

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Eloxatin 5 mg/ml concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

1 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 5 mg de oxaliplatino.

10 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 50 mg de oxaliplatino.

20 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 100 mg de oxaliplatino.

40 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 200 mg de oxaliplatino.

Excipiente(s) con efecto conocido

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Líquido transparente, incoloro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

El oxaliplatino en combinación con 5-fluorouracilo (5-FU) y ácido folínico (AF) está indicado para:

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología

SÓLO PARA ADULTOS

La dosis recomendada de oxaliplatino para el tratamiento adyuvante es de 85 mg/m² por vía intravenosa, repetida cada 2 semanas durante 12 ciclos (6 meses).

La dosis recomendada de oxaliplatino en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico es de 85 mg/m² por vía intravenosa, repetida cada 2 semanas hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La dosis deberá ajustarse en función de la tolerancia al fármaco (ver sección 4.4).

Oxaliplatino siempre debe ser administrado antes de las fluoropirimidinas, es decir 5-fluorouracilo.

Oxaliplatino se administra en perfusión intravenosa de 2-6 horas de duración, en 250-500 ml de una solución de glucosa al 5% para administrar una concentración entre 0,2 mg/ml y 0,7 mg/ml; en la práctica clínica, 0,7 mg/ml es la concentración máxima para una dosis de oxaliplatino de 85 mg/m².

Oxaliplatino ha sido utilizado principalmente en combinación con 5-fluorouracilo en regímenes de perfusión continua. Para el régimen quincenal de tratamiento se usó una combinación de 5-fluorouracilo en bolo y en perfusión continua.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Oxaliplatino no debe administrarse a pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3 y 5.2).

En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, la dosis recomendada de oxaliplatino es de 85 mg/m² (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

Según un estudio en fase I que incluye pacientes con distintos niveles de insuficiencia hepática, la frecuencia y la gravedad de las alteraciones hepato-biliares parecen estar relacionadas con la enfermedad progresiva y los ensayos de función hepática alterada realizados al comienzo. No se hizo ningún ajuste de dosis específico en pacientes con las pruebas de función hepática alteradas durante el desarrollo clínico.

Pacientes de edad avanzada

No se observó ningún incremento en la toxicidad grave cuando oxaliplatino fue utilizado como agente único o en combinación con 5-fluorouracilo en pacientes mayores de 65 años. Por tanto, no se requiere ninguna adaptación específica de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes pediátricos

Oxaliplatino no está indicado de forma específica en niños. No se ha establecido la eficacia de oxaliplatino en monoterapia sobre poblaciones pediátricas con tumores sólidos (ver sección 5.1).

Forma de administración

El oxaliplatino se administra en perfusión intravenosa.

La administración del oxaliplatino no requiere hiperhidratación.

El oxaliplatino, diluido en 250-500 ml de solución de glucosa al 5% para administrar una concentración no inferior a 0,2 mg/ml, se perfundirá bien por vía venosa central o periférica, durante 2-6 horas. La perfusión de oxaliplatino debe preceder siempre a la de 5-fluorouracilo.

En caso de extravasación, interrumpir la administración inmediatamente.

Instrucciones de uso

Oxaliplatino debe ser diluido antes de usarlo. Únicamente debe utilizarse el diluyente glucosa al 5% para diluir el concentrado para solución para perfusión (ver sección 6.6).

4.3 Contraindicaciones

Oxaliplatino está contraindicado en pacientes que:

- tienen antecedentes de hipersensibilidad conocida al principio activo,
- son mujeres en período de lactancia,
- tienen mielosupresión antes de empezar el primer ciclo de tratamiento, evidenciada por neutrófilos $< 2 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $< 100 \times 10^9/L$,
- tienen neuropatía periférica sensitiva con deterioro funcional antes de la primera administración del fármaco,
- tienen insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver sección 5.2).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La utilización del oxaliplatino deberá restringirse a las unidades especializadas de oncología médica y debe ser administrado bajo la supervisión de un oncólogo clínico con experiencia.

Insuficiencia renal

Pacientes que sufran insuficiencia renal leve o moderada deben ser estrechamente monitorizados para detectar reacciones adversas y debe ajustarse su dosis de acuerdo con la toxicidad (ver sección 5.2).

Reacciones de hipersensibilidad

Los pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas a otros productos que contengan platino serán objeto de una vigilancia clínica especial. En caso de aparición de manifestaciones de tipo anafiláctico, se interrumpirá inmediatamente la perfusión y se emprenderá un tratamiento sintomático apropiado. La readministración de oxaliplatino está contraindicada en estos pacientes. Se han notificado reacciones cruzadas, a veces fatales, con todos los compuestos de platino.

En caso de producirse una extravasación, debe interrumpirse inmediatamente la perfusión y aplicar un tratamiento sintomático local habitual.

Síntomas neurológicos

La toxicidad neurológica del oxaliplatino deberá ser objeto de una vigilancia particular, especialmente en caso de administración conjunta con medicamentos que presenten una toxicidad neurológica propia. Debe practicarse un examen neurológico periódicamente antes y después de cada administración.

En los pacientes que desarrollen disestesias laringofaríngeas agudas (ver sección 4.8) durante o en las horas siguientes a una perfusión de 2 horas de duración, la siguiente administración de oxaliplatino deberá tener una duración de 6 horas.

Neuropatía periférica

En caso de aparición de síntomas neurológicos (parestias, disestesias), se realizarán los siguientes ajustes de dosis de oxaliplatino recomendados en función de la duración y gravedad de dichos síntomas:

- Si los síntomas duran más de siete días y son molestos, la dosis siguiente de oxaliplatino se reducirá de 85 a 65 mg/m² (posología para metástasis) o a 75 mg/m² (posología para adyuvancia).
- Si la parestesia sin deterioro funcional persiste hasta el siguiente ciclo, la dosis de oxaliplatino se reducirá de 85 a 65 mg/m² (posología para metástasis) o a 75 mg/m² (posología para adyuvancia).
- Si la parestesia con deterioro funcional persiste hasta el siguiente ciclo, se interrumpirá el tratamiento.
- Si se constata una mejoría en los síntomas al interrumpir el tratamiento, podrá considerarse la reanudación del mismo.

Los pacientes deben estar informados de la posibilidad de síntomas persistentes de neuropatía sensorial periférica después de finalizar el tratamiento. Las parestias moderadas de tipo localizado o las parestias que interfieran con actividades funcionales pueden continuar hasta 3 años después de la finalización del tratamiento en adyuvancia.

Síndrome de Leucoencefalopatía posterior reversible (LEPR)

Se han notificado casos de Leucoencefalopatía posterior reversible (LEPR, también llamado SERP, síndrome de encefalopatía reversible posterior) en pacientes que recibieron oxaliplatino en combinación con quimioterapia. LEPR es una afección rara, reversible, de rápida evolución neurológica, que puede incluir convulsiones, hipertensión, dolor de cabeza, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas (ver sección 4. 8). El diagnóstico de LEPR se basa en la confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente IRM (Imagen por Resonancia Magnética).

Náuseas, vómitos, diarrea, deshidratación y cambios hematológicos

La toxicidad gastrointestinal, que se manifiesta en forma de náuseas y vómitos, justifica un tratamiento antiemético profiláctico y/o terapéutico (ver sección 4.8).

La presencia de diarrea/vómitos graves puede provocar deshidratación, íleo paralítico, obstrucción gastrointestinal, hipocalemia, acidosis metabólica e insuficiencia renal, particularmente cuando el oxaliplatino se combina con 5-fluorouracilo.

Con el tratamiento de oxaliplatino se han notificado casos de isquemia intestinal que incluyen desenlace mortal. En caso de isquemia intestinal, el tratamiento con oxaliplatino se debe interrumpir e iniciar las medidas adecuadas (ver sección 4.8).

Si presenta toxicidad hematológica (neutrófilos $<1,5 \times 10^9/L$ o plaquetas $<50 \times 10^9/L$), la administración del siguiente ciclo de tratamiento se pospondrá hasta el retorno a valores hematológicos aceptables. Debe realizarse un recuento sanguíneo completo con diferenciación de glóbulos blancos antes de iniciar el tratamiento con oxaliplatino y antes de cada ciclo nuevo de tratamiento. Los efectos mielosupresores pueden sumarse a los de la quimioterapia concomitante. Los pacientes con mielosupresión grave y persistente tienen un riesgo alto de complicaciones infecciosas. Se han notificado casos de sepsis, sepsis neutropénica y shock séptico en pacientes tratados con oxaliplatino que incluye desenlace fatal (ver sección 4.8). Si apareciera cualquiera de estos acontecimientos, el tratamiento con oxaliplatino debe interrumpirse.

Los pacientes deben ser debidamente informados del riesgo de presentar diarrea/vómitos, mucositis/estomatitis y neutropenia tras la administración de oxaliplatino/5-fluorouracilo, de manera que puedan contactar urgentemente con su médico prescriptor para su tratamiento adecuado.

Si presenta mucositis/estomatitis, con o sin neutropenia, el tratamiento siguiente se retrasará hasta recuperación de la mucositis/estomatitis en grado 1 o menor y/o hasta que el valor de neutrófilos sea $\geq 1,5 \times 10^9/L$.

Cuando el oxaliplatino se administra con 5-fluorouracilo (con o sin ácido folínico), deberán seguirse los ajustes de dosis habituales para las toxicidades asociadas a 5-fluorouracilo.

Si presenta diarrea de grado 4, neutropenia de grado 3-4 (neutrófilos $< 1,0 \times 10^9/L$), neutropenia febril (fiebre de origen desconocido sin infección microbiológica o clínica documentada con recuento absoluto de neutrófilos $< 1,0 \times 10^9/L$, una temperatura única de $> 38,3^\circ C$ o una temperatura sostenida de $> 38^\circ C$ durante más de una hora), o trombocitopenia de grado 3-4 (plaquetas $< 50 \times 10^9/L$), la dosis de oxaliplatino se reducirá de 85 a 65 mg/m^2 (tratamiento del cáncer metastásico) o a 75 mg/m^2 (tratamiento en adyuvancia) además de la reducción necesaria de la dosis de 5-fluorouracilo.

Síntomatología pulmonar

En el caso de síntomas respiratorios no explicables, tales como tos no productiva, disnea, infiltrados pulmonares crepitantes o radiológicos, debe suspenderse el tratamiento con oxaliplatino hasta que posteriores exploraciones permitan descartar enfermedad pulmonar intersticial (ver sección 4.8).

Trastornos de la sangre

El Síndrome Urémico Hematológico (SUH) es un efecto adverso amenazante para la vida (de frecuencia no conocida). El tratamiento con oxaliplatino debe interrumpirse a los primeros signos de evidencia de anemia hemolítica microangiopática como descenso rápido de la hemoglobina junto con trombocitopenia, elevación de la bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre, o LDH. La insuficiencia renal puede ser irreversible después de la discontinuación del tratamiento y puede ser necesario diálisis.

Asociado con el tratamiento de oxaliplatino se han notificado casos de coagulación intravascular diseminada (CID) que incluyen desenlace fatal. Si se presenta CID, el tratamiento con oxaliplatino se debe interrumpir y se debe administrar el tratamiento adecuado (ver sección 4.8). Se debe tener precaución en pacientes con trastornos relacionados con CID como infecciones, sepsis, etc.

Prolongación del intervalo QT

La prolongación del intervalo QT puede incrementar el riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo Torsade de Pointes que pueden ser mortales (ver sección 4.8). El intervalo QT se debe monitorizar estrechamente de forma regular, antes y después de la administración de oxaliplatino. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes o predisposición para la prolongación del intervalo QT, aquellos que tomen medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT y aquellos con desordenes electrolíticos como hipocalcemia, hipocalcemia o hipomagnesemia. En caso de prolongación del intervalo QT, el tratamiento con oxaliplatino se debe interrumpir (ver sección 4.5 y 4.8).

Rabdomiolisis

Se han descrito casos de rhabdomiolisis en pacientes en tratamiento con oxaliplatino que incluyen desenlace mortal. En casos de dolor muscular e inflamación, combinado con debilidad, fiebre u orina oscura, el tratamiento con oxaliplatino se debe interrumpir. Si la rhabdomiolisis se confirma, se deben tomar las medidas adecuadas. Se recomienda precaución si se administran concomitantemente con oxaliplatino medicamentos que se asocian con rhabdomiolisis (ver sección 4.5 y 4.8).

Úlcera gastrointestinal/Perforación y hemorragia de la úlcera gastrointestinal

El tratamiento con oxaliplatino puede causar úlcera gastrointestinal y complicaciones potenciales, como hemorragia gastrointestinal y perforación que pueden ser mortales. En caso de úlcera gastrointestinal, el tratamiento con oxaliplatino se debe interrumpir y tomar las medidas adecuadas (ver sección 4.8)

Sintomatología hepática

En caso de resultados anómalos de pruebas de función hepática o de hipertensión portal que no sean obviamente consecuencia de metástasis hepáticas, debe considerarse la aparición, en casos muy raros, de alteraciones vasculares hepáticas inducidas por este medicamento.

Embarazo

Para la utilización en mujeres embarazadas, ver sección 4.6.

Fertilidad

En los estudios preclínicos se observaron efectos genotóxicos. Por tanto, se recomienda a los pacientes masculinos tratados con oxaliplatino que no sean padres durante el tratamiento ni hasta 6 meses después del mismo y que se les aconseje sobre la conservación del esperma previo al tratamiento, ya que oxaliplatino podría ejercer un efecto antifertilidad que podría ser irreversible. Las mujeres no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento con oxaliplatino y deben utilizar un método anticonceptivo eficaz (ver sección 4.6).

Puede aparecer hemorragia peritoneal cuando oxaliplatino se administra por vía intraperitoneal (vía de administración no autorizada).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En aquellos pacientes que recibieron una dosis única de oxaliplatino de 85 mg/m² inmediatamente antes de la administración de 5-fluorouracilo, no se observó ninguna modificación en el grado de exposición a 5-fluorouracilo.

In vitro, no se ha observado desplazamiento significativo de la fijación a las proteínas plasmáticas del oxaliplatino con los siguientes fármacos: eritromicina, salicilatos, granisetron, paclitaxel y valproato sódico.

Se aconseja tener precaución cuando el tratamiento con oxaliplatino se administra conjuntamente con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT. En el caso de combinación con estos medicamentos, el intervalo QT se debe monitorizar estrechamente (ver sección 4.4). Se recomienda precaución cuando el tratamiento con oxaliplatino se administra conjuntamente con otros medicamentos asociados a rhabdomiolisis (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hasta la fecha, no existe información disponible sobre la seguridad del empleo de oxaliplatino en las mujeres embarazadas. En estudios realizados con animales, se ha observado toxicidad reproductiva. En consecuencia, el oxaliplatino no está recomendado durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando medidas anticonceptivas.

El uso de oxaliplatino debe considerarse únicamente después de informar apropiadamente al paciente sobre el riesgo para el feto y tras obtener el consentimiento del paciente.

En mujeres, deben tomarse medidas anticonceptivas adecuadas durante la terapia y después de la finalización de la misma durante 4 meses.

Lactancia

No se ha estudiado su excreción en la leche materna. El oxaliplatino está contraindicado en las mujeres en periodo de lactancia.

Fertilidad

Oxaliplatino puede tener un efecto anti-fertilidad (ver sección 4.4).

Debido a los efectos potencialmente genotóxicos de oxaliplatino, deben tomarse las medidas anticonceptivas adecuadas durante y después de la finalización del tratamiento durante 4 meses en mujeres y 6 meses en hombres.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, el aumento del riesgo de mareos, náuseas y vómitos y otros síntomas neurológicos que pueden afectar la marcha y el equilibrio, producidos por el tratamiento con oxaliplatino, podrían influir de forma mínima o moderada sobre la capacidad de conducción y utilización de máquinas.

Anomalías de la visión, en particular pérdida de visión transitoria (reversible después de la interrupción del tratamiento) pueden afectar a la capacidad de los pacientes para conducir y utilizar máquinas. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos sobre el posible efecto de estos acontecimientos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes del oxaliplatino en asociación con 5-fluorouracilo/ácido folínico (5-FU/AF) son de carácter digestivo (diarrea, náuseas, vómitos y mucositis), hematológico (neutropenia, trombocitopenia) y neurológico (neuropatía periférica sensorial aguda y por dosis acumuladas). En general, estas reacciones adversas fueron más frecuentes y graves en la asociación de oxaliplatino y 5-FU/AF que en el caso del 5-FU/AF solo.

Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias descritas en la tabla siguiente han sido extraídas de estudios clínicos realizados en el tratamiento del cáncer metastásico y en adyuvancia (que han incluido a 416 y a 1108 pacientes en los brazos de tratamiento oxaliplatino + 5 FU/AF respectivamente) y de los datos post-comercialización.

Las frecuencias de esta tabla se definen de la siguiente manera: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raro ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

A continuación de la tabla se ofrecen más datos.

| Clasificación MedDRA órgano- sistema | <u>Muy frecuentes</u> | <u>Frecuentes</u> | <u>Poco frecuentes</u> | <u>Raros</u> |
|---|---|--|-------------------------------|---|
| Infecciones e infectaciones* | - Infección | - Rinitis - Infección del trato respiratorio superior - Sépsis neutropénica+ | Sepsis+ | |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático* | - Anemia - Neutropenia - Trombocitopenia - Leucopenia - Linfopenia | -Neutropenia febril | | - Trombocitopeni a inmunoalérgica - Anemia hemolítica |
| Trastornos del sistema inmunológico* | - Alergia/reacciones alérgicas++ | | | - |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | - Anorexia - Hiperglucemia - Hipocalemia - Hipernatremia | - Deshidratación - Hipocalcemia | - Acidosis metabólica | - |
| Trastornos psiquiátricos | | - Depresión - Insomnio | - Nerviosismo | |
| Trastornos del sistema nervioso* | - Neuropatía sensorial periférica - Alteraciones sensoriales - Disgeusia - Cefalea | - Mareos - Neuritis motora - Meningismo | | - Disartria - Síndrome de leucoencefalopat ía posterior reversible (LEPR o SERP) (ver sección 4.4) |
| Trastornos oculares | | - Conjuntivitis - Alteraciones visuales | | - Agudeza visual temporalmente reducida - Alteraciones del campo visual - Neuritis óptica - Pérdida de visión transitoria, reversible tras la interrupción del tratamiento |
| Trastornos del oído y del laberinto | | | - Ototoxicidad | - Sordera |
| Trastornos vasculares | | - Hemorragia - Sofocos - Trombosis venosa profunda - Hipertensión | | |

| | | | | |
|---|--|--|------------------------------------|--|
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | - Disnea - Tos - Epistaxis | - Hipo - Embolismo pulmonar | | - Enfermedad pulmonar intersticial, a veces fatal - Fibrosis pulmonar** |
| Trastornos gastrointestinales* | - Náuseas - Diarrea - Vómitos - Estomatitis/mucositis - Dolor abdominal - Estreñimiento | - Dispepsia - Reflujo gastroesofágico - Hemorragia gastrointestinal - Hemorragia rectal | - Íleo - Obstrucción intestinal | - Colitis incluyendo diarrea por clostridium difficile - Pancreatitis |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | - Trastornos cutáneos - Alopecia | - Exfoliación cutánea (síndrome mano-pie) - Erupción eritematosa - Erupción - Hiperhidrosis - Alteraciones de las uñas | | |
| Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos | - Dolor de espalda | - Artralgia - Dolor óseo | | |
| Trastornos renales y urinarios | | - Hematuria - Disuria - Frecuencia anormal de micción | | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | - Fatiga - Fiebre++ - Astenia - Dolor - Reacción en el lugar de inyección+++ | | | |
| Exploraciones complementarias | | | | |
| - Aumento de enzimas hepáticas - Aumento de fosfatasa alcalina en sangre - Aumento de bilirrubina en sangre - Aumento de lactato deshidrogenasa en sangre - Aumento de peso (posología para adyuvancia) | - Aumento de creatinina en sangre - Disminución de peso (posología para metástasis) | | | |

* Ver sección detallada más adelante.

** Ver sección 4.4.

+ Sepsis neutropénica frecuente que incluye desenlace fatal.

++ La alergia/reacciones alérgicas muy frecuentes, que se producen principalmente durante la infusión, algunas veces fatales. Las reacciones alérgicas frecuentes incluyen exantema cutáneo sobre todo urticaria, conjuntivitis y rinitis.

Reacciones anafilácticas o anafilactoides frecuentes incluyen broncospasmo, angioedema, hipotensión, sensación de dolor en el pecho y shock anafiláctico. Hipersensibilidad

retardada, también ha sido notificada con oxaliplatino, horas o incluso días después de la perfusión.

- +++ Fiebre muy frecuente, rigor (temblores), ya sea de origen infeccioso (acompañada o no de neutropenia febril) o posiblemente debido a mecanismo inmunológico.
- ++++ Se han notificado reacciones en el lugar de inyección incluyendo dolor local, enrojecimiento, hinchazón y trombosis. La extravasación también puede provocar dolor e inflamación local que pueden ser graves y ocasionar complicaciones incluyendo necrosis, sobre todo cuando el oxaliplatino es perfundido a través de una vena periférica (ver sección 4.4).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Incidencia por paciente (%) y por grado

| Oxaliplatino y 5-FU/AF 85 mg/m ² Cada 2 semanas | Tratamiento enfermedad metastásica | | | Tratamiento adyuvante | | |
|--|------------------------------------|-------|-------|-----------------------|-------|-------|
| | Todos los grados | Gr. 3 | Gr. 4 | Todos los grados | Gr. 3 | Gr. 4 |
| Anemia | 82,2 | 3 | <1 | 75,6 | 0,7 | 0,1 |
| Neutropenia | 71,4 | 28 | 14 | 78,9 | 28,8 | 12,3 |
| Trombocitopenia | 71,6 | 4 | <1 | 77,4 | 1,5 | 0,2 |
| Neutropenia febril | 5,0 | 3,6 | 1,4 | 0,7 | 0,7 | 0,0 |
| | | | | | | |

Raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

Coagulación intravascular diseminada (CID) que incluye desenlace mortal (ver sección 4.4).

Experiencia post-comercialización con frecuencia no conocida

Síndrome urémico hemolítico.

Pancitopenia autoinmune.

Infecciones e infecciones

Incidencia por paciente (%)

| Oxaliplatino y 5-FU/AF 85 mg/m ² Cada 2 semanas | Tratamiento enfermedad metastásica | Tratamiento adyuvante |
|--|------------------------------------|-----------------------|
| | Todos los grados | Todos los grados |
| Sepsis (incluyendo sepsis y sepsis neutropénica) | 1,5 | 1,7 |

Experiencia post-comercialización con frecuencia no conocida

Shock séptico que incluye desenlace fatal.

Trastornos del sistema inmunológico

Incidencia de reacciones alérgicas por paciente (%) y por grado

| Oxaliplatino y 5-FU/AF 85 mg/m ² | Tratamiento enfermedad metastásica | Tratamiento adyuvante |
|--|------------------------------------|-----------------------|
|--|------------------------------------|-----------------------|

| Cada 2 semanas | Todos los grados | Gr. 3 | Gr. 4 | Todos los grados | Gr. 3 | Gr. 4 |
|--------------------------------|------------------|-------|-------|------------------|-------|-------|
| Reacciones alérgicas / Alergia | 9,1 | 1 | <1 | 10,3 | 2,3 | 0,6 |

Trastornos del sistema nervioso

La toxicidad dosis-limitante del oxaliplatino es neurológica. Se trata de una neuropatía sensorial periférica caracterizada por disestesias y/o parestesias de las extremidades acompañadas o no de calambres, a menudo exacerbadas por el frío. Estos síntomas aparecen hasta en un 95% de los pacientes tratados. La duración de estos síntomas, los cuales habitualmente remiten entre los ciclos de tratamiento, aumenta con el número de ciclos.

La aparición de dolores y/o deterioro funcional conlleva, según la duración de los síntomas, un ajuste de dosis, o incluso la suspensión del tratamiento (ver sección 4.4).

Dicho deterioro funcional, que incluye dificultad de ejecución de movimientos delicados, es posiblemente consecuencia de deterioro sensorial. El riesgo de aparición de síntomas persistentes en el caso de una dosis acumulada de 850 mg/m² (10 ciclos) es de alrededor del 10%, porcentaje que alcanza el 20% en el caso de una dosis acumulada de 1.020 mg/m² (12 ciclos).

En la mayoría de los casos, los signos y síntomas neurológicos mejoran o remiten totalmente tras la interrupción del tratamiento. En su empleo como tratamiento adyuvante en el cáncer de colon, 6 meses después de la suspensión del tratamiento, el 87% de los pacientes no manifestaba síntomas o éstos eran leves. Después de hasta 3 años de seguimiento, alrededor del 3% de los pacientes presentaba parestesias localizadas persistentes de intensidad moderada (2,3%) o bien parestesias que pueden interferir con las actividades funcionales (0,5%).

Se han notificado manifestaciones agudas neurosensoriales (ver sección 5.3). Empiezan tras varias horas de administración y a menudo ocurren tras exposición al frío. Generalmente se manifiestan como parestesia transitoria, disestesia e hipoestesia. El síndrome agudo de disestesia faringolaríngea ocurre en el 1-2% de los pacientes y se caracteriza por las sensaciones subjetivas de disfagia o disnea/sensación de sofoco, sin ninguna evidencia objetiva de distrés respiratorio (ni cianosis ni hipoxia), laringospasmo o brocospasmo (sin estridor o sibilancia). Aunque se han administrado antihistamínicos y broncodilatadores en estas situaciones, la sintomatología es rápidamente reversible incluso en ausencia de tratamiento. La prolongación del tiempo de perfusión favorece la disminución de la incidencia de dicho síndrome (ver sección 4.4). Ocasionalmente se han observado otros síntomas que incluyen espasmo de mandíbula/espasmos musculares/contracciones musculares involuntarias/tics musculares/mioclonía, coordinación anómala/ marcha anómala/ataxia/trastorno del equilibrio/estrechez de garganta y opresión en el pecho/presión/molestia/dolor. Además, pueden aparecer disfunciones del nervio craneal asociadas con los efectos antes mencionados, o también de forma aislada, tales como ptosis, diplopía, afonía/disfonía/ronquera, algunas veces descrita como parálisis de cuerdas vocales, sensación anómala en la lengua o disartria, algunas veces descrita como afasia, neuralgia trigeminal/dolor facial/dolor de ojos, disminución en la agudeza visual, trastornos en el campo visual.

Durante el tratamiento con oxaliplatino se han observado otros síntomas neurológicos tales como disartria, pérdida de reflejos tendinosos profundos y signo de Lhermitte. Se han comunicado casos aislados de neuritis óptica.

Experiencia post-comercialización de frecuencia no conocida
Convulsiones

Trastornos cardíacos

Experiencia post-comercialización de frecuencia no conocida

Prolongación QT que puede conducir a arritmias ventriculares incluyendo Torsade de Pointes que puede ser mortal (ver sección 4.4).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Experiencia post-comercialización de frecuencia no conocida:

Laringoespamo

Trastornos gastrointestinales

Incidencia por paciente (%) y por grado

| Oxaliplatino y 5-FU/AF 85 mg/m ² Cada 2 semanas | Tratamiento enfermedad metastásica | | | Tratamiento adyuvante | | |
|--|---------------------------------------|-------|-------|-----------------------|-------|-------|
| | Todos los grados | Gr. 3 | Gr. 4 | Todos los grados | Gr. 3 | Gr. 4 |
| Náuseas | 69,9 | 8 | <1 | 73,7 | 4,8 | 0,3 |
| Diarrea | 60,8 | 9 | 2 | 56,3 | 8,3 | 2,5 |
| Vómitos | 49,0 | 6 | 1 | 47,2 | 5,3 | 0,5 |
| Mucositis/Estomatitis | 39,9 | 4 | <1 | 42,1 | 2,8 | 0,1 |

Se recomienda profilaxis y/o tratamiento con antieméticos potentes.

La presencia de diarrea/vómitos severos puede provocar deshidratación, íleo paralítico, obstrucción intestinal, hipocalcemia, acidosis metabólica e insuficiencia renal, particularmente cuando el oxaliplatino se combina con 5-fluorouracilo (ver sección 4.4).

Experiencia post-comercialización de frecuencia no conocida

Isquemia intestinal que incluye desenlace mortal (ver sección 4.4).

Úlcera gastrointestinal y perforación que puede ser mortal (ver sección 4.4).

Trastornos hepato-biliares

Muy raros (<1/10000)

Síndrome de obstrucción sinusoidal hepática, también conocido como enfermedad veno-oclusiva hepática, o manifestaciones patológicas relacionadas con esta alteración hepática, incluyendo peliosis hepática, hiperplasia regenerativa nodular, fibrosis perisinusoidal. Las manifestaciones clínicas pueden ser hipertensión portal y/o transaminasas elevadas.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Experiencia post-comercialización de frecuencia no conocida

Rabdomiolisis que incluye desenlace mortal (ver sección 4.4).

Trastornos renales y urinarios

Muy raros (<1/10000)

Necrosis tubular aguda, nefritis intersticial aguda y fallo renal agudo.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Experiencia post-comercialización de frecuencia no conocida

Vasculitis por hipersensibilidad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

Síntomas

No existe antídoto conocido para el oxaliplatino. En caso de sobredosis, puede esperarse la exacerbación de los acontecimientos adversos.

Tratamiento

Debe iniciarse la monitorización de los parámetros hematológicos, así como administrar tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes antineoplásicos. Compuestos del platino

Código ATC: L01XA 03

Mecanismo de acción

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

El oxaliplatino es un enantiómero único, (*SP*-4-2)-[(1*R*,2*R*)-Ciclohexano-1,2-diamino-*kN*, *kN'*] [etanodioato(2-)-*kO*¹, *kO*²] platino.

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

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

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

Eficacia clínica y seguridad

En pacientes con cáncer colorrectal metastático, la eficacia de oxaliplatino (85mg/m² administrado cada 2 semanas) combinado con 5-fluorouracilo/ácido folínico (5-FU/AF) queda reflejada en 3 estudios clínicos:

- EFC2962, estudio de fase III con 420 pacientes randomizados en 2 brazos comparativos, de 5-fluorouracilo/ácido folínico (5-FU/AF) solos (LV5FU2, N=210) frente a la combinación de oxaliplatino con 5-FU/AF (FOLFOX4, N=210) en tratamiento de primera línea.
- El estudio comparativo EFC4584, un ensayo de fase III aleatorizado y de tres grupos de tratamiento, analizó los efectos de la administración de 5-FU/AF solo (LV5FU2, N=275), oxaliplatino solo (N=275) o la asociación de ambos (FOLFOX4, N=271) en 821 pacientes previamente tratados y resistentes a la asociación de irinotecán (CPT-11) + 5-FU/AF.
- Finalmente, el estudio EFC2964 fase II no controlado, en pacientes refractarios a 5-FU/AF solos, tratados con la combinación de oxaliplatino y 5-FU/AF (FOLFOX4, N=57).

Los dos ensayos clínicos randomizados, EFC2962 en tratamiento de primera línea y EFC4584 en pacientes pretratados, demostraron una tasa de respuesta significativamente más elevada y una prolongación de la supervivencia libre de progresión (SLP) / tiempo a la progresión (THP) en comparación con el tratamiento con 5-FU/AF solos. En el estudio EFC4584 realizado con pacientes tratados previamente y resistentes al tratamiento, la diferencia manifestada en la mediana de supervivencia total (ST) entre la asociación de oxaliplatino y 5-FU/AF no alcanzó significación estadística.

Tasa de respuesta con FOLFOX4 frente a LV5FU2

| Tasa de respuesta, % (IC 95%) Análisis ITT con examen radiológico independiente | LV5FU2 | FOLFOX4 | Oxaliplatino monoterapia |
|---|------------------|--------------------|-------------------------------------|
| Tratamiento de primera línea EFC2962 Evaluación de la respuesta cada 8 semanas | 22 (16-27) | 49 (42-56) | NP* |
| Valor p = 0,0001 | | | |
| Pacientes tratados previamente EFC4584 (resistentes a CPT-11 + 5-FU/AF) Evaluación de la respuesta cada 6 semanas | 0,7 (0,0-2,7) | 11,1 (7,6-15,5) | 1,1 (0,2-3,2) |
| Valor p < 0,0001 | | | |
| Pacientes tratados previamente EFC2964 (resistentes a 5-FU/AF) Evaluación de la respuesta cada 12 semanas | NP* | 23 (13-36) | NP* |

* NP: No procede

Mediana de la supervivencia libre de progresión (SLP) / Mediana de tiempo hasta la progresión (THP)

FOLFOX4 frente LV5FU2

| Mediana de SLP/THP, meses (IC 95%) Análisis ITT con examen radiológico independiente | LV5FU2 | FOLFOX4 | Oxaliplatino monoterapia |
|---|------------------|------------------|-------------------------------------|
| Tratamiento de primera línea EFC2962 (SLP) | 6,0 (5,5-6,5) | 8,2 (7,2-8,8) | NP* |
| Valor p log-rank = 0,0003 | | | |
| Pacientes tratados previamente EFC4584 (THP) (resistentes a CPT-11 + 5-FU/AF) | 2,6 (1,8-2,9) | 5,3 (4,7-6,1) | 2,1 (1,6-2,7) |
| Valor p log-rank < 0,0001 | | | |
| Pacientes tratados previamente EFC2964 (resistentes a 5-FU/AF) | NP* | 5,1 (3,1-5,7) | NP* |

* NP: No procede

Mediana de la supervivencia global (SG) con FOLFOX4 frente a LV5FU2

| Mediana de SG, meses (IC 95%) Análisis ITT | LV5FU2 | FOLFOX4 | Oxaliplatino monoterapia |
|---|---------------|----------------|-------------------------------------|
|---|---------------|----------------|-------------------------------------|

| | | | |
|---|-------------------------|---------------------|------------------|
| Tratamiento de primera línea EFC2962 | 14,7 (13,0-18,2) | 16,2 (14,7-18,2) | NP* |
| | Valor p log-rank = 0,12 | | |
| Pacientes tratados previamente EFC4584 (resistentes a CPT-11 + 5-FU/AF) | 8,8 (7,3 - 9,3) | 9,9 (9,1-10,5) | 8,1 (7,2-8,7) |
| | Valor p log-rank = 0,09 | | |
| Pacientes tratados previamente EFC2964 (resistentes a 5-FU/AF) | NP* | 10,8 (9,3-12,8) | NP* |

*NP: No procede

En pacientes previamente tratados (EFC4584) y que presentan síntomas a nivel basal, una mayor proporción de aquellos pacientes tratados con oxaliplatino y 5-FU/AF experimentan una mejora significativa de los síntomas relacionados con la enfermedad, en comparación con los pacientes tratados con 5-FU/AF solos (27,7% versus 14,6%, $p = 0,0033$).

En los pacientes no tratados previamente (EFC2962) no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de tratamiento, en ninguna de las dimensiones de calidad de vida. Sin embargo, los resultados de calidad de vida fueron en general mejores en el grupo control para la valoración del estado global de salud y dolor, y peor en el grupo de oxaliplatino para náuseas y vómitos.

En el tratamiento adyuvante, el estudio comparativo fase III MOSAÏC (EFC3313) incluyó a 2.246 pacientes (899 en estadio II/B2 de Duke y 1.347 en estadio III/C de Duke) que habían sido sometidos a una resección completa del tumor primario de cáncer de colon y fueron aleatorizados a recibir 5-FU/AF solo (LV5FU2, N=1.123 (B2/C = 448/675) o la asociación de oxaliplatino y 5-FU/AF (FOLFOX4, N=1.123 (B2/C) = 451/672).

EFC 3313 Supervivencia libre de enfermedad a los 3 años (análisis ITT)* en la población global

| Grupo de tratamiento | LV5FU2 | FOLFOX4 |
|--|---------------------|---------------------|
| Porcentaje de supervivencia libre de enfermedad a los 3 años (IC 95%) | 73,3 (70,6-75,9) | 78,7 (76,2-81,1) |
| Índice de riesgo (IC 95%) | 0,76 (0,64-0,89) | |
| Prueba log-rank estratificada | p=0,0008 | |

* mediana de seguimiento de 44,2 meses (todos los pacientes fueron objeto de seguimiento un mínimo de 3 años)

El estudio demostró una ventaja global significativa en la supervivencia libre de enfermedad a los 3 años favorable a la asociación de oxaliplatino y 5-FU/AF (FOLFOX4) frente a 5-FU/AF solo (LV5FU2).

EFC 3313 Supervivencia libre de enfermedad a los 3 años (análisis ITT)* según el estadio de la enfermedad

| Estadio del paciente | Estadio II (B2 de Duke's) | | Estadio III (C de Duke's) | |
|---|------------------------------|---------------------|------------------------------|---------------------|
| | LV5FU2 | FOLFOX4 | LV5FU2 | FOLFOX4 |
| Grupo de tratamiento | LV5FU2 | FOLFOX4 | LV5FU2 | FOLFOX4 |
| Porcentaje de supervivencia libre de enfermedad a los 3 años (IC 95%) | 84,3 (80,9-87,7) | 87,4 (84,3-90,5) | 65,8 (62,2-69,5) | 72,8 (69,4-76,2) |
| Índice de riesgo (IC 95%) | 0,79 (0,57-1,09) | | 0,75 (0,62-0,90) | |
| Prueba del log-rank estratificada | p=0,151 | | p=0,002 | |

* mediana de seguimiento de 44,2 meses (todos los pacientes fueron objeto de seguimiento un mínimo de 3 años)

Supervivencia global (análisis ITT)

En el momento de efectuar el análisis de la supervivencia libre de enfermedad a los 3 años, que fue la variable principal del estudio MOSAIC, el 85,1% de los pacientes del grupo FOLFOX4 estaba vivo frente al 83,8% del grupo LV5FU2. Estos porcentajes se tradujeron en una reducción global del riesgo de muerte del 10% favorable a FOLFOX4, un valor carente de significación estadística (índice de riesgo = 0,90).

Las cifras correspondientes al subgrupo en estadio II (B2 de la escala de Duke) fueron del 92,2% frente al 92,4% (índice de riesgo = 1,01) y del 80,4% frente al 78,1% entre el subgrupo en estadio III (C de la escala Duke's) (índice de riesgo = 0,87) para FOLFOX4 y LV5FU2, respectivamente.

Población pediátrica

Oxaliplatino en monoterapia fue evaluado en población pediátrica en 2 ensayos en fase I (69 pacientes) y 2 ensayos en fase II (166 pacientes). Fueron tratados un total de 235 pacientes pediátricos (de 7 meses a 22 años de edad) con tumores sólidos. No se ha establecido la efectividad en población pediátrica del tratamiento con oxaliplatino en monoterapia. Se detuvo el reclutamiento en los estudios en fase II debido a la falta de respuesta tumoral.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

Los parámetros farmacocinéticos de los compuestos activos individuales no se han determinado. A continuación se indican los parámetros farmacocinéticos del platino ultra filtrable, que representa una mezcla de todas las formas de platino libres, activas e inactivas, generadas tras una perfusión de oxaliplatino de 2 horas de duración en dosis de 130 mg/m² cada tres semanas durante 1 a 5 ciclos, y de oxaliplatino en dosis de 85 mg/m² cada dos semanas durante 1 a 3 ciclos:

Resumen de estimación de los parámetros farmacocinéticos del platino en ultrafiltrado tras dosis múltiples de oxaliplatino a 85 mg/ m² cada dos semanas o a 130 mg/m² cada tres semanas

| <i>DOSIS</i> | C_{máx} μg/ml | AUC₀₋₄₈ μg h/ml | AUC μg h/ml | t_{1/2α} h | t_{1/2β} h | t_{1/2γ} h | V_{ss} L | Cl L/h |
|-----------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------|------------------|
| 85 mg/m² | 0,814 | 4,19 | 4,68 | 0,43 | 16,8 | 391 | 440 | 17,4 |
| Media | 0,193 | 0,647 | 1,40 | 0,35 | 5,74 | 406 | 199 | 6,35 |
| DE | | | | | | | | |
| 130 mg/m² | 1,21 | 8,20 | 11,9 | 0,28 | 16,3 | 273 | 582 | 10,1 |
| Media | 0,10 | 2,40 | 4,60 | 0,06 | 2,90 | 19,0 | 261 | 3,07 |
| DE | | | | | | | | |

Los valores medios de AUC₀₋₄₈, y C_{máx} se calcularon en el ciclo 3 (85 mg/m²) o en el ciclo 5 (130mg/m²).

Los valores medios de AUC, V_{ss} y Cl se calcularon en el ciclo 1.

Los valores de C_{máx}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss}, y Cl se determinaron mediante análisis no compartimental.

t_{1/2α}, t_{1/2β} y t_{1/2γ} se determinaron mediante análisis compartimental (ciclos 1-3 combinados).

Al final de una perfusión de 2 horas, el 15% del platino administrado está presente en la circulación sistémica, el 85% restante se distribuye rápidamente en los tejidos o se elimina por la orina. La fijación irreversible a los hematíes y al plasma da lugar a semividas que están próximas al proceso de recambio natural de los hematíes y de la albúmina sérica. No se ha observado ninguna acumulación en el ultrafiltrado plasmático tras la administración de 85 mg/m² cada dos semanas o de 130 mg/m² cada 3 semanas y el estado de estacionario se alcanzó en el ciclo 1. La variabilidad inter e intraindividual en la exposición al platino es, en general, baja.

Biotransformación

Se considera que la biotransformación in vitro se debe a un proceso de degradación no enzimática, y no hay datos que indiquen que el anillo diaminociclohexano (DACH) sufra un metabolismo mediado por el citocromo P450. Oxaliplatino sufre un amplio metabolismo y no se detectó principio activo inalterado en el ultrafiltrado plasmático al final de la perfusión de 2 horas. La biotransformación de varios productos citotóxicos incluyendo las especies del monocloro-, dicloro- y diacuo-DACH de platino han sido identificados en la circulación sistémica junto con un número de conjugados inactivos en momentos posteriores.

Eliminación

La eliminación del platino es predominantemente urinaria, con un aclaramiento principalmente en las primeras 48 horas tras administración.

En el día 5, aproximadamente el 54% de la dosis total se recupera en la orina y menos del 3% en las heces.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

El efecto de la insuficiencia renal sobre la metabolización de oxaliplatino se estudió en pacientes con diferentes grados de función renal. Oxaliplatino se administró a dosis de 85 mg/m² en el grupo control con una función renal normal (CL_{cr}>80 ml/min, n=12) y en pacientes con insuficiencia renal leve (CL_{cr} = 50 a 80 ml/min, n=13) y moderada (CL_{cr} = 30 a 49 ml/min, n=11) y a dosis de 65 mg/m² en pacientes con insuficiencia renal grave (CL_{cr} < 30 ml/min, n=5). La mediana de exposición fue 9, 4, 6, y 3 ciclos, respectivamente, y se obtuvieron datos farmacocinéticos en el ciclo 1 en 11, 13, 10, y 4 pacientes respectivamente.

Hubo un incremento en el AUC del plasma ultrafiltrado (PUF) de platino, AUC/dosis y una disminución en CL_{total} y renal y V_{ss} con incremento de la insuficiencia renal, especialmente en un (pequeño) grupo de pacientes con insuficiencia renal grave: punto estimado (90% CI) de ratios medios estimados mediante estatus renal versus función renal normal para AUC/dosis donde 1.36 (1.08, 1.71), 2.34 (1.82, 3.01) y 4.81 (3.49, 6.64) para pacientes con insuficiencia renal leve y moderada y fallo renal grave, respectivamente.

La eliminación de oxaliplatino está significativamente correlacionada con el aclaramiento de creatinina. El CL total del PUF de platino fue, respectivamente, 0.74 (0.59, 0.92), 0.43 (0.33, 0.55) y 0.21 (0.15, 0.29) y para V_{ss} respectivamente 0.52 (0.41, 0.65), 0.73 (0.59, 0.91) y 0.27 (0.20, 0.36) para pacientes con insuficiencia renal leve y moderada y fallo renal grave, respectivamente. El aclaramiento corporal de PUF de platino se vio por tanto reducido en un 26% en pacientes con insuficiencia renal leve, 57% en pacientes con insuficiencia renal moderada, y 79% en pacientes con insuficiencia renal grave, respecto de los pacientes con función renal normal. Con un mayor grado de insuficiencia renal hubo un incremento en la semividvida terminal (β) del PUF de platino, principalmente en el grupo con insuficiencia renal grave. A pesar del pequeño número de pacientes con insuficiencia renal grave, estos datos son de consideración para pacientes con insuficiencia renal grave y se deben tener en cuenta cuando se prescriba oxaliplatino a pacientes con insuficiencia renal (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los órganos diana identificados en las especies de los estudios preclínicos (ratón, ratas, perros, y/o monos) en dosis únicas o múltiples incluían la médula ósea, sistema gastrointestinal, riñón, testículos, sistema nervioso y corazón. Las toxicidades en órganos observadas en animales son consistentes con las producidas por otros medicamentos que contienen platino y medicamentos citotóxicos perjudiciales para el ADN, utilizados en el tratamiento del cáncer en humanos, con excepción de los efectos producidos en el corazón. Los efectos sobre el corazón sólo se observaron en el perro e incluían alteraciones electrofisiológicas con fibrilación ventricular letal. La cardiotoxicidad se considera específica para el perro no sólo porque fue observada en el perro solamente sino también porque dosis similares que produjeron cardiotoxicidad letal en perros (150 mg/m²) fueron bien toleradas en humanos. Estudios preclínicos utilizando neuronas sensitivas de rata sugieren que los síntomas de neurosensibilidad aguda relacionados con oxaliplatino pueden implicar una interacción con los canales de sodio voltaje-dependientes.

El oxaliplatino es mutagénico y clastogénico en células de mamíferos y produce toxicidad embriofetal en ratas. Aunque no se han realizado estudios carcinogénicos, el oxaliplatino es probablemente carcinógeno.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

Este producto no se debe mezclar con otros medicamentos, en la misma bolsa de perfusión ni administrar simultáneamente en la misma vía de perfusión con otros medicamentos excepto los especificados en la sección 6.6. Según las instrucciones descritas en la sección 6.6, oxaliplatino se puede administrar junto con ácido folínico utilizando una vía en Y.

- NO MEZCLAR con medicamentos o soluciones alcalinas, en particular preparados de 5-fluorouracilo, o ácido folínico, que contengan trometamol como excipiente, y sales de trometamol de otros medicamentos. Los medicamentos o soluciones alcalinas afectarán negativamente la estabilidad de oxaliplatino (ver sección 6.6).
- NO DILUIR oxaliplatino con solución salina u otras soluciones que contengan iones cloruro (incluyendo calcio, potasio o cloruro sódico).
- NO MEZCLAR con otros medicamentos en la misma bolsa de perfusión o vía de perfusión (ver sección 6.6 para instrucciones relativas a la administración simultánea con ácido folínico).
- NO UTILIZAR material de inyección que contenga aluminio.

6.3 Periodo de validez

3 años.

Después de la dilución en la solución de glucosa al 5 %, la estabilidad física y química es de 48 horas a una temperatura entre +2°C y +8°C, y de 24 horas a +25°C.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución para perfusión debe ser utilizada inmediatamente.

Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación previos a su utilización, son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas a una temperatura entre +2°C y +8°C a menos que haya tenido lugar en condiciones de asepsia controlada y validada.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Mantener el vial en el envase exterior para protegerlo de la luz.

No congelar.

Para condiciones de conservación del medicamento diluido, ver 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

1 vial con 10 ml de concentrado (vidrio Tipo I transparente) con tapón de elastómero de bromobutilo.

1 vial con 20 ml de concentrado (vidrio Tipo I transparente) con tapón de elastómero de bromobutilo.

1 vial con 40 ml de concentrado (vidrio Tipo I transparente) con tapón de elastómero de bromobutilo.

Tamaño del envase: 1 vial por caja.

Puede que no todas las presentaciones estén comercializadas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Como cualquier compuesto potencialmente tóxico, deben tomarse precauciones cuando se manipulan y se preparan soluciones de oxaliplatino.

Instrucciones de manipulación

La manipulación de un agente citotóxico por personal sanitario o médico requiere tomar precauciones para garantizar la protección del manipulador y su área de trabajo.

La preparación de soluciones inyectables de agentes citotóxicos debe realizarse por personal especializado en esta clase de fármacos, en condiciones que garanticen la protección medioambiental y en particular la protección del personal que manipula estos fármacos. Se requiere un área preparada y reservada para este propósito. Está prohibido fumar, comer o beber en esta área.

El personal debe proveerse con materiales apropiados para la manipulación, manguitos, mascarilla, gorro, gafas, guantes estériles de un solo uso, traje protector para el área de trabajo, contenedores y bolsas para recoger los residuos.

Las heces y los vómitos deben ser manipulados con cuidado.

Las mujeres embarazadas tienen que evitar la manipulación de agentes citotóxicos.

Cualquier contenedor roto debe ser tratado con las mismas precauciones y consideraciones que los residuos contaminados. Los residuos contaminados deben incinerarse en apropiados contenedores rígidos convenientemente rotulados. Ver más adelante el capítulo “Eliminación”.

Si el oxaliplatino concentrado o la solución para perfusión, entran en contacto con la piel, lavar inmediatamente y abundantemente con agua.

Si el oxaliplatino concentrado o la solución para perfusión, entran en contacto con las membranas mucosas, lávese inmediatamente y con abundante agua.

Precauciones especiales para la administración

- NUNCA utilizar dispositivos de inyección que contengan aluminio.
- NUNCA administrar sin diluir.
- Como disolvente sólo se puede utilizar una solución de glucosa al 5% para perfusión. NUNCA utilizar soluciones de cloruro sódico o soluciones que contengan cloruro.
- NUNCA mezclar otros medicamentos en la misma bolsa de perfusión ni administrar simultáneamente en la misma vía de perfusión con otros medicamentos.
- NUNCA mezclar con medicamentos o soluciones alcalinas, en particular preparados de 5-fluorouracilo, o de ácido folínico que contengan trometamol como excipiente y sales de trometamol de otros medicamentos. Los medicamentos alcalinos o soluciones afectaran negativamente la estabilidad de oxaliplatino.

Instrucciones de uso con ácido folínico (como folinato cálcico o folinato disódico)

La solución de oxaliplatino 85 mg/m² en 250 a 500 ml de solución de glucosa al 5 % para perfusión intravenosa, se administra al mismo tiempo que el ácido folínico en solución de glucosa al 5% para perfusión intravenosa, de 2 a 6 horas, utilizando una vía en Y colocada inmediatamente antes del punto de perfusión.

Estos dos medicamentos no se deben combinar en la misma bolsa de perfusión. El ácido folínico no debe contener trometamol como excipiente y sólo debe ser diluido utilizando una solución isotónica de glucosa al 5%, y nunca en soluciones alcalinas o soluciones de cloruro sódico o soluciones conteniendo cloruro.

Instrucciones de uso con 5-fluorouracilo

Oxaliplatino debe administrarse siempre antes de las fluoropirimidinas, por ejemplo 5-fluorouracilo.

Después de la administración de oxaliplatino, lavar la vía y entonces administrar 5-fluorouracilo.

Para más información sobre la combinación de medicamentos con oxaliplatino, ver la ficha técnica correspondiente.

Concentrado para solución para perfusión

Inspeccionar visualmente antes de su uso. Únicamente deben utilizarse soluciones transparentes sin partículas.

Este medicamento es para un solo uso. Cualquier concentrado no utilizado debe desecharse.

Dilución para la perfusión intravenosa

Retirar la cantidad necesaria del concentrado del vial(es) y entonces diluir con 250 a 500 ml de una solución de glucosa al 5% para administrar una concentración de oxaliplatino comprendida entre 0,2 mg/ml y 2 mg/ml, intervalo de concentración para el que la estabilidad físico-química ha quedado demostrada.

Administrar la solución por perfusión intravenosa.

Después de la dilución en la solución de glucosa al 5 %, la estabilidad física y química es de 48 horas a una temperatura entre +2°C y +8°C, y de 24 horas a +25°C.

Desde un punto de vista microbiológico, la perfusión preparada debe ser utilizada inmediatamente.

Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación previo a su utilización, son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas a una temperatura entre +2°C y +8°C a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones de asepsia controladas y validadas (no exceder de 48 horas).

Inspeccionar visualmente antes de su uso. Únicamente deben utilizarse soluciones transparentes sin partículas.

Este medicamento es para un solo uso. Cualquier solución para perfusión no utilizada debe desecharse (ver más adelante el capítulo “Eliminación”).

NUNCA utilizar soluciones de cloruro sódico o soluciones con cloruros para la dilución.

La compatibilidad de la solución de oxaliplatino ha sido verificada para sistemas de administración con componentes de PVC.

Perfusión

La administración de oxaliplatino no requiere prehidratación.

El oxaliplatino diluido en 250 ml o 500 ml de solución de glucosa al 5% para administrar una concentración no inferior a 0,2 mg/ml, se perfundirá por vía venosa periférica o venosa central, durante 2 a 6 horas. Cuando se administre el oxaliplatino con 5-fluorouracilo, la perfusión de oxaliplatino debe preceder a la de 5-fluorouracilo.

Eliminación

Los restos del medicamento así como de materiales que se han utilizado para la dilución y administración deben destruirse de acuerdo a los procedimientos establecidos en el hospital para agentes citotóxicos, teniendo en cuenta los requerimientos legales para la eliminación de residuos peligrosos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

sanofi-aventis, S.A.
Josep Pla, 2
08019 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

67390

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Diciembre 2005

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2016

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.es/>