



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Oxaliplatino Sandoz 5 mg/ml polvo para solución para perfusión EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Vial de 50 mg: cada vial contiene 50 mg de oxaliplatino para la reconstitución en 10 ml de disolvente.

Vial de 100 mg: cada vial contiene 100 mg de oxaliplatino para la reconstitución en 20 ml de disolvente.

Vial de 150 mg: cada vial contiene 150 mg de oxaliplatino para la reconstitución en 30 ml de disolvente.

1 ml de la solución para perfusión reconstituida contiene 5 mg de oxaliplatino.

Excipiente: lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión.

Polvo o pastilla de color blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

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

4.2 Posología y forma de administración

SÓLO PARA ADULTOS

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

La dosis recomendada de oxaliplatino en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico es de 85 mg/m² por vía intravenosa, repetida cada 2 semanas.

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

Oxaliplatino siempre debe ser administrado antes de las fluoropirimidinas (esto es, 5-FU).

Oxaliplatino se administra en forma de perfusión intravenosa de 2 a 6 horas de duración, en 250-

CORREO ELECTRÓNICO

sugerencias_ft@aemps.es

Se atenderán exclusivamente incidencias informáticas sobre la aplicación CIMA (<https://cima.aemps.es>)

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID

500 ml de una solución de glucosa de 50 mg/ml (al 5%), obteniendo así una concentración entre 0,20 mg/ml y 0,70 mg/ml.

En la práctica clínica, la concentración más elevada para una dosis de oxaliplatino de 85 mg/m² es de 0,70 mg/ml.

Oxaliplatino ha sido utilizado principalmente en combinación con 5-fluorouracilo en régimen de perfusión continua. Para el régimen quincenal de tratamiento, se usa 5-fluorouracilo en bolus y perfusión continua.

Poblaciones de riesgo:

- Insuficiencia renal

Oxaliplatino no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3).

En pacientes con insuficiencia renal moderada, se puede iniciar el tratamiento con la dosis normalmente recomendada (ver sección 4.4). No es necesario ajustar la dosis a los pacientes con disfunción renal leve.

- Insuficiencia hepática

En un estudio en fase I que incluía pacientes con distintos niveles de insuficiencia hepática, la frecuencia y gravedad de los trastornos hepatobiliares parecían estar relacionadas con la progresión de la enfermedad y con las pruebas basales de función hepática alterada. Durante la fase de desarrollo clínico no se efectuó un ajuste de dosis específico en los pacientes con alteraciones en las pruebas de función hepática.

- Ancianos

No se observó un incremento de los efectos tóxicos graves 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 ancianos.

Forma de administración:

Oxaliplatino se administra en perfusión intravenosa.

La administración del oxaliplatino no requiere hiperhidratación.

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

En caso de extravasación, se debe interrumpir inmediatamente la administración.

Instrucciones de uso:

Antes de usarse, oxaliplatino tiene que ser reconstituido y posteriormente diluido. Únicamente deben utilizarse en la reconstitución y posterior dilución del producto liofilizado los diluyentes recomendados (ver sección 6.6).

4.3 Contraindicaciones

Oxaliplatino está contraindicado en pacientes que:

- tienen hipersensibilidad a oxaliplatino o a alguno de los excipientes.

- están en periodo de lactancia.
- tienen mielosupresión antes del empezar el primer ciclo de tratamiento, evidenciada por neutrófilos $< 2 \times 10^9/l$ y/o un recuento plaquetario $< 100 \times 10^9/l$.
- tienen neuropatía periférica sensitiva con deterioro funcional antes de comenzar el primer ciclo del tratamiento.
- tienen insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Debido a la escasa información disponible acerca de la seguridad de su uso en pacientes con insuficiencia renal moderada, la administración debe considerarse solamente después de efectuar una minuciosa evaluación del beneficio/riesgo para el paciente. En esta situación, la función renal debe ser monitorizada estrechamente y la dosis ajustada en función de la toxicidad.

Es necesario vigilar a los pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas a los compuestos de platino con el fin de detectar posibles síntomas de alergia. En caso de aparición de manifestaciones de tipo anafiláctico a oxaliplatino, se interrumpirá inmediatamente la perfusión y se emprenderá un tratamiento sintomático apropiado. La re-administración de oxaliplatino está contraindicada en estos pacientes.

En caso de producirse una extravasación de oxaliplatino, se debe interrumpir inmediatamente la perfusión y aplicar un tratamiento sintomático local.

Es preciso monitorizar cuidadosamente los efectos tóxicos neurológicos de oxaliplatino, especialmente si se administra conjuntamente con otros medicamentos que presenten una toxicidad neurológica propia. Deberá practicarse un examen neurológico antes de cada administración y después, periódicamente.

Los pacientes que desarrollen disestesia laringofaríngea aguda (ver sección 4.8) durante la perfusión o en las 2 horas siguientes a ésta, deberán recibir la siguiente perfusión de oxaliplatino transcurridas 6 horas.

En caso de aparición de síntomas neurológicos (parestesias, disestesias), se recomienda el siguiente ajuste de la dosis de oxaliplatino basado en la duración y la gravedad de dichos síntomas:

- Si los síntomas duran más de siete días y son dolorosos, la dosis siguiente de oxaliplatino se reducirá de 85 a 65 mg/m² (tratamiento del cáncer metastásico) o a 75 mg/m² (tratamiento adyuvante).
- Si la parestesia sin deterioro funcional persiste hasta el siguiente ciclo, la siguiente dosis de oxaliplatino se reducirá de 85 a 65 mg/m² (tratamiento del cáncer metastásico) o a 75 mg/m² (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 ser informados de la posibilidad de sufrir síntomas persistentes de neuropatía sensitiva periférica después de finalizar el tratamiento. Las parestesias moderadas localizadas o las parestesias que pueden interferir con las actividades funcionales del paciente pueden llegar a persistir hasta 3 años después de finalizar el tratamiento adyuvante.



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

La presencia de diarrea/vómitos severos puede provocar ileo paralítico, obstrucción gastrointestinal, deshidratación, hipokalemia, acidosis metabólica e insuficiencia renal, especialmente cuando el oxaliplatino se combina con 5-fluorouracilo.

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. Se debe efectuar un recuento sanguíneo completo con recuento diferencial de leucocitos antes del inicio del tratamiento y antes de cada nuevo ciclo de tratamiento.

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

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

Cuando oxaliplatino se administra con 5-fluorouracilo (con o sin ácido folínico), la toxicidad propia del 5-fluorouracilo dará lugar a los ajustes de dosis habitualmente recomendados para este producto.

Si aparece diarrea de grado 4 (OMS), neutropenia de grado 3-4 (neutrófilos $< 1,0 \times 10^9/l$) o trombocitopenia de grado 3-4 (plaquetas $< 50 \times 10^9/l$), la dosis de oxaliplatino se reducirá de 85 mg/m^2 a 65 mg/m^2 (tratamiento del cáncer metastásico) o a 75 mg/m^2 (tratamiento adyuvante), además de reducir la dosis de 5-fluorouracilo.

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

En caso de que los resultados de las pruebas de función hepática sean anormales o que los resultados de hipertensión portal no sean resultado de un cáncer hepático, debe considerarse que puede deberse a casos muy raros de trastornos hepáticos vasculares inducidos por otros medicamentos.

Para su uso en mujeres embarazadas, ver sección 4.6.

En estudios preclínicos se observaron efectos genotóxicos con oxaliplatino. Por tanto, se aconseja a los hombres que se estén tratando con oxaliplatino que no sean padres hasta 6 meses después del tratamiento y que pidan consejo sobre la conservación del esperma antes del tratamiento debido a la posibilidad de esterilidad por el tratamiento con oxaliplatino, la cual puede ser irreversible.

Las mujeres no deben quedar embarazadas durante el tratamiento con oxaliplatino y deben usar un método anticonceptivo efectivo (ver sección 4.6.).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

4.6 Embarazo y lactancia

Hasta la fecha, no hay información disponible sobre la seguridad del empleo de oxaliplatino en mujeres embarazadas. Se ha observado una toxicidad reproductiva en estudios animales. Consecuentemente, oxaliplatino no está recomendado durante el embarazo, ni en mujeres en edad de procrear que no usen medidas anticonceptivas.

El uso de oxaliplatino sólo se debe considerar, tras informar adecuadamente a la paciente sobre el riesgo que implica para el feto y habiendo obtenido su consentimiento.

Se deben adoptar medidas anticonceptivas adecuadas durante y tras el cese del tratamiento durante 4 meses para mujeres y de 6 meses para los hombres.

No se ha estudiado la excreción de oxaliplatino en la leche materna. La lactancia está contraindicada durante el tratamiento con oxaliplatino.

Oxaliplatino puede tener efecto sobre la fertilidad (ver sección 4.4)

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, el tratamiento con oxaliplatino puede producir un aumento del riesgo padecer mareos, náuseas y vómitos, y otros síntomas neurológicos que pueden afectar a la forma de andar y al equilibrio y tener una ligera o moderada influencia en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes observadas de oxaliplatino en asociación con 5-fluorouracilo/ácido folínico (5-FU/AF) fueron 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 con la asociación de oxaliplatino y 5-FU/AF que en el caso del 5-FU/AF solo.

Las frecuencias descritas en la tabla siguiente han sido extraídas de estudios clínicos realizados en el tratamiento del cáncer metastásico y tratamiento adyuvante (que han incluido a 416 y 1.108 pacientes respectivamente en los grupos de tratamiento de oxaliplatino + 5-FU/AF) y de los datos post-comercialización.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia: Muy frecuentes (> 1/10), Frecuentes (> 1/100, ≤ 1/10), Poco frecuentes (> 1/1.000, ≤ 1/100), Raras (> 1/10.000, ≤ 1/1.000), Muy raras (≤ 1/10.000), desconocidas (no pueden estimarse a partir de los datos de los que se dispone).



Después de la tabla, se ofrecen más datos.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Muy raros
Trastornos infecciosos e Infestaciones*	- Infecciones	- Rinitis - Infecciones del tracto respiratorio superior - Neutropenia febril, sepsis neutropénica			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	- Anemia - Neutropenia - Trombocitopenia - Leucopenia - Linfopenia			- Trombocitopenia - inmunológica, - anemia hemolítica	
Trastornos del sistema inmunológico *	- Alergia/reacciones alérgicas +				
Trastornos metabólicos y nutricionales	- Anorexia - Glucemia alterada - Hipokalemia - Natremia alterada	- Deshidratación	- Acidosis metabólica		
Trastornos psiquiátricos		- Depresión - Insomnio	- Nerviosismo		
Trastornos del sistema nervioso*	- Neuropatía periférica sensorial - Alteraciones sensoriales - Alteraciones del gusto - Dolor de cabeza	- Mareos - Neuritis motora - Meningitis		- Disartria	
Trastornos visuales		- Conjuntivitis - Alteraciones de la visión		- Fallo transitorio de la agudeza visual - Alteraciones del campo visual - Neuritis óptica	



Trastornos del oído y del laberinto			- Ototoxicidad	- Sordera	
Trastornos vasculares	- Epistaxis	- Hemorragia - Rubor - Tromboflebitis profunda - Embolia pulmonar			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	- Disnea - Tos	- Hipo		- Enfermedad intersticial pulmonar - Fibrosis pulmonar **	
Trastornos gastrointestinales*	- Náuseas - Diarrea - Vómitos - Estomatitis/ Mucositis - Dolor abdominal - Estreñimiento	- Dispepsia - Reflujo gastroesofágico o - Hemorragia rectal	- Íleo - Obstrucción intestinal	- Colitis incluyendo diarrea producida por <i>Clostridium difficile</i>	
Trastornos hepato-biliares					-Síndrome de obstrucción hepática sinusoidal, también conocido como enfermedad venoso oclusiva del hígado, o manifestaciones patológicas relacionadas con tal trastorno hepático, incluyendo peliosis hepática, hiperplasia nodular regenerativa, fibrosis perisinusoidal. Las manifestaciones clínicas pueden ser hipertensión portal y/o aumento de las transaminasas.



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<ul style="list-style-type: none">- Alteraciones de la piel- Alopecia	<ul style="list-style-type: none">- Exfoliación de la piel (p.ej. síndrome de manos y pies)- Rash eritematoso- Rash- Aumento de la sudoración- Alteraciones de las uñas			
Trastornos Musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<ul style="list-style-type: none">- Dolor de espalda	<ul style="list-style-type: none">- Artralgia- Dolor de huesos			
Trastornos renales y urinarios		<ul style="list-style-type: none">- Disuria- Frecuencia de micción alterada- Hematuria			<ul style="list-style-type: none">- Nefropatía túbulo intersticial aguda dando lugar a fallo renal agudo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<ul style="list-style-type: none">- Fatiga- Fiebre++- Astenia- Dolor- Reacciones en el lugar de administración+++				
Investigaciones	<ul style="list-style-type: none">- Aumento de las enzimas hepáticas- Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre- Aumento de la bilirrubina en sangre- Aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre- Aumento de peso (tratamiento adyuvante)	<ul style="list-style-type: none">- Aumento de la creatinina en sangre- Disminución de peso (tratamiento metastásico)			

* Ver la sección detallada que figura más adelante.

** Ver sección 4.4.

- + Reacciones alérgicas frecuentes tales como exantema cutáneo (especialmente urticaria), conjuntivitis, rinitis.
Reacciones anafilácticas frecuentes, incluyendo broncoespasmo, sensación de dolor torácico, angioedema, hipotensión y shock anafiláctico.
- ++ Fiebre muy frecuente, escalofríos (temblores), ya sea de origen infeccioso (con o sin neutropenia febril) o fiebre aislada de origen inmunológico.
- +++ Se han observado reacciones secundarias a la inyección que incluyen dolor local, enrojecimiento, hinchazón y trombosis. La extravasación puede dar lugar a dolor e inflamación locales que pueden ser graves y provocar complicaciones incluyendo necrosis, especialmente cuando el oxaliplatino se perfunde a través de una vena periférica (ver sección 4.4).

Toxicidad hematológica:

Incidencia por paciente (%) y por grado

Oxaliplatino y 5-FU/AF 85 mg/m ² cada 2 semanas	Tratamiento del cáncer metastásico			Tratamiento adyuvante		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
Anemia	82,2	3	< 1	75,6	0,7	0,1
Neutropenia	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3
Trombocitopenia	71,6	4	< 1	77,4	1,5	0,2
Neutropenia febril	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0
Sepsis neutropénica	1,1	0,7	0,4	1,1	0,6	0,4

Toxicidad digestiva:

Incidencia por paciente (%) y por grado

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

Se recomienda profilaxis y/o tratamiento con antieméticos potentes.

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

Sistema nervioso:

La dosis tóxica limitante de oxaliplatino es neurológica. Esto conlleva una neuropatía periférica sensitiva caracterizada por disestesias y/o parestesias de las extremidades, con o sin calambres, a menudo exacerbadas por el frío. Estos síntomas aparecen hasta en un 95% de los pacientes tratados. La duración de los síntomas, que suelen disminuir entre los ciclos de tratamiento, aumenta con el número de ciclos.

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

Dicho deterioro funcional, que incluye dificultad de ejecución de movimientos delicados, es posiblemente consecuencia de alteraciones sensitivas. El riesgo de aparición de síntomas persistentes es, en el caso de una dosis acumulada de 850 mg/m² (10 ciclos), de aproximadamente el 10 % y el 20 % para una dosis acumulada de 1.020 mg/m² (12 ciclos).

En la mayoría de los casos, los signos y síntomas neurológicos mejoran o remiten totalmente tras la interrupción del tratamiento. En el tratamiento coadyuvante para cáncer de colon, 6 meses después de la finalización 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 o bien parestesias localizadas persistentes de intensidad moderada (2,3%) o bien parestesias que podían interferir con las actividades funcionales (0,5%).

Se han comunicado manifestaciones agudas neurosensoriales (ver sección 5.3). Dichas manifestaciones comienzan en las horas siguientes a la administración y a menudo se producen como consecuencia de la exposición al frío. Normalmente se presentan como parestesias transitorias, disestesias e hipoestesias. También como síndrome agudo de disestesia faringolaríngea, cuya incidencia estimada es del 1% al 2% de los pacientes, se caracteriza por sensaciones subjetivas de disfagia o de disnea/sensación de sofoco, sin que se observen evidencias objetivos de dificultad respiratoria (ausencia de cianosis o hipoxia) ni de laringoespasma o broncoespasma (ausencia de estridor o sibilancias). Aunque se han administrado antihistamínicos y broncodilatadores en estos casos, los síntomas revierten rápidamente incluso en ausencia de tratamiento. La prolongación del tiempo de perfusión ayuda a reducir la incidencia de este síndrome (ver sección 4.4). Ocasionalmente se han observado otros síntomas que incluyen espasmos en la mandíbula/ espasmos musculares/ contracciones musculares involuntarias/ crispamiento muscular/mioclonos, coordinación anormal/ forma de andar anormal/ataxia/trastornos del equilibrio, opresión en la garganta o en el pecho/presión/malestar/dolor. Además, pueden asociarse disfunciones del nervio craneal, o incluso ocurrir casos aislados como ptosis, diplopía, afonía/disfonía/ronquera, algunas veces descritas como parálisis de las cuerdas vocales, sensación anormal de la lengua o disartria, algunas veces descrita como afasia, neuralgia trigeminal/dolor facial/dolor ocular, disminución de la agudeza visual, alteración del campo visual.

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

Reacciones alérgicas:

Incidencia por paciente (%) y por grado

Oxaliplatino y 5-FU/AF 85 mg/m² cada 2 semanas	Tratamiento del cáncer metastásico			Tratamiento adyuvante		
	Todos los	Grado 3	Grado 4	Todos los	Grado 3	Grado 4



	grados			grados		
Reacciones alérgicas/ Alergia	9,1	1	< 1	10,3	2,3	0,6

4.9 Sobredosis

No existe un antídoto conocido para oxaliplatino. En caso de una sobredosis, puede esperarse la exacerbación de las reacciones adversas. Debe iniciarse la monitorización de los parámetros hematológicos y administrar un tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapéutico: Otros agentes antineoplásicos, compuestos de platino.
Código ATC: L01XA 03.

Oxaliplatino es un fármaco antineoplásico perteneciente a una nueva clase 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, el (SP-4-2)-[(1R,2R)-ciclohexano-1,2-diamina-kN, kN'] [etanodioato(2-)-kO¹, kO²] platino.

Oxaliplatino muestra un amplio espectro de actividad citotóxica *in vitro* y de actividad antitumoral *in vivo* en diversos sistemas tumorales modelo, incluyendo modelos de cáncer colorrectal en humanos. 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 *in vitro* e *in vivo*.

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

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

- Como tratamiento de primera línea: en el estudio comparativo de fase III (EFC 2962) randomizado con dos brazos comparativos, se asignaron de forma aleatoria 420 pacientes para recibir o bien solamente 5-FU/AF (LV5FU2, N=210), o bien una combinación de oxaliplatino más 5-FU/AF (FOLFOX4, N=210).
- En pacientes pretratados: en un estudio comparativo de fase III EFC4584 con tres grupos de tratamiento se asignaron de forma aleatoria 821 pacientes que no respondían a una combinación de irinotecan (CPT-11) + 5-FU/AF para recibir o bien solamente 5-FU/AF (LV5FU2, N=275), o bien oxaliplatino en monoterapia (N=275), o bien una combinación de oxaliplatino más 5-FU/AF (FOLFOX4, N=271).

- Finalmente, el estudio EFC2964 de fase II no controlado, se incluyó a pacientes que no respondían al tratamiento con 5-FU/AF y se les trató con una combinación de oxaliplatino más 5-FU/AF (FOLFOX4, N=57).

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

Tasa de respuesta con FOLFOX4 frente a LV5FU2

Tasa de respuesta, % (IC 95%) Análisis ITT con examen radiológico independiente	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatino en monoterapia
Tratamiento de primera línea EFC2962 Evaluación de la respuesta cada 8 semanas	22 (16 - 27)	49 (42 - 46)	NP*
Valor de P = 0,0001			
Pacientes tratados previamente EFC4584 (resistentes a CPT-11 + 5-FU/AF) Evaluación de la respuesta cada 6 Semanas	0,7 (0,0 - 2,7)	11,1 (7,6 - 15,5)	1,1 (0,2-3,2)
Valor de P < 0,0001			
Pacientes tratados previamente EFC2964 (resistentes a 5-FU/AF)	NP*	23 (13 - 36)	NP*

*NP = No procede

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

FOLFOX4 frente 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)	NP*
Valor de P log-rank = 0,0003			
Pacientes tratados previamente EFC4584 (THP) (resistentes a CPT-11 + 5-FU/AF)	2,6 (1,8 - 2,9)	5,3 (4,7 - 6,1)	2,1 (1,6 - 2,7)
Valor de P log-rank < 0,0001			
Pacientes tratados previamente EFC2964 (resistentes a 5-FU/AF)	NP*	5,1 (3,1 - 5,7)	NP*

*NP = No procede

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

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

*NP = No procede

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

En los pacientes no tratados previamente (EFC2962) no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de tratamiento, en ninguna de las dimensiones de calidad de vida. Sin embargo, los resultados de calidad de vida fueron, en general, mejores en el grupo control para la valoración del estado global de salud y dolor, y peor en el grupo de oxaliplatino en cuanto a 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 Dukes y 1.347 en estadio III/C de Dukes) que habían sido sometidos a una resección completa del tumor primario de cáncer de colon y fueron aleatorizados a recibir o 5-FU/AF solo (LV5FU2, N=1.123; B2/C = 448/675) o la asociación de oxaliplatino y 5-FU/AF (FOLFOX4, N=1.123; B2/C = 451/672).

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

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

* Mediana del 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 de los pacientes	Estadio II (B2 de Dukes)		Estadio III (C de Dukes)	
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)
Razón de riesgos (IC 95%)	0,79 (0,57 – 1,09)		0,75 (0,62 – 0,90)	
Prueba de log-rank estratificada	p = 0,151		p = 0,002	

* Mediana del 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 tratado con FOLFOX4 estaba vivos frente al 83,8 % del grupo tratado con LV5FU2. Estos porcentajes se tradujeron en una reducción global del riesgo de mortalidad del 10% a favor del tratamiento con FOLFOX4, aunque es un valor carente de significación estadística (razón de riesgos = 0,90).

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos de los compuestos individuales activos no se han determinado. Los parámetros farmacocinéticos del ultrafiltrado de platino, que representa una mezcla de todos los no ligados, especies de platino activas y no activas, siguiendo a una perfusión de oxaliplatino de 2 horas a 130 mg/m² cada tres semanas durante 1 a 5 ciclos, y de oxaliplatino en dosis de 85 mg/m² cada dos semanas durante 1 a 3 ciclos, son como sigue:

Resumen de las estimaciones de los Parámetros Farmacocinéticos del Platino en un ultrafiltrado tras dosis múltiples de oxaliplatino en dosis de 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 AUC₀₋₄₈ y de la 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}, Cl y el Cl_{R0-48} se calcularon en el Ciclo 1.

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

Los valores de t_{1/2α}, t_{1/2β} y t_{1/2γ} se determinaron mediante análisis compartimentales (Ciclos 1-3 combinados).

Al final de una perfusión de 2 horas, el 15% del platino administrado se encuentra en la circulación sistémica y el 85% restante se está distribuyendo rápidamente por los tejidos o eliminando por la orina. La unión irreversible a los hematíes y al plasma da lugar a semividas que están próximas al proceso de renovación natural de los hematíes y la seroalbúmina. No se observó una acumulación en el ultrafiltrado plasmático tras la administración de dosis de 85 mg/m² cada dos semanas o de 130 mg/m² cada tres semanas y en esta matriz el estado estable se alcanzó en el ciclo 1. La variabilidad inter e intraindividual es generalmente baja.

Se considera que la biotransformación in vitro se debe a un proceso de degradación no enzimática y no hay datos que indiquen que el anillo diaminociclohexano (DACH) sufra un metabolismo mediado por el citocromo P450.

Oxaliplatino sufre una extensa biotransformación en los pacientes y al finalizar una perfusión de 2 horas de duración no se detectó fármaco inalterado en el ultrafiltrado plasmático. Se han identificado en la circulación sistémica varios productos citotóxicos resultado de la biotransformación, incluidas las formas de platino monocloro-, dicloro- y diacuo-DACH, junto con varios conjugados inactivos en momentos de evaluación posteriores.

El platino se excreta predominantemente por la orina y se elimina fundamentalmente en las 48 horas siguientes a la administración.

Al quinto día, se recuperó aproximadamente el 54% de la dosis total en la orina y <3% en las heces.

En la insuficiencia renal, se observó una disminución significativa del aclaramiento, de 17,6 ± 2,18 l/h a 9,95 ± 1,91 l/h, junto con un descenso estadísticamente significativo del volumen de distribución, de 330 ± 40,9 a 241 ± 36,1 l. No se ha evaluado el efecto de la insuficiencia renal grave sobre el aclaramiento del plasma.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los órganos diana identificados en las especies estudiadas en los ensayos no clínicos (ratones, ratas, perros y/o monos) con dosis única y dosis múltiples fueron la médula ósea, el sistema gastrointestinal, el riñón, los testículos, el sistema nervioso y el corazón. Los efectos tóxicos sobre los órganos diana observados en los animales concuerdan con los producidos por otros fármacos que contienen platino en su composición y por los fármacos citotóxicos inductores de daños en el ADN utilizados para el tratamiento de cánceres en seres humanos, con la excepción de los efectos cardíacos. Sólo se observaron efectos cardíacos en el perro y consistieron en alteraciones electrofisiológicas con fibrilación ventricular mortal. La cardiotoxicidad se considera específica del perro no sólo por ser la única especie en la que se observó, sino también porque dosis similares a las que produjeron efectos cardiotóxicos mortales en los perros (150 mg/m²) fueron bien toleradas por los seres humanos. Estudios no clínicos con neuronas sensitivas de rata sugieren que los síntomas neurosensitivos agudos relacionados a oxaliplatino pueden implicar una interacción con los canales de Na⁺ voltaje-dependientes.

Oxaliplatino fue mutágeno y clastogénico en los sistemas experimentales en mamíferos y produjo toxicidad fetoembrionaria en las ratas. El oxaliplatino se considera un probable carcinógeno, aunque no se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrato

6.2 Incompatibilidades

A falta de estudios de compatibilidad, el medicamento reconstituido y diluido no debe mezclarse con otros medicamentos en la misma bolsa de perfusión o línea de perfusión. Oxaliplatino puede ser coadministrado con ácido fólico vía una línea en Y bajo las instrucciones de uso descritas en la sección 6.6.

- NO mezclar con soluciones o medicamentos alcalinos, en particular 5-fluorouracilo, preparaciones de ácido fólico que contengan trometamol como excipiente y sales de trometamol de otros medicamentos. Los medicamentos alcalinos o sus soluciones pueden afectar adversamente la estabilidad de oxaliplatino (ver sección 6.6)
- NO diluir oxaliplatino con solución salina u otras soluciones que contengan iones cloruro (incluido cloruro de calcio, de potasio o de sodio)
- NO mezclar con otros medicamentos en la misma bolsa de perfusión o línea de perfusión (ver sección 6.6 las instrucciones para la administración simultánea con ácido fólico)
- NO usar equipos de inyección que contengan aluminio.

6.3 Periodo de validez

2 años

Solución reconstituida en el vial original:

Desde el punto de vista microbiológico y químico, la solución reconstituida debe diluirse inmediatamente con solución de glucosa al 5 %.

Solución para perfusión:

Tras la dilución con glucosa al 5% a concentraciones de 0,20 a 0,75 mg/ml, se ha demostrado la estabilidad química y física durante 24 h a 2-8°C protegida de la luz en viales de vidrio transparente o bolsas de polietileno.

Desde el punto de vista microbiológico, la solución para perfusión debe ser utilizada de forma inmediata.

De no ser así, los tiempos de conservación y las condiciones previas a su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deben exceder las 24 h a 2-8°C a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido y diluido, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Viales de vidrio transparente de tipo I con tapones de bromobutilo.

1 vial con 50 mg, 100 mg ó 150 mg de oxaliplatino.

Formatos de envases: 1, 4, 5 y 10 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Al igual que con otros compuestos potencialmente tóxicos, deben tomarse precauciones cuando se manipulan y se preparan soluciones de oxaliplatino.

Instrucciones de manipulación

La manipulación de este agente citotóxico por parte del personal sanitario o médico requiere el uso de todas las precauciones necesarias para garantizar la protección del manipulador y de su área de trabajo.

La preparación de soluciones inyectables de agentes citotóxicos debe realizarse por personal especializado en esta clase de medicamentos, en condiciones que garanticen la protección del medio ambiente y, sobre todo, la protección del personal que maneja estos fármacos de acuerdo con la política del hospital. Su preparación debe llevarse a cabo en una zona reservada para tal fin. En esta zona estará prohibido fumar, comer y beber.

El personal debe proveerse con materiales adecuados para la manipulación, especialmente con batas de manga larga, mascarillas, gorros, gafas protectoras, guantes estériles de un solo uso, traje protector para el área de trabajo, contenedores y bolsas de recogida para los materiales de desecho.

Las heces y los vómitos se deben manipular con cuidado.

Se debe advertir a las mujeres embarazadas que eviten la manipulación de agentes citotóxicos.

Todo recipiente roto debe tratarse con las mismas precauciones y considerarse material de desecho contaminado. Los desechos contaminados deben incinerarse en recipientes rígidos adecuadamente etiquetados. Ver la sección “Eliminación” incluida más adelante en este documento.

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

Si el polvo de oxaliplatino, la solución reconstituida o la solución para perfusión entran en contacto con las mucosas, lavar inmediata y minuciosamente con agua la zona afectada.

Precauciones especiales de administración

- NO use material para inyecciones que contenga aluminio
- Para la reconstitución solamente se pueden utilizar como diluyentes agua o una solución de glucosa al 5 %.
- NO administre la solución reconstituida sin diluir
- Como diluyente solamente debe usarse solución para perfusión de glucosa al 5%. Para la perfusión, NO diluir con soluciones que contengan cloruro de sodio o cloruros
- Ante la ausencia de estudios de compatibilidad, NO mezclar con ningún otro medicamento en la misma bolsa de perfusión ni lo administre simultáneamente con otros medicamentos a través de la misma línea de perfusión
- NO mezclar con soluciones o fármacos alcalinos, en particular 5-fluorouracilo, preparaciones de ácido folínico que contengan trometamol como excipiente y sales de trometamol de otros



medicamentos. Los medicamentos alcalinos o sus soluciones pueden afectar adversamente a la estabilidad de oxaliplatino

Instrucciones de uso en combinación con ácido fólico (al igual que folinato cálcico o folinato disodio)

Administrar una perfusión IV de 85 mg/m² de oxaliplatino en 250 hasta 500 ml de solución de glucosa al 5% con una perfusión IV de ácido fólico en solución de glucosa al 5%, durante 2 a 6 horas, en una vía en Y colocada inmediatamente antes del punto de inyección.

Estos dos fármacos no se deben combinar en la misma bolsa de perfusión. El ácido fólico no debe contener trometamol como excipiente y solo se debe diluir con soluciones de glucosa al 5% isotónicas, nunca en soluciones alcalinas o de cloruro sódico ni en soluciones que contengan cloruros.

Instrucciones de uso en combinación con 5-Fluorouracilo

Oxaliplatino se debe administrar siempre antes que las fluoropirimidinas, es decir 5-fluorouracilo.

Después de la administración de oxaliplatino, limpie la vía y administre 5-fluorouracilo.

Para mayor información sobre administración concomitante de medicamentos a oxaliplatino, ver la ficha técnica correspondiente de los fabricantes de estos.

Reconstitución de la solución

- Para reconstituir la solución se debe emplear agua para inyectables o solución de glucosa al 5%.
- Para un vial de 50 mg: añada 10 ml de disolvente para obtener una concentración de 5 mg de oxaliplatino/ml.
- Para un vial de 100 mg: añada 20 ml de disolvente para obtener una concentración de 5 mg de oxaliplatino/ml.
- Para un vial de 150 mg: añada 30 ml de disolvente para obtener una concentración de 5 mg de oxaliplatino/ml.

Desde el punto de vista microbiológico y químico, la solución reconstituida debe diluirse inmediatamente con solución de glucosa al 5 %.

Antes de usar, inspeccionar visualmente. Sólo se deben usar las soluciones de aspecto claro que no contengan partículas.

Este medicamento es para un solo uso. Se debe desechar todo resto de solución no utilizada.

Dilución antes de la perfusión

Extraiga la cantidad necesaria de solución concentrada reconstituida del vial o viales y dilúyala con 250 a 500 ml de solución de glucosa al 5% a fin de obtener una concentración de oxaliplatino entre no menos de 0,20 mg/ml. Administre la solución mediante perfusión IV.

Se ha demostrado que la solución es química y físicamente estable durante 24 h a 2-8°C.

Desde el punto de vista microbiológico, esta preparación para perfusión se debería utilizar de forma inmediata. De no ser así, los tiempos de conservación durante el uso y las condiciones previas al mismo son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían exceder las 24 h a 2-8°C a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

Este medicamento es para un solo uso. Se debe desechar todo resto de solución no utilizada.

Para la dilución **NUNCA** use soluciones de cloruro sódico o soluciones conteniendo cloruros.

Perfusión

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 perfundirse por vía venosa periférica o venosa central, durante 2 a 6 horas. Cuando se administre el oxaliplatino con 5-fluorouracilo, la perfusión de oxaliplatino debe preceder a la de 5-fluorouracilo.

Eliminación

Todo producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con las disposiciones locales para los agentes citotóxicos.

Restos del medicamento así como de materiales que se han utilizado para la reconstitución, 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

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Osa Mayor
Avda. Osa Mayor, nº 4
28023 (Aravaca) Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Julio 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO