

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Oxaliplatino GP-Pharm 5 mg/ml, polvo para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución reconstituida contiene 5 mg de oxaliplatino.

Vial de 50 mg: Cada vial contiene 50 mg de oxaliplatino para reconstituir en 10 ml de disolvente

Vial de 100 mg: Cada vial contiene 100 mg de oxaliplatino para reconstituir en 20 ml de disolvente

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo blanco para solución para perfusión.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

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

Tratamiento del cáncer colorrectal metastásico.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

SÓLO PARA ADULTOS

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

La dosis recomendada de oxaliplatino para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico es de 85 mg/m² por vía intravenosa y repetida cada dos semanas.

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

Oxaliplatino siempre debe ser administrado antes de las fluoropirimidinas, por ejemplo, 5-fluorouracilo (5-FU).

Oxaliplatino se administra en forma de perfusión intravenosa de 2-6 horas de duración, en 250-500 ml de una solución de glucosa al 5% (50 mg/ml) para dar una concentración entre 0,2 mg/ml y 0,70 mg/ml. En la práctica clínica la concentración máxima 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 (5-FU) en regímenes de perfusión continua. Para el régimen quincenal, se han utilizado regímenes de 5-fluorouracilo (5-FU) en los que se combinan bolos 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, el tratamiento debe iniciarse a la dosis normalmente recomendada (ver sección 4.4).

No es necesario un especial ajuste de la dosis en pacientes con disfunción renal leve.

- **Insuficiencia hepática:**

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

- **Ancianos:**

No se observó ningún aumento de los efectos tóxicos graves cuando oxaliplatino fue utilizado como agente único o en combinación con 5-fluorouracilo (5-FU) en pacientes mayores de 65 años. Por tanto, no se requiere ningún ajuste específico de la dosis en pacientes ancianos.

- **Pacientes pediátricos:**

Oxaliplatino no está indicado de forma específica en niños. No se ha establecido la eficacia de oxaliplatino en monoterapia sobre poblaciones pediátricas con tumores sólidos (ver sección 5.1).

Forma de administración

El oxaliplatino se administra en perfusión intravenosa.

La administración del oxaliplatino no requiere hiperhidratación.

Oxaliplatino, diluido en 250 a 500 ml de solución de glucosa al 5% (50mg/ml) 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 de 5-fluorouracilo.

En caso de extravasación, interrumpir la administración inmediatamente.

Instrucciones de uso:

Oxaliplatino debe ser reconstituido y posteriormente diluido antes de usar. Únicamente debe utilizarse agua para inyectables o glucosa al 5% (50 mg/ml) como solvente para la reconstitución y solamente glucosa al 5% para la posterior dilución del concentrado (ver sección 6.6).

4.3. Contraindicaciones

Oxaliplatino está contraindicado en pacientes que:

- Tienen antecedentes de hipersensibilidad conocida al oxaliplatino, o al excipiente
- Son mujeres en período de lactancia
- Tienen mielosupresión antes de empezar el primer ciclo de tratamiento, evidenciada por neutrófilos $< 2 \times 10^9 / l$ y/o plaquetas $< 100 \times 10^9 / l$

- Tienen neuropatía sensorial periférica con deterioro funcional antes de la primera administración del fármaco

Tienen insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Debido a la información limitada sobre seguridad en pacientes con una moderada insuficiencia renal, la administración debe considerarse solamente después de efectuar una adecuada evaluación del beneficio/riesgo para el paciente.

En esta situación, la función renal debe ser cuidadosamente monitorizada y la dosis debe ajustarse de acuerdo con la toxicidad.

Asimismo, es necesario vigilar a los pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas a los compuestos con platino a fin de detectar posibles síntomas de alergia. En caso de producirse una reacción de tipo anafiláctico a oxaliplatino, se debe suspender inmediatamente la perfusión e instaurar el tratamiento sintomático pertinente. La reexposición del paciente al oxaliplatino está contraindicada en estos pacientes.

En caso de producirse una extravasación de oxaliplatino, se debe interrumpir inmediatamente la perfusión y aplicar el tratamiento sintomático habitual en estas situaciones.

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

Para los pacientes que desarrollen disestesia laringofaríngea aguda (ver sección 4.8) durante o en las horas siguientes a una perfusión de 2 horas de duración, la siguiente administración de oxaliplatino deberá tener una duración de 6 horas.

En caso de producirse síntomas neurológicos (parestias, disestias), se debe ajustar la dosis de oxaliplatino conforme a las siguientes recomendaciones basadas en la duración y la gravedad de dichos síntomas:

- Si los síntomas duran más de siete días y son molestos para el paciente, se debe reducir la siguiente dosis de oxaliplatino de 85 a 65 mg/m² (tratamiento del cáncer metastásico) o a 75 mg/m² (tratamiento adyuvante).
- Si persiste un cuadro de la parestesia sin deterioro funcional hasta el siguiente ciclo, se debe reducir la siguiente dosis de oxaliplatino de 85 a 65 mg/m² (tratamiento del cáncer metastásico) o a 75 mg/m² (tratamiento adyuvante).
- Si persiste un cuadro de parestias con deterioro funcional hasta el siguiente ciclo, se debe interrumpir la administración de oxaliplatino.
- Si los síntomas mejoran tras interrumpir el tratamiento con oxaliplatino, se puede considerar la posibilidad de reanudar el tratamiento.

Los pacientes deben ser informados de la posibilidad de que los síntomas de neuropatía sensitiva periférica persistan tras la finalización del tratamiento. Puede ocurrir que un cuadro de parestias localizadas de grado moderado o de parestias que pueden interferir con las actividades funcionales del paciente persista hasta 3 años después de la finalización del tratamiento cuando éste se administra como tratamiento adyuvante.

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

La presencia de diarrea/vómitos severos, especialmente cuando oxaliplatino se administra combinado con 5-fluorouracilo (5-FU), puede provocar íleo paralítico, obstrucción gastrointestinal, deshidratación, hipokalemia, acidosis metabólica e insuficiencia renal.

En caso de producirse toxicidad hematológica (neutrófilos $<1,5 \times 10^9/l$ o plaquetas $<50 \times 10^9/l$) la administración del siguiente ciclo de tratamiento se pospondrá hasta el retorno de los valores hematológicos a niveles aceptables. Debe realizarse un recuento sanguíneo completo con diferenciación de leucocitos antes de iniciar el tratamiento con oxaliplatino 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 (5-FU), de modo que puedan contactar urgentemente con el médico prescriptor para un adecuado tratamiento.

Si aparece mucositis/estomatitis, con o sin neutropenia, se debe interrumpir el siguiente tratamiento hasta que el cuadro de mucositis/estomatitis mejore y alcance un grado 1 o menor y/o hasta que el recuento de neutrófilos sea $= 1,5 \times 10^9/l$.

Cuando oxaliplatino se administra combinado 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 $< 50 \times 10^9/l$), se debe reducir la dosis de oxaliplatino de 85 mg/m^2 a 65 mg/m^2 (tratamiento del cáncer metastático) o a 75 mg/m^2 (tratamiento adyuvante), además de reducir la dosis de 5-fluorouracilo (5-FU).

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

En el caso resultados anormales de las pruebas de función hepática o hipertensión portal, que no sean resultado de metástasis hepáticas, debe considerarse que pueda deberse a casos raros de trastornos hepáticos vasculares inducidos por otros medicamentos.

Para uso en mujeres embarazadas, ver sección 4.6.

Se han observado efectos genotóxicos de oxaliplatino en estudios preclínicos. Por tanto, se aconseja a los pacientes varones tratados con oxaliplatino que no sean padres durante el tratamiento y hasta 6 meses después de su finalización y asesorarles sobre la congelación del esperma antes del tratamiento debido a que oxaliplatino tiene efectos anti-fertilidad que podrían ser irreversibles.

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En aquellos pacientes que recibieron una dosis única de oxaliplatino de 85 mg/m^2 , 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 a las proteínas plasmáticas del oxaliplatino con los siguientes fármacos: eritromicina, salicilatos, granisetron, paclitaxel y valproato sódico.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Hasta la fecha, no existe información disponible sobre la seguridad del empleo de oxaliplatino en las mujeres embarazadas.

Sobre la base de los datos preclínicos, se observó toxicidad reproductiva en estudios en animales. En consecuencia, oxaliplatino no está recomendado durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no usen medidas anticonceptivas. El uso de oxaliplatino únicamente debe considerarse después de la apropiada información al paciente del riesgo para el feto y con el consentimiento del paciente.

Deben adoptarse medidas anticonceptivas apropiadas durante y tras el cese del tratamiento durante 4 meses en las mujeres y 6 meses en los hombres.

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

Oxaliplatino puede tener un efecto en la fertilidad (ver sección 4.4).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han efectuado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, el tratamiento con oxaliplatino puede producir un aumento del riesgo de padecer mareos, vértigos, náuseas y vómitos, y otros síntomas neurológicos que pueden afectar al modo de caminar y al equilibrio y tener una leve o moderada influencia en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Alteraciones de la visión, en particular pérdida transitoria de la visión (reversible tras la suspensión del tratamiento), pueden afectar a la capacidad del paciente para conducir y utilizar máquinas. Por tanto, se debe advertir a los pacientes sobre las posibles consecuencias de estos efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas del oxaliplatino en asociación con 5-fluorouracilo (5-FU)/ácido folínico (AF) son gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos y mucositis), hematológicos (neutropenia, trombocitopenia) y neurológicos (neuropatía sensitiva periférica aguda y por dosis acumuladas). En general estas reacciones adversas fueron más frecuentes y graves en la asociación de oxaliplatino y 5-FU/AF, que en el caso del 5-FU/AF solo.

Las frecuencias descritas en la tabla siguiente han sido extraídas de estudios clínicos realizados en el tratamiento del cáncer metastásico y en el 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 frecuencias de esta tabla se definen mediante: Muy frecuentes ($>1/10$), frecuentes ($>1/100, \leq 1/10$), poco frecuentes ($>1/1.000, \leq 1/100$), raras ($>1/10.000, \leq 1/1.000$); muy raras ($\leq 1/10.000$) incluyendo casos aislados, no conocidos (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles).

Después de la tabla, se incluye información más detallada.

Reacciones adversas por clase de órganos y sistemas

Clasificación MedDRA órgano-sistema	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100, < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000, < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones*	Infección	Rinitis Infección de las vías respiratorias altas Neutropenia febril/Sepsis neutropénica			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Anemia Neutropenia Trombocitopenia Leucopenia Linfopenia			Trombocitopenia inmunoalérgica Anemia hemolítica	Pancitopenia autoinmune
Trastornos del sistema inmunológico*	Alergia/reacción alérgica+				
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia Glucemia alterada Hipokalemia Natremia alterada	Deshidratación	Acidosis metabólica		
Trastornos psiquiátricos		Depresión Insomnio	Nerviosismo		
Trastornos del sistema nervioso*	Neuropatía sensorial periférica Alteración sensorial Disgeusia Cefalea	Mareos Neuritis motora Meningismo		Disartria	
Trastornos oculares		Conjuntivitis Alteraciones de la visión		Pérdida transitoria de agudeza visual Alteraciones del campo visual Pérdida	

Clasificación MedDRA órgano-sistema	<u>Muy frecuentes</u> ($\geq 1/10$)	<u>Frecuentes</u> ($\geq 1/100, < 1/10$)	<u>Poco frecuentes</u> ($\geq 1/1.000, < 1/100$)	<u>Raras</u> ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)	<u>Frecuencia no conocida</u>
				transitoria de visión, reversible tras suspensión de tratamiento	
			Ototoxicidad	Neuritis óptica Sordera	
Trastornos del oído y del laberinto					
Trastornos vasculares	Epistaxis	Hemorragia Rubor Trombosis venosa profunda Embolia pulmonar Hipertensión			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Tos	Hipo		Enfermedad pulmonar intersticial, algunas veces mortal Fibrosis pulmonar **	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea Vómitos Estomatitis/ Mucositis Dolor abdominal Estreñimiento	Dispepsia Reflujo gastroesofágico Hemorragia gastrointestinal Hemorragia rectal	Íleo Obstrucción intestinal	Colitis, incluyendo diarrea debida a <i>Clostridium difficile</i>	Esofagitis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alteraciones de la piel Alopecia	Exfoliación cutánea (es decir, Síndrome manos y pies) Rash eritematoso Rash			Vasculitis por hiper-sensibilidad

Clasificación MedDRA órgano-sistema	<u>Muy frecuentes</u> ($\geq 1/10$)	<u>Frecuentes</u> ($\geq 1/100, < 1/10$)	<u>Poco frecuentes</u> ($\geq 1/1.000, < 1/100$)	<u>Raras</u> ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)	<u>Frecuencia no conocida</u>
		Hiperhidrosis Trastornos de las uñas			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	Artralgia Dolor óseo			
Trastornos renales y urinarios		Hematuria Disuria Frecuencia de micción alterada			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga Fiebre++ Astenia Dolor Reacción en el punto de inyección+++				
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Caída.			
Transtornos cardíacos					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;
Exploraciones complementarias	Aumento de enzimas hepáticas	Aumento de creatinina sérica			

Clasificación MedDRA órgano-sistema	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)	Frecuencia no conocida
	Aumento de fosfatasa alcalina sérica	Pérdida de peso (tratamiento del cáncer metastático)			
	Aumento de bilirrubina sérica				
	Aumento de lactatodeshidrogenasa sérica				
	Aumento de peso (tratamiento adyuvante)				

*Ver la sección con información detallada más adelante

** Ver sección 4.4 .

Las alergias/reacciones alérgicas muy frecuentes, que se producen principalmente durante la infusión, algunas veces mortales. Las reacciones alérgicas frecuentes incluyen erupción cutánea, sobre todo urticaria, conjuntivitis y rinitis. Reacciones anafilácticas o anafilactoides frecuentes incluyen broncospasmo, angioedema, hipotensión, sensación de dolor en el pecho y shock anafiláctico. Hipersensibilidad retardada, también ha sido notificada con oxaliplatino, horas e incluso días después de la infusión.

+ Reacciones alérgicas frecuentes, como rash cutáneo (sobre todo urticaria), conjuntivitis, rinitis.

Reacciones anafilácticas frecuentes, como broncoespasmo, angioedema, hipotensión y *shock* anafiláctico.

++ Fiebre muy frecuente, escalofríos (temblores) ya sea de origen infeccioso (acompañada o no de neutropenia febril), o fiebre aislada de origen inmunológico.

+++ Las reacciones en el lugar de la inyección 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 oxaliplatino es perfundido a través de una vena periférica (ver sección 4.4).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Oxaliplatino y 5-FU/AF 85 mg/m ² Cada 2 semanas	Incidencia por paciente (%) y por grado					
	Tratamiento del cáncer metastásico			Tratamiento adyuvante		
	Todos los grados	Gr. 3	Gr. 4	Todos los grados	Gr. 3	Gr. 4
Anemia	<u>82,2</u>	<u>3</u>	<u><1</u>	<u>75,6</u>	<u>0,7</u>	<u>0,1</u>
Neutropenia	<u>71,4</u>	<u>28</u>	<u>14</u>	<u>78,9</u>	<u>28,8</u>	<u>12,3</u>

Trombocitopenia	<u>71,6</u>	<u>4</u>	<u><1</u>	<u>77,4</u>	<u>1,5</u>	<u>0,2</u>
Neutropenia febril	<u>5,0</u>	<u>3,6</u>	<u>1,4</u>	<u>0,7</u>	<u>0,7</u>	<u>0,0</u>
Sepsis neutropénica	<u>1,1</u>	<u>0,7</u>	<u>0,4</u>	<u>1,1</u>	<u>0,6</u>	<u>0,4</u>

Experiencia post-comercialización con frecuencia desconocida
Síndrome urémico hemolítico

Trastornos del sistema Inmunológico

Incidencia por paciente (%) y por grado

Oxaliplatino y 5-FU/AF	Tratamiento del cáncer metastásico			Tratamiento adyuvante		
	<u>Todos los grados</u>	<u>Gr. 3</u>	<u>Gr. 4</u>	<u>Todos los grados</u>	<u>Gr. 3</u>	<u>Gr. 4</u>
85 mg/m²						
Cada 2 semanas						
Reacciones alérgicas / Alergia	9,1	1	<1	10,3	2,3	0,6

Trastornos del sistema nervioso

La toxicidad limitante de dosis del oxaliplatino es la toxicidad neurológica. Ésta se manifiesta como una neuropatía periférica sensorial caracterizada por disestesias y/o parestesias de las extremidades con o sin calambres, a menudo exacerbadas por el frío. Estos síntomas aparecen en el 95% de los pacientes tratados. La duración de los síntomas, los cuales son habitualmente reversibles entre los ciclos de tratamiento, aumenta con el número de ciclos.

La aparición de dolores y/o trastornos funcionales conllevan, según la duración de los síntomas, a un ajuste de dosis, o incluso a la suspensión del tratamiento (ver sección 4.4).

Dichos trastornos funcionales, incluyen la dificultad de ejecución de movimientos delicados y es posiblemente consecuencia de alteraciones sensoriales. El riesgo de aparición de síntomas persistentes en el caso de una dosis acumulada de 850 mg/m² (10 ciclos) es aproximadamente del 10% y del 20% en el caso de una dosis acumulada de 1020 mg/m² (12 ciclos).

En la mayoría de los casos, los signos y síntomas neurológicos mejoran o remiten totalmente tras la interrupción del tratamiento. En su empleo como tratamiento adyuvante en el cáncer de colon, 6 meses después de la suspensión del tratamiento, el 87 % de los pacientes no manifestaba síntomas o éstos eran leves. Después de hasta 3 años de seguimiento, alrededor del 3% de los pacientes presentaba parestesias localizadas persistentes de intensidad moderada (2,3%) o bien parestesias que pueden interferir con las actividades funcionales (0,5%).

Se han comunicado manifestaciones agudas neurosensoriales (ver sección 5.3). Empiezan tras varias horas de administración y a menudo ocurren tras exposición al frío. Pueden manifestarse como parestesia, disestesia e hipoestesia transitoria ó como síndrome agudo de disestesia faringolaríngea. Este síndrome agudo de disestesia faringolaríngea, cuya incidencia es de 1 – 2%, se caracteriza por las sensaciones subjetivas de disfagia y disnea/sensación de sofoco, sin ninguna evidencia objetiva de distrés respiratorio (ausencia de cianosis o hipoxia), o de laringoespasmos o brocoespasmos (ausencia de estridor o sibilancia);

también se han observado sensación anormal en la lengua, disartria y sensación de presión en el tórax. Aunque se han administrado antihistamínicos y broncodilatadores en estas situaciones, la sintomatología es rápidamente reversible incluso en ausencia de tratamiento. La prolongación del tiempo de perfusión favorece la disminución de la incidencia de dicho síndrome (ver sección 4.4).

Ocasionalmente otros síntomas que se han observado incluyen espasmos mandibulares, espasmos musculares, contracciones musculares –involuntarias/ crispamiento muscular/mioclonos, coordinación anormal, forma de caminar anormal, ataxia, trastornos del equilibrio, opresión en la garganta o en el pecho, presión, disconformidad, dolor. Además pueden estar asociadas disfunciones craneales nerviosas o también ocurrir como un suceso aislado 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 observado otros síntomas neurológicos tales como disartria, pérdida de reflejos tendinosos profundos y signo de Lhermitte. Se han comunicado casos aislados de neuritis óptica.

Experiencia post-comercialización de frecuencia desconocida

Convulsiones

Trastornos gastrointestinales

Incidencia por paciente (%) y por grado

Oxaliplatino y 5-FU/AF 85 mg/m² Cada 2 semanas	Tratamiento del cáncer metastásico			Tratamiento adyuvante		
	<u>Todos los grados</u>	<u>Gr. 3</u>	<u>Gr. 4</u>	<u>Todos los grados</u>	<u>Gr. 3</u>	<u>Gr. 4</u>
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, íleo paralítico, obstrucción intestinal, hipokalemia, acidosis metabólica e insuficiencia renal, particularmente cuando el oxaliplatino se combina con 5-fluorouracilo (ver sección 4.4).

Trastornos hepatobiliares

Muy raras (<1/10.000)

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

Trastornos renales y urinarios

Muy raras (<1/10.000)

Necrosis tubular aguda, nefritis intersticial aguda e insuficiencia renal aguda.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

No existe antídoto conocido para el 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 para los otros tipos de toxicidad.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapéutico: Otros agentes antineoplásicos, compuestos de platino

Código ATC: L01X A 03.

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

Oxaliplatino es un enantiómero único, el (SP-4-2)-[(1R,2R)-Ciclohexano-1,2-diamino-kN, kN'] [etanedioato(2-)-kO1, kO2] platino.

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

Oxaliplatino demuestra también actividad *in vitro* e *in vivo* en diversas líneas resistentes al cisplatino.

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

Los estudios acerca del mecanismo de acción del oxaliplatino, aún cuando éste no se ha elucidado del todo, muestran que los derivados hidratados resultantes de la biotransformación del oxaliplatino interactúan con el ADN formando puentes intra e intercatenarios que provocan 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:

- En primera línea de tratamiento, el estudio en fase III comparativo EFC2962, aleatorio de pacientes tratados con 5-fluorouracilo/ácido folínico (5-FU/AF) sólo (LV5FU2, N=210) frente a la combinación de oxaliplatino con (5-FU/AF) (FOLFOX4, N=210).
- El estudio comparativo EFC4584, un ensayo de fase III aleatorizado y de tres grupos de tratamiento, analizó los efectos de la administración de 5-FU/AF sólo (LV5FU2, N=275), oxaliplatino sólo (N=275) o la asociación de ambos (FOLFOX4, N=275) en pacientes previamente tratados y resistentes a la asociación de Irinotecán (CPT-11) + 5-FU/AF.
- Finalmente, el estudio EFC2964 fase II no controlado, en pacientes refractarios a 5-FU/AF sólo, tratados con la combinación de oxaliplatino y 5-FU/AF (FOLFOX4, N=57)

Los dos ensayos clínicos randomizados, EFC2962 en tratamiento de primera línea y EFC4584 en pacientes pretratados, demostraron una tasa de respuesta significativamente elevada y una prolongación de la

supervivencia libre de progresión (SLP) / tiempo transcurrido hasta la progresión (THP) en comparación con el tratamiento solo con 5-FU/AF.

En el estudio EFC4584, realizado con pacientes previamente tratados y resistentes al tratamiento no se encontró diferencia estadística en la mediana de la supervivencia global (OS) entre el Oxaliplatino y el 5-fluorouracilo (5-FU)/ácido folínico (FA).

Tasa de respuesta con FOLFOX4 frente a LV5FU2

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

* NP : No procede

Mediana de la supervivencia libre de progresión (SLP) / Mediana de tiempo hasta la progresión (THP) FOLFOX4 frente LV5FU2

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

* NP : No procede

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

Mediana de SG, meses (IC 95%) Análisis ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatino monoterapia
Tratamiento de primera línea EFC2962	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	NP*
	Valor P log-rank = 0,12		
Pacientes tratados previamente EFC4584	8,8 (7,3 - 9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)

(resistentes a CPT-11 + 5-FU/AF)	Valor 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 eran sintomáticos al principio del estudio, una mayor proporción de aquellos pacientes tratados con oxaliplatino y 5-FU/AF presentaron una mejora significativa de los síntomas, en comparación con los pacientes tratados con solo 5-FU/AF (27,7% versus 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 ninguno de los parámetros relativos a calidad de vida. Sin embargo, los resultados de calidad de vida fueron en general mejores en el grupo control para la valoración del estado global de salud y dolor, y peor en el grupo de oxaliplatino para náuseas y vómitos.

En el tratamiento adyuvante, el estudio comparativo fase III MOSAIC (EFC3313) incluyó a 2246 pacientes (899 en estadio II/B2 de Duke y 1347 en estadio III/C de Duke) que habían sido previamente sometidos a una resección completa del tumor primario de cáncer de colon y fueron aleatorizados a recibir 5-FU/AF solo (LV5FU2, N=1123; B2/C = 448/675) o la asociación de oxaliplatino más 5-FU/AF (FOLFOX4, N=1123; B2/C = 451/672).

Supervivencia libre de enfermedad a los 3 años en el ensayo EFC 3313 (análisis por intención de tratar, 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: 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 más 5-FU/AF (FOLFOX4) frente al tratamiento solo con 5-FU/AF (LV5FU2).

Supervivencia libre de enfermedad a los 3 años en el ensayo EFC 3313 (análisis por intención de tratar, ITT)* según el estadio de la enfermedad

Estadio del paciente	Estadio II (B2 de Duke)		Estadio III (C de Duke)	
	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 del rango logarítmico, estratificado	P=0,151	P=0,002
--	---------	---------

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

Supervivencia global (análisis ITT) :

En el momento de efectuar el análisis de la supervivencia libre de enfermedad a los 3 años, que fue la variable principal del estudio MOSAIC, el 85,1% de los pacientes del grupo FOLFOX4 estaba vivo frente al 83,8% del grupo LV5FU2. Estos porcentajes se tradujeron en una reducción global del riesgo de muerte del 10% favorable a FOLFOX4, un valor carente de significación estadística (razón de riesgos = 0,90).

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

Oxaliplatino en monoterapia se ha evaluado sobre población pediátrica en 2 ensayos de fase I (69 pacientes) y 2 ensayos de fase II (90 pacientes). Se han tratado un total de 159 pacientes pediátricos (7 meses-22 años de edad) con tumores sólidos. No se ha establecido la eficacia de oxaliplatino en monoterapia sobre las poblaciones pediátricas tratadas. En ambos ensayos de fase II se paralizó el reclutamiento debido a la falta de respuesta del tumor.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos de los compuestos individuales activos no se han determinado. Los parámetros farmacocinéticos del ultrafiltrado de platino representando una mezcla de todos los no ligados, especies de platino activas y no activas, siguiendo a una perfusión de oxaliplatino de 2 horas a 130 mg/ 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 Estimación de los Parámetros Farmacocinéticos del Platino en Ultrafiltrado Tras Dosis Múltiples de Oxaliplatino a 85 mg/ m² Cada Dos Semanas o de 130 mg/ m² cada tres Semanas

<i>Dosis</i>	C_{max} (µg/ml)	AUC₀₋₄₈ (µg h/ ml)	AUC (µg h/ml)	t_{1/2 a} (h)	t_{1/2 β} (h)	t_{1/2 ?} (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 C_{max} se calcularon en el Ciclo 3 (85 mg/m₂) o en el Ciclo 5 (130mg/m²). Los valores medios de AUC, V_{ss}, Cl y Cl_{r0-48} se calcularon en el Ciclo 1. Los valores de C_{end}, C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss}, y el CL se determinaron mediante análisis no compartimental. La t_{1/2a}, t_{1/2β} y t_{1/2?} se determinaron mediante análisis compartimental (Ciclos 1-3 combinados).

Al final de la perfusión de 2 horas, el 15% del platino administrado está presente en la circulación sistémica, el 85% restante se distribuye rápidamente en los tejidos o se elimina por la orina. La unión irreversible a los hematíes y a las proteínas del plasma, da lugar a semividas que están próximas al proceso de renovación natural de los hematíes y de la albúmina sérica. No se ha observado ninguna acumulación en el ultrafiltrado plasmático tras la administración de dosis de 85 mg/ m² cada dos semanas o de 130 mg/

m^2 cada tres semanas y el estado estacionario se alcanzó en el ciclo 1 de esta matriz, cuando la variabilidad inter e intraindividual en la exposición al platino es, en general, baja.

La biotransformación *in vitro* se considera como resultado de la degradación no enzimática y no existe evidencia de ninguna biotransformación del diaminociclohexano (DACH) mediada por el citocromo P450.

Oxaliplatino sufre un amplio metabolismo y no se detectó fármaco inalterado en el ultrafiltrado plasmático al final de la perfusión de 2 horas.

La biotransformación de varios productos citotóxicos incluyendo las especies del monoclora, dicloro y diacuo-DACH de platino han sido identificados en la circulación sistémica junto con varios conjugados inactivos en momentos 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 se recupera en la orina y menos del 3% en las heces.

Se observó un descenso significativo en el aclaramiento de $17,6 \pm 2,18$ l/h a $9,95 \pm 1,91$ l/h en pacientes con insuficiencia renal, junto con un descenso significativo en el volumen de distribución de $330 \pm 40,9$ l a $241 \pm 36,1$ l. No se ha evaluado el efecto de la insuficiencia renal grave sobre el aclaramiento de platino

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los órganos identificados en las especies de los estudios preclínicos (ratones, ratas, perros, y/o monos) en dosis únicas o múltiples incluían la médula ósea, sistema gastrointestinal, riñón, testículos, sistema nervioso y corazón. Las toxicidades en órganos observadas en animales son consistentes con las producidas por otros fármacos conteniendo platino y perjudiciales para el ADN, fármacos citotóxicos utilizados para el tratamiento de cánceres en seres humanos con la excepción de los efectos cardiacos. Sólo se observaron efectos cardiacos en el perro e incluían alteraciones electrofisiológicas con fibrilación ventricular letal. La cardiotoxicidad se considera específica para el perro no sólo por ser la única especie en la que se observó sino también porque dosis similares a las que produjeron efectos cardiotoxicos letales en los perros (150 mg/ m^2) fueron bien toleradas por los seres humanos. Estudios preclínicos utilizando neuronas sensitivas de rata sugieren que los síntomas de neurosensibilidad aguda relacionados con oxaliplatino pueden implicar una interacción con los canales de sodio voltaje-dependientes.

Oxaliplatino es mutagénico y clastogénico en células de mamíferos y produce toxicidad embrionofetal en ratas. Aunque no se han realizado estudios carcinogénicos, el oxaliplatino es probablemente carcinógeno.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato.

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos en la misma bolsa de perfusión o línea de perfusión. Oxaliplatino puede ser coadministrado con ácido fólico (AF) vía una línea Y bajo las condiciones descritas en el sección 6.6.

- NO UTILIZAR con soluciones o medicamentos alcalinos, en particular 5 fluorouracilo (5 FU), preparaciones de ácido folínico (AF) que contengan trometamol como excipiente y sales de trometamol de otros medicamentos. Los medicamentos alcalinos o sus soluciones pueden afectar negativamente la estabilidad de oxaliplatino (ver sección 6.6).
- NO RECONSTITUIR o DILUIR oxaliplatino con soluciones salinas u otras soluciones que contengan iones cloruro (incluyendo cloruro de calcio, potasio o de sodio).
- NO MEZCLAR con otros fármacos en la misma bolsa de perfusión o vía de perfusión (ver sección 6.6 para instrucciones relativas a la administración simultánea con ácido folínico).

NO UTILIZAR material de inyección que contenga aluminio.

6.3. Periodo de validez

Medicamento acondicionado para la venta : 36 meses

Solución reconstituida en el vial original :

Desde un punto de vista microbiológico y químico, la solución reconstituida debe ser diluida inmediatamente.

Preparación de la perfusión :

Se ha demostrado que la estabilidad física y química de la solución reconstituida en una solución de glucosa al 5% es de 24 horas a 2-8°C.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución para perfusión preparada debe ser utilizada inmediatamente.

Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación previo a su utilización, son responsabilidad del usuario y normalmente no deben exceder las 24 horas a una temperatura entre 2°C y 8°C a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones de asepsia controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el envase original.

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

Este medicamento es para un solo uso. Cualquier solución no utilizada debe eliminarse.

Para consultar las condiciones de conservación de la solución reconstituida y del producto diluido, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio transparente de Tipo I, con tapón de caucho de clorobutilo y cápsula de aluminio, conteniendo 50 mg de oxaliplatino.

Viales de vidrio transparente de Tipo I, con tapón de caucho de clorobutilo y cápsula de aluminio, conteniendo 100 mg de oxaliplatino.

Tamaño de envase: 1 vial por caja.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Como cualquier compuesto potencialmente tóxico, deben tomarse precauciones cuando se manipulan y se preparan soluciones de oxaliplatino.

Instrucciones de manipulación

La manipulación de un agente citotóxico por personal sanitario o médico requiere tomar precauciones para garantizar la protección del manipulador y su área de trabajo.

La preparación de soluciones inyectables de agentes citotóxicos debe realizarse por personal especializado en esta clase de fármacos, en condiciones que garanticen la integridad del medicamento, la protección del medio ambiente y en particular la protección del personal que manipula estos fármacos. Se requiere un área preparada y reservada para este propósito. Está prohibido fumar, comer o beber en esta área.

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

Preparar preferentemente en cabina de flujo laminar. Las heces y los vómitos deben ser manipulados con cuidado. Las mujeres embarazadas tienen que evitar la manipulación de agentes citotóxicos. Cualquier contenedor roto debe ser tratado con las mismas precauciones y consideraciones que los residuos contaminados. Los residuos contaminados deben incinerarse en apropiados contenedores rígidos convenientemente rotulados. Ver más adelante el apartado "Eliminación de residuos".

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

Si el oxaliplatino polvo, la solución reconstituida o la solución para la perfusión, entran en contacto con las membranas mucosas, lávese inmediatamente y con abundante agua.

Precauciones especiales de administración

- NO use material de inyección que contengan aluminio.
- NO administrar sin diluir.
- Sólo se debe utilizar como disolvente una solución para perfusión de glucosa al 5% (50 mg/ml). Para la perfusión NO reconstituir o diluir con soluciones de cloruro sódico o que contengan cloruros
- NO mezclar con otros medicamentos en la misma bolsa de perfusión ni administrar simultáneamente en la misma vía de perfusión.
- NO mezclar con medicamentos o soluciones alcalinas, en particular 5 fluorouracilo (5 FU), preparaciones de ácido folínico (AF) que contengan trometamol como excipiente y sales de trometamol de otros medicamentos. Los medicamentos alcalinos o sus soluciones afectarían negativamente a la estabilidad de oxaliplatino.

Instrucciones para el empleo con ácido folínico (AF) (como folinato cálcico o folinato disodio)

Administrar al mismo tiempo una perfusión IV de 85 mg/m² de oxaliplatino en 250 hasta 500 ml de solución de glucosa al 5% (50 mg/ml) con una perfusión IV de ácido folínico (AF) en solución de glucosa al 5% (50 mg/ml), durante 2 a 6 horas, empleando una línea Y situada inmediatamente antes del sitio de perfusión.

Estos dos fármacos no deben combinarse en la misma bolsa de perfusión. El ácido folínico (AF) no debe contener trometamol como excipiente y sólo debe diluirse empleando solución isotónica de glucosa 5% (50 mg/ml), nunca en soluciones alcalinas o soluciones de cloruro sódico ni que contengan cloruros.

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

Oxaliplatino debe administrarse siempre antes de las fluoropirimidinas, por ejemplo, 5-fluorouracilo (5 FU).

Después de la administración de oxaliplatino, limpiar la línea con agua y después administrar 5-fluorouracilo (5-FU).

Para mayor información sobre la combinación de medicamentos con oxaliplatino, consultar la correspondiente ficha técnica del medicamento.

UTILIZAR SÓLO los disolventes recomendados (ver más adelante).

Cualquier solución reconstituida que muestre evidencia de precipitación no debe utilizarse y debe ser destruida teniendo en cuenta los requerimientos legales para la eliminación de residuos peligrosos (ver más adelante).

Reconstitución de la solución

Los disolventes que pueden utilizarse para reconstituir la solución son agua para preparaciones inyectables o solución de glucosa al 5% (50 mg/ml).

- Para un vial de 50 mg: añadir 10 ml de disolvente para obtener una concentración de 5 mg de oxaliplatino/ml.
- Para un vial de 100 mg: añadir 20 ml de disolvente para obtener una concentración de 5 mg de oxaliplatino/ml.

Desde un punto de vista microbiológico y químico, la solución reconstituida debe ser diluida inmediatamente con solución de glucosa al 5% (50 mg/ml).

Inspeccionar visualmente antes de usar. Sólo se deben usar soluciones transparentes que no contengan partículas.

Este medicamento es para un solo uso. Se debe eliminar todo resto de solución no utilizada (ver apartado “Eliminación de residuos”).

Dilución para la perfusión intravenosa

Extraiga la cantidad necesaria de solución reconstituida del vial (es) y dilúyala con 250 a 500 ml de una solución de glucosa al 5% para administrar una concentración de oxaliplatino comprendida entre no menos de 0,2mg/ml y 0,7mg/ml. (ver sección 4.2). El intervalo de concentración para el que la estabilidad físico-química ha quedado demostrada es de 0,2 mg/ml a 2,0 mg/ml.

Administre la solución medicante perfusión intravenosa.

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

El medicamento es para un solo uso. Debe eliminarse cualquier solución para perfusión no utilizada.

NUNCA utilizar soluciones de cloruro sódico o con cloruros ni para la reconstitución ni para la dilución.

La solución para perfusión ha demostrado ser compatible con Kits de administración con base de PVC.

Desde el punto de vista microbiológico, la perfusión preparada debe ser utilizada inmediatamente. De no ser así, el tiempo y las condiciones de conservación previo a su utilización son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían exceder las 24 horas a una temperatura entre 2°C y 8°C a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones de asepsia controladas y validadas.

La estabilidad física y química ha demostrado ser de 24 horas a 2-8°C.

Perfusión

La administración de oxaliplatino no requiere prehidratación.

El oxaliplatino diluido en 250 ml a 500 ml de solución de glucosa al 5% (50 mg/ml) para administrar una concentración no inferior a 0,2 mg/ml, debe perfundirse por vía venosa central o periférica, 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 de residuos

El medicamento no utilizado y todos los materiales que hayan estado en contacto con él, 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

GP-PHARM , S.A.
Polígono Industrial Els Vinyets-Els Fogars, sector 2
Carretera Comarcal C-244, km. 22
08777 Sant Quintí de Mediona (Barcelona)
ESPAÑA

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

72666

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

31.08.2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2019.