frecuencia trombocitopenia. La frecuencia de todos los eventos hemorrágicos en los pacientes en el estudio adyuvante y que habían recibido tratamiento previo fue mayor en el grupo de combinación con Oxaliplatino, en comparación con el grupo que recibió 5-FU/LV en infusión. Estos eventos incluyeron hemorragia gastrointestinal, hematuria y epistaxis. En el ensayo adyuvante, dos pacientes fallecieron por hemorragias intracerebrales. La incidencia de trombocitopenia de grado 3 / 4 fue del 2% en pacientes con terapia adyuvante con cáncer de colon. En los pacientes bajo tratamiento por cáncer colorrectal avanzado, la incidencia de trombocitopenia de grado 3 / 4 fue del 3-5%, y la incidencia de estos eventos fue mayor en el grupo de combinación de Oxaliplatino más 5-FU/LV sobre los grupos control de Irinotecan más 5-FU/LV o 5-FU/LV solo. La hemorragia gastrointestinal de grado 3 / 4 se reportó en 0,2% de los pacientes en tratamiento adyuvante que recibieron Oxaliplatino más 5-FU/LV. En los pacientes que no recibieron tratamiento previo, la incidencia de epistaxis fue del 10% en el grupo de Oxaliplatino más 5-FU/LV y 2% y 1%, respectivamente, en los grupos con irinotecan más 5-FU/LV o irinotecan más Oxaliplatino.

Neutropenia: Se observó neutropenia con frecuencia en el régimen de combinación de Oxaliplatino con 5-FU/ LV, con eventos grado 3 y 4 reportados en 29% y 12% de los pacientes en tratamiento adyuvante con cáncer de colon, respectivamente. En el ensayo adyuvante, 3 pacientes fallecieron por cuadros de sepsis/sepsis neutropénica. Los eventos de grado 3 y 4 se reportaron en el 35% y 18% de los pacientes que no recibieron tratamiento previo por cáncer colorrectal avanzado, respectivamente. Los eventos de grado 3 y 4 se reportaron en 27% y 17% de los pacientes que recibieron tratamiento previo, respectivamente. En pacientes que recibieron tratamiento adyuvante, la incidencia de neutropenia febril (0,7%) o infección documentada con neutropenia concomitante de grado 3 /4 (1,1%) fue del 1,8% en el grupo de Oxaliplatino y 5-FU/LV. La incidencia de neutropenia febril en pacientes que no recibieron tratamiento previo por cáncer colorrectal avanzado fue del 15% (3% de los ciclos) en el grupo de irinotecán más 5-FU/ LV y del 4% (menos del 1% de los ciclos) en el grupo de combinación de Oxaliplatino y 5-FU/LV. Además, dentro de esta misma población, la infección con neutropenia de grado 3 o 4 fue del 12% en la combinación de irinotecan más 5-FU/LV y del 8% en la combinación de Oxaliplatino y 5-FU/LV. La incidencia de neutropenia febril en pacientes que recibieron tratamiento previo fue del 1% en el grupo de 5-FU/LV y del 6% (menos del 1% de los ciclos) en el grupo de combinación de Oxaliplatino y 5-FU/LV.

Gastrointestinal: La incidencia de náuseas y vómitos de grado 3 / 4 resultó ser mayor en aquellos pacientes que fueron tratados con Oxaliplatino más 5-FU/LV en infusión para el tratamiento adyuvante del cáncer de colon en comparación con aquellos que recibieron únicamente 5-FU/LV en infusión. Asimismo, la frecuencia de vómitos y diarrea de grado 3 /4 fue menor en pacientes que no recibieron tratamiento previo para el cáncer colorrectal avanzado y están bajo tratamiento con la combinación de Oxaliplatino y 5-FU/LV en comparación con los grupos control de irinotecán más 5-FU/LV. En pacientes que recibieron tratamiento previo y que recibieron la combinación de Oxaliplatino más 5-FU/LV, la incidencia de náuseas, vómitos, diarrea y mucositis/estomatitis de grado 3 y 4 aumentaron, en comparación con los grupos control que recibieron 5-FU/LV. La incidencia de reacciones adversas gastrointestinales en los pacientes que no recibieron tratamiento previo y los que sí recibieron tratamiento previo parece ser similar en todos los ciclos. Se recomienda una premedicación con antieméticos, que incluyen bloqueantes del 5 HT3. Los casos de diarrea y mucositis pueden aumentar al agregar Oxaliplatino a 5-FU/LV y pueden controlarse con cuidado de soporte adecuado. Debido a que los síntomas neurológicos agudos pueden exacerbarse con las bajas temperaturas, deberá evitarse la administración de hielo utilizado generalmente para la profilaxis de la mucositis) durante la infusión de Oxaliplatino.

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

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

Anticoagulación y hemorragia: Se informaron durante el estudio y la etapa post