

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml de concentrado contiene 5 mg de oxaliplatino.

Un vial de 10 ml de concentrado contiene 50 mg de oxaliplatino.

Un vial de 20 ml de concentrado contiene 100 mg de oxaliplatino.

Un vial de 40 ml de concentrado contiene 200 mg de oxaliplatino.

Excipiente con efecto conocido:

lactosa monohidrato

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución transparente e incolora, sin partículas visibles, con un pH entre 4,00 y 7,00 y osmolalidad entre 125 y 165 mOsm.

### 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 en estadío III (estadío C de Dukes) tras la resección completa del tumor primario
- tratamiento del cáncer colorrectal metastásico.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

##### SOLO PARA ADULTOS

La dosis recomendada de oxaliplatino como tratamiento adyuvante es de 85 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa, administrada 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 dos semanas, hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La dosis administrada se debe ajustar conforme a la tolerancia (ver sección 4.4).

## **Oxaliplatino se debe administrar siempre antes que las fluoropirimidinas – es decir, 5-fluorouracilo (5-FU).**

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

Oxaliplatino se ha usado principalmente en combinación con 5-fluorouracilo (5-FU) como perfusión continua. Para el tratamiento repetido cada 2 semanas, se usaron regímenes de 5-fluorouracilo en los que se combinaban bolos y perfusión continua.

### Poblaciones especiales

#### *Insuficiencia renal*

No debe administrarse oxaliplatino en pacientes con insuficiencia renal grave (ver secciones 4.3 y 5.2).

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

#### *Insuficiencia hepática*

En un ensayo de fase I, en el que se incluyeron pacientes con varios grados de insuficiencia hepática, la frecuencia y gravedad de los trastornos hepatobiliares parecían estar relacionadas con la progresión de la enfermedad y con los resultados de las pruebas de deterioro de la función hepática al inicio del ensayo. Durante la fase de desarrollo clínico no se efectuó un ajuste de dosis específico en los pacientes con alteraciones en las pruebas de función hepática.

#### *Pacientes ancianos*

No se observó un aumento de los efectos tóxicos graves cuando se usó oxaliplatino como agente único o en combinación con 5-fluorouracilo en pacientes mayores de 65 años. Por tanto, no es necesario realizar un ajuste específico de la dosis en pacientes ancianos.

#### *Población pediátrica*

No existe una recomendación de uso específica para oxaliplatino en los niños. La eficacia de oxaliplatino como agente único en la población pediátrica con tumores sólidos no se ha establecido (ver sección 5.1).

### Forma de administración

Oxaliplatino se administra mediante perfusión intravenosa.

La administración de oxaliplatino no requiere hiperhidratación.

Oxaliplatino, diluido en 250 - 500 ml de solución de glucosa al 5% (50 mg/ml) para obtener una concentración no inferior a 0,2 mg/ml, debe perfundirse por vía venosa central o por vía venosa periférica, durante 2-6 horas.

La perfusión de oxaliplatino debe preceder siempre a la administración de 5-fluorouracilo (5-FU).

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

### *Instrucciones de uso*

Oxaliplatino se debe diluir antes de la administración. Solo debe utilizarse una solución de glucosa al 5% (50 mg/ml) como diluyente para obtener la concentración de la solución para perfusión (ver sección 6.6).

### 4.3. Contraindicaciones

Oxaliplatino está contraindicado en:

- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- periodo de lactancia
- pacientes con mielosupresión antes del inicio del primer ciclo, demostrada por unos valores basales en el recuento de neutrófilos  $< 2 \times 10^9/l$  y/o un recuento plaquetario  $< 100 \times 10^9/l$
- neuropatía sensitiva periférica con deterioro funcional antes del primer ciclo
- insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min) (ver sección 5.2).

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Oxaliplatino sólo se debe usar en unidades especializadas en oncología y se debe administrar bajo la supervisión de un oncólogo experimentado.

#### Insuficiencia renal

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

#### Reacciones de hipersensibilidad

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

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

#### Síntomas neurológicos

Es preciso monitorizar cuidadosamente los efectos tóxicos neurológicos de oxaliplatino, especialmente si se administra concomitantemente con otros medicamentos con toxicidad neurológica específica.

Se debe realizar una exploración neurológica antes de cada administración, y a partir de entonces, periódicamente.

En pacientes que desarrollen disestesia laringofaríngea aguda (ver sección 4.8) durante o en las 2 horas siguientes a la perfusión, la siguiente perfusión de oxaliplatino debe administrarse durante 6 horas.

#### Neuropatía periférica

En caso de producirse síntomas neurológicos (parestesias, disestesias), 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/m<sup>2</sup> (tratamiento de un cáncer metastásico) o a 75 mg/m<sup>2</sup> (tratamiento adyuvante)
- si la parestesia sin deterioro funcional persiste hasta el siguiente ciclo, se debe reducir la siguiente dosis de oxaliplatino de 85 a 65 mg/m<sup>2</sup> (tratamiento de un cáncer metastásico) o a 75 mg/m<sup>2</sup> (tratamiento adyuvante)

- si la parestesia con deterioro funcional persiste 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.

Se debe informar a los pacientes de la posibilidad de que los síntomas de neuropatía sensitiva periférica persistan tras la finalización del tratamiento. Las parestesias de grado moderado localizadas o las parestesias que pueden interferir con las actividades funcionales del paciente, pueden persistir hasta 3 años después de la finalización del tratamiento, cuando éste se administra como tratamiento adyuvante.

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

Se han comunicado casos de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR también conocido como SEPR, síndrome de encefalopatía posterior reversible) en pacientes tratados con oxaliplatino en la quimioterapia de combinación. El SLPR es una enfermedad neurológica rara, reversible y de rápida evolución, que pueden incluir convulsiones, hipertensión, dolor de cabeza, confusión, ceguera y otros trastornos visuales y neurológicos (ver sección 4.8). El diagnóstico del SLPR se basa en la confirmación por imágenes del cerebro, preferiblemente IRM (Imagen por Resonancia Magnética).

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

Los efectos tóxicos gastrointestinales, que se manifiestan como náuseas y vómitos, precisan la administración profiláctica y/o terapéutica de tratamiento antiemético (ver sección 4.8).

En caso de diarrea o vómitos graves, especialmente cuando oxaliplatino se administra en combinación con 5-fluorouracilo, pueden producirse deshidratación, ileo paralítico, obstrucción intestinal, hipopotasemia, acidosis metabólica y deterioro de la función renal.

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

En caso de producirse efectos tóxicos hematológicos (neutrófilos  $< 1,5 \times 10^9/l$  o plaquetas  $< 50 \times 10^9/l$ ), se debe posponer la administración del siguiente ciclo de tratamiento hasta que los valores hematológicos vuelvan a niveles aceptables. Se debe efectuar un recuento sanguíneo con recuento diferencial de leucocitos antes del inicio del tratamiento y de cada siguiente ciclo. Los efectos mielosupresores pueden sumarse a los de la quimioterapia concomitante. Los pacientes con mielosupresión grave y persistente tienen un riesgo alto de complicaciones infecciosas. Se han notificado casos de sepsis, sepsis neutropénica y shock séptico en pacientes tratados con oxaliplatino que incluye desenlace fatal (ver sección 4.8). Si apareciera cualquiera de estos acontecimientos, el tratamiento con oxaliplatino debe interrumpirse.

Es preciso informar adecuadamente a los pacientes del riesgo de diarrea/vómitos, mucositis/estomatitis y neutropenia tras la administración de oxaliplatino y 5-fluorouracilo, de modo que sean conscientes de la necesidad de acudir urgentemente al médico responsable de su tratamiento para que éste instaure las medidas pertinentes.

Si se produce mucositis/estomatitis, con o sin neutropenia, se debe retrasar el siguiente tratamiento hasta que el cuadro de mucositis/estomatitis mejore y alcance un grado igual o inferior a 1 y/o hasta que el recuento de neutrófilos sea  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ .

Cuando oxaliplatino se administra en combinación con 5-fluorouracilo (con o sin ácido folínico), se deben efectuar los ajustes de dosis habituales en caso de aparición de efectos tóxicos relacionados con 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 microbiológica o clínica documentada con recuento absoluto de neutrófilos  $< 1,0 \times 10^9/l$ , una temperatura única de  $> 38,3^{\circ}C$  o una temperatura sostenida de  $> 38^{\circ}C$  durante más de una hora), o trombocitopenia de grado 3-4 (plaquetas  $< 50 \times 10^9/l$ ), se debe reducir la dosis de oxaliplatino de  $85 \text{ mg/m}^2$  a  $65 \text{ mg/m}^2$  (tratamiento de un cáncer metastásico) o a  $75 \text{ mg/m}^2$  (tratamiento adyuvante), además de reducir la dosis de 5-fluorouracilo.

#### *Pulmonar*

En caso de síntomas respiratorios inexplicables, tales como tos no productiva, disnea, crepitaciones o infiltrados pulmonares radiológicos, se debe interrumpir el tratamiento con oxaliplatino hasta descartar la presencia de enfermedad pulmonar intersticial o de fibrosis pulmonar, mediante la realización de más pruebas (ver sección 4.8).

#### *Trastornos de la sangre*

El Síndrome Urémico Hematológico (SUH) es un efecto adverso amenazante para la vida (de frecuencia no conocida). El tratamiento con oxaliplatino debe interrumpirse a los primeros signos de evidencia de anemia hemolítica microangiopática como descenso rápido de la hemoglobina junto con trombocitopenia, elevación de la bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre, o LDH. La insuficiencia renal puede ser irreversible después de la discontinuación del tratamiento y puede ser necesario diálisis. Asociado con el tratamiento de oxaliplatino se han notificado casos de coagulación intravascular diseminada (CID) que incluyen desenlace fatal. Si se presenta CID, el tratamiento con oxaliplatino se debe interrumpir y se debe administrar el tratamiento adecuado (ver sección 4.8). Los pacientes con enfermedades que predisponen a la CID, como infección, sepsis, etc., deben estar sujetos a un seguimiento especial.

#### *Prolongación del intervalo QT*

La prolongación del intervalo QT puede incrementar el riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo Torsade de Pointes que pueden ser mortales (ver sección 4.8). El intervalo QT se debe monitorizar estrechamente de forma regular, antes y después de la administración de oxaliplatino. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes o predisposición para la prolongación del intervalo QT, aquellos que tomen medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT y aquellos con desórdenes electrolíticos como hipocalcemia, hipomagnesemia o hipocalcemia. En caso de prolongación del intervalo QT, el tratamiento con oxaliplatino se debe interrumpir (ver sección 4.5 y 4.8).

#### *Rabdomiolisis*

Se han descrito casos de rabdomiolisis en pacientes en tratamiento con oxaliplatino que incluyen desenlace mortal. En casos de dolor muscular e inflamación, combinado con debilidad, fiebre u orina oscura, el tratamiento con oxaliplatino se debe interrumpir. Si la rabdomiolisis se confirma, se deben tomar las medidas adecuadas. Se recomienda precaución si se administran concomitantemente con oxaliplatino medicamentos que se asocian con rabdomiolisis (ver sección 4.5 y 4.8).

#### *Ulcera gastrointestinal/Perforación y hemorragia gastrointestinal*

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

Efectos inmunosupresores/mayor susceptibilidad a infecciones:

La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterapéuticos puede provocar infecciones graves o mortales. Se debe evitar la vacunación con una vacuna viva en pacientes que reciben oxaliplatino. Se pueden administrar vacunas muertas o inactivadas; sin embargo, la respuesta a dichas vacunas puede verse disminuida.

#### *Trastornos hepáticos*

En caso de resultados de la prueba de la función hepática anómala, esplenomegalia o hipertensión portal que no resulta evidentemente de la metástasis hepática, en casos muy raros debe considerarse trastornos vasculares hepáticos inducidos por el fármaco.

#### Anticoncepción en hombres y mujeres en edad fértil

Debido a los posibles efectos genotóxicos de oxaliplatino, se deben tomar medidas anticonceptivas adecuadas durante y después del final de la terapia.

En vista de larga eliminación del principio activo (ver sección 5.2), se recomienda como medida de precaución, continuar la anticoncepción durante 9 meses después del final del tratamiento en mujeres en edad fértil y durante 6 meses después de finalizar el tratamiento en hombres (ver sección 4.6).

#### Fertilidad

Se debe informar a los hombres sobre la preservación de esperma antes del tratamiento, ya que el oxaliplatino puede causar infertilidad, que puede ser irreversible (ver sección 4.4).

#### Otras advertencias

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

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

En pacientes a los que se ha administrado una sola dosis de 85 mg/m<sup>2</sup> de oxaliplatino inmediatamente antes de la administración de 5-fluorouracilo (5-FU), no se han observado cambios en el nivel de exposición a éste. *In vitro*, no se ha observado un desplazamiento significativo de la unión de oxaliplatino a las proteínas plasmáticas en presencia de los siguientes medicamentos: eritromicina, salicilatos, granisetrón, paclitaxel y valproato sódico.

Se aconseja tener precaución cuando el tratamiento con oxaliplatino se administra conjuntamente con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT. En el caso de combinación con estos medicamentos, el intervalo QT se debe monitorizar estrechamente (ver sección 4.4).

Se recomienda precaución cuando el tratamiento con oxaliplatino se administra conjuntamente con otros medicamentos asociados a rabdomiolisis (ver sección 4.4).

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

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

#### Anticoncepción en hombres y en mujeres en edad fértil

Debido a los posibles efectos genotóxicos de oxaliplatino, se deben tomar medidas anticonceptivas adecuadas durante y después del final de la terapia.

En vista de larga eliminación del principio activo (ver sección 5.2), se recomienda como medida de precaución, continuar la anticoncepción durante 9 meses después del final del tratamiento en mujeres en edad fértil y durante 6 meses después de finalizar el tratamiento en hombres.

#### Embarazo

Hasta la fecha, sólo se dispone de información limitada sobre la seguridad de la administración de oxaliplatino durante el embarazo. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. Por lo tanto, la administración de oxaliplatino sólo se debe considerar tras informar adecuadamente a la paciente sobre el riesgo que implica para el feto, y una vez que la paciente haya dado su consentimiento.

Oxaliplatino no está recomendado durante el embarazo ni en mujeres en edad de procrear que no usen anticoncepción.

#### Lactancia

Se desconoce si oxaliplatino se excreta en la leche materna. Oxaliplatino está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

#### Fertilidad en hombres y en mujeres

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

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

#### Lactancia

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

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

Las alteraciones de la visión, especialmente la pérdida pasajera de la visión (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

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas tras la administración combinada de oxaliplatino y 5-fluorouracilo/ácido folínico (5-FU/AF) fueron gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos y mucositis), hematológicas (neutropenia, trombocitopenia) y neurológicas (neuropatía sensitiva periférica aguda y por dosis acumulada). En general, estas reacciones adversas fueron más frecuentes y graves en la asociación de oxaliplatino y 5-fluorouracilo (5-FU)/ácido folínico (AF), que cuando se administró solo 5-fluorouracilo (5-FU)/ ácido folínico (AF).

#### Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias descritas en la tabla que figura a continuación proceden de ensayos clínicos en los que los medicamentos se utilizaron para el tratamiento del cáncer metastásico y en calidad de tratamiento adyuvante (con 416 y 1.108 pacientes incluidos, respectivamente, en los grupos de tratamiento con oxaliplatino + 5-FU/AF), y de la experiencia postcomercialización.

Las frecuencias de esta tabla se definen utilizando la siguiente convención: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), Muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Después de la tabla se proporcionan detalles adicionales.

Clasificación de Sistema órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones*	Infección	-Rinitis -Infecciones del tracto respiratorio superior -Sepsis neutropénica+	-Sepsis+		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	-Anemia -Neutropenia -Trombocitopenia -Leucopenia -Linfopenia	-Neutropenia febril		-Trombocitopenia inmunoalérgica -Anemia hemolítica***	
Trastornos del sistema inmunológico*	-Alergia/reacciones alérgicas++				
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia -Hiperglucemia -Hipopotasemia -Hiponatremia	Deshidratación - Hipocalcemia	-Acidosis metabólica		
Trastornos psiquiátricos		Depresión -Insomnio	-Nerviosismo		
Trastornos del sistema nervioso*-	-Neuropatía periférica sensorial -Alteraciones sensoriales -Disgeusia -Dolor de cabeza	-Mareos -Neuritis motora -Meningitis		-Disartria - Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR o SEPR)** (ver sección 4.4)	
Trastornos oculares		-Conjuntivitis -Alteraciones de la visión		-Trastorno transitorio de la agudeza visual	

Clasificación de Sistemas órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
				-Alteraciones del campo visual -Neuritis óptica -Pérdida transitoria de visión, reversible tras la interrupción del tratamiento	
Trastornos del oído y del laberinto			-Ototoxicidad	-Sordera	
Trastornos vasculares		Hemorragia -Sofocos -Trombosis venosa profunda -Hipertensión			
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos	-Disnea -Tos -Epistaxis	-Hipo -Embolia pulmonar		-Enfermedad intersticial pulmonar, a veces fatal -Fibrosis pulmonar **	
Trastornos gastrointestinales*	-Nauseas -Diarrea -Vómitos -Estomatitis /Mucositis -Dolor abdominal -Estreñimiento	-Dispepsia -Reflujo gastroesofágico -Hemorragia gastrointestinal -Hemorragia rectal	-Íleo -Obstrucción intestinal	-Colitis incluyendo diarrea producida por clostridium difficile -Pancreatitis	Esofagitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alteraciones de la piel -Alopecia	Exfoliación de la piel (por ej. Síndrome de manos y pies) - Erupción eritematosa - Erupción -Hiperhidrosis -Alteraciones de las uñas			
Trastornos del músculo esquelético del tejido conjuntivo y de los huesos	Dolor de espalda	Dolor óseo Artralgia			
Trastornos renales y urinarios		-Hematuria -Disuria -Frecuencia de micción alterada			
Trastornos	-Fatiga				

Clasificación de Sistema de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
generales y alteraciones en el lugar de administración	-Fiebre+++ -Astenia -Dolor -Reacciones en el punto de inyección ++++				
Exploraciones complementarias	-Aumento de las enzimas hepáticas -Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre -Aumento de bilirrubina en sangre -Aumento de lactato deshidrogenasa en sangre -Aumento de peso (tratamiento adyuvante)	-Aumento de la creatina en sangre -Disminución de peso (tratamiento metastásico)			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Caída			

\* Ver la sección con información detallada que se incluye a continuación.

\*\* Ver sección 4.4.

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

+ incluye desenlace fatal.

++ Alergias/reacciones alérgicas muy frecuentes que se presentan principalmente durante la perfusión, a veces mortales. Reacciones alérgicas frecuentes, incluyen exantema cutáneo (especialmente urticaria), conjuntivitis y rinitis.

Reacciones anafilácticas o anafilactoides frecuentes incluyen broncoespasmo, angioedema, hipotensión, sensación de dolor de pecho y shock anafiláctico. Hipersensibilidad retardada, también ha sido notificada con oxaliplatin, horas o incluso días después de la perfusión.

+++ Fiebre muy frecuente, escalofríos (temblores), ya sean de origen infeccioso (con o sin neutropenia febril), o posiblemente de origen inmunológico.

++++ Se han registrado reacciones en la zona de inyección, entre ellas, dolor local, rojeces, inflamación y trombosis. La extravasación puede dar lugar a dolor e inflamación locales que pueden ser graves y provocar complicaciones, necrosis incluida, especialmente cuando oxaliplatin se perfunde a través de una vena periférica (ver sección 4.4).

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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

*Incidencia por pacientes (%), por grado*

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

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

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

*La experiencia postcomercialización es de frecuencia no conocida.*

Síndrome urémico hemolítico, pancitopenia autoinmune, pancitopenia, leucemia secundaria.

### **Infecciones e infestaciones**

*Incidencia por paciente (%), por grado*

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

*La experiencia postcomercialización es de frecuencia no conocida.*

Shock séptico que incluye desenlace fatal.

### **Trastornos del sistema inmunológico**

*Incidencia de reacciones alérgicas por pacientes (%), por grado*

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

### **Trastornos del sistema nervioso**

La dosis tóxica limitante de oxaliplatino es neurológica. Esto conlleva una neuropatía sensitiva periférica caracterizada por disestesias y/o parestesias en las extremidades, con o sin calambres, a menudo desencadenadas por el frío.

Estos síntomas aparecen hasta en un 95% de los pacientes tratados. La duración de estos síntomas, que suelen disminuir entre los ciclos de tratamiento, aumenta con el número de ciclos de tratamiento.

El inicio de dolor y/o de un trastorno funcional son una indicación para efectuar un ajuste de dosis o incluso para interrumpir el tratamiento, dependiendo de la duración de los síntomas (ver sección 4.4).

Este trastorno funcional incluye dificultades para realizar movimientos minuciosos, y es una posible consecuencia de un deterioro sensitivo. El riesgo de aparición de síntomas persistentes para una dosis acumulada de 850 mg/m<sup>2</sup> (10 ciclos) es de aproximadamente el 10 % y 20 % para una dosis acumulada de 1.020 mg/m<sup>2</sup> (12 ciclos).

En la mayoría de los casos, los signos y síntomas neurológicos mejoran o remiten completamente al interrumpir el tratamiento. En el tratamiento coadyuvante del cáncer de colon, 6 meses después de la finalización del tratamiento, el 87% de los pacientes ya no tenía síntomas o eran leves. Despues de hasta 3 años de seguimiento, alrededor de un 3% de los pacientes presentaban, bien parestesias localizadas persistentes de intensidad moderada (2,3%), bien parestesias que podían interferir con sus actividades funcionales (0,5%).

Se ha notificado la aparición de manifestaciones neurosensitivas agudas (ver sección 5.3). Dichas manifestaciones comienzan en las horas siguientes a la administración, y a menudo se producen como consecuencia de la exposición al frío. Normalmente se presentan como parestesias, disestesias e hipoestesias transitorias. También un síndrome agudo de disestesia faringolaríngea, cuya incidencia estimada es del 1% al 2%, que se caracteriza por sensaciones subjetivas de disfagia o de disnea/sensación de sofoco, sin que se observen datos objetivos de dificultad respiratoria (ausencia de cianosis o hipoxia) ni de laringoespasmo o broncoespasmo (ausencia de estridor o sibilancias). Aunque en estos casos se han administrado antihistamínicos y broncodilatadores, los síntomas revierten rápidamente incluso en ausencia de tratamiento. La prolongación del tiempo de perfusión ayuda a reducir la incidencia de este síndrome (ver sección 4.4). Ocasionalmente se han observado otros síntomas que incluyen espasmos en la mandíbula/espasmos musculares/ contracciones musculares involuntarias/ crispamiento muscular/mioclonos, coordinación anormal/ forma de andar anormal /ataxia /trastornos del equilibrio, opresión en la garganta o en el pecho /presión /malestar /dolor. Además, pueden asociarse disfunciones del nervio craneal a los síntomas arriba indicados, o incluso ocurrir como un caso aislado, como ptosis, diplopía, afonía /disfonía /ronquera, algunas veces descritas como parálisis de las cuerdas vocales, sensación anormal en 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 oxaliplatin se han notificado otros síntomas neurológicos, tales como disartria, pérdida de los reflejos tendinosos profundos y signo de Lhermitte. También se han notificado casos aislados de neuritis óptica.

#### *La experiencia postcomercialización es de frecuencia no conocida.*

- Convulsión, isquemia o
- trastorno cerebrovascular hemorrágico.

#### **Trastornos cardiacos**

#### *La experiencia postcomercialización es de frecuencia no conocida*

Prolongación QT que puede conducir a arritmias ventriculares incluyendo Torsade de Pointes que puede ser mortal (ver sección 4.4).

Síndrome coronario agudo, que incluye infarto de miocardio y arterioespasmo coronario y angina de pecho en pacientes tratados con oxaliplatin en combinación con 5-Fluorouracilo y bevacizumab.

#### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

*La experiencia postcomercialización es de frecuencia no conocida*  
Laringoespamo, neumonia y bronconeumonia, incluidos casos fatales.

### **Trastornos gastrointestinales**

*Incidencia por pacientes (%), por grado*

<b>Oxaliplatino combinado con 5-FU/FA 85 mg/m<sup>2</sup> cada 2 semanas</b>	<b>Tratamiento metastásico</b>				<b>Tratamiento adyuvante</b>			
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4		Todos los grados	Grado 3	Grado 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		
Mucositis/Estomatitis	39,9	4	<1	42,1	2,8	0,1		

Está indicado el uso profiláctico y/o terapéutico con antieméticos potentes.

En caso de diarrea o vómitos graves, especialmente cuando oxaliplatino se administra en combinación con 5-fluorouracilo, puede producirse deshidratación, íleo paralítico, obstrucción intestinal, hipopotasemia, acidosis metabólica y deterioro de la función renal (ver sección 4.4).

**La experiencia postcomercialización es de frecuencia no conocida**

- Isquemia intestinal que incluye desenlace mortal (ver sección 4.4).
- Úlcera gastrointestinal y perforación que puede ser mortal (ver sección 4.4).
- Esofagitis

### **Trastornos hepatobiliares**

Muy frecuentes (>1/10):

Aumento de las enzimas hepáticas, aumento de la bilirrubina en sangre.

Muy raros (< 1/10.000):

Síndrome de obstrucción hepática sinusoidal, también conocido como enfermedad veno-oclusiva del hígado, o manifestaciones patológicas relacionadas con trastornos del hígado, incluyendo peliosishepática, hiperplasia regenerativa nodular, fibrosis perisinusoidal. Las manifestaciones clínicas pueden ser hipertensión portal y/o aumento de las transaminasas.

Frecuencia no conocida

Hiperplasia nodular focal

### **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

La experiencia postcomercialización es de frecuencia no conocida

Rabdomiolisis que incluye desenlace mortal (ver sección 4.4).

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

La experiencia postcomercialización es de frecuencia no conocida

Vasculitis por hipersensibilidad.

### **Trastornos renales y urinarios**

Muy raros (< 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: <https://www.notificaram.es>.

### **4.9. Sobre dosis**

No hay un antídoto conocido para oxaliplatino. Es de esperar que en los casos de sobre dosis se produzca una exacerbación de las reacciones adversas. Se debe proceder a monitorizar los parámetros hematológicos del paciente y administrar un tratamiento sintomático.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: otros agentes antineoplásicos, compuestos de platino, código ATC: L01XA 03

#### Mecanismo de acción

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

Oxaliplatino es un enantiómero único, el(SP-4-2)-[(1R,2R)-Ciclohexano-1,2-diamino-kN, kN'] [etanedioato(2-)-kO<sup>1</sup>, kO<sup>2</sup>] platino.

Oxaliplatino presenta un amplio espectro de citotoxicidad *in vitro* y de actividad antitumoral *in vivo* en diversos sistemas de modelos tumorales, incluidos modelos de cáncer colorrectal humano. Oxaliplatino también muestra actividad *in vitro* e *in vivo* en algunos modelos resistentes a cisplatino.

Se ha observado una acción citotóxica sinérgica del medicamento cuando se combina con 5-fluorouracilo, tanto *in vitro* como *in vivo*.

Aunque el mecanismo de acción de oxaliplatino no ha sido completamente dilucidado, los estudios muestran que los derivados acuosos generados a partir de su biotransformación interactúan con el ADN para formar enlaces cruzados tanto inter como intracatenarios, lo que da lugar a una interrupción de la síntesis de ADN con los consiguientes efectos citotóxicos y antitumorales.

#### Eficacia clínica y seguridad

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

- Como tratamiento de primera línea: en el estudio comparativo de fase III EFC2962, con dos grupos de tratamiento, se asignaron de forma aleatoria 420 pacientes para recibir, bien solamente 5-FU/AF (LV5FU2, N=210), bien una combinación de oxaliplatino más 5-FU/AF (FOLFOX4, N=210).
- En pacientes pretratados: en el estudio comparativo de fase III EFC4584, con tres grupos de tratamiento, se asignaron de forma aleatoria 821 pacientes que no respondían a una combinación de irinotecán (CPT-11) + 5-FU/AF para recibir, bien solamente 5-FU/AF (LV5FU2, N=275), bien oxaliplatino en monoterapia (N=275), o bien una combinación de oxaliplatino más 5-FU/AF (FOLFOX4, N=271).
- Finalmente, en el estudio de fase II no controlado EFC2964 se incluyeron pacientes que no respondían al tratamiento con 5-FU/AF, y se les trató con una combinación de oxaliplatino más 5-FU/AF (FOLFOX4, N=57).

Los dos ensayos clínicos aleatorizados como tratamiento de primera línea EFC2962 y en pacientes pretratados EFC4584, revelaron un aumento significativo de la tasa de respuesta y una prolongación de la supervivencia sin progresión (SSP) de la enfermedad/tiempo transcurrido hasta la progresión (TPP), en comparación con el tratamiento con 5-FU/AF sólo. En el estudio EFC4584, realizado en pacientes pretratados que no respondían al tratamiento, la diferencia observada en la mediana de la supervivencia global (SG) entre la combinación de oxaliplatino y el 5-FU/AF no alcanzó significación estadística.

#### **Tasa de respuesta con FOLFOX4 frente a LV5FU2**

Tasa de respuesta, % (IC del 95%)	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatino En monoterapia
<b>Revisión radiológica independiente, análisis por intención de tratar.</b>			
<b>Tratamiento de primera línea</b> EFC2962	22 (16-27)	49 (42-56)	NP*
Evaluación de la respuesta cada 8 semanas	Valor de p = 0,0001		
<b>Pacientes pretratados</b> EFC4584 (que no respondían a CPT-11 + 5-FU/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 pretratados</b> EFC2964(que no respondían 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) de la enfermedad /mediana del tiempo transcurrido hasta la progresión (TPP) con FOLFOX4 frente a LV5FU2**

Mediana de SSP/TPP Meses (IC del 95%)	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatino en monoterapia
<b>Revisión radiológica independiente, análisis por intención de tratar</b>			
<b>Tratamiento de primera línea</b> EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	NP*
	Valor de p, rangos logarítmicos = 0,0003		
<b>Pacientes pretratados</b> EFC4584 (TPP) (que no respondían a CPT-11 + 5-FU/FA)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
	Valor de p, rangos logarítmicos < 0,0001		

<b>Pacientes pretratados</b>			
EFC2964 (que no respondían a 5-FU/FA)	NP*	5,1 (3,1-5,7)	NP*

\*NP: No procede

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

<b>Mediana de la SG, meses (IC del 95%)</b> <b>Análisis por intención de tratar</b>	<b>LV5FU2</b>	<b>FOLFOX4</b>	<b>Oxaliplatino En monoterapia</b>
Tratamiento de primera línea EFC2962 (PFS)	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	NP*
	Valor de p, rangos logarítmicos = 0,12		
<b>Pacientes pretratados</b> EFC4584 (TTP) (que no respondían a CPT-11 + 5-FU/FA)	8,8 (7,3-9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
	Valor de p, rangos logarítmicos = 0,09		
<b>Pacientes pretratados</b> EFC2964 (que no respondían a 5-FU/FA)	NP*	10,8 (9,3-12,8)	NP*

\*NP: No procede

En pacientes pretratados (EFC4584), que eran sintomáticos en condiciones basales, una mayor proporción de pacientes tratados con oxaliplatino y 5-FU/AF presentaron una mejoría significativa de los síntomas relacionados con la enfermedad en comparación con los tratados solamente con 5-FU/AF (27,7 % versus 14,6 %, p = 0,0033).

En pacientes no pretratados (EFC2962), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento en ninguno de los parámetros relativos a calidad de vida. No obstante, las puntuaciones de calidad de vida fueron generalmente mejores en el grupo control en lo que se refiere a las mediciones del estado global de salud y el dolor, y peores en el grupo tratado con oxaliplatino en cuanto a náuseas y vómitos. En el estudio comparativo de fase III MOSAÏC sobre tratamiento adyuvante (EFC3313), se asignaron de forma aleatoria 2.246 pacientes con cáncer de colon (899 en estadio II / B2 de Duke y 1.347 en estadio III / C de Duke), previamente sometidos a una resección completa del tumor primario, para recibir, bien solamente 5-FU/AF (LV5FU2, N=1123 (B2 / C = 448 / 675), bien una combinación de oxaliplatino más 5-FU/AF (FOLFOX4, N=1123 (B2 / C = 451 / 672))).

#### **Supervivencia sin enfermedad a los 3 años en el ensayo EFC 3313 (análisis por intención de tratar)\***

Grupo de tratamiento FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Porcentaje de supervivientes sin enfermedad a los 3 años (IC del 95%)	73,3 (70,6-75,9)	78,7 (76,2-81,1)
Razón de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0,76 (0,64-0,89)	
Prueba de rangos logarítmicos estratificada	P=0,0008	

\* mediana del seguimiento: 44,2 meses (todos los pacientes fueron seguidos durante un mínimo de 3 años).

El estudio demostró una ventaja global significativa en cuanto a la supervivencia sin enfermedad a los 3 años para la combinación de oxaliplatino más 5-FU/AF (FOLFOX4) con respecto al tratamiento con solamente 5-FU/AF (LV5FU2).

**Supervivencia sin enfermedad a los 3 años en el ensayo EFC3313 (análisis por intención de tratar)\* en función del estadio de la enfermedad**

Estadio en el que se encontraban los pacientes	Estadio II (B2 de Duke)		Estadio III (C de Duke)	
Grupo de tratamiento	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Porcentaje de supervivientes sin enfermedad a los 3 años (IC del 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 instantáneos (IC del 95%)	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62 – 0,90)	
Prueba de rangos logarítmicos estratificada	P=0,151		P=0,002	

\* mediana del seguimiento: 44,2 meses (todos los pacientes fueron seguidos durante un mínimo de 3 años)

**Supervivencia global (análisis por intención de tratar)**

En el momento en el que se realizó el análisis de la supervivencia sin enfermedad a los 3 años, que era el criterio principal de valoración del ensayo MOSAÏC, el 85,1% de los pacientes del grupo tratado con FOLFOX4 aún estaban vivos, frente a un 83,8 % de los del grupo tratado con LV5FU2. Esto se tradujo en una reducción global del riesgo de mortalidad del 10% a favor del tratamiento con FOLFOX4, aunque dicha reducción no alcanzó significación estadística (razón de riesgos instantáneos = 0,90). Las cifras fueron 92,2% frente a 92,4% en la subpoblación en estadio II (B2 de Duke) (razón de riesgos instantáneos = 1,01) y 80,4% frente a 78,1% en la subpoblación en estadio III (C de Duke) (razón de riesgos instantáneos = 0,87) para los tratamientos con FOLFOX4 y con LV5FU2, respectivamente.

*Población pediátrica*

Se estudió el uso de Oxaliplatino como agente único para la población pediátrica en 2 estudios de Fase I (69 pacientes) y 2 estudios de Fase II (166 pacientes). Un total de 235 pacientes pediátricos (7 meses- 22 años) con tumores sólidos fueron tratados. No se ha establecido la eficiencia del Oxaliplatino como agente único en la población pediátrica tratada. Se paró el aumento en ambos estudios de Fase II por falta de respuesta del tumor.

Mecanismo de acción

Eficacia clínica y seguridad

**5.2. Propiedades farmacocinéticas**

Absorción y distribución

No se han determinado las características farmacocinéticas de los compuestos activos individuales. A continuación se indica la farmacocinética del platino ultra filtrable, que representa una mezcla de todas las formas de platino libres, activas e inactivas, generadas tras una perfusión de oxaliplatino de 2 horas de duración en dosis de 130 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas durante 1 a 5 ciclos, y de oxaliplatino en dosis de 85 mg/m<sup>2</sup> cada dos semanas durante 1 a 3 ciclos:

**Resumen de las estimaciones relativas a los parámetros farmacocinéticos del platino en un ultrafiltrado tras múltiples perfusiones de oxaliplatino en dosis de 85 mg/m<sup>2</sup> cada dos semanas o de 130 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas**

Dosis <b>85 mg/m<sup>2</sup></b>	C <sub>max</sub> μg/ml	AUC <sub>0-48</sub> μg.h/ml	AUC μg.h/ml	t <sub>1/2α</sub> h	t <sub>1/2β</sub> h	t <sub>1/2γ</sub> h	Vss l	CL l/h
Media	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
DE	0,193	0,647	1,40	0,35	5,74	406	199	6,35
<b>130 mg/m<sup>2</sup></b>								
Media	1,21	8,20	11,9	0,28	16,3	273	582	10,1
DE	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07

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

Los valores medios del AUC, el Vss, el CL y el CLR<sub>0-48</sub> se determinaron en el ciclo 1.

Los valores de la C<sub>final</sub>, la C<sub>máx</sub>, el AUC, el AUC<sub>0-48</sub>, el Vss y el CL se determinaron mediante análisis no compartimentales.

Los valores de t<sub>1/2α</sub>, t<sub>1/2β</sub>, t<sub>1/2γ</sub> se determinaron mediante análisis compartimentales (ciclos 1-3combinados).

Al final de una perfusión de 2 horas, el 15% del platino administrado se encuentra en la circulación sistémica y el 85% restante se está distribuyendo rápidamente por los tejidos o eliminando por la orina. La unión irreversible a los hematíes y al plasma da lugar a semividas que están próximas al proceso de renovación natural de los hematíes y de la seroalbúmina. En estos dos estudios también se evaluaron las semividas de eliminación terminal en la sangre y las células sanguíneas (85 mg/m<sup>2</sup> cada dos semanas o 130 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas) y fueron de 771 horas y de 589 a 1296 horas, respectivamente. No se observó una acumulación en el ultrafiltrado plasmático tras la administración de dosis de 85 mg/m<sup>2</sup> cada dos semanas o de 130 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas, y en esta matriz el estado estable se alcanzó en el ciclo 1. La variabilidad inter e intraindividual es generalmente baja.

### Biotransformación

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

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

### Eliminación

El platino se excreta predominantemente por la orina y se elimina fundamentalmente en las 48 horas siguientes a la administración. Al quinto día, se recuperó aproximadamente el 54% de la dosis total en la orina y <3% en las heces.

### Poblaciones especiales

#### Pacientes con insuficiencia renal

El efecto de la insuficiencia renal sobre la metabolización de oxaliplatino se estudió en pacientes con diferentes grados de función renal. Oxaliplatino se administró a dosis de  $85 \text{ mg/m}^2$  en el grupo control con una función renal normal ( $\text{CLcr} > 80 \text{ ml/min}$ ,  $n=12$ ) y en pacientes con insuficiencia renal leve ( $\text{CLcr} = 50 \text{ a } 80 \text{ ml/min}$ ,  $n=13$ ) y moderada ( $\text{CLcr} = 30 \text{ a } 49 \text{ ml/min}$ ,  $n=11$ ) y a dosis de  $65 \text{ mg/m}^2$  en pacientes con insuficiencia renal grave ( $\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$ ,  $n=5$ ). La mediana de exposición fue 9, 4, 6, y 3 ciclos, respectivamente, y se obtuvieron datos farmacocinéticos en el ciclo 1 en 11, 13, 10, y 4 pacientes respectivamente.

Hubo un incremento en el AUC del plasma ultrafiltrado (PUF) de platino, AUC/dosis y una disminución en CLtotal y renal y Vss con incremento de la insuficiencia renal, especialmente en un (pequeño) grupo de pacientes con insuficiencia renal grave: punto estimado (90% CI) de ratios medios estimados mediante estatus renal versus función renal normal para AUC/dosis donde 1,36 (1,08, 1,71), 2,34 (1,82, 3,01) y 4,81 (3,49, 6,64) para pacientes con insuficiencia renal leve y moderada y fallo renal grave, respectivamente.

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

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

Con un mayor grado de insuficiencia renal hubo un incremento en la semivida terminal ( $\beta$ ) del PUF de platino, principalmente en el grupo con insuficiencia renal grave. A pesar del pequeño número de pacientes con insuficiencia renal grave, estos datos son de consideración para pacientes con insuficiencia renal grave y se deben tener en cuenta cuando se prescriba oxaliplatino a pacientes insuficiencia renal (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los órganos diana identificados en las especies estudiadas en los ensayos preclínicos (ratones, ratas, perros y/o monos) con dosis únicas y dosis múltiples, fueron la médula ósea, sistema gastrointestinal, riñón, testículos, sistema nervioso y corazón. Los efectos tóxicos sobre los órganos diana observados en los animales concuerdan con los producidos por otros medicamentos que contienen platino en su composición y por los medicamentos citotóxicos inductores de daños en el ADN utilizados para el tratamiento de cánceres en seres humanos, con la excepción de los efectos cardiacos. Sólo se observaron efectos cardiacos en el perro y consistieron en alteraciones electrofisiológicas con fibrilación ventricular mortal. La cardiotoxicidad se considera específica del perro no sólo por ser la única especie en la que se observó, sino también porque dosis similares a las que produjeron efectos cardiotóxicos mortales en los perros ( $150 \text{ mg/m}^2$ ) fueron bien toleradas por los seres humanos. Estudios preclínicos con neuronas sensitivas de rata sugieren que los síntomas neurosensitivos agudos relacionados con oxaliplatino pueden implicar una interacción con los canales de  $\text{Na}^+$  voltaje-dependientes.

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

## 6 . DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato

Agua para preparaciones inyectables

### 6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

### 6.3. Periodo de validez

18 meses.

Tras disolución en una solución de glucosa al 5%, se ha demostrado la estabilidad química y física durante 24 horas a temperatura ambiente (15-25°C) o durante 48 horas en nevera (entre 2-8°C).

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

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

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

**No conservar a temperatura superior a 25° C.**

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

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Oxaliplatino SUN 5mg/ml, concentrado para solución para perfusión viene en viales de vidrio transparentes de tipo I con tapones grises de goma de bromobutilo de 20 mm provistos de una cápsula flip-off de aluminio de color rojo (50 mg/10ml), una cápsula flip-off de aluminio de color azul (100 mg/20ml) o una cápsula flip-off de aluminio de color amarillo (200 mg/40 ml) y con un precinto a prueba de manipulaciones.

Tamaño de los envases:

50 mg/10 ml y 100 mg/20 ml: vial de 30 ml

200 mg/ 40 ml: vial de 50 ml

1 ó 5 viales por estuche.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

### Instrucciones de manipulación

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

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

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

Las heces y los vómitos se deben manipular con cuidado.

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

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

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

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

### Precauciones especiales de administración

- NO usar material para inyección que contenga aluminio.
- NO administrar el medicamento sin diluir.
- Sólo se puede utilizar como diluyente una solución de glucosa al 5 % (50 mg/ml) para perfusión. Para la perfusión, NO reconstituir ni diluir con suero salino o soluciones con cloruros.
- NO mezclar con ningún otro medicamento en la misma bolsa de perfusión, ni administrarlo simultáneamente con otros medicamentos a través de la misma línea de perfusión.
- NO mezclar con soluciones o medicamentos alcalinos, en particular 5-fluorouracilo, preparaciones de ácido folínico que contengan trometamol como excipiente y sales de trometamol de otros medicamentos. Los medicamentos alcalinos o sus soluciones pueden afectar adversamente a la estabilidad de oxaliplatino.

### Instrucciones de uso en combinación con ácido fólico (AF) (como folinato cálcico o folinato disódico)

Administrar una perfusión intravenosa de 85 mg/m<sup>2</sup> de oxaliplatino en 250 hasta 500 ml de solución de glucosa al 5% (50 mg/ml) con una perfusión intravenosa de ácido folínico en solución de glucosa al 5%, durante 2 a 6 horas, en una vía en Y colocada inmediatamente antes de la zona de inyección.

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

#### Instrucciones de uso en combinación con 5-Fluorouracilo (5 FU)

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

Después de la administración de oxaliplatino, limpie con agua la vía y administre 5-fluorouracilo (5 FU). Para mayor información sobre la administración concomitante de medicamentos con oxaliplatino, ver la ficha técnica de éstos.

#### Concentrado para solución para perfusión

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

Este medicamento es para un solo uso. Se desechará cualquier porción de concentrado no usada.

#### Instrucciones para la dilución

Extraer la cantidad necesaria de concentrado del vial o viales, y diluir con 250 a 500 ml de solución de glucosa al 5%, para obtener una concentración de oxaliplatino no inferior a 0,2 mg/ml - 0,7 mg/ml, rango de concentración para la que se ha demostrado la estabilidad físico-química de oxaliplatino.

Administrar la solución mediante perfusión intravenosa.

Se ha demostrado la estabilidad física y química en uso durante 24 h a temperatura ambiente (15-25°C) ó 48 horas en nevera (2-8°C). Desde el punto de vista microbiológico, esta preparación para perfusión debe utilizarse de forma inmediata. De no ser así, los tiempos de conservación durante el uso y las condiciones previas al mismo son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas entre 2 y 8°C, a menos que la dilución se haya realizado en 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 porción de solución para perfusión no usada.

NUNCA usar soluciones de cloruro sódico o soluciones que contengan cloruros para la dilución.

La solución para perfusión de oxaliplatino ha demostrado ser compatible con equipos de PVC de administración representativos.

#### Perfusión

La administración de oxaliplatino no requiere prehidratación.

Oxaliplatino diluido en 250 ml o 500 ml de solución de glucosa al 5% para obtener una concentración no inferior a 0,2 mg/ml, debe perfundirse por vía venosa periférica o venosa central, durante 2 a 6 horas. Cuando se administre oxaliplatino con 5-fluorouracilo, la perfusión de oxaliplatino debe preceder a la de 5-fluorouracilo.

#### Eliminación

Todo medicamento no utilizado o el material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los procedimientos estándar aplicables para agentes citotóxicos, teniendo en cuenta la normativa local.

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Países Bajos

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

75278

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

Fecha de la primera autorización: 16 de enero 2012

Fecha de la renovación de la autorización: 11 de diciembre de 2014

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

Mayo 2025

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.es/>