

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Oxaliplatino Hospira 5 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

10 ml del concentrado para solución para perfusión contienen 50 mg de oxaliplatino.

20 ml del concentrado para solución para perfusión contienen 100 mg de oxaliplatino.

40 ml del concentrado para solución para perfusión contienen 200 mg de oxaliplatino.

Para la lista completa de excipientes, ver apartado 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución transparente e incolora.

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 Duke) tras resección completa del tumor primario
- Tratamiento del cáncer colorrectal metastásico

4.2. Posología y forma de administración

La preparación de las soluciones inyectables de agentes citotóxicos debe ser efectuada por personal especializado con conocimiento de los medicamentos empleados, en condiciones que garanticen la integridad del medicamento, la protección del medioambiente y en particular la protección del personal que manipula el medicamento, de acuerdo con la política del hospital. Este requiere para su preparación un área reservada con este propósito. Se prohíbe fumar, comer o beber en esta área (ver sección 6.6).

Posología

SOLO 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.

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 (5 FU).

Oxaliplatino se administra en perfusión intravenosa de 2-6 horas de duración, en 250-500 ml de una solución de glucosa al 5% (50 mg/ml) para administrar una concentración entre 0,2 mg/ml y 0,70 mg/ml; en la práctica clínica, 0,70 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 (5-FU) en regímenes de perfusión continua. Para el régimen quincenal de tratamiento se usó una combinación de 5-fluorouracilo (5-FU) en bolo y en perfusión continua.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal:

Oxaliplatino no debe administrarse a pacientes con insuficiencia renal grave (ver secciones 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 la 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 (5-FU) 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% (50 mg/ml) 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 administración de 5-fluorouracilo (5-FU).

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% (50 mg/ml) 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 a oxaliplatino o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- se encuentran en período de lactancia,
- tienen mielosupresión antes de empezar el primer ciclo de tratamiento, evidenciada por niveles basales en el recuento de neutrófilos $< 2 \times 10^9/l$ y/o recuento de plaquetas $< 100 \times 10^9/l$
- tienen neuropatía periférica sensitiva con deterioro funcional antes de la primera administración del medicamento

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.

Trastorno 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 comenzará un tratamiento sintomático apropiado. La re-administración de oxaliplatino está contraindicada en estos pacientes. Se han notificado reacciones cruzadas, a veces fatales, con todos los componentes de platino.

Extravasación

En caso de producirse una extravasación de oxaliplatino, debe interrumpirse inmediatamente la perfusión e iniciar 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 (parestesias, 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 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 Posterior Reversible (SLPR)

Se han notificado casos de Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR también conocida como SERP, síndrome de encefalopatía reversible posterior) en pacientes que recibieron oxaliplatino en combinación con quimioterapia. El SLPR 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 del SLPR se basa en la confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferentemente 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, hipocalcemia, acidosis metabólica e insuficiencia renal, particularmente cuando el oxaliplatino se combina con 5-fluorouracilo (5-FU).

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

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

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

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 clínica o microbiológica documentada con un recuento absoluto de neutrófilos de $< 1,0 \times 10^9/l$, una temperatura 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 (5-FU).

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 pulmonares permitan descartar enfermedad pulmonar intersticial o fibrosis pulmonar (ver sección 4.8).

Trastornos en la sangre

El Síndrome Urémico Hemolítico (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).

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, en aquellos que estén tomando 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 secciones 4.5 y 4.8).

Rabdomiólisis

Se han descrito casos de rabdomiólisis 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 rabdomiólisis se confirma, se deben tomar las medidas adecuadas. Se recomienda precaución si se administran concomitantemente con oxaliplatino medicamentos que se asocian con rabdomiólisis (ver secciones 4.5 y 4.8).

Úlcera gastrointestinal/hemorragia gastrointestinal y perforación

El tratamiento con oxaliplatino puede causar úlcera gastrointestinal y complicaciones potenciales, como, úlcera duodenal hemorrágica y perforación que pueden ser mortales. En caso de úlcera duodenal 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.

Efectos inmunosupresores / aumento de la susceptibilidad a las infecciones:

La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas a pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterápicos, puede dar lugar a infecciones graves o mortales. Se debe evitar la vacunación con vacunas vivas en pacientes en tratamiento con oxaliplatino. Las vacunas muertas o inactivadas se pueden administrar, pero la respuesta a tales vacunas puede verse reducida

Embarazo

Para la utilización en mujeres embarazadas, ver sección 4.6.

Fertilidad

En los estudios preclínicos se observaron efectos genotóxicos con oxaliplatino. 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).

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por vial; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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 (5-FU), no se observó ninguna modificación en el grado de exposición a 5-fluorouracilo (5-FU).

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

Se aconseja tener precaución cuando el tratamiento con oxaliplatino se administra conjuntamente con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT. En 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 rabiomólisis (ver sección 4.4).

Se debe evitar la vacunación con vacunas vivas o vivas atenuadas en pacientes en tratamiento con 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 mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. No se recomienda utilizar oxaliplatino durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

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.

Se deberán tomar medidas anticonceptivas adecuadas durante la terapia y después de la finalización de la misma durante 4 meses para mujeres y 6 meses para hombres.

Lactancia

No se dispone de información relativa a la excreción de oxaliplatino en la leche materna. La lactancia está contraindicada durante el tratamiento con oxaliplatino.

Fertilidad

Oxaliplatino puede tener un efecto de antifertilidad (ver sección 4.4).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria. 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 para conducir y utilizar maquinarias.

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 de ser advertidos sobre el posible efecto de estos acontecimientos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes del oxaliplatino en asociación con 5-fluorouracilo (5-FU)/ácido folínico (AF) son gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos y mucositis), hematológicas (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-fluorouracilo (5-FU)/ácido folínico (AF), que cuando se administró solo 5-fluorouracilo (5-FU)/ ácido folínico (AF).

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 1108 pacientes en los brazos de tratamiento oxaliplatino + 5-fluorouracilo (5 FU)/ ácido folínico (AF) respectivamente) y de los datos post-comercialización.

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

A continuación de la tabla se ofrecen más datos.

Infecciones e infestaciones		
	muy frecuentes	Infección
	frecuentes	Rinitis, Infección del tracto respiratorio superior, Sepsis neutropénica
	raras	Sepsis ²
	frecuencia no conocida ¹	Shock séptico (incluyendo desenlace mortal)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
	muy frecuentes	Anemia, Neutropenia, Trombocitopenia, Leucopenia, Linfopenia.
	frecuentes	Neutropenia febril
	Raras	Trombocitopenia inmunoalérgica, Anemia hemolítica, Coagulación intravascular diseminada (CID) incluyendo desenlace mortal ³ .

	frecuencia no conocida ¹	Leucemia secundaria, Síndrome urémico hemolítico, Pancitopenia autoinmune, Pancitopenia.
Trastornos del sistema inmunológico*		
	muy frecuentes	Alergia/reacción alérgica ²
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
	muy frecuentes	Anorexia, Hiperglucemia, Hipocalemia, Hipernatremia
	frecuentes	Deshidratación, Hipocalcemia.
	poco frecuentes	Acidosis metabólica.
Trastornos psiquiátricos		
	frecuentes	Depresión, Insomnio.
	poco frecuentes	Nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso*		
	muy frecuentes	Neuropatía sensorial periférica, Alteraciones sensoriales, Disgeusia, Cefalea
	frecuentes	Mareos, Neuritis motora, Meningismo
	raras	Disartria, Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR o SERP) ³
	frecuencia no conocida ¹	Isquemia o trastorno cerebrovascular hemorrágico, Convulsiones
Trastornos oculares		
	frecuentes	Conjuntivitis, Alteraciones visuales
	raras	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		
	poco frecuentes	Ototoxicidad
	raras	Sordera
Trastornos cardíacos		
	frecuencia no conocida ¹	Síndrome coronario agudo ⁴ , Prolongación del intervalo QT ⁵
Trastornos vasculares		
	frecuentes	Hemorragia, Sofocos, Trombosis venosa profunda, Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
	muy frecuentes	Disnea, Tos, Epistaxis
	frecuentes	Hipo, Embolismo pulmonar
	Raras	Enfermedad pulmonar intersticial (a veces fatal), Fibrosis pulmonar ³
	frecuencia no conocida ¹	Laringoespasma, Neumonía y bronconeumonía (incluyendo desenlace mortal)
Trastornos gastrointestinales*		
	muy frecuentes	Náuseas, Diarrea, Vómitos, Estomatitis/Mucositis, Dolor abdominal, Estreñimiento.
	frecuentes	Dispepsia, Reflujo gastroesofágico, Hemorragia gastrointestinal, Hemorragia rectal.
	poco frecuentes	Íleo, Obstrucción intestinal.

	Raras	Colitis incluyendo diarrea por <i>Clostridium difficile</i> , Pancreatitis
	frecuencia no conocida ¹	Isquemia intestinal (incluyendo desenlace mortal) ³ , Úlcera gastrointestinal y perforación, (que pueden ser fatales) ³ , Esofagitis
Trastornos hepato biliares		
	muy raras	Síndrome del hígado sinusoidal obstruido (también conocido como enfermedad veno-oclusiva del hígado) ⁶
	frecuencia no conocida ¹	Hiperplasia nodular focal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
	muy frecuentes	Trastornos cutáneos, Alopecia
	frecuentes	Exfoliación cutánea (por ejemplo: síndrome mano- pie), Erupción eritematosa, Erupción, Hiperhidrosis, Alteraciones de las uñas
	Frecuencia no conocida ¹	Vasculitis por hipersensibilidad
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
	muy frecuentes	Dolor de espalda
	frecuentes	Artralgia, Dolor óseo
	frecuencia no conocida ¹	Rabdomiólisis, (incluyendo desenlace mortal) ³
Trastornos renales y urinarios		
	frecuentes	Hematuria, Disuria, Frecuencia anormal de micción
	muy raras	Necrosis tubular aguda, Nefritis intersticial aguda, Fallo renal agudo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
	muy frecuentes	Fatiga, Fiebre ⁷⁺ , Astenia, Dolor, Reacción en el lugar de inyección ⁸⁺ , Rigores.
Exploraciones complementarias		
	muy frecuentes	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)
	frecuentes	Aumento de creatinina en sangre, Disminución de peso (posología para metástasis)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		
	frecuentes	Caída

* Ver información detallada en la parte inferior

¹ Frecuencia desconocida con experiencia post-marketing.

² 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 broncoespasmo, 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.

³ Ver sección 4.4

⁴ 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.

⁵ Prolongación del intervalo QT que puede ocasionar arritmias ventriculares incluyendo Torsade de Pointes, que pueden ser mortales (ver sección 4.4).

⁶ O manifestaciones patológicas relacionadas como trastornos hepáticos incluyendo peliosis, hepatitis, hiperplasia regenerativa nodular o fibrosis perisinusoidal. Las manifestaciones clínicas pueden ser hipertensión portal y/o aumento de las transaminasas.

⁷ Fiebre muy frecuente, rigor (temblores) ya sea por infección (con o sin neutropenia febril) o posiblemente debido a mecanismo inmunológico.

- 8 Se han notificado reacciones en el lugar de la inyección, incluyendo dolor local, enrojecimiento, hinchazón y trombosis. La extravación también puede provocar dolor e inflamación local, que pueden ser graves y ocasionar complicaciones incluyendo necrosis, especialmente cuando el oxaliplatino es perfundido a través de una vena periférica (ver sección 4.4).

Trastornos de la sangre y el 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
Sepsis neutropénica	1,1	0,7	0,4	1,1	0,6	0,4

Infecciones e infestaciones

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

Trastornos en el sistema inmune

Incidencia de reacciones alérgicas por paciente (%) por grado

Oxaliplatino y 5FU/FA 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
Reacciones alérgicas/Alergia	9,1	1	<1	10,3	2,3	0,6

Trastornos del Sistema Nervioso:

La toxicidad dosis-limitante de 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, a un ajuste de dosis, o incluso a 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 acumulativa de 850 mg/m² (10 ciclos), es de alrededor del 10%, porcentaje que alcanza el 20% en el caso de una dosis acumulada de 1020 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 sensaciones subjetivas de disfagia o disnea/sensación de sofoco, sin ninguna evidencia objetiva de distrés respiratorio (ni cianosis o hipoxia), laringoespasmos o broncoespasmos (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 mandíbula/espasmos musculares/contracciones musculares- involuntarias/tics musculares/mioclónia, coordinación anómala/marcha anómala/ataxia/trastornos del equilibrio/opresión en la garganta o 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 del trigémino/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.

Trastornos gastrointestinales

Incidencia por paciente (%), por grado

Oxaliplatino y 5FU/FA 85 mg/m ²	Tratamiento enfermedad metastásica			Tratamiento adyuvante		
	Cada 2 semanas	Todos los grados	gr 3	gr 4	Todos los grados	gr 3
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.

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

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

No existe un antídoto conocido para el oxaliplatino. En caso de sobredosis, puede esperarse la exacerbación de las reacciones adversas. 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 de platino

Código ATC: L01X A 03

Oxaliplatino es un principio activo 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.

Oxaliplatino es un enantiómero único, $(SP-4-2)-[(1R,2R)\text{-Ciclohexano-1,2-diamino-}kN, kN']$ [etanodioato(2-)- kO^1, kO^2] platino.

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 (5-FU) *in vitro* e *in vivo*.

Mecanismo de acción

Los estudios acerca del mecanismo de acción del oxaliplatino, aun 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 provocan una interrupción de la síntesis de ADN, derivando en su actividad citotóxica y antitumoral.

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

- EFC2962, estudio de fase III con 420 pacientes aleatorizados en 2 brazos comparativos, de 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 aleatorizados, 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) comparado con el tratamiento de 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 FOLFOX 4 versus LV5FU2

Tasa de respuesta, % (IC 95 %) Análisis ITT con examen radiológico independiente	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatino en monoterapia
Tratamiento de primera línea EFC2962	22 (16-27)	49 (42-56)	NA*
Evaluación de la respuesta cada 8 semanas	Valor de 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)
Evaluación de la respuesta cada 6 semanas	Valor de P=0,0001		
Pacientes tratados previamente EFC2964 (resistentes a 5-FU/AF)	NA*	23 (13-36)	NA*
Evaluación de la respuesta cada 12 semanas			

* NA: No aplicable

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

FOLFOX versus LV5FU2

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

* NA: No aplicable.

Mediana de la supervivencia global (SG) con FOLFOX 4 versus LV5FU2

Mediana SG, meses (IC 95%) Análisis ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatino en monoterapia
Tratamiento de primera línea EFC2962	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	NA*
Valor de P log-rank =0,12			
Pacientes tratados previamente EFC4584 (resistentes a CTP-11+5-FU/AF)	8,8 (7,3-9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
Valor de P log-rank <0,09			
Pacientes tratados previamente EFC2964 (resistentes a 5-FU/AF)	NA*	10,8 (9,3-12,8)	NA*

* NA: No aplicable

En pacientes previamente tratados (EFC4584), que presentan síntomas a nivel basal, una mayor proporción de aquellos pacientes tratados con oxaliplatino y 5-FU/FA experimentaron una mejora significativa de los síntomas relacionados con la enfermedad, en comparación con los pacientes tratados con 5-FU/FA solo (27,7% vs 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 la 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= 1123 (B2/C = 448/675) o la asociación de oxaliplatino y 5-FU/AF (FOLFOX4, N=1123 (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 del 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)		Estadio III (C de Duke)	
	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 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) (índice de riesgo = 0,87) para FOLFOX4 y LV5FU2, respectivamente.

Oxaliplatino en monoterapia fue evaluado en población pediátrica en 2 ensayos en fase I (69 pacientes) y 2 de 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

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 de 130 mg/ m² cada tres semanas durante 1 a 5 ciclos y oxaliplatino 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

Dosis	C _{max} µg/ml	AUC ₀₋₄₈ 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								

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/m²								
Media	1,21	8,20	11,9	0,28	16,3	273	582	10,1
DE	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07

Los valores medios de AUC_{0-48} , y C_{max} se calcularon en el Ciclo 3 (85 mg/m²) o en el ciclo 5 (130 mg/m²)

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

Los valores de C_{max} , AUC, AUC_{0-48} , V_{ss} 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).

Distribución

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 130 mg/ m² cada 3 semanas y el estado 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 experimenta una biotransformación extensa en los pacientes 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

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.

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 de 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 del AUC del plasma ultrafiltrado (UFP) de platino, AUC/dosis, y una disminución del CL total y renal y V_{ss} con incremento de la insuficiencia renal, especialmente en un grupo (pequeño) de pacientes con insuficiencia renal grave: punto estimado (90% IC) de ratios medios estimados mediante estatus renal versus función renal normal para el cociente 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 UFP de platino fue, respectivamente 0,74 (0,59-0,92), 0,43 (0,33-0,55) y 0,21 (0,15-0,29) y el 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 UFP de platino se vió por tanto reducido en un 26% en pacientes con insuficiencia renal leve, 57% en pacientes con insuficiencia renal moderada y un 79% en pacientes con insuficiencia renal grave, respecto de los pacientes con función renal normal.

El aclaramiento renal de UFP de platino se vió reducido en un 30% de pacientes con insuficiencia renal leve, 65% con insuficiencia renal moderada y 84% con insuficiencia renal grave, respecto de los pacientes con función renal normal.

Con un mayor grado de insuficiencia renal hubo un incremento en la semivida 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 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 sólo 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 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
Ácido tartárico
Hidróxido de sodio (para ajuste de pH)

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos excepto los especificados en la sección 6.6, oxaliplatino se puede administrar junto con ácido fólico utilizando una vía en Y.

- NO MEZCLAR con medicamentos o soluciones alcalinas, en particular preparados de 5-fluorouracilo, ácido fólico 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 soluciones salinas u otras soluciones que contengan iones cloruro (incluyendo calcio, potasio o cloruro de sodio).
- NO UTILIZAR material de inyección que contenga aluminio.
- 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)

6.3. Periodo de validez

Medicamento acondicionado para la venta: 18 meses

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

Tras la dilución con glucosa al 5 %, se ha demostrado la estabilidad en uso química y física durante 24 horas a +2°C – +8°C y durante 6 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 previa a su utilización, son responsabilidad del usuario y normalmente no deben 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

Conservar por debajo de 25°C.

Medicamento acondicionado para la venta: Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. No congelar.

Para las condiciones de conservación tras la dilución, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

1 vial con 10 ml de concentrado (Viales de vidrio Tipo I transparente con o sin recubrimiento Onco-tain) con tapón elastomérico y cápsula flip-off.

1 vial con 20 ml de concentrado (Viales de vidrio Tipo I transparente con o sin recubrimiento Onco-tain) con tapón elastomérico y cápsula flip-off.

1 vial con 40 ml de concentrado (Viales de vidrio Tipo I transparente con o sin recubrimiento Onco-tain) con tapón elastomérico y cápsula flip-off.

Contenido del envase: Un vial por caja.

Puede que solamente estén 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 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 formado en el manejo de esta clase de medicamentos, en condiciones que garanticen la integridad del medicamento y la protección medioambiental y en particular la protección del personal que manipula estos medicamentos, de acuerdo con la política del hospital. Se requiere un área preparada y reservada para este propósito. Está prohibido fumar, comer o beber en este área.

El personal especializado debe proveerse con materiales apropiados para la manipulación, batas de manga larga, 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 contenedores rígidos apropiados convenientemente rotulados. Ver más adelante la sección “Eliminación”.

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

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

Precauciones especiales de administración

- NUNCA utilizar material de inyección que contenga aluminio.
- NUNCA administrar sin diluir.
- Sólo debe emplearse como diluyente solución de glucosa al 5%. NUNCA utilizar soluciones de cloruro de sodio o soluciones que contengan cloruros.
- NUNCA mezclar otros medicamentos en la misma bolsa de perfusión ni administrar simultáneamente en la misma vía de perfusión otros medicamentos
- NUNCA mezclar con medicamentos o soluciones alcalinas, en particular preparados de 5- fluorouracilo, ácido folínico que contengan trometamol como excipiente o sales de trometamol de otros medicamentos. Los medicamentos alcalinos o soluciones afectarán negativamente la estabilidad de oxaliplatino.

Instrucciones para el 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 solo debe ser diluido utilizando una solución isotónica de glucosa al 5% y nunca en soluciones alcalinas o soluciones de cloruro de sodio o soluciones que contengan cloruro.

Instrucciones de uso con 5-fluorouracilo (5 FU)

Oxaliplatino debe administrarse siempre antes que las fluoropirimidinas, por ejemplo 5-fluorouracilo (5-FU). Después de la administración de oxaliplatino, lavar la vía y entonces administrar 5-fluorouracilo (5 FU).

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

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. Desechar cualquier parte del concentrado no utilizado.

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 entre 0,2 mg/ml y 0,7 mg/ml. El intervalo de concentración en el que se ha demostrado la estabilidad físico-química de oxaliplatino es de 0,2 mg/ml a 1,3 mg/ml.

Administrar la solución por perfusión intravenosa.

Después de la dilución en solución de glucosa al 5 %, la estabilidad física y química en uso es de 24 horas de 2°C a 8°C y 6 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 previas a su utilización, son responsabilidad del usuario y normalmente no deben 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 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 de perfusión no utilizada debe desecharse.

NUNCA utilizar soluciones de cloruro de sodio ni soluciones que contengan cloruros para la dilución.

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

Perfusión de la solución

La administración de oxaliplatino no requiere prehidratación.

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

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

Pfizer, S.L.
Avenida de Europa 20 B
Parque Empresarial La Moraleja
28108 Alcobendas (Madrid)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

69518

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

12 Septiembre 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/2020