

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Oxaliplatino Kabi 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 consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución transparente, incolora, libre de partículas visibles

### 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 (Duke's C) tras resección completa del tumor primario
- Tratamiento del cáncer colorrectal metastático

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

##### SOLO PARA ADULTOS

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

La dosis recomendada de oxaliplatino en el tratamiento del cáncer colorrectal metastático es de 85 mg/m<sup>2</sup> 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, por ejemplo, 5-fluorouracilo.**

Oxaliplatino se administra por perfusión intravenosa de 2-6 horas de duración, en 250-500 ml de una solución de glucosa al 5% para dar una concentración entre 0,2 mg/ml y 0,70 mg/ml; 0,70 mg/ml es la concentración más elevada en la práctica clínica para una dosis de oxaliplatino de 85 mg/m<sup>2</sup>.

Oxaliplatino ha sido utilizado principalmente en combinación con 5-fluorouracilo en regímenes de perfusión continua. Para la pauta de tratamiento de dos semanas, se han utilizado regímenes de 5-fluorouracilo que combinan bolos 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 de 85 mg/m<sup>2</sup> (ver secciones 4.4 y 5.2).

#### – Insuficiencia hepática:

En un estudio en fase I incluyendo pacientes con distintos niveles de insuficiencia hepática, la frecuencia y la gravedad de los trastornos hepatobiliares parecían estar relacionados con la progresión de la enfermedad y con las pruebas iniciales de la función hepática. No se hizo ningún ajuste de dosis específico en pacientes con las pruebas de la función hepática alteradas durante el desarrollo clínico.

#### – Pacientes de edad avanzada

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

#### – Pacientes pediátricos:

No hay ninguna indicación relevante para usar oxaliplatino en niños. No se ha podido establecer la eficacia de oxaliplatino como agente único en población pediátrica con tumores sólidos (ver sección 5.1)

### Forma de administración

El oxaliplatino se administra por perfusión intravenosa.

La administración del oxaliplatino no requiere hiperhidratación.

El oxaliplatino, diluido en 250-500 ml de solución de glucosa al 5% para administrar una concentración no inferior a 0,2 mg/ml, se perfundirá por vía venosa central o periférica, durante 2-6 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 tiene que ser diluido antes de su uso. Sólo debe emplearse glucosa 5% como diluyente para diluir el concentrado para solución para perfusión. (Ver sección 6.6.).

### 4.3. Contraindicaciones

Oxaliplatino está contraindicado en pacientes que:

- tienen un historial conocido de hipersensibilidad al 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 valores 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 fármaco.

tienen insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $< 30$  ml/min) (ver sección 5.2).

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

#### *Insuficiencia renal*

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

#### *Reacciones de hipersensibilidad*

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

En caso de producirse una extravasación de oxaliplatino, la perfusión debe interrumpirse inmediatamente e iniciar el tratamiento habitual local de los síntomas.

#### *Síntomas neurológicos*

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

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

### *Neuropatía periférica*

En caso de aparición de síntomas neurológicos (parestias, disestesias), el ajuste de la dosis de oxaliplatino estará 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<sup>2</sup> (posología para metástasis) o a 75 mg/m<sup>2</sup> (posología para tratamiento adyuvante).
- Si la parestesia sin deterioro funcional persiste hasta el siguiente ciclo, la dosis siguiente de oxaliplatino se reducirá de 85 a 65 mg/m<sup>2</sup> (posología para metástasis) o a 75 mg/m<sup>2</sup> (posología para tratamiento adyuvante).
- Si la parestesia con deterioro funcional persiste hasta el siguiente ciclo, se interrumpirá el tratamiento.
- Si se constata una mejoría en los síntomas al interrumpir el tratamiento, podrá considerarse la reanudación del mismo.

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

### *Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR)*

Se han descrito casos del Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR) en pacientes tratados con oxaliplatino en quimioterapia combinada. SLPR es una enfermedad neurológica rara, reversible, de rápida evolución que puede incluir convulsiones, hipertensión, cefalea, confusión, ceguera, y otras perturbaciones visuales y neurológicas (ver sección 4.8).

El diagnóstico del SLPR se realiza por imagen cerebral, preferentemente IRM (Imagen de Resonancia Magnética).

### *Náuseas, vómitos, diarrea, deshidratación y cambios hematológicos*

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

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

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

Si aparece 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 que los valores hematológicos vuelvan a niveles aceptables. Debe realizarse un recuento sanguíneo completo con diferenciación de células blancas, antes de iniciar el tratamiento con oxaliplatino y antes de cada nuevo ciclo. Los efectos mielosupresores pueden sumarse a los de la quimioterapia concomitante. Los pacientes con mielosupresión grave y persistente tienen un riesgo alto de complicaciones infecciosas. Se han notificado casos de sepsis, sepsis neutropénica

y shock séptico en pacientes tratados con oxaliplatino que incluye desenlace fatal (ver sección 4.8). Si apareciera cualquiera de estos acontecimientos, el tratamiento con oxaliplatino debe interrumpirse.

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

Si apareciera mucositis/estomatitis con o sin neutropenia, el siguiente tratamiento debería ser retrasado hasta la recuperación de la mucositis/estomatitis al grado 1 o inferior y/o hasta que el recuento de neutrófilos sea  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ .

Cuando el oxaliplatino se administra con 5-fluorouracilo (con o sin ácido folínico), deben aplicarse los ajustes de dosis habitualmente recomendados para las toxicidades asociadas a 5-fluorouracilo.

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

#### *Sintomatología pulmonar*

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

#### *Trastornos de la sangre*

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

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

#### *Prolongación del intervalo QT*

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

#### *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 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).

#### *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.

#### *Sintomatología hepática*

En caso de resultados anormales de las pruebas de la función hepática, esplenomegalia o hipertensión portal, la cuál obviamente no dependa de las metástasis hepáticas, deben considerarse casos muy raros de medicamentos que inducen el trastorno vascular hepático.

#### *Métodos anticonceptivos en hombres y mujeres en edad fértil*

Debido a los posibles efectos genotóxicos de oxaliplatino, se deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y después de su interrupción.

Debido al largo periodo de eliminación del principio activo (ver sección 5.2), se recomienda como medida de precaución la continuación del uso de métodos anticonceptivos durante los 15 meses posteriores a la interrupción del tratamiento en mujeres en edad fértil y durante los 12 meses posteriores a la interrupción del tratamiento en hombres.

#### *Fertilidad en hombres y mujeres*

Se debe aconsejar a los hombres sobre la conservación del esperma antes del tratamiento, ya que el oxaliplatino puede causar infertilidad que puede ser irreversible (ver sección 4.6).

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

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

En pacientes que recibieron una dosis única de 85 mg/m<sup>2</sup> de oxaliplatino, inmediatamente antes de la administración de 5-fluorouracilo, no se observó ninguna modificación en el nivel 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 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 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 rabdomiólisis (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**

Métodos anticonceptivos en hombres y mujeres en edad fértil

Debido a los posibles efectos genotóxicos de oxaliplatino, se deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y después de su interrupción.

Debido al largo periodo de eliminación del principio activo (ver sección 5.2), se recomienda como medida de precaución la continuación del uso de métodos anticonceptivos durante los 15 meses posteriores a la interrupción del tratamiento en mujeres en edad fértil y durante los 12 meses posteriores a la interrupción del tratamiento en hombres.

##### **Embarazo**

Hasta la fecha, no existe información disponible sobre la seguridad del empleo de oxaliplatino en las mujeres embarazadas. En estudios en animales, se observó toxicidad reproductiva. Consecuentemente no se recomienda su empleo durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no usen medidas anticonceptivas.

El uso de oxaliplatino únicamente debe considerarse después de la apropiada información al paciente del riesgo para el feto y con el consentimiento del paciente.

##### **Lactancia**

No se ha estudiado el posible paso a la leche materna. El oxaliplatino está contraindicado en las mujeres en periodo de lactancia.

##### **Fertilidad en hombres y mujeres**

El oxaliplatino puede causar infertilidad. Se debe aconsejar a los hombres sobre la conservación del esperma antes del tratamiento, ya que el oxaliplatino puede provocar infertilidad que puede ser irreversible (ver sección 4.4).

Después del tratamiento con oxaliplatino, se recomienda a las pacientes que estén planeando un embarazo que busquen asesoramiento genético.

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han efectuado estudios en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, el tratamiento con oxaliplatino resulta en un incremento del riesgo de vértigos, náuseas y vómitos, y otros síntomas neurológicos que pueden afectar al modo de andar y al equilibrio pudiendo tener una influencia leve o moderada en la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

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

#### 4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

Tabla de reacciones adversas

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

Las frecuencias de esta tabla se definen mediante la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes, ( $\geq 1/100$ , a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ , a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ , a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), desconocidos (no pueden calcularse con los datos disponibles).

Después de la tabla se ofrecen más datos.

Clasificación de Sistemas MedRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocida
<b>Infecciones e infestaciones*</b>	-Infección	-Rinitis -Infecciones del tracto respiratorio superior - Sepsis neutropénica	Sepsis+		
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático*</b>	-Anemia -Neutropenia - Trombocitopenia - Leucopenia - Linfopenia	- Neutropenia febril		Trombocitopenia inmunoalérgica -Anemia hemolítica***	-Pancitopenia autoinmune
<b>Trastornos del</b>	-				

<b>sistema inmunológico</b>	Alergia/reacción alérgica+				
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición*</b>	-Anorexia - Hipocalemia - Hiperglucemia - Hipernatremia	- Deshidratación - Hipocalcemia	-Acidosis metabólica		
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		- Depresión - Insomnio	- Nerviosismo		
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	- Neuropatía sensorial periférica - Trastornos sensoriales - Disgeusia - Cefaleas	-Vértigos - Neuritis motora - Meningismo		-Disartria - Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR o SEPR)** (ver sección 4.4)	
<b>Trastornos oculares</b>		- Conjuntivitis - Visión anormal		- Reducción de la agudeza visual transitoria - Trastorno del campo visual - Neuritis óptica - Pérdida de la visión transitoria, reversible tras finalizar el tratamiento	
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>			- Ototoxicidad	- Sordera	
<b>Trastornos cardiacos</b>					- 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
<b>Trastornos vasculares</b>		- Hemorragia - Rubor - Trombosis venosa profunda  - Hipertensión			
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	- Disnea - Tos - Epistaxis	- Hipo - Embolismo pulmonar		- Enfermedad pulmonar intersticial, a veces fatal - Fibrosis pulmonar **	
<b>Trastornos gastrointestinales *</b>	- Náuseas - Diarrea - Vómitos - Estomatitis / mucositis - Dolor abdominal - Estreñimiento	- Dispepsia - Reflujo gastroesofágico - Hemorragia Rectal - Hemorragia gastrointestinal	- Íleo - Obstrucción intestinal	- Colitis incluyendo diarrea por Clostridium difficile - Pancreatitis	- Esofagitis
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	- Trastorno de la piel - Alopecia	- Exfoliación de la piel (por ejemplo, síndrome de la Mano y Pie Rojo) - Erupción eritematosa - Erupción - Hiperhidrosis - Alteraciones de las uñas			Vasculitis por hipersensibilidad
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	- Dolor de espalda	- Artralgia - Dolor de huesos			
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		- Disuria - Trastornos de la micción - Hematuria			
<b>Trastornos</b>	- Fatiga				

<b>generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>	- Fiebre +++ - Astenia - Dolor - Reacción en el lugar de la inyección++++				
<b>Exploraciones complementarias</b>	- Aumento de enzimas hepáticas - Incremento de la fosfatasa alcalina sanguínea - Aumento de la bilirrubina sanguínea - Incremento de la lactato deshidrogenasa sanguínea - Aumento de peso (tratamiento en adyuvancia)	- Aumento de creatinina en sangre - Descenso de peso (tratamiento en metástasis)			
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>		- Caída			

\* Ver información detallada en la parte inferior

\*\* Ver sección 4.4

\*\*\* Anemia hemolítica microangiopática asociada con síndrome urémico hemolítico (SUH) o anemia hemolítica Coombs positiva (ver sección 4.4)

+ Incluye desenlace fatal

++ Muy frecuentes alergias/reacciones alérgicas, que se producen principalmente durante la perfusión, algunas veces mortales. Las reacciones alérgicas frecuentes incluyen erupción cutánea, 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 e incluso días después de la infusión.**

+++ Muy frecuentes fiebre, escalofríos (temblores), ya sea de infecciones (con o sin neutropenia febril) o bien posiblemente de origen inmunológico.

++++ Se han notificado reacciones en el lugar de la inyección tales como dolor local, enrojecimiento, inflamación y trombosis. La extravasación puede provocar dolor e inflamación locales que pueden ser graves y dar lugar a complicaciones, incluso necrosis, especialmente cuando el oxaliplatino se perfunde a través de una vena periférica (ver sección 4.4).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

**Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

**Incidencia por paciente (%) y por grado**

Oxaliplatino y 5-FU/AF 85 mg/m <sup>2</sup> Cada 2 semanas	Tratamiento del cáncer metastásico			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

*Raras (>1/10000, <1/1000)*

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

Reacción adversa post-comercialización con frecuencia no conocida

Síndrome urémico hemolítico

Pancitopenia autoinmune

Pancitopenia

Leucemia secundaria

**Infecciones e infestaciones**

**Incidencia por paciente (%)**

Oxaliplatino y 5-FU/AF 85 mg/m <sup>2</sup> Cada 2 semanas	Tratamiento del cáncer metastásico			Tratamiento adyuvante		
	Todos los grados			Todos los grados		
Sepsis (incluyendo sepsis y sepsis neutropénica)	1,5			1,7		

Experiencia post-comercialización con frecuencia no conocida

Shock séptico que incluye desenlace fatal.

**Trastornos del sistema inmunológico**

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

Oxaliplatino y 5-FU/AF 85 mg/m <sup>2</sup> Cada 2 semanas	Tratamiento del cáncer metastásico			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 dosis tóxica limitante de oxaliplatino es neurológica. Esta se manifiesta como una neuropatía periférica sensorial caracterizada por disestesias y/o parestesias de las extremidades con o sin calambres, a menudo

exacerbadas por el frío. Estos síntomas aparecen en el 95% de los pacientes tratados. La duración de los síntomas, los cuales habitualmente disminuyen entre los ciclos de tratamiento, aumenta con el número de ciclos.

La aparición de dolores y/o trastornos funcionales conllevan, según la duración de los síntomas, a un ajuste de dosis, o incluso a la suspensión del tratamiento (ver sección 4.4 ). Dichos trastornos funcionales incluyen la dificultad de ejecución de movimientos delicados y es posiblemente una consecuencia de las alteraciones sensoriales. El riesgo de aparición de síntomas persistentes para una dosis acumulativa de 850 mg/m<sup>2</sup> (10 ciclos), es aproximadamente del 10%, 20% para una dosis acumulativa de 1020 mg/m<sup>2</sup> (12 ciclos).

En la mayoría de los casos, los signos y síntomas neurológicos mejoran o se recuperan totalmente al suspender el 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 comunicado manifestaciones neurosensoriales agudas (ver sección 5.3.). Empiezan tras varias horas de administración y a menudo ocurren tras exposición al frío. Estas normalmente pueden manifestarse como parestesia transitoria, disestesia e hipoestesia. Un síndrome agudo de disestesia faringolaríngea se registró en 1 - 2%, y se caracterizó por sensaciones subjetivas de disfagia y disnea/sensación de sofoco, sin ninguna evidencia objetiva de agotamiento respiratorio (ni cianosis o hipoxia), o de laringoespasma o broncoespasma (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 de la perfusión disminuye la incidencia de dicho síndrome (ver sección 4.4.). Ocasionalmente otros síntomas que se han observado incluyen espasmos mandibulares, espasmos musculares, contracciones musculares- involuntarias/tirones musculares/mioclonos, coordinación anormal, manera de caminar anormal, ataxia, alteraciones del equilibrio, opresión en la garganta o pecho, presión, malestar, dolor. Además, puede estar asociado una disfunción del nervio craneal y pueden ocurrir eventos aislados tales como ptosis, diplopia, afonía/disfonía, ronquera, a veces descrita como parálisis de las cuerdas vocales, sensación anormal en la lengua o disartria, descrita a veces como afasia, neuralgia del trigémino/dolor facial/dolor ocular, descenso de la agudeza visual, trastorno del campo visual.

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

#### Experiencia post-comercialización con frecuencia no conocida

Convulsiones

Trastornos cerebrovasculares hemorrágicos o isquémicos

#### **Trastornos cardíacos**

#### Experiencia post-comercialización con 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 con frecuencia no conocida:

Laringoespamo  
Neumonía y bronconeumonía, incluso mortales

### Trastornos gastrointestinales

#### Incidencia por paciente (%) y por grado

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

Se recomienda profilaxis y/o tratamiento con antieméticos potentes.

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

#### Experiencia post-comercialización con 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

*Muy raros (≤ 1/10.000):*

Síndrome de obstrucción sinusoidal hepático, también conocido como enfermedad hepática veno-oclusiva o manifestaciones patológicas relacionadas con trastornos hepáticos, incluyendo peliosis hepática, hiperplasia regenerativa nodular, fibrosis perisinusoidal. Las manifestaciones clínicas pueden originar hipertensión portal y/o elevación de transaminasas.

*No conocida:*

Hiperplasia nodular focal

### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

#### Experiencia post-comercialización con frecuencia no conocida

Rabdomiólisis 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 con frecuencia no conocida

Vasculitis por hipersensibilidad.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

## **4.9. Sobredosis**

### Síntomas

No existe un antídoto conocido para el oxaliplatino.

En caso de una sobredosis, puede esperarse la exacerbación de las reacciones adversas.

### Manejo

Debe iniciarse una monitorización de los parámetros hematológicos y administrarse un tratamiento sintomático.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Otros antineoplásicos, compuestos de platino.

Código ATC: L01X A 03

### Mecanismo de acción

Oxaliplatino es una sustancia activa antineoplásica perteneciente a una clase nueva de compuestos de platino en los que el átomo de platino está formando un complejo con un 1,2-diaminociclohexano (DACH) y un grupo oxalato.

El oxaliplatino es un enantiómero único, (SP-4-2)-[(1R,2R)-Ciclohexano-1,2-diamino-kN, kN'] [etanodioato(2-)-kO<sup>1</sup>, kO<sup>2</sup>] 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 diversos modelos resistentes al cisplatino.

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

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

### Eficacia clínica y seguridad

En pacientes con cáncer colorrectal metastásico, la eficacia de oxaliplatino (85 mg/m<sup>2</sup> repetido cada dos semanas) combinado con 5-fluorouracilo/ácido folínico (5-FU/AF) se demuestra en tres estudios clínicos:

- En primera línea de tratamiento, los dos grupos del estudio en fase III comparativo EFC2962 aleatorio de 420 pacientes tratados con 5-FU/AF) sólo (LV5FU2, N = 210) o la combinación de oxaliplatino con ( 5-FU/AF) (FOLFOX4, N=210)
- En pacientes pre-tratados, la comparación de los tres grupos del estudio aleatorio EFC4584 de fase III de 821 pacientes refractarios a Irinotecán (CTP-11) en combinación con 5-FU/AF) ya sea con 5-FU/AF sólo (LV5FU2, N = 275), oxaliplatino como agente único (N = 275), o combinación de oxaliplatino con 5-FU/AF (FOLFOX 4, N=271).
- Finalmente, un estudio en fase II EFC2964 no controlado incluyó pacientes refractarios al 5-FU/AF sólo, que fueron tratados con la combinación de oxaliplatino y 5-FU/AF(FOLFOX 4, N=57).

Los dos ensayos clínicos aleatorios, EFC2962 en tratamiento de primera línea y EFC4584 en pacientes pre-tratados, demostraron un porcentaje de respuesta significativamente elevado y una prolongación de la supervivencia libre de progresión (SLP)/tiempo de progresión (THP) comparado con el tratamiento de (5-FU/AF) sólo. En el estudio EFC4584 realizado con pacientes tratados previamente y resistentes al tratamiento, la diferencia manifestada en la mediana de supervivencia total entre la asociación de oxaliplatino y 5 FU/AF no alcanzó significación estadística

#### Tasa de respuesta con FOLFOX 4 frente LV5FU2

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

\*NA: No aplicable

#### Mediana de la supervivencia libre de progresión (SLP)/Mediana del Tiempo hasta la Progresión (THP)

##### FOLFOX versus LV5FU2

Mediana de SLP/THP, meses (IC 95% ) Análisis ITT con revisión radiológica independiente	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatino en monoterapia
<b>Tratamiento de primera línea</b>	6,0	8,2	NA*

EFC2962 (SLP)	(5,5-6,5)	(7,2-8,8)	
	Valor de P log-rank =0,0003		
<b>Pacientes tratados previamente</b> 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		
<b>Pacientes tratados previamente</b> 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
<b>Tratamiento de primera línea</b> EFC2962	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	NA*
	Valor de P log-rank =0,12		
<b>Pacientes tratados previamente</b> 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		
<b>Pacientes tratados previamente</b> 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 tratados con oxaliplatino y (5-FU/AF) experimentaron una significativa mejoría de sus síntomas relacionados con la enfermedad comparados con los tratados con (5-FU/AF) solo (27,7% versus 14,6% p=0,0033).

En pacientes no tratados previamente (EFC2962), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento para ninguna de las dimensiones de la calidad de vida. Sin embargo, los resultados en la calidad de vida fueron mejores en el grupo control para la valoración del estado global de salud y dolor, y peores en el grupo tratado con 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 Duke's y 1.347 en estadio III/C de Duke's) 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	73,3	78,7

<b>(IC 95%)</b>	(70,6-75,9)	(76,2-81,1)
<b>Índice de riesgo (IC 95%)</b>	0,76 (0,64-0,89)	
<b>Prueba log-rank estratificada</b>	p=0,0008	

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

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

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

Estadio del paciente	Estadio II (B2 de Duke´s)		Estadio III (C de Duke´s)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
<b>Grupo de tratamiento</b>	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
<b>Porcentaje de supervivencia libre de enfermedad a los 3 años (IC 95%)</b>	84,3 (80,9-87,7)	87,4 (84,3-90,5)	65,8 (62,2-69,5)	72,8 (69,4-76,2)
<b>Índice de riesgo (IC 95%)</b>	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62-0,90)	
<b>Prueba del log-rank estratificada</b>	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 estaban vivos 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´s) fueron del 92,2% frente al 92,4% (índice de riesgo = 1,01) y del 80,4% frente al 78,1% entre el subgrupo en estadio III (C de la escala Duke´s) (índice de riesgo = 0,87) para FOLFOX4 y LV5FU2, respectivamente.

### Población pediátrica

Se ha evaluado la monoterapia con oxaliplatino en población pediátrica en 2 estudios de Fase I (69 pacientes) y de 2 estudios de Fase II (166 pacientes). Se han tratado un total de 235 pacientes pediátricos (de edades entre 7 meses y 22 años) con tumores sólidos. No se ha establecido la efectividad de la monoterapia con oxaliplatino en la población pediátrica tratada. Se detuvo el reclutamiento en los estudios de Fase II por 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 que representan una mezcla de todos los no

ligados, especies de platino activas y no activas, tras una perfusión de oxaliplatino de 2 horas a 130 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas para 1 a 5 ciclos y oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup> cada dos semanas durante 1 a 3 ciclos son las siguientes:

**Resumen de estimación de los parámetros farmacocinéticos del platino en ultrafiltrado tras dosis múltiples de oxaliplatino a 85 mg/m<sup>2</sup> cada 2 semanas o a 130 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas**

Dosis	C <sub>max</sub> (µg/ml)	AUC <sub>0-48</sub> (µg.h/ml)	AUC (µg.h/ml)	t <sub>1/2α</sub> (h)	t <sub>1/2β</sub> (h)	t <sub>1/2γ</sub> (h)	V <sub>ss</sub> (l)	Cl (l/h)
<b>85 mg/m<sup>2</sup></b>								
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
<b>130 mg/m<sup>2</sup></b>								
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<sub>0-48</sub>, y C<sub>max</sub> se calcularon en el Ciclo 3 (85 mg/m<sup>2</sup>) o ciclo 5 (130 mg/m<sup>2</sup>)

Los valores medios de AUC, V<sub>ss</sub> y CL se calcularon en el Ciclo 1.

Los valores de C<sub>max</sub>, AUC, AUC<sub>0-48</sub>, V<sub>ss</sub> y CL fueron determinados en análisis no compartimentales.

La t<sub>1/2α</sub>, t<sub>1/2β</sub> y t<sub>1/2γ</sub> se calcularon por análisis compartimentales (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. La media de las semividas de eliminación terminal en la sangre y en las células sanguíneas también se evaluaron en estos dos estudios (85 mg/m<sup>2</sup> cada dos semanas o 130 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas) y fueron de 771 horas, respectivamente, desde 589 hasta 1296 horas. No se ha observado ninguna acumulación en el ultrafiltrado plasmático siguiendo la pauta de 85 mg/m<sup>2</sup> cada dos semanas o 130 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas y el estado de equilibrio se alcanzó en el ciclo 1 de esta matriz. La variabilidad inter e intraindividual en la exposición al platino es, en general, baja.

Biotransformación

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

Oxaliplatino experimenta una biotransformación extensa 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 menos del 3% en las heces.

Poblaciones especiales

### *Insuficiencia renal*

El efecto de la insuficiencia renal sobre la eliminación de oxaliplatino se ha estudiado en pacientes con grados variables de función renal. Se administró oxaliplatino en una dosis de 85mg/m<sup>2</sup> en el grupo control con una función renal normal (CLcr > 80 ml/min, n=12), en pacientes con una insuficiencia renal leve (CLcr = 50 to 80 ml/min, n=13) y moderada (CLcr = 30 to 49 ml/min, n=11), y en una dosis de 65mg/m<sup>2</sup> en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min, n=5). La exposición media fue de 9, 4, 6 y 3 ciclos respectivamente, y los datos farmacocinéticos del ciclo 1 se obtuvieron de 11, 13, 10 y 4 pacientes respectivamente.

Hubo un incremento en el ultrafiltrado plasmático (UFP) del AUC de platino, AUC/dosis y un descenso en el CL total y renal y Vss con un incremento de la insuficiencia renal especialmente en el (pequeño) grupo de pacientes con insuficiencia renal grave: estimación puntual (90% IC) de la media de ratios estimada por status renal vs 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 pacientes con insuficiencia renal grave respectivamente.

La eliminación de oxaliplatino está significativamente correlacionada con el aclaramiento de creatinina. El CL de platino del UFP total para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave fue de 0,74 (0,59; 0,92); 0,43 (0,33; 0,55) y 0,21 (0,15; 0,29) respectivamente y el Vss de 0,52 (0,41; 0,65); 0,73 (0,59; 0,91) y 0,27 (0,20; 0,36) respectivamente. El aclaramiento total corporal de UFP de platino se redujo por lo tanto en un 26%, 57% y 79% en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y severa respectivamente respecto a pacientes con la función renal normal.

El aclaramiento renal del UFP de platino se redujo en pacientes con la función renal alterada en un 30% insuficiencia renal leve 65% en insuficiencia renal moderada y 84% en insuficiencia renal grave en comparación con pacientes con la función renal normal.

Hubo un incremento en la semivida beta de UFP de platino con un grado de insuficiencia renal creciente principalmente en el grupo de insuficiencia renal severa. A pesar del número pequeño de pacientes con insuficiencia renal grave, estos datos son relevantes en pacientes con insuficiencia renal grave y debe tenerse en cuenta en el momento de prescribir oxaliplatino en 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 fármacos conteniendo platino y perjudiciales para el ADN, fármacos citotóxicos 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 produciendo cardiotoxicidad letal en perros (150 mg/m<sup>2</sup>) 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 embrionofetal en ratas. Aunque no se han realizado estudios carcinogénicos, el oxaliplatino es probablemente carcinógeno.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Agua para preparaciones inyectables

### 6.2. Incompatibilidades

El medicamento diluido no debe mezclarse con otros medicamentos en la misma bolsa de infusión o línea de infusión. Siguiendo las instrucciones de la sección 6.6 Oxaliplatino puede ser co-administrado con ácido folínico (AF) vía una línea Y.

- NO mezclar con medicamentos o soluciones alcalinas (en particular 5-fluorouracilo, preparaciones de ácido folínico conteniendo trometamol como excipiente y sales de trometamol de otros principios activos. Los medicamentos o soluciones alcalinas pueden afectar adversamente la estabilidad de oxaliplatino (ver sección 6.6).
- NO DILUIR oxaliplatino con soluciones salinas u otras soluciones que contengan iones cloruro (incluyendo cloruro de calcio, cloruro de potasio o cloruro de sodio).
- NO UTILIZAR material de inyección que contenga aluminio.
- NO mezclar con otros medicamentos en la misma bolsa de infusión o línea de infusión ver sección 6.6 para las instrucciones relativas a la administración simultánea de ácido folínico.

### 6.3. Periodo de validez

2 años

Después de la dilución con glucosa al 5 %, la estabilidad en uso química y física se ha demostrado durante 24 horas a temperatura ambiente (15°C-25°C) y en condiciones de refrigeración (2°C – 8°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 deberían ser superiores a 24 horas a una temperatura entre 2°C y 8°C a menos que haya tenido lugar en condiciones de asepsia controlada y validada.

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C. No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

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

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

1 vial con 10 ml de concentrado (vidrio Tipo I transparente) con tapón de goma de clorobutilo o bromobutilo con cierre de aluminio con tapón de plástico tipo “flip-off”. Cada vial puede estar en un envoltorio retractilado y puede estar o no acondicionado en un envase de plástico.

1 vial con 20 ml de concentrado (vidrio Tipo I transparente) con tapón de goma de clorobutilo o bromobutilo con cierre de aluminio con tapón de plástico tipo “flip-off”. Cada vial puede estar en un envoltorio retractilado y puede estar o no acondicionado en un envase de plástico.

1 vial con 40 ml de concentrado (vidrio Tipo I transparente) con tapón de goma de clorobutilo o bromobutilo con cierre de aluminio con tapón de plástico tipo “flip-off”. Cada vial puede estar en un envoltorio retractilado y puede estar o no acondicionado en un envase de plástico.

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 fármacos, en condiciones que garanticen la integridad del medicamento y la protección medioambiental y en particular la protección del personal que manipula estos fármacos, de acuerdo con la política del hospital. Se requiere un área de preparación reservada para este propósito. Está prohibido fumar, comer o beber en esta área.

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

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

Si el oxaliplatino concentrado o la solución para perfusión, entran en contacto con las membranas mucosas, 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 DILUIR para perfusión con soluciones de cloruro sódico 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
- No mezclar con medicamentos alcalinos o soluciones, en particular 5- fluorouracilo, preparaciones de ácido folínico que contengan trometamol como excipiente o sales de trometamol de otros medicamentos. Los medicamentos o las soluciones alcalinas pueden afectar de forma adversa la estabilidad de oxaliplatino.

#### **Instrucciones para el empleo con ácido folínico (AF) (como folinato cálcico o folinato disódico)**

La perfusión intravenosa de 85 mg/m<sup>2</sup> de oxaliplatino en 250 a 500 ml de solución de glucosa al 5% puede administrarse al mismo tiempo que la perfusión intravenosa de ácido folínico en solución de glucosa al 5% , de 2 a 6 horas, empleando una línea Y situada inmediatamente antes del sitio de perfusión.

Estos dos medicamentos no deberían combinarse en la misma bolsa de perfusión. El ácido folínico (AF) no debería contener trometamol como excipiente y sólo debe diluirse empleando solución isotónica de glucosa 5% nunca en soluciones alcalinas o soluciones de cloruro sódico o que contengan cloruros.

#### **Instrucciones para el empleo con 5-fluorouracilo (5 FU)**

**Oxaliplatino debe administrarse siempre antes que las fluoropirimidinas, esto es, antes que 5-fluorouracilo (5-FU). Tras la administración de oxaliplatino, limpiar la línea y administrar entonces 5 fluorouracilo (5 FU).**

Para información adicional acerca de medicamentos que puedan combinarse con oxaliplatino, ver la correspondiente Ficha Técnica del fabricante.

#### **Concentrado para solución para perfusión**

Inspeccionar visualmente antes de su uso. Solamente se deben usar soluciones transparentes sin partículas. Medicamento para un solo uso. Desechar cualquier parte del concentrado no usado.

#### **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 2,0 mg/ml.

Administrar por perfusión intravenosa.

La estabilidad física y química en uso después de la dilución en solución de glucosa al 5 % ha demostrado ser de 24 horas a temperatura ambiente (15°C-25°C) y en condiciones de refrigeración (2°C-8°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 antes de su utilización, son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas a una temperatura entre 2°C y 8°C a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones de asepsia 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 (ver más adelante el capítulo Eliminación).

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

La compatibilidad de Oxaliplatino solución para perfusión ha sido ensayada con equipos de administración representativos usados en PVC.

### **Perfusión**

La administración de oxaliplatino no requiere prehidratación.

Oxaliplatino diluido en 250 ml hasta 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, la perfusión de oxaliplatino debe preceder a la administración de 5-fluorouracilo.

### **Eliminación**

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

Todo medicamento o material de desecho no utilizado debe eliminarse de acuerdo con los requerimientos locales.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Fresenius Kabi España SAU  
Marina 16-18  
08005 Barcelona  
España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

71.346

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

Fecha de la primera autorización: 06/Abril/2011  
Fecha de la última renovación: 24/Febrero 2014

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Junio 2024