

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

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

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

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentración para solución para perfusión

Solución transparente e incolora, sin partículas visibles, pH de 3,5 a 6,5 y osmolalidad de 125 m Osm/l a 175 m Osm/l.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

- El tratamiento adyuvante del cáncer de colon de estadio III (C de Duke) tras la resección total del tumor principal
- Tratamiento del cáncer colorrectal metastásico.

#### 4.2. Posología y forma de administración

La preparación de soluciones inyectables de agentes citotóxicos debe ser llevada a cabo por personal especializado con formación y conocimiento de los medicamentos utilizados, en condiciones que garanticen la integridad del medicamento, la protección del medio ambiente y, en particular, la protección del personal que manipula los medicamentos, de acuerdo con la política del hospital. Se requiere una zona de preparación reservada a tal efecto. Está prohibido fumar, comer o beber en esta zona (ver sección 6.6).

#### Posología

##### PARA ADULTOS SÓLO

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

La dosis recomendada de oxaliplatino para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico es de 85 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa repetida cada 2 semanas hasta progresión de la enfermedad o aparición de toxicidad inaceptable.

La dosis administrada se debe ajustar según la tolerabilidad (ver sección 4.4).

**Oxaliplatino siempre se debe administrar antes de las fluoropirimidinas, es decir, 5 fluorouracilo (5FU).**

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

Oxaliplatino concentrado para solución para perfusión ha sido usado principalmente en combinación con regímenes de infusión continua de 5-fluorouracilo. Para la pauta de tratamiento dos veces a la semana, se utilizaron regímenes de 5-fluorouracilo que combinaban la infusión en bolo y continua.

### **Poblaciones especiales**

#### - Insuficiencia renal:

No se ha de administrar oxaliplatino en pacientes con insuficiencia renal grave (ver las secciones 4.3 y 5.2).

En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, la dosis recomendada normalmente para oxaliplatino es de 85 mg/m<sup>2</sup> (ver las secciones 4.4 y 5.2).

#### - Insuficiencia hepática

En un estudio de fase I en pacientes con varios grados de insuficiencia hepática, la frecuencia y la gravedad de los trastornos hepatobiliares parecía estar relacionada con la enfermedad progresiva y las alteraciones en las pruebas de función hepática iniciales. No se realizó ningún ajuste específico de la dosis en caso de alteraciones de las pruebas de función hepática durante el desarrollo clínico.

#### - Pacientes de edad avanzada:

No se observó ningún aumento de toxicidad grave cuando se utilizó oxaliplatino como fármaco único o en combinación con 5-fluorouracilo en pacientes mayores de 65 años. En consecuencia, no es necesaria una adaptación específica de la dosis en pacientes de edad avanzada.

#### - Pacientes pediátricos:

Oxaliplatino no tiene indicación para su uso en niños. No se ha determinado la eficacia de oxaliplatino como fármaco único en poblaciones pediátricas con tumores sólidos (ver sección 5.1).

### **Forma de administración**

Oxaliplatino concentrado para solución para perfusión se administra mediante infusión intravenosa.

La administración de oxaliplatino concentrado para solución para perfusión no requiere hiperhidratación.

Oxaliplatino concentrado para solución para perfusión diluido en 250-500 ml de solución de glucosa al 5% para obtener una concentración no inferior a 0,2 mg/ml debe administrarse por infusión mediante un acceso venoso central o en una vena periférica durante 2 a 6 horas. La infusión de oxaliplatino siempre debe preceder a la administración de 5-fluorouracilo.

En caso de extravasación, la administración debe interrumpirse inmediatamente.

### **Instrucciones de uso:**

Oxaliplatino concentrado para solución para perfusión debe diluirse antes de su uso. Sólo se usará el diluyente de glucosa al 5% para diluir el concentrado para solución para perfusión (ver sección 6.6).

### **4.3. Contraindicaciones**

Oxaliplatino está contraindicado en pacientes:

- con antecedentes conocidos de hipersensibilidad al oxaliplatino o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- que están en período de lactancia.
- que presentan mielosupresión antes del comienzo del primer ciclo, según un recuento de neutrófilos  $< 2 \times 10^9/l$  y/o un recuento de plaquetas  $< 100 \times 10^9/l$  inicialmente.
- que padecen neuropatía sensorial periférica con deterioro funcional antes del primer ciclo.

con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min) (ver sección 5.2).

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Oxaliplatino concentrado para solución para perfusión sólo se usará en departamentos especializados de oncología y deberá administrarse bajo la supervisión de un oncólogo experimentado.

#### **Insuficiencia renal**

Los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada se deben vigilar estrechamente por posibles reacciones adversas y se debe ajustar la dosis según la toxicidad (ver sección 5.2).

#### **Reacciones de hipersensibilidad**

Se debe asegurar una vigilancia especial a aquellos pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas a otros productos que contienen platino. En caso de reacciones anafilácticas se interrumpirá inmediatamente la infusión y se iniciará un tratamiento sintomático adecuado. Está contraindicada la re-administración de oxaliplatino a estos pacientes. Se han reportado reacciones cruzadas, a veces fatales, con compuestos de platino.

En caso de extravasación de oxaliplatino, debe suspenderse inmediatamente la infusión e iniciar el tratamiento sintomático local habitual.

#### **Síntomas neurológicos**

Se vigilará atentamente la toxicidad neurológica de oxaliplatino, especialmente si se administra conjuntamente con otros medicamentos con toxicidad neurológica específica. Se realizará una exploración neurológica antes de cada administración y periódicamente después.

En los pacientes que sufran disestesia laringofaríngea aguda (ver sección 4.8) durante o en las horas siguientes a la infusión de 2 horas, la siguiente infusión de oxaliplatino se administrará en 6 horas.

#### **Neuropatía periférica**

Si se producen síntomas neurológicos (parestias, disestesias), la dosis siguiente de oxaliplatino recomendada se basará en la duración y gravedad de estos síntomas:

- Si los síntomas duran más de siete días y son molestos, la dosis posterior de oxaliplatino se reducirá de 85 a 65 mg/m<sup>2</sup> (en un contexto metastásico) o 75 mg/m<sup>2</sup> (contexto adyuvante).
- Si las parestesias sin alteración funcional se mantienen hasta el ciclo siguiente, la dosis posterior de oxaliplatino se reducirá de 85 a 65 mg/m<sup>2</sup> (en un contexto metastásico) o 75 mg/m<sup>2</sup> (contexto adyuvante).
- Si las parestesias con alteración funcional se mantienen hasta el ciclo siguiente, se interrumpirá oxaliplatino.
- Si estos síntomas mejoran tras la interrupción del tratamiento con oxaliplatino, podrá considerarse reanudar el tratamiento.

Se informará a los pacientes de la posibilidad de persistencia de los síntomas de neuropatía periférica sensorial después de finalizar el tratamiento. Las parestesias moderadas localizadas o las parestesias que puedan interferir en las actividades funcionales pueden persistir hasta 3 años después de cesar el tratamiento en el contexto adyuvante.

#### Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)

Se han notificado casos de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR también conocida como SEPR, síndrome de encefalopatía posterior reversible) en pacientes tratados con oxaliplatino en combinación con quimioterapia. El SLPR es una afección neurológica rara, reversible, que progresa rápidamente y que puede presentar crisis epilépticas, hipertensión, cefalea, confusión, ceguera y otros trastornos neurológicos y visuales (ver sección 4.8). El diagnóstico del SLPR se basa en la confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferentemente RM (resonancia magnética).

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

La toxicidad gastrointestinal inducida por oxaliplatino, que se manifiesta como náuseas y vómitos, justifica el uso de terapia anti-emética profiláctica o terapéutica (ver sección 4.8.).

Puede aparecer deshidratación, íleo paralítico, obstrucción intestinal, hipopotasemia, acidosis metabólica e deterioro de la función renal a causa de la diarrea/vómitos intensos, especialmente al combinar oxaliplatino con 5-fluorouracilo.

En tratamientos con oxaliplatino se han reportado casos de isquemia intestinal, incluyendo desenlaces fatales. En caso de isquemia intestinal se debe interrumpir el tratamiento con oxaliplatino y deben iniciarse las medidas adecuadas (ver sección 4.8).

Si se produce toxicidad hematológica (neutrófilos < 1,5x10<sup>9</sup>/l o plaquetas < 50x10<sup>9</sup>/l), la administración del siguiente ciclo de tratamiento se retrasará hasta que los valores hematológicos vuelvan a niveles aceptables. Se realizará un hemograma completo, antes del comienzo del tratamiento y antes de cada ciclo posterior. Los efectos mielosupresores pueden ser aditivos a aquellos de la quimioterapia concomitante. Los pacientes con mielosupresión severa o persistente tienen alto riesgo de complicaciones infecciosas. En pacientes tratados con oxaliplatino se han reportado sepsis, sepsis neutropénicas y shock séptico incluyendo desenlaces fatales (ver sección 4.8). Si alguno de estos eventos ocurre, se debe interrumpir el tratamiento con oxaliplatino.

Debe informarse adecuadamente a los pacientes del riesgo de diarrea/vómitos, mucositis/estomatitis y neutropenia después de la administración de oxaliplatino y 5-fluorouracilo para que se pongan en contacto urgentemente con el médico que les trata para su tratamiento apropiado.

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

Para oxaliplatino combinado con 5-fluorouracilo (con o sin ácido fólico), se aplicarán los ajustes habituales de la dosis para las toxicidades asociadas al 5-fluorouracilo.

Si se produce diarrea de grado 4, neutropenia de grado 3-4 (neutrófilos  $< 1,0 \times 10^9/l$ ), neutropenia febril (fiebre de origen desconocido sin infección documentada clínicamente o microbiológicamente con un recuento absoluto de neutrófilos  $< 1,0 \times 10^9/L$ , temperatura  $> 38,3^\circ C$  o temperatura sostenida por encima de  $38^\circ C$  durante más de una hora), o trombocitopenia de grado 3-4 (plaquetas  $< 50 \times 10^9/l$ ), se reducirá la dosis de oxaliplatino de 85 a 65  $mg/m^2$  (contexto metastásico) o 75  $mg/m^2$  (contexto adyuvante), además de cualquier reducción de la dosis de 5-fluorouracilo que sea necesaria.

#### Pulmonar

En caso de síntomas respiratorios no explicados como tos no productiva, disnea, estertores o infiltrados pulmonares radiológicos, se interrumpirá la administración de oxaliplatino hasta que otras pruebas pulmonares descarten una enfermedad pulmonar intersticial (ver sección 4.8).

#### Trastornos sanguíneos

El síndrome urémico hemolítico (SUH) es un efecto secundario peligroso para la vida (frecuencia no conocida). Se debe interrumpir oxaliplatino a los primeros signos o cualquier evidencia de anemia hemolítica angiopática, como caída rápida de los niveles de hemoglobina con trombocitopenia concomitante, aumento de la bilirubina sérica, de la creatinina sérica, de la urea en sangre o LDH. La insuficiencia renal puede no ser reversible con la retirada del tratamiento y se puede requerir diálisis. Se ha reportado coagulación intravascular diseminada (CID), incluyendo desenlaces fatales, asociada al tratamiento con oxaliplatino. Si se presenta CID se debe interrumpir el tratamiento con oxaliplatino y administrar el tratamiento adecuado (ver sección 4.8). Los pacientes con afecciones que predispongan a la CID, como una infección, sepsis, etc., deben someterse a una vigilancia especial.

#### Prolongación QT

La prolongación del QT puede llevar a un aumento del riesgo de arritmias ventriculares incluyendo la Torsade de Pointes, que puede ser fatal (ver sección 4.8). El intervalo QT debe monitorizarse estrechamente y regularmente antes y después de la administración de oxaliplatino. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes o predisposición a la prolongación del QT, aquellos que tomen medicamentos conocidos por alargar el intervalo QT, y aquellos con desequilibrios electrolíticos como la hipokalemia, hipocalcemia o hipomagnesemia. En caso de prolongación del QT el tratamiento con oxaliplatino debe interrumpirse.

#### Rabdomiolisis

Se ha reportado rabdomiolisis en pacientes tratados con oxaliplatino, incluyendo desenlaces fatales. Se debe interrumpir el tratamiento con oxaliplatino en caso de dolor muscular o inflamación, en combinación con debilidad, fiebre o orina oscurecida. Si se confirma el diagnóstico de rabdomiolisis, se deben tomar las medidas oportunas. Se recomienda especial precaución si se administran medicamentos asociados con la rabdomiolisis de forma concomitante al oxaliplatino (ver secciones 4.5 y 4.8).

#### Úlcera gastrointestinal / hemorragia por úlcera gastrointestinal y perforación

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

#### Trastorno hepático

En caso de alteraciones en los resultados de las pruebas de función hepática o hipertensión portal, que no sean consecuencia clara de metástasis hepáticas, se considerarán casos muy raros de trastornos vasculares hepáticos inducidos por el fármaco.

#### Efectos inmunosupresores / aumento de la susceptibilidad a las infecciones

La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas a pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterápicos, puede dar lugar a infecciones graves o mortales. Se debe evitar la vacunación con vacunas

vivas en pacientes en tratamiento con oxaliplatino. Las vacunas muertas o inactivadas se pueden administrar, pero la respuesta a tales vacunas puede verse reducida.

#### Embarazo

Para uso en mujeres embarazadas (ver sección 4.6).

#### Fertilidad

Se observaron efectos genotóxicos con oxaliplatino en los estudios preclínicos. Por tanto, se aconseja a los pacientes varones tratados con oxaliplatino que no engendren un hijo hasta después de 6 meses de haber finalizado el tratamiento y que busquen asesoramiento para la conservación de sus espermatozoides antes del tratamiento, puesto que oxaliplatino puede tener un efecto antifertilidad que podría ser irreversible.

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

#### Otras advertencias:

Puede producirse hemorragia peritoneal cuando se administra oxaliplatino por vía intraperitoneal (vía de administración fuera de indicación).

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

En pacientes que hayan recibido una dosis única de 85 mg/m<sup>2</sup> de oxaliplatino, inmediatamente antes de la administración de 5-fluorouracilo, no se ha observado ningún cambio en el nivel de exposición al 5-fluorouracilo.

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

Se recomienda precaución cuando el tratamiento de oxaliplatino se administra junto con otros medicamentos conocidos por causar prolongación del intervalo QT. En caso de combinación de dichos medicamentos el intervalo QT se debe monitorizar estrechamente (ver sección 4.4). Se recomienda precaución cuando el tratamiento de oxaliplatino se administra junto con otros medicamentos conocidos por asociarse a rabdomiólisis (ver sección 4.4).

Se debe evitar la vacunación con vacunas vivas o vivas atenuadas en pacientes en tratamiento con oxaliplatino (ver sección 4.4).

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

Hasta la fecha, no existe información disponible sobre seguridad en la utilización de oxaliplatino en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). No se recomienda oxaliplatino durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas.

Se deben tomar medidas anticonceptivas apropiadas durante el tratamiento y después de terminar el tratamiento, durante los 4 meses siguientes a su finalización.

## Lactancia

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

## Fertilidad

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

Debido al potencial de efectos genotóxicos de oxaliplatino se deben tomar medidas anticonceptivas durante el tratamiento y después de terminar el tratamiento durante 4 meses en mujeres y 6 meses en hombres.

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

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, el tratamiento con oxaliplatino que provoque un aumento del riesgo de mareos, náuseas y vómitos y otros síntomas neurológicos que afecten a la marcha y el equilibrio, puede tener una influencia leve o moderada en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Las alteraciones de la visión, especialmente la pérdida pasajera de la vista (reversible tras la interrupción del tratamiento), pueden afectar a la capacidad del paciente para conducir y utilizar máquinas. Por tanto, se advertirá a los pacientes del posible efecto de estos episodios en la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

### **4.8. Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

Los acontecimientos adversos más frecuentes de oxaliplatino en combinación con 5-fluorouracilo/ácido folínico (5-FU/FA) fueron gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos y mucositis), hematológicos (neutropenia, trombocitopenia) y neurológicos (neuropatía sensorial periférica aguda y de acumulación de dosis). Globalmente, estos acontecimientos adversos fueron más frecuentes y graves con la combinación de oxaliplatino y 5-FU/FA que con 5-FU/FA solo.

#### Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias comunicadas en la tabla siguiente se derivan de los ensayos clínicos en indicación de tratamiento para enfermedad metastásica y tratamiento adyuvante (con 416 y 1108 pacientes, respectivamente, en los grupos de tratamiento de oxaliplatino + 5-FU/FA) y de la experiencia post-comercialización.

Las frecuencias de esta tabla se definen utilizando las siguientes convenciones: muy frecuentes ( $>1/10$ ), frecuentes ( $>1/100$ ,  $<1/10$ ), poco frecuentes ( $>1/1.000$ ,  $<1/100$ ), raras ( $>1/10.000$ ,  $<1/1000$ ), muy raras ( $<1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Después de la tabla se ofrecen más detalles.

<b>Clasificación de sistemas y órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Muy raras</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
<b>Exploraciones complementarias</b>	- Elevación de las enzimas hepáticas	- Aumento de la creatinina en sangre				

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre</li> <li>- Aumento de la bilirrubina en sangre</li> <li>- Aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre</li> <li>- Aumento de peso (contexto adyuvante)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pérdida de peso (contexto metastásico)</li> </ul>				
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anemia</li> <li>- Neutropenia</li> <li>- Trombocitopenia</li> <li>- Leucopenia</li> <li>- Linfocitopenia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Neutropenia febril+</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trombocitopenia inmunológica</li> <li>- Anemia Hemolítica</li> <li>- Coagulación diseminada intravascular (CDI), incluyendo desenlaces fatales (ver sección 4.4)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Síndrome urémico hemolítico</li> <li>- Pancitopenia autoinmune</li> <li>- Pancitopenia</li> <li>- Leucemia secundaria</li> </ul>
<b>Trastornos del sistema nervioso*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Neuropatía sensorial periférica</li> <li>- Trastorno sensorial</li> <li>- Disgeusia</li> <li>- Cefalea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vértigo</li> <li>- Neuritis motora</li> <li>- Meningismo</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disartria</li> <li>- Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR o SEPR)** (ver sección 4.4)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Convulsiones</li> <li>- Trastorno cerebrovascular isquémico o hemorrágico</li> </ul>
<b>Trastornos oculares</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Conjuntivitis</li> <li>- Trastorno visual</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reducción pasajera de la agudeza visual</li> </ul>		

				Trastornos del campo visual - Neuritis óptica - Pérdida pasajera de la visión, - reversible tras la interrupción del tratamiento		
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>			- Ototoxicidad	- Sordera		
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	- Disnea - Tos - Epistaxis	- Hipo - Embolia pulmonar		- Enfermedad pulmonar intersticial, en ocasiones mortal - Fibrosis pulmonar*		- Laringoespasma - Neumonía, bronconeumonía, incluyendo desenlaces fatales
<b>Trastornos gastrointestinales*</b>	- Náuseas - Diarrea - Vómitos - Estomatitis /Mucositis - Dolor abdominal - Estreñimiento	- Dispepsia - Reflujo gastroesofágico - Hemorragia gastrointestinal - Hemorragia rectal	- Íleo - Obstrucción intestinal	- Colitis, incluida diarrea por <i>Clostridium difficile</i> - Pancreatitis		- Isquemia intestinal, incluyendo desenlaces fatales (ver sección 4.4) - Úlcera y perforación gastrointestinal que pueden ser fatales (ver sección 4.4). - Esofagitis
<b>Trastornos hepatobiliares</b>					- Síndrome de obstrucción sinusoidal hepática, también conocida como enfermedad veno-	- Hiperplasia nodular focal

					<p>oclusiva del hígado, o manifestaciones relacionadas con este trastorno hepático incluyendo peliosis hepatis, hiperplasia nodular regenerativa, fibrosis perisinusoidal</p> <p>- Hipertensión portal y/o aumento de transaminasas.</p>	
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		<p>- Hematuria</p> <p>- Disuria</p> <p>- Anomalía en la frecuencia urinaria</p>			<p>- Necrosis tubular aguda, nefritis intersticial aguda y fallo renal agudo</p>	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	<p>- Trastorno de la piel</p> <p>- Alopecia</p>	<p>- Exfoliación de la piel (p. ej., síndrome de manopie)</p> <p>- Exantema eritematoso</p> <p>- Exantema</p> <p>- Hiperhidrosis</p> <p>- Alteración de las uñas</p>				<p>- Hipersensibilidad vasculitis</p>
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	<p>- Dolor de espalda</p>	<p>- Artralgia</p> <p>- Dolor óseo</p>				<p>- Rabdomiolisis, incluyendo desenlaces fatales (ver sección 4.4).</p>
<b>Trastornos del</b>	<p>- Anorexia</p>	<p>- Deshidra-</p>	<p>- Acidosis</p>			

<b>metabolismo y de la nutrición</b>	- Hiperglicemia  - Hipopotasemia  - Hipernatremia	tación  - hipocalcemia	metabólica			
<b>Infecciones e infestaciones *</b>	- Infección	- Rinitis - Rinofarinitis - Sepsis neutropénica+	- Sepsis+			- Shock séptico, incluyendo casos con desenlace fatal.
<b>Trastornos cardíacos</b>						- Prolongación del QT que puede dar lugar a arritmias ventriculares incluyendo Torsade de Pointes, que puede ser fatal (ver sección 4.4) Síndrome coronario agudo, incluyendo infarto de miocardio y arterioespasmo coronario y angina de pecho en pacientes tratados con oxaliplatino en combinación con 5-FU y bevacizumab
<b>Trastornos</b>		-				

<b>vasculares</b>		Hemorragias - Rubor - Trombosis venosa profunda - Hipertensión				
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	- Fatiga - Fiebre+++ - Astenia - Dolor - Reacción en el punto de inyección+ +++					
<b>Trastornos del sistema inmunológico*</b>	- Alergia/reacción alérgica++					
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		- Depresión - Insomnio	- Nerviosismo			
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>		- Caída				

\* Ver sección detallada a continuación.

\*\* Ver sección 4.4

+ Sepsis neutropénica frecuentes, incluyendo desenlaces fatales.

++ Alergias o reacciones alérgicas muy frecuentes, que se producen principalmente durante la infusión, a veces mortales. Reacciones alérgicas frecuentes incluyendo exantema cutáneo, especialmente urticaria, conjuntivitis y rinitis.

Reacciones anafilácticas o anafilactoides frecuentes incluyendo broncoespasmo, angioedema, hipotensión, sensación de dolor torácico y choque anafiláctico.

Se ha reportado hipersensibilidad retardada con oxaliplatino horas o incluso días después de la infusión.

+++ Muy frecuentes: fiebre, escalofríos (temblores), sea por infección (con o sin neutropenia febril) o posiblemente por un mecanismo inmunitario.

++++ Se han notificado reacciones en el punto de inyección, que incluyen dolor local, enrojecimiento, inflamación y trombosis. La extravasación también puede provocar dolor local e inflamación, que pueden ser graves y producir complicaciones, como necrosis, especialmente cuando oxaliplatino se administra en infusión en una vena periférica (ver sección 4.4).

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

Incidencia por paciente (%), por grado

Oxaliplatino y 5 FU/FA 85 mg/m <sup>2</sup> cada 2 semanas	Contexto metastásico			Contexto 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

### Infecciones e infestaciones

Incidencia por paciente (%)

Oxaliplatino y 5 FU/FA 85 mg/m <sup>2</sup> cada 2 semanas	Contexto metastásico			Contexto adyuvante		
	Todos los grados			Todos los grados		
Sepsis ( <i>incluyendo sepsis y sepsis neutropénica</i> )	1,5			1,7		

### Trastornos del sistema inmunológico

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

Oxaliplatino y 5-FU/FA 85 mg/m <sup>2</sup> cada 2 semanas	Contexto metastásico			Contexto adyuvante		
	Todos los grados	Gr 3	Gr 4	Todos los grados	Gr 3	Gr 4
Reacciones alérgicas / Alergia	9,1	1	<1	10,3	2,3	0,6

### Trastornos del sistema nervioso:

La toxicidad limitante de la dosis de oxaliplatino es neurológica. Consiste en neuropatía periférica sensorial que se caracteriza por disestesia y/o parestesia de las extremidades con o sin calambres, con frecuencia desencadenadas por el frío. Estos síntomas se producen hasta en el 95% de los pacientes tratados. La duración de estos síntomas, que normalmente remiten entre los ciclos de tratamiento, aumenta con el número de ciclos de tratamiento.

El comienzo del dolor y/o un trastorno funcional son indicaciones, dependiendo de la duración de los síntomas, para ajustar la dosis o incluso interrumpir el tratamiento (ver sección 4.4).

Este trastorno funcional incluye las dificultades para llevar a cabo movimientos delicados y es una posible consecuencia del deterioro sensorial. El riesgo de aparición de síntomas persistentes para una dosis acumulada de 850 mg/m<sup>2</sup> (10 ciclos) es de alrededor del 10% y del 20% para una dosis acumulada 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 cuando se interrumpe el tratamiento. En el contexto adyuvante del cáncer de colon, 6 meses después de la interrupción del tratamiento, el 87% de los pacientes no presentaban ningún síntoma o estos eran leves. Después de hasta 3 años de seguimiento, alrededor del 3% de los pacientes presentaron parestesias

localizadas persistentes de intensidad moderada (2,3%) o parestesias que pueden interferir en las actividades funcionales (0,5%).

Se han comunicado manifestaciones neurosensoriales agudas (ver sección 5.3). Comienzan horas después de la administración y suelen producirse con la exposición al frío. Normalmente se manifiestan como parestesia, disestesia e hipoestesia pasajera. En el 1%-2% de los pacientes se produce un síndrome agudo de disestesia faringolaríngea, que se caracteriza por sensaciones subjetivas de disfagia o disnea/sensación de asfixia, sin pruebas objetivas de disnea (sin cianosis ni hipoxia) o de laringoespasma o broncoespasma (ni estridor ni sibilancias). Aunque se han administrado antihistamínicos y broncodilatadores en estos casos, los síntomas son reversibles rápidamente, incluso en ausencia de tratamiento. La prolongación de la infusión ayuda a reducir la incidencia de este síndrome (ver sección 4.4). En ocasiones se han observado otros síntomas como espasmos mandibulares/espasmos musculares/contracciones musculares – estiramiento involuntario/muscular/mioclono, alteración de la coordinación/trastorno de la marcha/ataxia/trastornos del equilibrio, tirantez/opresión/molestia/dolor en la garganta o en el pecho. Además, pueden ir acompañados de alteraciones de la función de los nervios craneales con los eventos arriba mencionados o también producirse como un episodio aislado como ptosis, diplopia, afonía/ronquera, en ocasiones descrito como parálisis de las cuerdas vocales, sensación anómala en la lengua o disartria, en ocasiones descrita como afasia, neuralgia del trigémino/ dolor facial/dolor ocular, reducción de la agudeza visual, trastornos del campo visual.

Se notificaron otros síntomas neurológicos como disartria, pérdida del reflejo del tendón profundo y signo de Lhermitte durante el tratamiento con oxaliplatino. Se han comunicado casos aislados de neuritis óptica.

### Trastornos gastrointestinales

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

Oxaliplatino y 5-FU/FA 85 mg/m <sup>2</sup> cada 2 semanas	Contexto metastásico			Contexto adyuvante		
	Todos los grados	Gr 3	Gr 4	Todos los grados	Gr 3	Gr 4
Náusea	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
Estomatitis /Mucositis	39,9	4	<1	42,1	2,8	0,1

Está indicada la profilaxis o el tratamiento con antieméticos potentes.

Puede aparecer deshidratación, íleo paralítico, obstrucción intestinal, hipopotasemia, acidosis metabólica e insuficiencia renal a causa de la diarrea/vómitos intensos, especialmente al combinar oxaliplatino con 5-fluorouracilo (5 FU) (ver sección 4.4).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

### 4.9. Sobredosis

#### *Síntomas*

No se conoce ningún antídoto para oxaliplatino. En casos de sobredosis, cabe esperar el agravamiento de los acontecimientos adversos.

### Tratamiento

Se iniciará la vigilancia de los parámetros hematológicos y se administrará tratamiento sintomático.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros agentes antineoplásicos, compuestos de platino, código ATC: L01XA03.

#### Mecanismo de acción

Oxaliplatino es un principio activo antineoplásico que pertenece a una nueva clase de compuestos de platino en los que el átomo de platino forma un complejo con 1,2-diaminociclohexano (“DACH”) y un grupo oxalato.

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 citotoxicidad *in vitro* y actividad antitumoral *in vivo* en una diversidad de sistemas de modelos tumorales, como los modelos de cáncer colorrectal humano. Oxaliplatino también muestra actividad *in vitro* e *in vivo* en distintos modelos resistentes a cisplatino.

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

Los estudios del mecanismo de acción de oxaliplatino, aunque no se ha aclarado totalmente, muestran que los derivados del agua por la biotransformación de oxaliplatino interactúan con el ADN formando entrecruzamientos entre y dentro de hebras, causando la alteración de la síntesis del ADN que produce efectos citotóxicos y antitumorales.

#### Seguridad y eficacia clínica

En pacientes con cáncer de colon colorrectal metastásico, se ha comunicado la eficacia de oxaliplatino (85mg/m<sup>2</sup> repetidos cada dos semanas) en combinación con 5-fluorouracilo/ácido folínico (5-FU/FA) en tres estudios clínicos:

- En el tratamiento de primera línea, en el estudio comparativo, de fase III y de dos grupos EFC2962 se aleatorizó a 420 pacientes a 5-FU/FA solo (LV5FU2, N=210) o la combinación de oxaliplatino con 5-FU/FA (FOLFOX4, N=210)
- En pacientes tratados previamente, el estudio EFC4584 aleatorizado, de tres grupos y de fase III aleatorizó a 821 pacientes resistentes a una combinación de irinotecán (CPT-11) + 5-FU/FA sea a 5-FU/FA solo (LV5FU2, N=275), oxaliplatino como fármaco solo (N=275), o la combinación de oxaliplatino con 5-FU/FA (FOLFOX4, N=271).
- Por último, el estudio de fase II no controlado EFC2964 incluyó pacientes resistentes a 5-FU/FA solo, que fueron tratados con la combinación de oxaliplatino y 5-FU/FA (FOLFOX4, N=57)

Los dos ensayos clínicos aleatorizados, EFC2962 en tratamiento de primera línea y EFC4584 en pacientes tratados previamente, mostraron un índice de respuesta significativamente mayor y una prolongación de la supervivencia sin progresión (SSP)/tiempo hasta la progresión (THP) en comparación con el tratamiento con 5-FU/FA solo. En el estudio EFC 4584 realizado en pacientes resistentes tratados previamente, la diferencia en la mediana de la supervivencia global (SG) entre la combinación de oxaliplatino y 5-FU/FA no fue

estadísticamente significativa.

**Índice de respuesta con FOLFOX4 frente a LV5FU2**

<b>Índice de respuesta % (IC 95%) Revisión radiológica independiente Análisis de ITT</b>	<b>LV5FU2</b>	<b>FOLFOX4</b>	<b>Oxaliplatino Fármaco en monoterapia</b>
<b>Tratamiento de primera línea</b> EFC2962	22 (16-27)	49 (42-56)	49 (42-46)
Evaluación de la respuesta cada 8 semanas	Valor de P = 0,0001		
<b>Pacientes tratados previamente</b> EFC4584 (resistentes a CPT-11 + 5FU/FA)	0,7 (0,0-2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)
Evaluación de la respuesta cada 6 semanas	Valor de P < 0,0001		
<b>Pacientes tratados previamente</b> EFC2964 (resistentes a 5-FU/FA) Evaluación de la respuesta cada 12 semanas	NP*	23 (13-36)	NP*

\*NP: No procede.

**Mediana de la supervivencia sin progresión (SSP) / Mediana del tiempo hasta la progresión (THP) FOLFOX4 frente a LV5FU2**

<b>Mediana de SSP/THP, Meses (IC 95%) Análisis por ITT con revisión radiológica independiente</b>	<b>LV5FU2</b>	<b>FOLFOX4</b>	<b>Oxaliplatino Fármaco en monoterapia</b>
<b>Tratamiento de primera línea</b> EFC2962 (SSP)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	NP*
	Valor de P del orden logarítmico = 0,0003		
<b>Pacientes tratados previamente</b> EFC4584 (THP) (resistentes a CPT-11 + 5FU/FA)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
	Valor de P del orden logarítmico < 0,0001		
<b>Pacientes tratados previamente</b>	NP*	5,1 (3,1-5,7)	NP*

EFC2964 (resistentes a 5-FU/FA)			
------------------------------------	--	--	--

\*NP: No procede.

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

Mediana de la SG, Meses (IC 95 %) Análisis por ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatino Fármaco único
<b>Tratamiento de primera línea</b>	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	NP*
EFC2962	Valor de P del orden logarítmico = 0,12		
<b>Pacientes tratados previamente</b>	8,8 (7,3-9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
EFC4584 (resistentes a CPT-11+5FU/FA)	Valor de P del orden logarítmico = 0,09		
<b>Pacientes tratados previamente</b>	NP*	10,8 (9,3-12,8)	NP*
EFC2964 (resistentes a 5-FU/FA)			

\*NP: No procede.

En pacientes tratados previamente (EFC4584), inicialmente sintomáticos, una mayor proporción de los tratados con oxaliplatino y 5-FU/FA experimentaron una mejoría significativa de sus síntomas relacionados con la enfermedad en comparación con los tratados con 5-FU/FA solo (27,7% frente al 14,6% p = 0,0033).

En pacientes no tratados previamente (EFC2962), no se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de tratamiento en ninguna de las dimensiones de calidad de vida. Sin embargo, las puntuaciones de la calidad de vida fueron generalmente mejores en el grupo de control para la determinación del estado de salud general y el dolor y peores en el grupo de oxaliplatino para las náuseas y los vómitos. En el contexto adyuvante, el estudio comparativo de fase III MOSAIC (EFC3313) aleatorizó a 2246 pacientes (899 en estadio II / B2 de Duke y 1347 en estadio III/ C de Duke) para una posterior resección completa del tumor primario de cáncer de colon a 5-FU/FA solo (LV5FU2 N = 1123, B2/C = 448/675) o una combinación de oxaliplatino y 5-FU/FA (FOLFOX 4, N = 1123, B2/C = 451/672)

#### EFC 3313: supervivencia sin enfermedad a tres años (análisis por ITT)\* para la población global.

Grupo de tratamiento	LV5FU2	FOLFOX4
<b>Porcentaje de supervivencia sin enfermedad a 3 años (IC del 95%)</b>	73,3 (70,6-75,9)	78,7 (76,2-81,1)
<b>Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)</b>	0,76 (0,64-0,89)	
<b>Prueba del orden logarítmico estratificado</b>	P = 0,0008	

\* mediana del seguimiento de 44,2 meses (todos los pacientes seguidos durante al menos 3 años).

El estudio mostró una ventaja global significativa en la supervivencia sin progresión a tres años para la combinación de oxaliplatino y 5 FU/FA (FOLFOX4) respecto a 5 FU/FA solo (LV5FU2).

### EFC 3313: supervivencia sin enfermedad a tres años (análisis por ITT)\* según el estadio de la enfermedad

Estadio del paciente	Estadio II (B2 de Duke)		Estadio III (C de Duke)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Grupo de tratamiento	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Porcentaje de supervivencia sin enfermedad a 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)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62-0,90)	
Prueba del orden logarítmico	P = 0,151		P = 0,002	

\* mediana del seguimiento de 44,2 meses (todos los pacientes seguidos durante al menos 3 años).

#### Supervivencia global (análisis por ITT)

En el momento del análisis de la supervivencia sin progresión a los 3 años, que fue el criterio principal de valoración del ensayo MOSAIC, el 85,1% de los pacientes todavía estaban vivos en el grupo FOLFOX4 frente al 83,8% en el grupo LV5FU2. Esto se tradujo en una reducción global del riesgo de mortalidad del 10% favorable a FOLFOX4 que no fue estadísticamente significativa (cociente de riesgos instantáneos = 0,90). Las cifras fueron del 92,2% frente al 92,4% en la subpoblación en estadio II (B2 de Duke) (cociente de riesgos instantáneos = 1,01) y del 80,4% frente al 78,1% en la subpoblación en estadio III (C de Duke) (cociente de riesgos instantáneos = 0,87), para FOLFOX4 y LV5FU2, respectivamente.

#### Población pediátricos:

Se ha evaluado oxaliplatino en monoterapia en población pediátrica en 2 estudios de fase I (69 pacientes) y 2 de fase II (166 pacientes). Se ha tratado a un total de 235 pacientes pediátricos (7 meses-22 años de edad) con tumores sólidos. No se ha determinado la eficacia de oxaliplatino en monoterapia en las poblaciones pediátricas tratadas. El reclutamiento en ambos estudios de fase II se detuvo por ausencia de respuesta tumoral.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción y distribución

No se ha determinado la farmacocinética de cada compuesto activo. La farmacocinética del platino ultrafiltrable, que representa una mezcla de todas las especies de platino no unidas, activas e inactivas, tras una infusión de dos horas de oxaliplatino a 130 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas durante 1-5 ciclos y oxaliplatino a 85 mg/m<sup>2</sup> cada dos semanas durante 1-3 ciclos es como sigue:

### Resumen de los cálculos de los parámetros farmacocinéticos del platino en ultrafiltrado tras dosis múltiples de oxaliplatino a 85 mg/m<sup>2</sup> cada dos semanas o a 130 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas.

Dosis	C <sub>máx</sub> μg/ml	AUC <sub>0-48</sub> μg.h/ml	AUC μg.h/ml	t <sub>1/2 α</sub> h	t <sub>1/2 β</sub> h	t <sub>1/2 γ</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

Se determinaron los valores medios del AUC<sub>0-48</sub> y de la C<sub>máx</sub> el ciclo 3 (85 mg/m<sup>2</sup>) o el ciclo 5 (130 mg/m<sup>2</sup>).

Los valores medios del AUC, V<sub>ss</sub> y CL se determinaron en el ciclo 1.

Se determinaron los valores de C<sub>máx</sub>, AUC, AUC<sub>0-48</sub>, V<sub>ss</sub> y CL mediante un análisis no compartimental. Se determinaron la t<sub>1/2 α</sub>, t<sub>1/2 β</sub> y t<sub>1/2 γ</sub> mediante un análisis compartimental (ciclos 1-3 combinados).

Al final de la infusión de 2 horas, el 15% del platino administrado está presente en la circulación sistémica, y el 85% restante se distribuye rápidamente en los tejidos o se elimina en orina. La unión irreversible a los eritrocitos y el plasma produce semividas en estas matrices cercanas al recambio natural de los eritrocitos y la albúmina sérica. No se observó ninguna acumulación en ultrafiltrado de plasma tras 85 mg/m<sup>2</sup> cada dos semanas o 130 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas y se llegó al estado estacionario en el ciclo uno en esta matriz. La variabilidad inter e intrapaciente es generalmente baja.

#### Biotransformación

Se considera que la biotransformación *in vitro* es consecuencia de la degradación no enzimática y no hay pruebas de metabolismo mediado por el citocromo P450 del anillo de diaminociclohexano (DACH).

Oxaliplatino sufre una amplia biotransformación en los pacientes y no se detectó fármaco intacto en ultrafiltrado de plasma al final de una infusión de 2 horas.

Se han detectado varios productos de biotransformación citotóxicos, como las especies de monocloro, dicloro- y diacuo-DACH platino en la circulación sistémica junto con una serie de conjugados inactivos en momentos posteriores.

#### Eliminación

El platino se excreta predominantemente en la orina, produciéndose su aclaramiento principalmente en las 48 horas siguientes a la administración.

El día 5, se recuperó aproximadamente el 54% de la dosis total en orina y < 3% en heces.

#### Poblaciones especiales

##### *Insuficiencia renal*

El efecto de la insuficiencia renal en el comportamiento farmacocinético de oxaliplatino se estudió en pacientes con distinto grado de funcionalidad renal. Oxaliplatino se administró a una dosis de 85 mg/m<sup>2</sup> en el grupo control con una funcionalidad renal normal (CLcr > 80 ml/min, n=12) y en pacientes con insuficiencia renal leve (CLcr = 50 a 80 ml/min, n=13) y moderada (CLcr = 30 a 49 ml/min, n=11), y a una dosis de 65 mg/m<sup>2</sup> en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min, n=5). La mediana de exposición fue de 9, 4, 6 y 3 ciclos, respectivamente, y se obtuvieron datos de FC en el ciclo 1 de 11, 13, 10 y 4 pacientes, respectivamente.

Se observó un aumento del AUC de platino en el ultrafiltrado de plasma (UFP) y del cociente AUC/dosis, y una disminución del CL renal y total y del V<sub>ss</sub> a mayor insuficiencia renal, especialmente en el grupo (pequeño) de pacientes con insuficiencia renal grave: las

estimaciones puntuales (IC del 90%) de los cocientes medios estimados según el estado de funcionalidad renal frente a la funcionalidad renal normal para el cociente AUC/dosis fueron 1,36 (1,08-1,71), 2,34 (1,82-3,01) y 4,81 (3,49-6,64) en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente.

La eliminación de oxaliplatino se relaciona significativamente con el aclaramiento de creatinina. El aclaramiento total del platino presente en el UFP fue 0,74 (0,59-0,92), 0,43 (0,33-0,55) y 0,21 (0,15-0,29) y el Vss fue 0,52 (0,41-0,65), 0,73 (0,59-0,91) y 0,27 (0,20-0,36) en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente. Por tanto, el aclaramiento de platino presente en el UFP de todo el cuerpo se redujo un 26% en la insuficiencia renal leve, un 57% en la moderada y un 79% en la grave frente a los pacientes con funcionalidad renal normal.

El aclaramiento renal de platino presente en el UFP se redujo en los pacientes con insuficiencia renal un 30% en la leve, un 65% en la moderada y un 84% en la grave, frente a los pacientes con funcionalidad renal normal.

Se observó un aumento de la semivida beta del platino presente en el UFP a mayor grado de insuficiencia renal, principalmente en el grupo con insuficiencia grave. Pese al pequeño número de pacientes con disfunción renal grave, estos datos son motivo de inquietud en los pacientes con insuficiencia renal grave y deben tenerse en cuenta a la hora 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 especies preclínicas (ratones, ratas, perros o monos) en estudios de dosis únicas y múltiples incluyeron la médula ósea, aparato gastrointestinal, riñón, testículos, sistema nervioso y corazón. Las toxicidades observadas en los órganos diana de animales están consonancia con las producidas por otros fármacos que contienen platino y fármacos citotóxicos que dañan el ADN utilizados para el tratamiento del cáncer humano, con la excepción de los efectos provocados en el corazón. Los efectos en el corazón se observaron sólo en el perro, e incluyeron alteraciones electrofisiológicas, con fibrilación ventricular mortal. La cardiotoxicidad se considera específica del perro no sólo porque se observó en el perro solo, sino también porque dosis similares a las que producen cardiotoxicidad mortal en perros (150 mg/m<sup>2</sup>) fueron bien toleradas en el hombre. Estudios preclínicos en neuronas sensoriales de ratas indican que los síntomas neurosensoriales agudos relacionados con oxaliplatino pueden implicar una interacción con los canales de Na<sup>+</sup> activados por voltaje.

Oxaliplatino fue mutágeno y clastógeno en sistemas de análisis de mamíferos y produjo toxicidad embriofetal en ratas. Oxaliplatino se considera un probable carcinógeno, aunque no se han realizado estudios de carcinogénesis.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Agua para inyectables

### **6.2. Incompatibilidades**

El medicamento diluido no debe mezclarse con otros medicamentos en la misma bolsa de infusión o línea de infusión. Según las instrucciones de uso descritas en el apartado 6, el oxaliplatino se puede administrar conjuntamente con ácido folínico en una vía Y.

- NO mezclar con medicamentos o soluciones alcalinas, especialmente 5-fluorouracilo, preparados de ácido folínico que contengan trometamol como excipiente y sales de trometamol de otros fármacos. Los fármacos o soluciones alcalinos afectarán negativamente a la estabilidad de oxaliplatino (ver sección 6.6).

- NO diluir oxaliplatino con suero salino u otras soluciones que contengan iones cloro (como cloruro de calcio, potasio o sodio).

- NO mezclar con otros medicamentos en la misma bolsa de infusión o vía de infusión (ver en la sección 6.6 las instrucciones sobre la administración simultánea con ácido folínico).

- NO utilizar equipos de inyección que contengan aluminio.

### **6.3. Periodo de validez**

Dos años.

Tras la dilución en glucosa al 5%, se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante un máximo de 48 horas a 2°C a 8°C y durante 24 horas a 25°C.

Desde un punto de vista microbiológico, el preparado para infusión se usará inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, las condiciones y tiempos de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no superarían las 24 horas a 2°C a 8°C salvo que la dilución haya tenido lugar bajo condiciones asépticas controladas y validadas.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. No congelar.  
Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido y diluido, ver sección 6.3.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Para 10 ml,

El concentrado para solución para perfusión se rellena en un vial de vidrio tubular (siliconizado) transparente de tipo 1 de 15 ml de capacidad con un tapón de goma siliconizado de 20 mm V9048 FM259/0 OMNIFLEX PLUS 2500/RF y un sello desprendible de aluminio de color lavanda de 20 mm.

Para 20 ml,

El concentrado para solución para perfusión se rellena en un vial de vidrio tubular (siliconizado) transparente de tipo 1 de 20 ml de capacidad con un tapón de goma siliconizado de 20 mm V9048 FM259/0 OMNIFLEX PLUS 2500/RF y un sello desprendible de aluminio de color lavanda de 20 mm.

Para 40 ml,

El concentrado para solución para perfusión se rellena en un vial de vidrio tubular (siliconizado) transparente de tipo 1 de 50 ml de capacidad con o un tapón de goma siliconizado de 20 mm V9048 FM259/0 OMNIFLEX PLUS 2500/RF y un sello desprendible de aluminio de color lavanda de 20 mm.

Tamaño de envase: 1 vial por caja.

## 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Igual que con otros compuestos potencialmente tóxicos, se debe tener precaución cuando se manipulen y se preparen soluciones de oxaliplatino.

### *Instrucciones de manipulación*

La manipulación de este citotóxico por el personal sanitario requiere la mayor precaución para garantizar la protección del manipulador y su entorno.

La preparación de soluciones inyectables de citotóxicos debe realizarse por personal especialista formado que conozca los medicamentos usados, en condiciones que garanticen la integridad del producto, la protección del medio ambiente y especialmente la protección del personal que manipule los medicamentos, conforme a la política del hospital. Requiere una zona de preparación reservada para este efecto. Está prohibido fumar, comer o beber en esta área.

Deben proporcionarse al personal los materiales de manipulación apropiados, especialmente batas de manga larga, mascarillas protectoras, gorros, gafas protectoras, guantes desechables estériles, fundas protectoras para la zona de trabajo, recipientes y bolsas de recogida para residuos.

Las excreciones y vómitos se deben manipular con cuidado.

Se debe advertir a las mujeres embarazadas que eviten manipular productos citotóxicos.

Los envases rotos deben tratarse con las mismas precauciones y considerarse como residuos contaminados. Los residuos contaminados deben incinerarse en recipientes rígidos debidamente etiquetados. Véase a continuación el apartado “Eliminación”.

Si oxaliplatino concentrado para solución para perfusión entrase en contacto con la piel, lávese inmediatamente y en profundidad con agua.

Si oxaliplatino concentrado para solución para perfusión entra en contacto con las mucosas, lávese inmediatamente y en profundidad con agua.

### *-Precauciones especiales de administración*

- NO utilizar equipos de inyección que contengan aluminio.
- NO administrar sin diluir.
- Sólo la solución para perfusión de glucosa al 5% se usará como diluyente. NO diluir la infusión con soluciones que contengan cloruro sódico o cloro.
- NO mezclar con ningún otro medicamento en la misma bolsa de infusión ni administrar simultáneamente en la misma vía de infusión.
- NO mezclar con fármacos o soluciones alcalinas, especialmente 5-fluorouracilo, preparados de ácido folínico que contengan trometamol como excipiente y sales de trometamol de otros fármacos. Los fármacos o soluciones alcalinos afectarán negativamente a la estabilidad del oxaliplatino.

### **Instrucciones para uso con ácido folínico (como folinato cálcico o folinato disódico)**

Oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup> en infusión intravenosa (i.v.) en 250 a 500 ml de solución de glucosa al 5% se administra al mismo tiempo que la infusión intravenosa de ácido folínico (AF) en solución de glucosa al 5%, durante 2 a 6 horas, utilizando una vía Y colocada inmediatamente antes del lugar de infusión. Estos dos medicamentos no deben combinarse en la misma bolsa de infusión. El ácido folínico debe contener trometamol como

excipiente y sólo debe diluirse utilizando una solución de glucosa al 5%, nunca en soluciones alcalinas o soluciones que contengan cloruro sódico o cloro.

### **Instrucciones para el uso con 5-fluorouracilo**

Oxaliplatino siempre se administrará antes de las fluoropirimidinas, es decir, 5-fluorouracilo.

Tras la administración de oxaliplatino, se aclara la vía y luego se administra 5-fluorouracilo. Para mayor información sobre los fármacos combinados con oxaliplatino, véase el correspondiente resumen de características del producto del fabricante.

### ***Dilución para infusión intravenosa***

Se extrae la cantidad necesaria de solución de concentrado del(de los) vial(es) y se diluye con 250 ml a 500 ml de una solución de glucosa al 5% para obtener una concentración de oxaliplatino de entre 0,2 mg/ml y 2 mg/ml; el intervalo de la concentración para el que se ha demostrado la estabilidad físico-química de oxaliplatino.

Administrar mediante infusión intravenosa (i.v.).

Tras la dilución en glucosa al 5 %, se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 48 horas a 2°C a 8°C y durante 24 horas a 25°C. Desde un punto de vista microbiológico, este preparado para infusión debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, las condiciones y tiempos de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no superarían las 24 horas a 2°C a 8°C salvo que la dilución haya tenido lugar bajo condiciones asépticas controladas y validadas.

Inspeccionar visualmente antes de usar. Sólo se usarán soluciones transparentes sin partículas.

Este medicamento es para un solo uso. Se desechará cualquier solución para perfusión no usada (véase el apartado “eliminación” a continuación).

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

Se ha estudiado la compatibilidad de la solución de oxaliplatino para infusión con equipos de administración de PVC representativos.

### **Infusión**

La administración de oxaliplatino no requiere hidratación previa.

Oxaliplatino diluido en 250 a 500 ml de solución de glucosa al 5% para obtener una concentración no inferior a 0,2 mg/ml debe administrarse por infusión en una vena periférica o un acceso venoso central durante 2 a 6 horas. Cuando oxaliplatino se administra con 5-fluorouracilo, la infusión de oxaliplatino debe preceder a la administración de 5-fluorouracilo.

### **Eliminación**

Los restos de medicamento así como todos los materiales que se hayan usado para la dilución y administración deben destruirse conforme a los procedimientos estándar del hospital aplicable a citotóxicos de acuerdo con la normativa local en relación a la eliminación de residuos peligrosos.

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

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center  
Moll de Barcelona, s/n  
Edifici Est, 6ª planta  
08039 Barcelona  
España

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

72386

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

Octubre 2015

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

Marzo 2024