FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Oxaliplatino Teva 5 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Cada vial de 4 ml contiene 20 mg de oxaliplatino.
Cada vial de 10 ml contiene 50 mg de oxaliplatino.
Cada vial de 20 ml contiene 100 mg de oxaliplatino.
Cada vial de 40 ml contiene 200 mg de oxaliplatino.

Excipiente: lactosa monohidrato.
Cada ml de concentrado para solución para perfusión contiene 45 mg de lactosa monohidrato.

Cada vial de 4ml contiene 180 mg de lactosa monohidrato.
Cada vial de 10 ml contiene 450 mg de lactosa monohidrato.
Cada vial de 20 ml contiene 900 mg de lactosa monohidrato.
Cada vial de 40 ml contiene 1800 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.
Solución transparente, incolora o casi incolora.
pH: 4,0-6,0
Osmolaridad: 0,200 osmol/kg

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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 Dukes) 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 dos 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 a 6 horas de duración en 250 a 500 ml de una solución de glucosa al 5%, para administrar una concentración entre 0,2 mg/ml y 0,70 mg/ml; 0,70 mg/ml es la concentración más alta en la práctica clínica 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 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 85 mg/m^2 (ver secciones 4.4 y 5.2).
Insuficiencia hepática
En un estudio en fase I incluyendo pacientes con varios niveles de insuficiencia hepática, la frecuencia y la gravedad de los trastornos hepatobiliares parecían estar relacionados con la progresión de la enfermedad y con anomalías previas en la función hepática. 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 se utilizó oxaliplatino 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 de oxaliplatino no requiere hiperhidratación.

El oxaliplatino, diluido en 250 a 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 a 6 horas.
La perfusión de oxaliplatino debe preceder siempre a la administración 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 al principio activo o a alguno de los excipientes listados en la sección 6.1.
- son mujeres en período de lactancia.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- tienen mielosupresión antes de empezar el primer ciclo de tratamiento, evidenciada por neutrófilos a nivel basal <2x109 /l y/o recuento de plaquetas <100x109 /l.
- tienen neuropatía periférica sensitiva con deterioro funcional antes del primer ciclo de tratamiento.
- tienen insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 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
En 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 re-administración de oxaliplatino está contraindicada en estos pacientes. Se han notificado reacciones cruzadas, a veces mortales, 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 de oxaliplatino deberá ser objeto de una vigilancia particular, especialmente en caso de administración conjunta con medicamentos que presenten una toxicidad neurológica propia.
Deberá 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 (parestesia, disestesia), 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/m^2 (posología para metástasis) o 75 mg/m^2 (posología para adyuvancia).
- Si la parestesia sin deterioro funcional persiste hasta el siguiente ciclo, la dosis siguiente de oxaliplatino se reducirá de 85 a 65 mg/m^2 (posología para metástasis) o 75 mg/m^2 (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 periférica después de finalizar el tratamiento. Las parestesias moderadas de tipo localizado o las parestesias que interfieran con actividades funcionales pueden continuar hasta 3 años después de la finalización del tratamiento en adyuvancia.

Síndrome de Leucoencefalopatía Reversible Posterior (LEPR)
Se han notificado casos de Síndrome 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).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El diagnóstico de LEPR se basa en la confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente IMR (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 intestinal, hipokalemia, 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 tratameinto con oxaliplatino se debe interrumpir e iniciar las medidas adecuadas (ver sección 4.8).

Si se presenta toxicidad hematológica (neutrófilos <1,5 x10^9/l o plaquetas <50x10^9/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 quimioterapina 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 y 5-fluorouracilo, de manera que puedan contactar urgentemente con su médico prescriptor para un 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 ≥1,5 x10^9/l.

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

Si presenta diarrea de grado 4, neutropenia de grado 3-4 (neutrófilos <1,0x10^9/l), neutropenia febril (fiebre de origen desconocido sin infección microbiológica o clínica documentada con recuento absoluto de neutrófilos <1,0 x 10^9/L, una temperatura única de > 38,3ºC o una temperatura sostenida de > 38ºC durante más de una hora), o trombocitopenia de grado 3-4 (plaquetas <50x10^9/l), la dosis de oxaliplatino se reducirá de 85 mg/m^2 a 65 mg/m^2 (tratamiento del cáncer metastático) o 75 mg/m^2 (tratamiento en adyuvancia), además de cualquier reducción necesaria de la dosis de 5-fluorouracilo .

Sintomatología 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 hematolítica 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 hipocalemia, 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 rabdomiolisis 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 rabdomiolisis se confirma, se deben tomar las medidas adecuadas. Se recomienda precaución si se administran concomitantemente con oxaliplatino medicamentos que se asocian con rabdomiolisis (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 las pruebas de la función hepática, esplenomegaliao 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.

Efectos inmunosupresores/Aumento de susceptibilidad a infecciones
La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterápicos, puede resultar en infecciones graves o mortales. Debe evitarse la vacunación con vacunas vivas en pacientes que están usando oxaliplatino. Pueden administrarse vacunas inactivadas o de virus muerto; sin embargo, la respuesta a estas vacunas puede verse disminuida.

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 de completar el tratamiento (ver sección 4.6) 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).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 unión 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 rabdomiolisis (ver sección 4.4).

Debe evitarse la vacunación con vacunas vivas o vivas atenuadas en pacientes que estén recibiendo oxaliplatino (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. Los estudios realizados con animales, se han 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 haber informado apropiadamente al paciente del 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 de la visión transitoria (pérdida reversible tras la interrupción del tratamiento), puede afectar a la capacidad del paciente para conducir y utilizar máquinas. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos de los posibles efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 neurológicas (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 1.108 pacientes respectivamente en los brazos de tratamiento con oxaliplatino + 5FU/AF respectivamente) y de los datos post-comercialización.

Las frecuencias de esta tabla se definen de la siguiente manera: muy frecuente (≥1/10), frecuente (≥1/100 a <1/10), poco frecuente (≥1/1.000 a <1/100), raro (≥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 dan más datos.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	**Muy frecuentes**	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raros**	**Frecuencia no conocida**
Trastornos infecciosos e infestaciones*	- Infección	- Rinitis - Infección del tracto respiratorio superior - Sepsis neutropénica[+]	-Sepsis[+]		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	-Anemia -Neutropenia -Trombocitopenia -Leucopenia -Linfopenia	-Neutropenia febril		-Trombocitopenia inmunoalérgica -Anemia hemolítica [++++]	
Trastornos del sistema inmunológico*	-Alergia/ reacción alérgica[++]				
Trastornos metabólicos y nutricionales	-Anorexia -Hiperglucemia -Hipocalemia -Hipernatremia	-Deshidratación -Hipocalcemia	-Acidosis metabólica		
Trastornos psiquiátricos		-Depresión -Insomnio	-Nerviosismo		

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso*	-Neuropatía periférica sensorial -Alteraciones sensoriales -Alteraciones del gusto -Disgeusia -Dolor de cabeza	-Mareos -Neuritis motora - Meningismo		- Disartria - Síndrome de leucoencefalopatía reversible posterior (LEPR o SERP) (ver sección 4.4)***	
Trastornos visuales		-Conjuntivitis -Alteraciones de la visión		-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 cardiacos					- Síndrome coronario agudo, incluyendo infarto de miocardio y arterioespasmo coronario y angina de pecho en pacientes tratados con oxaliplatino en combinación con 5-FU y bevacizumab
Trastornos vasculares		-Hemorragia -Sofocos - Trombosis venosa profunda - Hipertensión			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	-Disnea -Tos -Epistaxis	-Hipo -Embolismo pulmonar		-Enfermedad pulmonar intersticial, a veces mortal -Fibrosis pulmonar**	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales*	- Náuseas - Diarrea - Vómitos - Estomatitis/ mucositis - Dolor abdominal - Estreñimiento.	- Dispepsia - Reflujo gastroesofágico - Hemorragia gstrointestinal - Hemorragia rectal	-Íleo - Obstrucción intestinal	-Colitis incluyendo diarrea producida por *Clostridium difficile* - Pancreatitis	-Esofagitis
Trastornos hepatobiliares					- Hiperplasia nodular focal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	-Trastornos cutáneos -Alopecia	-Exfoliación de la piel (es decir síndrome mano-pie) -Erupción eritematosa -Erupción - Hiperhidrosis - Alteraciones de las uñas			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	-Dolor de espalda	-Artralgia -Dolor de huesos			
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 administración^{+++}				
Exploraciones complementarias	-Aumento de las enzimas hepáticas - Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre -Aumento de la bilirrubina en sangre - Aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre - Aumento de peso (tratamiento adyuvante)	- Aumento de la creatinina en sangre - Disminución de peso (tratamiento metastásico)			

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Frecuencia no conocida
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		- Caída			

*Ver detalles en la sección de a continuación

** Ver sección 4.4

[+] Incluyendo desenlace mortal

[++] Muy frecuentes: alergias / reacciones alérgicas, que ocurren principalmente durante la perfusión, a veces mortales. Reacciones alérgicas frecuentes incluyen erupciones en la piel, particularmente, urticaria, conjuntivitis y rinitis. Reacciones anafilácticas o anafilactoides frecuentes incluyen broncoespasmo, angioedema, hipotensión, sensación de dolor en el pecho y shock anafiláctico. Se ha notificado también hipersensibilidad retardada tras horas o incluso días de la perfusión de oxaliplatino.

[+++] Muy frecuentes fiebre, rigores (temblores), ya sea de origen infeccioso (con o sin neutropenia febril) o posiblemente de un mecanismo inmunológico.

[++++] Se han notificado reacciones en el lugar de inyección que incluyen dolor local, enrojecimiento, inflamación y trombosis. La extravasación puede provocar dolor e inflamación local que pueden ser graves y ocasionar complicaciones, que incluyen, sobre todo cuando el oxaliplatino es perfundido a través de una vena periférica (ver sección 4.4).

[+++++] Anemia hemolítica microangiopática asociada con síndrome urémico hemolítico (SUH) o anemia hemolítica Coombs positiva (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 85 mg/m² y 5-FU/AF Cada 2 semanas	**Tratamiento enfermedad metastásica**			**Tratamiento adyuvante**		
	Todos los grados	**Grado 3**	**Grado 4**	**Todos los grados**	**Grado 3**	**Grado 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 (≥1/10.000, <1/1.000)

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

Experiencia post-comercialización con frecuencia no conocida

Síndrome urémico hemolítico.

Pancitopenia autoinmune.

Leucemia secundaria

Pancitopenia

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Infecciones e infestaciones

Incidencia por paciente (%)

Oxaliplatino 85 mg/m² y 5-FU/AF 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 mortal.

Trastornos del sistema inmunológico

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

Oxaliplatino 85 mg/m² y 5-FU/AF Cada 2 semanas	**Tratamiento enfermedad metastásica**			**Tratamiento adyuvante**		
	Todos los grados	**Grado 3**	**Grado 4**	**Todos los grados**	**Grado 3**	**Grado 4**
Reacción alérgica/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 periférica sensitiva caracterizada por disestesias y/o parestesias de las extremidades con o sin calambres, a menudo exacerbadas por el frío. Estos síntomas aparecen hasta en un 95% de los pacientes tratados. La duración de estos síntomas, que habitualmente remiten entre ciclos de tratamiento, aumenta con el número de ciclos.

La aparición de dolor 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 incluye dificultad de ejecución de movimientos delicados y es posiblemente una consecuencia de alteraciones sensitivas. El riesgo de aparición de síntomas persistentes en el caso de una dosis acumulada de 850 mg/m² (10 ciclos) es aproximadamente del 10% y 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 el tratamiento adyuvante del 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 comunicado manifestaciones neurosensoriales agudas (ver sección 5.3). Empiezan tras varias horas de administración y a menudo ocurren tras exposición al frío. Pueden manifestarse normalmente como parestesia transitoria, disestesia e hipoestesia. Un síndrome agudo de disestesia faringolaríngea, se produce 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 o hipoxia), o de laringoespasmo o broncoespasmo (sin estridor o sibilancia). Aunque se han administrado antihistamínicos y broncodilatadores en estas situaciones, la sintomatología es rápidamente reversible incluso en ausencia de tratamiento. El aumento de la duración de perfusión favorece la disminución de la incidencia de dicho síntoma (ver sección 4.4.). Ocasionalmente se han observado otros síntomas que incluyen espasmo de mandíbula/espasmos musculares/contracciones musculares involuntarias/ tirones musculares/ mioclonos,

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

coordinación anormal/ modo de caminar anormal/ ataxia/ alteraciones del equilibrio, opresión de garganta o pecho/ presión/ malestar/ 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 descrito como parálisis de las cuerdas vocales, sensación anormal en la lengua o disartria, algunas veces descrito como afasia, neuralgia del trigémino/ dolor facial/ dolor ocular, descenso de la agudeza visual, alteraciones del campo visual.

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

Experiencia post-comercialización con frecuencia no conocida:
Convulsiones
Trastorno cerebrovascular isquémico y hemorrágico

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
Laringoespasmo
Neumonía y bronconeumonía incluyendo resultados fatales

Trastornos gastrointestinales

Incidencia por paciente (%) y por grado

Oxaliplatino 85 mg/m² y 5-FU/AF Cada 2 semanas	**Tratamiento enfermedad metastásica**			**Tratamiento adyuvante**		
	Todos los grados	**Grado 3**	**Grado 4**	**Todos los grados**	**Grado 3**	**Grado 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

Es altamente recomendado la profilaxis y tratamiento con antieméticos potentes.

La presencia de diarrea/vómitos graves puede provocar deshidratación, ileo paralítico, obstrucción intestinal, hipopotasemia, acidosis metabólica e insuficiencia renal, particularmente cuando el oxaliplatino se combina con 5-fluorouracilo (5-FU) (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 hepatobiliares

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Muy raros (<1/10.000)
Síndrome de obstrucción hepatica sinusoidal, también conocido como enfermedad veno-oclusiva hepática, o manifestaciones patológicas relaccionadas con tales trastornos hepáticos, incluyendo hepatitis peliosis, hiperpalsia regenerativa nodular, fibrosis perisinusoidal. Las manifestaciones clínicas pueden ser hipertensión portal y/o aumento de las transaminasas.

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 (<1/10.000)
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 las 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 website: www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

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

Tratamiento
Debe iniciarse la monitorización de los parámetros hematológicos y administrar tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapeútico: otros agentes antineoplásicos, compuestos de 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, el Cis-[oxalato (trans-I-1,2-DACH) platino].

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 colorectal en humanos.
El oxaliplatino demuestra también actividad *in vitro* e *in vivo* en diversos modelos resistentes al cisplatino.

Se ha observado una acción citotóxica sinérgica en combinación con el 5-fluorouracilo (5-FU) *in vitro* e *in vivo*.

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

Eficacia clínica y seguridad

En pacientes con cáncer colorectal metastático, la eficacia de oxaliplatino (85mg/m^2 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, con 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 EFG4584, un ensayo de fase III aleatorizado, y de tres grupos de tratamiento, analizó los efectos de 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 de 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 oxaliplatino + 5 FU/FA (FOLFOX4) frente a 5-FU/FA (LV5FU2)

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Evaluación de la respuesta cada 6 semanas	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*

IC Intervalo de confianza
5FU 5-fluorouracilo
AF Acido folínico
ITT Intención de tratar
*NP No procede

Mediana de la supervivencia libre de progresión (SLP) / Mediana de tiempo hasta la progresión (THP) oxaliplatino + 5 FU/FA (FOLFOX4) frente a 5-FU/FA solo (LV5FU2)

Mediana de PFS/TTP, meses (IC 95%) Análisis ITT con examen radiológico independiente	**5-FU/FA (LV5FU2)**	**Oxaliplatino + 5-FU/FA (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*

IC Intervalo de confianza
5FU 5-fluorouracilo
AF Acido folínico
ITT Intención de tratar
* NP No procede

Mediana de la supervivencia global (SG) con oxaliplatino + 5 FU/FA (FOLFOX4) frente a 5 FU/FA solo (LV5FU2)

Mediana de SG, meses (IC 95%) Análisis ITT	**5-FU/FA (LV5FU2)**	**Oxaliplatino + 5-FU/FA (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	8,8	9,9	8,1

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

CPT-11 + 5-FU/AF)	(7,3 - 9,3)	(9,1-10,5)	(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*

IC: Intervalo de confianza
5FU 5-fluorouracilo
AF: Acido folínico
ITT: Intención de tratar
*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 solo (27,7% versus 14,6%, p = 0,0033).

En los pacientes no tratados previamente (EFC2692) no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de tratamiento, en ninguna de las escalas 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 MOSAIC (EFC3313) incluyó a 2.246 pacientes (899 en estadio II/B2 de Dukes y 1.347 en estadio III/C de Dukes) que habían sido sometidos a una resección completa del tumor primario de cáncer de colon 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	**5-FU/FA (LV5FU2)**	**Oxaliplatino + 5-FU/FA (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)
Razón de riesgos (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 estadío de la enfermedad

Estadío del paciente	**Estadío II (B2 de Dukes)**		**Estadío III (C de Dukes)**	
Grupo de tratamiento	5-FU/FA (LV5FU2)	Oxaliplatino + 5-FU/FA (FOLFOX4)	5-FU/FA (LV5FU2)	Oxaliplatino + 5-FU/FA (FOLFOX4)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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)
Razón de riesgos (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 se tradujeron en una reducción global del riesgo de muerte del 10% favorable a FOLFOX4, un valor carente de significación estadística (razón de riesgos = 0,90). Las cifras correspondientes al subgrupo en estadío II (B2 de la escala Dukes) fueron del 92,2% frente al 92,4% (razón de riesgo=1,01) y del 80,4% frente al 78,1% entre el subgrupo en estadio III (C de la escala Dukes) (razón 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 individuales activos no se han determinado.
Los parámetros farmacocinéticos del ultrafiltrado de platino representando una mezcla de todos los no ligados, especies de platino activas y no activas, siguiendo a una perfusión de oxaliplatino de 2 horas a 130 mg/m^2 cada tres semanas para 1 a 5 ciclos y oxaliplatino a 85 mg/m^2 cada dos semanas durante 1 a 3 ciclos, son como sigue:

Resumen de estimación de los parámetros farmacocinéticos del platino en ultrafiltrado tras dosis múltiples de oxaliplatino a 85 mg/m^2 cada dos semanas o a 130 mg/m^2 cada tres semanas

Dosis	**C^{max} µg/ml**	**AUC_{0-48} µg.h/ml**	**AUC µg.h/ml**	**$T_{1/2}\alpha$ h**	**$T_{1/2}\beta$ h**	**$T_{1/2}\gamma$ h**	**Vss l**	**CL l/h**
85 mg/m^2								
Media	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
DE	0,193	0,647	1,40	0,35	5,74	406	199	6,35
130 mg/m^2	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								

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los valores medios de AUC_{0-48}, y C_{max} se calcularon en el ciclo 3 (85 mg/m^2) o en el ciclo 5 (130mg/m^2).
Los valores medios de AUC, Vss y CL se calcularon en el ciclo 1.
Los valores de C_{max},, AUC, AUC_{0-48}, Vss, y CL se determinaron mediante análisis no compartimental.
$T_{1/2}\alpha$, $t_{1/2}\beta$ y $t_{1/2}\gamma$ se determinaron mediante análisis compartimental (ciclos 1-3 combinados).

Al final de la 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 en estas matrices próximas al recambio natural de los hematíes y de la albúmina sérica. No se ha observado ninguna acumulación en el ultrafiltrado plasmático siguiendo la pauta de 85 mg/m^2 cada dos semanas o 130 mg/m^2 cada 3 semanas y el estado de equilibrio se alcanzó en el ciclo 1 de esta matriz. La variabilidad inter e intraindividual es generalmente baja.

Biotransformación

La biotransformación *in vitro* se considera que es el resultado de una degradación no enzimática, y no existe evidencia del metabolismo del anillo diaminociclohexano (DACH) mediado por el citocromo P450.

Oxaliplatino sufre una amplia biotransformación en los pacientes y no se detectó fármaco 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 platino han sido identificados en la circulación sistémica junto con un número de conjugados inactivos en momentos posteriores.

Eliminación

El platino es excretado predominantemente por vía 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 <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/m^2 en el grupo control con una función renal normal (CLcr > 80 ml/min, n=12) y en pacientes con insuficiencia renal leve (CLcr= 50 a 80 ml/min, n=13) y moderada (CLcr=30 a 49 ml/min, n=11) y a dosis de 65 mg/m^2 en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr <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 ultrafilrado (PUF) de platino, AUC/dosis y una disminución en CLtotal y renal y Vss 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 Vss 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Con un mayor grado de insuficiencia renal hubo un incremento en la semividavida terminal (ß) 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 gravey se deben tener en cuenta cuando se prescriba oxaliplatino a pacientes 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 (ratones, ratas, perros, y/o monos) en dosis únicas y múltiples incluían la médula ósea, sistema gastrointestinal, riñón, testículos, sistema nervioso y corazón. Las toxicidades en órganos diana 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 solo se observaron en el perro e incluían alteraciones electrofisiológicas con fibrilación ventricular letal. La cardiotoxicidad se considera específica para el perro no solo porque fue observada en el perro solamente sino también porque dosis similares a las que producen cardiotoxicidad letal en perros (150 mg/m^2) 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. El oxaliplatino se considera un probable carcinógeno, aunque no se han realizado estudios carcinogénicos.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato (45 mg/ml).
Agua para inyecciones.

6.2. Incompatibilidades

El medicamento diluido no se debe mezclar con otros medicamentos en la misma bolsa de perfusión o en la vía de perfusión. En la sección 6.6 se describen las instrucciones para la coadministración de oxaliplatino y ácido folínico utilizando una vía en Y.

- NO MEZCLAR con medicamentos o soluciones, alcalinas, en particular 5-fluorouracilo, preparaciones de ácido folínico que contengan trometamol como excipiente y sales de trometamol de otros medicamentos. Los medicamentos o soluciones alcalinas afectarán adversamente 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

Antes de la apertura del vial
2 años.

Estabilidad en uso

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Después de la dilución en glucosa al 5 %, se ha demostrado la estabilidad física y química durante 24 horas a 2ºC-8ºC y durante 6 horas a 25ºC.

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 previo a su utilización son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas a 2ºC-8°C a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones de asepsia controlada y validada.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 ºC. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para condiciones de almacenamiento del medicamento diluido, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

1 vial con 4 ml de concentrado (Vidrio transparente tipo I) con tapón de goma de bromobutilo, sello de aluminio y tapón snap de polipropileno.
1 vial con 10 ml de concentrado (Vidrio transparente tipo I) con tapón de goma de bromobutilo, sello de aluminio y tapón snap de polipropileno.
1 vial con 20 ml de concentrado (Vidrio transparente tipo I) con tapón de goma de bromobutilo, sello de aluminio y tapón snap de polipropileno.
1 vial con 40 ml de concentrado (Vidrio transparente tipo I) con tapón de goma de bromobutilo, sello de aluminio y tapón snap de polipropileno.

Puede que solamente están comercializados algunos tamaños de envases.

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 debe ser advertidas para 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 contenedores apropiados, rígidos, convenientemente rotulados. Ver más adelante la sección “Eliminación”.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Si el oxaliplatino concentrado o la solución para perfusión, entran en contacto con la piel o membranas mucosas, lavar inmediatamente y abundantemente con 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 con 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 el 5-fluorouracilo, preparaciones de ácido folínico que contengan trometamol como excipiente y sales de trometamol de otros medicamentos. Los medicamentos alcalinos o soluciones afectarán negativamente la estabilidad de oxaliplatino.

Instrucciones de uso con ácido folínico (folinato cálcico o folinato sódico)

La solución de oxaliplatino 85 mg/m^2 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 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 (5-FU)

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

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

Concentrado para solución para perfusión

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

El medicamento es para un solo uso. Cualquier solución no utilizada debe desecharse.

Dilución para la perfusión intravenosa

Retirar la cantidad necesaria de la solución del vial(es) y entonces diluir con 250 ml a 500 ml de una solución de glucosa al 5% para administrar una concentración de oxaliplatino comprendida entre 0,2 mg/ml y 0.7 mg/ml. El intervalo de concentración para el que la estabilidad físico-química de oxaliplatino ha quedado demostrada es de 0,2 mg/ml a 2,0 mg/ml .

Administrar por perfusión vía intravenosa.

Después de la dilución en glucosa al 5%, se ha demostrado la estabilidad física y química para el uso durante 24 horas a 2ºC-8ºC y durante 6 horas a 25ºC.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 2ºC-8ºC a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones de asepsia controlada y validada.

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

El medicamento es para un solo uso. Cualquier solución no utilizada debe desecharse (ver más adelante el capítulo "Eliminación").

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

La compatibilidad de la solución de oxaliplatino para perfusión 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 locales relativos a la eliminación de residuos peligrosos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva GmbH
Graf-Arco-Str. 3 Ulm, 89079
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

69.288

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

Septiembre 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2025

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios