

Lagrimo anormal	4	12
Dermatología /Piel		
Alopecia	30	28
Gastrointestinal		
Constipación	22	19
Alteración del gusto	12	8
Dispepsia	8	5
Metabolismo		
Incremento de los niveles de fosfatasa alcalina.	42	20
Neurologico		
Trastornos sensoriales	8	1

Aunque los eventos específicos pueden variar, la frecuencia general de reacciones adversas fue similar tanto para las mujeres como para los hombres, sin importar la edad. No obstante, los eventos grado 3 o 4 fueron más comunes en mujeres: diarrea, fatiga, granulocitopenia, 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 y leucovorina con el 0,7% de la terapia con 5-fluorouracilo/leucovorina. No se conoce el significado clínico de estas observaciones.

Pacientes con cáncer colorrectal metastásico no tratados previamente: Se realizó un estudio aleatorio con 259 pacientes con cáncer colorrectal avanzado, a los cuales se les administró oxaliplatino en combinación con 5-fluorouracilo / leucovorina. El perfil de reacciones adversas observado en este estudio fue similar al observado en otros estudios. Dichas reacciones adversas se muestran en la tabla siguiente. Tanto el 5-fluorouracilo como el oxaliplatino se asocian con eventos gastrointestinales y hematológicos. Cuando oxaliplatino es administrado en combinación con 5- fluorouracilo, la incidencia de dichos eventos adversos aumenta. Dentro de los 30 días de tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal avanzado no tratados previamente, la incidencia de muerte sin importar la causa fue del 3% en el caso de la terapia de oxaliplatino en combinación con 5- fluorouracilo/leucovorina, del 5% con irinotecan más 5-fluorouracilo/ leucovorina y del 3% con oxaliplatino + irinotecan. Dentro de los 60 días de iniciado el tratamiento, la incidencia de muerte fue del 2,3% cuando se administró oxaliplatino en combinación con 5-fluorouracilo / leucovorina, del 5,1% con irinotecan más 5-fluorouracilo / leucovorina y del 3,1% con oxaliplatino más irinotecan. La siguiente tabla muestra los eventos adversos reportados en el estudio realizado con pacientes con cáncer colorrectal avanzado no tratado previamente a los que se les administró oxaliplatino más 5-fluorouracilo/leucovorina cuya incidencia fue ≥ 5% para los eventos generales y para los eventos grado 3 /4 una incidencia ≥ 1%.

	OXALIPLATINO + 5-FU/LV (N= 259)		IRINOTECAN + 5-FU /LV (N= 256)		OXALIPLATINO + IRINOTECAN (N= 258)	
Reacción adversa	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)
Cualquier evento	99	82	98	70	99	76
Alergia/Inmunologia						
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	23
Vómitos	41	4	43	13	64	25
Estomatitis	38	0	25	1	19	1
Anorexia	35	2	25	4	27	5
Constipación	32	4	27	2	21	2
Diarrea-colostomía	13	2	16	7	16	3
Gastrointestinal NOS (1)	5	2	4	2	3	2
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
Neurologico						
Neuropatías	82	19	18	2	69	7
Parestesias	77	18	16	2	62	6
Disestesia faringolaríngea	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
Disfagia	5	3	3
Sudoración	5	6	12
Artralgia	5	5	8
Piel y anexos			
Alopecia	38	44	67
Enrojecimiento	7	2	5
Purrito	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 neutrófilos normal	16	9	9
Hígado/Metabolismo /laboratorio/riñón			
Hipocalcemia	7	5	4
Creatinina elevada	4	4	5
Sistema neurológico			
Insomnio	13	9	11
Depresión	9	5	7
Mareos	8	6	10
Ansiedad	5	2	6

Las reacciones adversas fueron similares tanto en hombres como en mujeres de todas las edades (menores y mayores de 65 años) pero los pacientes de edad avanzada resultaron ser más susceptibles a la diarrea, deshidratación, 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 previo por sistema corporal y en orden descendente de frecuencia en el grupo de

combinación de oxaliplatino y 5-fluorouracilol/ leucovorina para eventos con incidencias generales ≥ 5% y para los eventos de grado 3 / 4 con incidencias de ≥ 1%. Esta tabla no incluye anomalidades hematológicas y la bioquímica de sangre.

	5-FU /LV (N= 142)		OXALIPLATI-NO (N=153)		OXALIPLA-TINO + 5-FU/LV (N=150)	
Reacción adversa	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)
Cualquier evento	98	41	100	46	99	73
Sistema cardiovascular						
Disnea	11	2	3	7	20	4
Tos	9	0	11	0	19	1
Edema	13	1	10	1	15	1
Tromboembolismo	4	2	2	1	9	8
Dolor de pecho	4	1	5	1	8	1
Generales / Dolor						
Fatiga	52	6	61	9	68	7
Dolor de espalda	16	4	11	0	19	3
Dolor	9	3	14	3	15	2
Piel y anexos						
Reacción en el sitio de inyección	5	1	9	0	10	3
Sistema gastrointestinal						
Diarrea	44	3	46	4	67	11
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 ≥ 5% y con una incidencia < 1% para los eventos grado 3 /4 NCI.

	5-FU/LV (N=142)	OXALIPLATI-NO (N=153)	OXALIPLATINO + 5-FU/LV (N=150)
Reacción adversa	Todos los grados (%)	Todos los grados (%)	Todos los grados (%)
Alergias/sistema inmune			
Rinitis	4	6	15
Reacción alérgica	1	3	10
Rash	5	5	9
Sistema cardiovascular			
Edema periférico	11	5	10
Generales/Dolor/ Ocular/Visual			
Cefalea	8	13	17
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
Tromboci-topenia	77	2	19	<1

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

Parámetro hematólogico	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
Tromboci-topenia	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
Tromboci-topenia	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 /