

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

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

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

La solución tiene un pH entre de 4,0-7,0.

Solución transparente, incolora y sin partículas visibles en suspensión.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

- El tratamiento adyuvante del cáncer de colon en estadio III (estadio C de Duke) tras la resección completa del tumor primario.
- El 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, repetida cada dos semanas durante 12 ciclos (6 meses).

La dosis recomendada de oxaliplatino en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico es de 85 mg/m² por vía intravenosa, repetida cada 2 semanas, hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La dosis administrada se debe ajustar en función de la tolerancia (ver sección 4.4).

El oxaliplatino se debe administrar siempre antes de las fluoropirimidinas, es decir, del 5-fluorouracilo (5FU).

El oxaliplatino se administra en forma de perfusión intravenosa de 2-6 horas de duración, diluido en 250-500 ml de una solución de glucosa al 5 % (50 mg/ml) hasta obtener una concentración de 0,2-0,7 mg/ml; en la práctica clínica, 0,7 mg/ml es la concentración máxima para una dosis de oxaliplatino de 85 mg/m².

Oxaliplatino se ha sido utilizado principalmente en combinación con 5-fluorouracilo (5-FU) en regímenes de perfusión continua. Para el régimen quincenal de tratamiento se usó una combinación de 5-fluorouracilo (5-FU) en bolo y en perfusión continua.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Oxaliplatino no debe administrarse a pacientes con insuficiencia renal grave (ver secciones 4.3 y 5.2).

En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, la dosis recomendada de oxaliplatino es de 85 mg/m² (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

En un estudio en fase I, en el que se incluyó a pacientes que padecían distintos grados de insuficiencia hepática, la frecuencia y la gravedad de las alteraciones hepatobiliares observadas parecieron estar relacionadas con la progresión de la enfermedad y los ensayos de función hepática alterada realizados al comienzo. Durante el desarrollo clínico no se realizaron ajustes de dosis específicos en pacientes con las pruebas de función hepática alteradas.

Población de edad avanzada

No se observó ningún incremento en la toxicidad grave cuando oxaliplatino fue utilizado en monoterapia o en combinación con 5-fluorouracilo (5-FU) en pacientes mayores de 65 años. Por tanto, no se requiere un ajuste específico de la dosis en pacientes de edad avanzada.

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 de oxaliplatino no requiere hiperhidratación.

El oxaliplatino diluido en 250-500 ml de una solución de glucosa al 5 % (50 mg/ml) para obtener una concentración no inferior a 0,2 mg/ml se debe perfundir a través de una vía venosa central o periférica durante 2-6 horas. La perfusión de oxaliplatino siempre debe administrarse antes que la de 5-fluorouracilo (5-FU).

En el caso de que se produzca extravasación, se debe interrumpir la administración de inmediato.

Instrucciones de uso:

Oxaliplatino se debe diluir antes de su uso. Únicamente debe utilizarse como diluyente una solución de glucosa al 5 % (50 mg/ml) para diluir la solución concentrada para perfusión (ver sección 6.6).

4.3. Contraindicaciones

Oxaliplatino está contraindicado en pacientes que:

- presenten antecedentes de hipersensibilidad conocida al principio activo.
- mujeres en período de lactancia.

- presenten mielodepresión previa al comienzo del primer ciclo de tratamiento, determinada mediante un recuento basal de neutrófilos $< 2 \times 10^9/l$ y/o plaquetas $< 100 \times 10^9/l$.
- tengan una neuropatía periférica sensitiva, acompañada de un deterioro funcional previo al primer ciclo de tratamiento.
- tengan insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min) (ver sección 5.2).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Insuficiencia renal

Se debe supervisar estrechamente a los pacientes que padezcan una insuficiencia renal de leve a moderada para detectar reacciones adversas y debe ajustarse la dosis en función de la toxicidad (ver sección 5.2).

Reacciones de hipersensibilidad

Se debe someter a una vigilancia clínica especial a los pacientes que presenten antecedentes de reacciones alérgicas a otros productos que contengan platino. En el caso de que aparezcan manifestaciones de tipo anafiláctico, se debe interrumpir la perfusión de inmediato e instaurar un tratamiento sintomático adecuado. La readministración de oxaliplatino está contraindicada en estos pacientes. Se han notificado reacciones cruzadas, en algunos casos mortales, con todos los compuestos de platino.

En el caso de que se produzca una extravasación de oxaliplatino, la perfusión se debe interrumpir inmediatamente y se debe instaurar un tratamiento sintomático local habitual.

Síntomas neurológicos

Se debe vigilar estrechamente la toxicidad neurológica del oxaliplatino, en especial si se administra conjuntamente con otros fármacos que muestran una toxicidad neurológica propia. Debe realizarse un examen neurológico periódicamente, antes y después de cada administración.

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

Neuropatía periférica

En el caso de que se produzcan síntomas neurológicos (parestesia, disestesia), se realizarán los siguientes ajustes de dosis de oxaliplatino recomendados en función de la duración y la gravedad de estos síntomas:

- Si los síntomas perduran más de siete días y son molestos, la siguiente dosis de oxaliplatino se debe reducir de 85 a 65 mg/m² (posología para metástasis) o a 75 mg/m² (posología para adyuvancia).
- Si persiste la parestesia sin deterioro funcional hasta el ciclo siguiente, la dosis siguiente de oxaliplatino se debe reducir de 85 a 65 mg/m² (posología para metástasis) o a 75 mg/m² (posología para adyuvancia).
- Si la parestesia con deterioro funcional persiste hasta el ciclo siguiente, se interrumpirá el tratamiento con oxaliplatino.
- Si estos síntomas mejoran tras la retirada del tratamiento con oxaliplatino, se podría considerar la reanudación del tratamiento.

Se debe informar a los pacientes de la posibilidad de que persistan los síntomas de la neuropatía sensorial sensitiva después de finalizar el tratamiento. Las parestesias moderadas localizadas o las parestesias que pudieran interferir en las actividades funcionales pueden persistir hasta tres años después de la interrupción del tratamiento en adyuvancia.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)

Se han notificado casos de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR, también conocido como *síndrome de encefalopatía posterior reversible [SEPR]*) en pacientes que recibieron oxaliplatino en

combinación con quimioterapia. El SLPP es un trastorno raro, reversible y de rápida evolución neurológica, que puede incluir convulsiones, hipertensión, cefalea, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas (ver sección 4.8). El diagnóstico del SLPP se basa en la confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente IRM (Imagen por Resonancia Magnética).

Náuseas, vómitos, diarrea, deshidratación y cambios hematológicos

La toxicidad gastrointestinal, que se manifiesta con náuseas y vómitos, precisa el empleo de un tratamiento emético profiláctico o terapéutico (ver sección 4.8).

La diarrea o la émesis graves pueden provocar deshidratación, íleo paralítico, obstrucción intestinal, hipocalemia, acidosis metabólica e insuficiencia renal, en especial cuando se combina oxaliplatino y 5-FU.

Se han notificado casos de isquemia intestinal con el tratamiento con oxaliplatino, incluso con desenlace mortal. En el caso de que se produzca una isquemia intestinal, el tratamiento con oxaliplatino se debe interrumpir e instaurar las medidas adecuadas (ver sección 4.8).

Si se produce una toxicidad hemática (recuento de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/l$ o de plaquetas $< 50 \times 10^9/l$), se debe posponer la administración del siguiente ciclo de tratamiento hasta que se restablezcan los valores hematológicos a unos niveles aceptables. Antes de iniciar el tratamiento y antes de cada uno de los ciclos siguientes se debe realizar un hemograma completo con diferenciación de leucocitos. Los efectos mielosupresores pueden sumarse a los de la quimioterapia concomitante. Los pacientes con mielosupresión grave y persistente presentan un riesgo elevado de complicaciones infecciosas. Se han notificado casos de sepsis, sepsis neutropénica y shock séptico en pacientes que fueron tratados con oxaliplatino que incluye desenlaces fatales (ver sección 4.8). Si ocurre alguno de estos acontecimientos, el tratamiento con oxaliplatino debe interrumpirse.

Se debe informar convenientemente a los pacientes sobre el riesgo de diarrea y émesis, mucositis y estomatitis, así como de neutropenia después de la administración de oxaliplatino/5-fluorouracilo (5-FU), de modo que puedan ponerse en contacto de inmediato con el médico responsable de su tratamiento para que se los trate de la forma más conveniente.

Si se produce una mucositis o estomatitis, acompañadas o no de neutropenia, el tratamiento siguiente se debe posponer hasta que el paciente se recupere de la mucositis o la estomatitis hasta un grado 1 o inferior o hasta que el recuento de neutrófilos sea $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

En el caso del tratamiento combinado de oxaliplatino y 5-fluorouracilo (5-FU) (con o sin ácido folínico [AF]) se deben realizar los ajustes de dosis habituales para las toxicidades asociadas a 5-fluorouracilo (5-FU).

En el caso de que se produzca una diarrea de grado 4, una neutropenia de grado 3-4 (recuento de neutrófilos $< 1,0 \times 10^9/l$), una neutropenia febril (fiebre idiopática acompañada de una infección documentada clínica o microbiológicamente, con un recuento absoluto de neutrófilos $< 1,0 \times 10^9/l$, una medición de la temperatura de $>38,3$ °C o una temperatura sostenida de ≥ 38 °C durante más de una hora) o una trombocitopenia de grado 3-4 (recuento de plaquetas $< 50 \times 10^9/l$), se debe reducir la dosis de oxaliplatino de 85 a 65 mg/m² (tratamiento del cáncer metastásico) o a 75 mg/m² (tratamiento en adyuvancia), además de cualquier reducción de la dosis de 5-FU que sea necesaria.

Síntomas pulmonares

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

Trastornos de la sangre

El Síndrome Urémico Hemolítico (SUH) es un efecto adverso potencialmente mortal (de frecuencia no conocida). El tratamiento con oxaliplatino se debe interrumpir a los primeros signos de evidencia de

anemia hemolítica microangiopática, como descenso rápido de la concentración de hemoglobina, acompañada de una trombocitopenia simultánea, un aumento de la concentración sérica de bilirrubina, creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre o LDH. La insuficiencia renal puede ser irreversible después de la interrupción del tratamiento y podría ser necesaria la diálisis.

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

Prolongación del intervalo QT

La prolongación del intervalo QT puede aumentar el riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo Torsade de Pointes, que pueden ser mortales (ver sección 4.8). Se debe monitorizar estrechamente el intervalo QT de forma periódica antes y después de la administración de oxaliplatino. Se debe extremar la precaución en aquellos pacientes que presenten antecedentes o una predisposición de padecer una prolongación del intervalo QT, aquellos que estén tomando medicamentos de los que se sepa que prolongan el intervalo QT y aquellos que sufran alteraciones electrolíticas como hipopotasemia, hipocalcemia o hipomagnesemia. En el caso de que se produzca una prolongación del intervalo QT, se debe retirar el tratamiento con oxaliplatino (ver secciones 4.5 y 4.8).

Rabdomiolisis

Se han notificado casos de rabdomiolisis en pacientes que fueron tratados con oxaliplatino, que incluye desenlaces mortales. En casos de dolor muscular e hinchazón, acompañados de debilidad, fiebre u orina oscura, se debe suspender el tratamiento con oxaliplatino. Si se confirma la rabdomiolisis, se deben tomar las medidas adecuadas. Se recomienda extremar la precaución cuando se administren de forma simultánea oxaliplatino y fármacos que se asocian con rabdomiolisis (ver secciones 4.5 y 4.8).

Úlcera gastrointestinal/perforación y hemorragia de la úlcera gastrointestinal

El tratamiento con oxaliplatino puede provocar úlceras gastrointestinales y posibles complicaciones como hemorragia gastrointestinal y perforación que pueden ser mortales. En el caso de úlcera gastrointestinal, el tratamiento con oxaliplatino se debe interrumpir e instaurar las medidas adecuadas (ver sección 4.8).

Síntomas hepáticos

En caso de resultados anómalos en las pruebas de la función hepática o de hipertensión portal que no sean una consecuencia de metástasis hepáticas, se debe considerar la aparición de (en casos muy raros) alteraciones vasculares hepáticas inducidas por este medicamento.

Embarazo

Para la utilización en mujeres embarazadas, ver sección 4.6.

Fertilidad

En los estudios preclínicos se observaron efectos genotóxicos. Por tanto, se recomienda a los pacientes varones que sean tratados con oxaliplatino que no sean padres durante el tratamiento ni hasta los 6 meses posteriores de este y que busquen asesoramiento sobre la conservación del esperma antes del tratamiento, ya que el oxaliplatino podría afectar a la fertilidad de forma irreversible.

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

Cuando se administra oxaliplatino por vía intraperitoneal (vía de administración no autorizada) puede aparecer una hemorragia peritoneal.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

Se recomienda extremar la precaución cuando se administre oxaliplatino conjuntamente con medicamentos de los que se sabe que prolongan el intervalo QT. En el caso de que se combinen estos fármacos, se debe monitorizar estrechamente el intervalo QT (ver sección 4.4). Se recomienda extremar la precaución cuando se administre el tratamiento con oxaliplatino de forma simultánea con otros fármacos de los que se sepa que están asociados a la rabdomiolisis (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hasta la fecha no se dispone de información sobre la seguridad del empleo de oxaliplatino en las mujeres embarazadas. Se ha observado toxicidad reproductiva en los estudios realizados en animales, por lo que no se recomienda el uso de oxaliplatino durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. El uso de oxaliplatino se debe considerar únicamente después de informar adecuadamente a la paciente sobre el riesgo que existe para el feto y tras obtener el consentimiento de la paciente.

Las mujeres deben tomar las medidas anticonceptivas apropiadas durante el tratamiento y durante los 4 meses posteriores a la finalización del tratamiento.

Lactancia

No se ha estudiado la excreción del oxaliplatino en la leche materna. El tratamiento con oxaliplatino está contraindicado durante el periodo de lactancia.

Fertilidad

El oxaliplatino puede afectar a la fertilidad (ver sección 4.4).

Debido a los efectos potencialmente genotóxicos del oxaliplatino, tanto los hombres como las mujeres deben tomar las medidas anticonceptivas adecuadas durante el tratamiento y en los 4 meses (en el caso de las mujeres) y los 6 meses (en el de los hombres) posteriores a la finalización del tratamiento.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, el aumento del riesgo de sufrir mareos, náuseas y vómitos, además de otros síntomas neurológicos que pueden afectar a la marcha y el equilibrio, producidos por el tratamiento con oxaliplatino, podrían influir de forma leve o moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Las alteraciones visuales, en especial la pérdida de visión transitoria (reversible después de la interrupción del tratamiento), pueden afectar a la capacidad de los pacientes para conducir y utilizar máquinas. Por tanto, se debe advertir a los pacientes del posible efecto de estos acontecimientos adversos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes del oxaliplatino en combinación con 5-fluorouracilo/ácido folínico (5-FU/AF) fueron de carácter digestivo (diarrea, náuseas, vómitos y mucositis), hematológico (neutropenia, trombocitopenia) y neurológico (neuropatía periférica sensorial aguda y por dosis acumuladas). En términos generales, estas reacciones adversas fueron más frecuentes y graves en la combinación de oxaliplatino y 5-fluorouracilo/ácido folínico (5-FU/AF) que solo con 5-FU/AF.

Clasificación de reacciones adversas

Las frecuencias que se describen en la tabla siguiente se han obtenido a partir de los estudios clínicos realizados en el tratamiento del cáncer metastásico y en adyuvancia (que incluyeron a 416 y a 1.108 pacientes, respectivamente, de los grupos de tratamiento con oxaliplatino + 5-FU/AF) y de las notificaciones recibidas en el período de post-comercialización.

Las frecuencias de esta tabla se definen del modo siguiente: 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).

A continuación de la tabla se presenta la información detallada.

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones*	- Infección	- Rinitis - Infección de las vías respiratorias altas - Sepsis neutropénica+	- Sepsis+		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	- Anemia - Neutropenia - Trombocitopenia - Leucopenia - Linfopenia	- Neutropenia febril		- Trombocitopenia autoinmunitaria - Anemia hemolítica	- Pancitopenia autoinmunitaria
Trastornos del sistema inmunológico*	-Alergia/reacción alérgica++				
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	- Anorexia - Hiperglucemia - Hipopotasemia - Hipernatremia	- Deshidratación - Hipocalcemia	- Acidosis metabólica		
Trastornos psiquiátricos		- Depresión - Insomnio	- Nerviosismo		
Trastornos del sistema nervioso*	- Neuropatía sensorial periférica - Alteración sensorial - Disgeusia - Cefalea	- Mareo - Neuritis motora - Meningismo		- Disartria - Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR o SERP) (ver sección 4.4)	
Trastornos		- Conjuntivitis		- Agudeza visual	

oculares		- Alteraciones visuales		temporalmente reducida - Alteraciones del campo visual - Neuritis óptica - Pérdida de visión pasajera, reversible tras la interrupción del tratamiento.	
Trastornos del oído y del laberinto			- Ototoxicidad		
Trastornos vasculares		- Hemorragia - Rubefacción - Trombosis venosa profunda - Hipertensión			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	- Disnea - Tos - Epistaxis	- Hipo - Embolia pulmonar		- Enfermedad pulmonar intersticial, en algunos casos mortal - Fibrosis pulmonar**	
Trastornos gastrointestinales*	- Náuseas - Diarrea - Vómitos - Estomatitis /mucositis - Dolor abdominal - Estreñimiento	- Dispepsia - Reflujo gastroesofágico - Hemorragia gastrointestinal - Rectorragia	- Íleo - Obstrucción intestinal		Esofagitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	- Trastornos cutáneos - Alopecia	- Exfoliación cutánea (p. ej. síndrome mano-pie) - Erupción eritematosa - Erupción - Hiperhidrosis - Alteraciones de las uñas			- Vasculitis por hipersensibili
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	- Dolor de espalda	- Artralgia - Dolor óseo			
Trastornos renales y urinarios		- Hematuria - Disuria - Frecuencia anormal de micción			

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	- Fatiga - Fiebre+++ - Astenia - Dolor - Reacción en la zona de inyección++++				
Exploraciones complementarias	- Aumento de la concentración de las enzimas hepáticas - Aumento de la concentración sanguínea de fosfatasa alcalina - Aumento de la concentración sanguínea de bilirrubina - Aumento de la concentración sanguínea de la lactato-deshidrogenasa - Aumento de peso (tratamiento en adyuvancia)	- Aumento de la concentración sanguínea de creatinina - Disminución de peso (tratamiento de metástasis)			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones		Caída			

* Consulte la información detallada que se describe a continuación.

** Ver sección 4.4.

+ Incluso desenlaces mortales.

++ Alergias y reacciones alérgicas muy frecuentes que se produjeron principalmente durante la perfusión, algunas de ellas mortales.

Las reacciones alérgicas frecuentes incluyen erupción cutánea, en particular, urticaria, conjuntivitis y rinitis. Las reacciones anafilácticas o anafilactoides frecuentes incluyen broncoespasmo, angioedema, hipotensión, sensación de dolor en el pecho y shock anafiláctico. También se han notificado casos de hipersensibilidad retardada al oxaliplatino después de haber transcurrido horas e incluso días después de la perfusión.

+++ Fiebre muy frecuente, escalofríos (temblores), ya sea por una infección (acompañada o no de una neutropenia febril) o posiblemente debido a un mecanismo inmunológico.

++++ Se han notificado reacciones en el lugar de inyección, lo que incluye dolor local, enrojecimiento, hinchazón y trombosis.

La extravasación también puede provocar dolor e inflamación local que pueden ser graves y ocasionar complicaciones que incluyen necrosis, sobre todo cuando se perfunde oxaliplatino en una vena periférica (ver sección 4.4).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Incidencia por paciente (%) según el grado

Oxaliplatino/5-	Tratamiento enfermedad metastásica	Tratamiento adyuvante
------------------------	---	------------------------------

FU/FA 85 mg/m² cada 2 semanas	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

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Coagulación intravascular diseminada (CID) que incluye desenlaces mortales (ver sección 4.4).

Experiencia post-comercialización con frecuencia no conocida

Síndrome urémico hemolítico

Infecciones e infestaciones

Incidencia por pacientes (%)

Oxaliplatino y 5-FU/AF 85 mg/m² cada 2 semanas	Tratamiento enfermedad metastásica	Tratamiento adyuvante
	Todos los grados	Todos los grados
Sepsis (<i>incluyendo sepsis y sepsis neutropénica</i>)	1,5	1,7

Experiencia post-comercialización con frecuencia no conocida

Shock séptico, lo que incluye desenlace fatal.

Trastornos del sistema inmunológico

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

Oxaliplatino/5-FU/AF 85 mg/m² cada 2 semanas	Tratamiento enfermedad metastásica			Tratamiento adyuvante		
	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 toxicidad limitante de la dosis de oxaliplatino es neurológica. Se trata de una neuropatía sensorial periférica caracterizada por disestesia y/o parestesia en las extremidades acompañadas o no de calambres, a menudo exacerbadas por el frío. Estos síntomas aparecen hasta en el 95 % de los pacientes tratados. La duración de estos síntomas, que suelen remitir entre los ciclos de tratamiento, aumenta con el número de ciclos.

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

Dicho deterioro funcional incluye dificultad para ejecutar movimientos precisos y es posible que sea una consecuencia del deterioro sensorial. El riesgo de que aparezcan síntomas persistentes en el caso de una dosis acumulada de 850 mg/m² (10 ciclos) es de aproximadamente el 10 %, y del 20 % en el caso de una dosis acumulada de 1.020 mg/m² (12 ciclos).

En la mayoría de los casos, los signos y los síntomas neurológicos mejoran o remiten por completo tras la interrupción del tratamiento. En el tratamiento adyuvante en el cáncer de colon, a los 6 meses de la interrupción del tratamiento, el 87 % de los pacientes no manifestó síntomas o estos eran leves. Después de un seguimiento de hasta 3 años, alrededor del 3 % de los pacientes presentaba parestesias localizadas

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

Se han notificado manifestaciones neurosensoriales agudas (ver sección 5.3), que comienzan a las pocas horas de la administración y que suelen aparecer tras la exposición al frío. Suelen manifestarse como parestesia, disestesia e hipoestesia transitorias. El síndrome agudo de disestesia faringolaríngea se produce en el 1-2 % de los pacientes y se caracteriza por sensaciones subjetivas de disfagia o disnea/sensación de asfixia, sin signos objetivos de dificultad respiratoria (ni cianosis ni hipoxia), laringoespasmos o broncoespasmo (sin estridor ni 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 disminuir la incidencia de este síndrome (ver sección 4.4). En algunas ocasiones se han observado otros síntomas que incluyen espasmos de mandíbula, espasmos musculares, contracciones musculares involuntarias, tics musculares, mioclonía, coordinación anómala, marcha anómala, ataxia, trastornos del equilibrio, sensación de opresión en la garganta o el pecho, presión, malestar y dolor. Los signos mencionados anteriormente también se pueden asociar a disfunciones del nervio craneal, aunque estas también se pueden producir de forma aislada, como ptosis, diplopía, afonía, disfonía y ronquera (descrita en ocasiones como una parálisis de las cuerdas vocales), sensación anómala en la lengua o disartria (descrita en ocasiones como afasia), neuralgia del trigémino, dolor facial, dolor de ojos, disminución en la agudeza visual y trastornos en el campo visual.

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

Experiencia post-comercialización con frecuencia no conocida

Convulsiones

Trastornos 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.

Experiencia post-comercialización con frecuencia no conocida

La prolongación del intervalo QT, que puede causar arritmias ventriculares, incluyendo Torsade de Pointes, que pueden ser mortales (ver sección 4.4).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Experiencia post-comercialización con frecuencia no conocida

Laringoespasmos

Trastornos gastrointestinales

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

Se recomienda la profilaxis y/o el tratamiento con antieméticos potentes.

La diarrea o la émesis graves pueden provocar deshidratación, íleo paralítico, obstrucción intestinal, hipopotasemia, acidosis metabólica e insuficiencia renal, particularmente cuando se combina oxaliplatino y 5-fluorouracilo (5-FU) (ver sección 4.4).

Experiencia post-comercialización con frecuencia no conocida

Isquemia intestinal, incluso con desenlace mortal (ver sección 4.4). Úlcera y perforación gastrointestinal, que pueden ser mortales. (Ver sección 4.4).

Trastornos hepatobiliares

Muy raras ($\leq 1/10.000$):

Síndrome de obstrucción sinusoidal hepática, también conocido como enfermedad veno-oclusiva hepática, o manifestaciones patológicas relacionadas con este trastorno hepático, lo que incluye peliosis hepática, hiperplasia regenerativa nodular y fibrosis perisinusoidal. Las manifestaciones clínicas pueden ser hipertensión portal o aumento de la concentración de transaminasas.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Experiencia post-comercialización con frecuencia no conocida

Rabdomiolisis, lo que incluye desenlace mortal (ver sección 4.4).

Trastornos renales y urinarios

Muy raras ($\leq 1/10.000$):

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. Sobredosis

Síntomas

No existe ningún antídoto conocido para el oxaliplatino. En el caso de que se produzca una sobredosis, puede esperarse la exacerbación de los acontecimientos adversos.

Abordaje

Debe iniciarse la monitorización de los parámetros hematológicos y se debe administrar tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes antineoplásicos, compuestos del platino, código ATC: L01XA03

Mecanismo de acción

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

El oxaliplatino es un enantiómero único, (SP-4-2)-[(1R,2R)-ciclohexano-1,2-diamino-kN, kN'] [etanodioato(2-)-kO¹, kO²] platino.

El oxaliplatino muestra un amplio espectro de actividad citotóxica *in vitro* y de actividad antitumoral *in vivo* en una diversidad de sistemas de modelos tumorales, como los modelos de cáncer colorrectal en humanos. El oxaliplatino también muestra actividad *in vitro* e *in vivo* en distintos modelos resistentes al cisplatino.

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

Los estudios realizados sobre el mecanismo de acción del oxaliplatino —aunque todavía no se ha elucidado del todo— muestran que los derivados hidratados que resultan de la biotransformación del oxaliplatino interaccionan con el ADN y forman puentes intra e intercatenarios que provocan la interrupción de la síntesis de ADN y, como consecuencia de ello, la actividad citotóxica y antitumoral.

Eficacia clínica y seguridad

En pacientes con cáncer colorrectal metastásico, la eficacia del oxaliplatino (85 mg/m² administrado cada 2 semanas) en combinación con 5-fluorouracilo/ácido folínico (5-FU/AF) queda reflejada en tres ensayos clínicos:

- En el tratamiento de primera línea, en el estudio comparativo EFC2962, de fase III, con dos grupos de tratamiento, se llevó a cabo en 420 pacientes que fueron aleatorizados bien al grupo de tratamiento solo con 5-fluorouracilo/ácido folínico (5-FU/AF) (LV5FU2, N = 210) o al grupo de tratamiento combinado con oxaliplatino y 5-fluorouracilo/ácido folínico (5-FU/AF) (FOLFOX4, N = 210).
- En pacientes tratados previamente, en el estudio comparativo EFC4584, de fase III, con tres grupos de tratamiento, en el que 821 pacientes tratados previamente y resistentes al tratamiento combinado con irinotecán (CPT-11) y 5-fluorouracilo/ácido folínico (5-FU/AF) (LV5FU2, N = 275) fueron aleatorizados al grupo de tratamiento con solo la combinación de 5-fluorouracilo/ácido folínico (5-FU/AF), al grupo de tratamiento con oxaliplatino en monoterapia (N = 275) o bien al grupo de tratamiento combinado con oxaliplatino y 5-fluorouracilo/ácido folínico (5-FU/AF) (FOLFOX4, N = 271).
- Por último, el estudio EFC2964, de fase II, no controlado, realizado en pacientes resistentes al tratamiento con 5-fluorouracilo/ácido folínico (5-FU/AF) solo, que fueron tratados con la combinación de oxaliplatino y 5-FU/AF (FOLFOX4, N=57).

Los dos ensayos clínicos aleatorizados —el estudio EFC2962 de tratamiento de primera línea y el estudio EFC4584 en pacientes tratados previamente— mostraron una tasa de respuesta significativamente más elevada y una prolongación de la supervivencia libre de progresión (SLP)/ tiempo hasta la progresión (THP), en comparación con el tratamiento con 5-FU/AF sólo.

En el estudio EFC4584 que se llevó a cabo en pacientes que ya habían recibido tratamiento y que mostraron resistencia, la diferencia existente en la mediana de la supervivencia global (SG) entre la combinación de oxaliplatino y el tratamiento con 5-FU/AF no alcanzó una significación estadística.

Tasa de respuesta con FOLFOX4 respecto a LV5FU2

Tasa de respuesta, % (IC del 95 %) Análisis de la población ITT mediante una exploración radiológica independiente	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatino en monoterapia
Tratamiento de primera línea EFC2962 Evaluación de la respuesta cada 8 semanas	22 (16-27)	49 (42-56)	NP
	Valor de $p = 0,0001$		
Pacientes tratados previamente EFC4584 (resistentes a CPT-11 + 5-FU/FA) Evaluación de la respuesta cada 6 semanas	0,7 (0,0-2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)
	Valor de $p < 0,0001$		

Pacientes tratados previamente EFC2964 (resistentes a 5-FU/AF) Evaluación de la respuesta cada 12 semanas	NP	23 (13-36)	NP
--	----	---------------	----

NP: No procede.

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

FOLFOX4 respecto a LV5FU2

Mediana de la SLP/THP, meses (IC del 95 %) Análisis de la población con intención de tratar (ITT) con examen radiológico independiente	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatino en monoterapia
Tratamiento de primera línea EFC2962 (SSP)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	NP
Valor de p log-rank= 0,0003 (prueba del orden logarítmico)			
Pacientes tratados previamente EFC4584 (TTP) (resistentes 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 log-rank < 0,0001 (prueba del orden logarítmico)			
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, en comparación con LV5FU2

Mediana de la SG, meses (IC del 95 %) Análisis de la población ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatino en monoterapia
Tratamiento de primera línea EFC2962	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	NP
Valor de p log-rank= 0,12 (prueba del orden logarítmico)			
Pacientes tratados previamente EFC4584* (resistentes 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 log-rank = 0,09 (prueba del orden logarítmico)			
Pacientes tratados previamente EFC2964 (resistentes a 5-FU/AF)	NP	10,8 (9,3-12,8)	NP

NP: No procede.

En el caso de los pacientes que habían sido tratados previamente (EFC4584) y que presentaban síntomas en el momento basal, un porcentaje mayor de los pacientes tratados con oxaliplatino/5-FU/AF experimentó una mejoría significativa de los síntomas relacionados con la enfermedad, en comparación con los pacientes que fueron tratados con solo 5-FU/AF (27,7 %, en comparación con el 14,6 %, respectivamente; $p = 0,0033$). En los pacientes que no habían sido tratados previamente (EFC2962) no se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de tratamiento en ninguna de las dimensiones de calidad de vida. No obstante, las puntuaciones de la calidad de vida fueron mejores en términos

generales en el grupo control en cuanto a la valoración del estado de salud global y el dolor, y peor en el grupo de tratamiento con oxaliplatino en referencia a las náuseas y los vómitos.

En el tratamiento adyuvante, el estudio comparativo fase III MOSAIC (EFC3313) incluyó a 2.246 pacientes (899 en estadio II/grado B2 de Duke y 1.347 en estadio III/grado C de Duke) que habían sido sometidos a una resección completa del tumor primario del cáncer de colon y que fueron aleatorizados al grupo de tratamiento solo con 5-FU/AF (LV5FU2, N = 1123, B2/C = 448/675) o al tratamiento combinado de oxaliplatino y 5-FU/AF (FOLFOX4, N = 1.123, B2/C = 451/672).

EFC3313 Supervivencia libre de enfermedad a los 3 años (análisis de la población ITT)* en la población global

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

* Mediana del seguimiento de 44,2 meses (todos los pacientes fueron sometidos al seguimiento durante un mínimo de 3 años).

El estudio demostró la existencia de una ventaja favorable global significativa de la supervivencia libre de enfermedad a los 3 años con el tratamiento combinado de oxaliplatino y 5-FU/AF (FOLFOX4), con respecto al tratamiento solo con 5-FU/AF (LV5FU2).

EFC3313 Supervivencia libre de enfermedad a los 3 años (análisis de la población ITT)* según el estadio de la enfermedad

Estadio del paciente	Estadio II (grado B2 de Duke)		Estadio III (grado C de Duke)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Porcentaje de supervivencia libre de 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)
Cociente de riesgos (IC del 95 %)	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62-0,90)	
Prueba de rangos logarítmicos	$p = 0,151$		$p = 0,002$	

* Mediana del seguimiento de 44,2 meses (todos los pacientes fueron sometidos al seguimiento durante un mínimo de 3 años).

Supervivencia global (análisis de la población ITT)

En el momento del análisis de la supervivencia sin enfermedad a los 3 años, que fue la variable principal del ensayo clínico MOSAIC, el 85,1 % de los pacientes seguían vivos en el grupo de tratamiento FOLFOX4, en comparación con el 83,8 % del grupo LV5FU2, lo que se tradujo en una disminución global del riesgo de mortalidad del 10 % favorable al grupo de tratamiento FOLFOX, sin alcanzar la significación estadística (cociente de riesgos = 0,90).

Las cifras obtenidas en los grupos de tratamiento con FOLFOX4 y LV5FU2 fueron respectivamente un 92,2 %, frente al 92,4 % en la subpoblación de paciente del estrato Estadio II (grado B2 de Duke) (cociente de riesgos = 1,01) y del 80,4 %, frente al 78,1 % en la subpoblación de pacientes en Estadio III (grado C de Duke) (cociente de riesgos = 0,87).

Población pediátrica

El oxaliplatino en monoterapia se ha evaluado en la población pediátrica en 2 estudios en fase I (69 pacientes) y 2 estudios en fase II (166 pacientes). Se ha tratado a 235 pacientes pediátricos en total (con edades comprendidas entre 7 meses y 22 años) que padecían tumores sólidos. No se ha establecido la

eficacia del oxaliplatino en monoterapia en las poblaciones pediátricas. Se interrumpió la inclusión de los dos estudios en fase II por la ausencia de una respuesta tumoral.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

No se han determinado los parámetros farmacocinéticos de los compuestos activos individuales. A continuación se indican los parámetros farmacocinéticos del platino ultrafiltrable, que constituye una mezcla de todas las especies de platino libres, activas e inactivas, generadas después de una perfusión de oxaliplatino de 2 horas de duración con dosis de 130 mg/m² cada tres semanas durante 1-5 ciclos y de una dosis de 85 mg/m² de oxaliplatino cada dos semanas durante 1-3 ciclos:

Resumen de los cálculos de los parámetros farmacocinéticos del platino en ultrafiltrado tras la administración de dosis múltiples de oxaliplatino de 85 mg/m² cada dos semanas o de 130 mg/m² cada tres semanas

Dosis	C _{máx} µg/ml	AUC ₀₋₄₈ µg·h/ml	ABC µg·h/ml	t _{1/2α} h	t _{1/2β} h	t _{1/2γ} h	V _{ss} l	Cl l/h
85 mg/m²								
Media	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
DT	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
DT	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07

Los valores medios del AUC₀₋₄₈ y la C_{máx} se calcularon en el Ciclo 3 (85 mg/m²) o en el Ciclo 5 (130 mg/m²).

Los valores medios del AUC, el V_{ss} y el Cl se calcularon en el Ciclo 1.

Los valores de la C_{máx}, el AUC, el AUC₀₋₄₈, el V_{ss}, y el Cl se determinaron mediante un análisis no compartimental.

El t_{1/2α}, el t_{1/2β} y el t_{1/2γ} se determinaron mediante un análisis compartimental (Ciclos 1-3 combinados).

Al final de una perfusión de 2 horas, el 15 % del platino administrado está presente en la circulación sistémica, y el 85 % restante se distribuye rápidamente en los tejidos o se elimina a través de la orina. La fijación irreversible a los eritrocitos y al plasma da lugar a semividas en estas matrices que se aproximan al recambio natural de los eritrocitos y de la albúmina sérica. No se ha observado ninguna acumulación en el ultrafiltrado plasmático tras la administración de 85 mg/m² cada dos semanas o de 130 mg/m² cada 3 semanas, y el estado de equilibrio se alcanzó en el Ciclo 1. La variabilidad inter e intraindividual es baja, en general.

Biotransformación

Se considera que la biotransformación *in vitro* se debe a un proceso de degradación no enzimática, y no se dispone de datos que indiquen que el anillo diaminociclohexano (DACH) sea metabolizado por el citocromo P450. El oxaliplatino sufre un amplio metabolismo en los pacientes, y no se detectó principio activo inalterado en el ultrafiltrado plasmático al final de la perfusión de 2 horas. Se han identificado varios productos citotóxicos de biotransformación identificados en la circulación sistémica, que incluyen las especies del monocloro-, el dicloro- y el dihidro-DACH de platino, junto con un número determinado de conjugados inactivos en puntos temporales posteriores.

Eliminación

El platino se elimina principalmente a través de la orina, con un aclaramiento principalmente en las primeras 48 horas tras la administración.

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

El efecto de la insuficiencia renal sobre la metabolización del oxaliplatino se estudió en pacientes que presentaban distintos grados de actividad renal. Se administraron dosis de oxaliplatino de 85 mg/m² en el grupo de control en el que los pacientes tenían una actividad renal normal (ClCr > 80 ml/min, n = 12) y en pacientes con insuficiencia renal leve (ClCr = 50-80 ml/min, n = 13) y moderada (ClCr = 30-49 ml/min, n = 11) y dosis de 65 mg/m² a pacientes con una insuficiencia renal grave (ClCr < 30 ml/min, n = 5). La mediana de la exposición fue de 9, 4, 6 y 3 ciclos, respectivamente, y se obtuvieron datos farmacocinéticos en el Ciclo 1 en 11, 13, 10 y 4 pacientes, respectivamente.

Se produjo un aumento del AUC del plasma ultrafiltrado (PUF) de platino, el AUC/dosis y una disminución del aclaramiento total y renal y del V_{ss}, conforme aumentaba la insuficiencia renal, en especial en el (pequeño) grupo de pacientes que padecía una insuficiencia renal grave: el punto estimado (IC del 90 %) de los cocientes medios estimados mediante el estado renal, en comparación con la actividad renal normal, de la AUC/dosis fueron de 1,36 (1,08, 1,71), 2,34 (1,82, 3,01) y 4,81 (3,49, 6,64) en los pacientes que presentaban una insuficiencia renal leve y moderada y una insuficiencia renal grave, respectivamente.

La eliminación del oxaliplatino está muy relacionada con el aclaramiento de la 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 el V_{ss} fue de 0,52 (0,41, 0,65), 0,73 (0,59, 0,91) y 0,27 (0,20, 0,36) en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente. El aclaramiento corporal total del PUF de platino se vio por tanto reducido en un 26 % en pacientes con insuficiencia renal leve, un 57 % en pacientes con insuficiencia renal moderada y 79 % en pacientes con insuficiencia renal grave, en comparación con los pacientes que presentaban una actividad renal normal.

El aclaramiento renal del PUF de platino se vio reducido en un 30 % en pacientes con insuficiencia renal leve, un 65 % en pacientes con insuficiencia renal moderada y un 84 % en pacientes con insuficiencia renal grave, en comparación con los pacientes que presentaban una actividad renal normal.

Con un mayor grado de insuficiencia renal se produjo un aumento de la semivida (β) del PUF de platino, en especial en el grupo con insuficiencia renal grave. A pesar del pequeño número de pacientes que padecían insuficiencia renal grave, estos datos se deben tener en cuenta en el caso de pacientes con insuficiencia renal grave, cuando se prescriba oxaliplatino a pacientes con insuficiencia renal (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los órganos diana identificados en las especies de los estudios preclínicos (ratón, ratas, perros o monos), en dosis únicas o múltiples, incluyeron la médula ósea, el aparato digestivo, los riñones, los testículos, el sistema nervioso y el corazón. Las toxicidades en los órganos diana observadas en los animales coinciden con las producidas por otros fármacos que contienen platino y los fármacos citotóxicos que dañan el ADN y que se emplean en el tratamiento del cáncer en humanos, a excepción de los efectos producidos en el corazón. Los efectos en el corazón solo se observaron en el perro e incluyeron alteraciones electrofisiológicas, acompañadas de fibrilación ventricular mortal. La cardiotoxicidad se considera que es específica del perro, no solo porque solo se observó en el perro, sino también porque las dosis similares que produjeron la cardiotoxicidad mortal en los perros (150 mg/m²) fueron bien toleradas por los humanos. Los estudios preclínicos que emplearon neuronas sensoriales de rata sugieren que los síntomas de neurosensibilidad aguda relacionados con el oxaliplatino pueden implicar una interacción con los canales de sodio dependientes del voltaje.

El oxaliplatino es mutágeno y clastogénico en modelos de mamíferos y produce toxicidad embriofetal en la rata. Aunque no se han realizado estudios de carcinogénesis, se considera que el oxaliplatino es un posible carcinógeno.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros en la misma bolsa de perfusión ni administrar simultáneamente en la misma vía de perfusión, excepto con los mencionados en la sección 6.6. Según las instrucciones que se describen en la sección 6.6, el oxaliplatino se puede administrar simultáneamente con ácido folínico (AF) utilizando una vía en Y.

- NO debe mezclarse con soluciones o medicamentos alcalinos, en concreto, preparaciones de 5-fluorouracilo (5-FU) o ácido folínico (AF) que contengan trometamol como excipiente y sales de trometamol de otros medicamentos. Las soluciones o los fármacos alcalinos afectarán negativamente a la estabilidad del oxaliplatino (ver sección 6.6).
- El oxaliplatino NO se debe diluir con solución salina u otras soluciones que contengan iones cloruro (lo que incluye cloruro cálcico, potásico o sódico).
- NO debe mezclarse con otros medicamentos en la misma bolsa o vía de perfusión (consulte las instrucciones de la sección 6.6 sobre la administración simultánea con ácido folínico [AF]).
- NO debe utilizarse material de inyección que contenga aluminio.

6.3. Periodo de validez

Vial sin abrir: 2 años.

Después de la dilución en la solución de glucosa al 5 %, la estabilidad física y química durante el uso es de 48 horas a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C y de 24 horas a 25 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, la solución para perfusión deberá utilizarse de inmediato. Si no se usa de inmediato, el tiempo y las condiciones de conservación previas a su uso son responsabilidad del usuario y no deberán superar las 24 horas a 2-8 °C, a menos que la dilución se haya efectuado bajo condiciones estériles controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No congelar. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio de tipo I, de 20 ml de capacidad, con tapón de goma de clorobutilo y cierre hermético Flip-off® de aluminio, que contiene 10 ml de concentrado.

Vial de vidrio de tipo I, de 20 ml de capacidad, con tapón de goma de clorobutilo y cierre hermético Flip-off® de aluminio, que contiene 20 ml de concentrado.

Vial de vidrio de tipo I, de 50 ml de capacidad, con tapón de goma de clorobutilo y cierre hermético Flip-off® de aluminio, que contiene 40 ml de concentrado.

Presentaciones: 1 vial por caja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Al igual que otros compuestos potencialmente tóxicos, debe extremarse la precaución durante el manejo y la preparación de las soluciones que contienen oxaliplatino.

Instrucciones de manipulación del fármaco

La manipulación de este agente citotóxico por parte del personal sanitario requiere tomar precauciones para garantizar la protección del manipulador y del área de trabajo.

La preparación de soluciones inyectables de agentes citotóxicos debe realizarla el personal especializado debidamente cualificado en esta clase de medicamentos, en unas condiciones que garanticen la integridad del fármaco, la protección del medioambiente y, en particular, la protección del personal que manipule los fármacos, en conformidad con la normativa del hospital. Precisa un área de preparación reservada para este propósito. Está prohibido fumar, comer o beber en esta área.

El personal debe equiparse con materiales apropiados para la manipulación del medicamento, como manguitos, mascarilla protectora, gorro, gafas protectoras, guantes estériles desechables, traje protector para el área de trabajo, contenedores y bolsas de recogida de residuos.

Las heces y los vómitos se deben manipular con cuidado.

Las mujeres embarazadas deben evitar la manipulación de agentes citotóxicos.

Cualquier contenedor roto se tratará con las mismas precauciones y consideraciones que los residuos contaminados. Los residuos contaminados deben incinerarse en contenedores rígidos convenientemente rotulados. Consulte más adelante el apartado *Eliminación*.

Si el concentrado o la solución para perfusión de oxaliplatino entran en contacto con la piel, lave inmediatamente la zona afectada con agua abundante.

Si el concentrado o la solución para perfusión de oxaliplatino entran en contacto con mucosas, lave inmediatamente la zona afectada con agua abundante.

Precauciones especiales de administración

- NO debe utilizarse material de inyección que contenga aluminio.
- NO administrar sin diluir.
- Únicamente se empleará como diluyente una solución para perfusión de glucosa al 5 % (50 mg/ml). NO diluir con soluciones para perfusión que contengan cloruro sódico o cloruro.
- NO se debe mezclar con otros fármacos en la misma bolsa de perfusión ni administrar de forma simultánea en la misma vía de perfusión.
- NO debe mezclarse con soluciones o medicamentos alcalinos, en concreto, preparaciones de 5-fluorouracilo (5-FU) o ácido folínico (AF) que contengan trometamol como excipiente y sales de trometamol de otros medicamentos. Las soluciones o los fármacos alcalinos afectarán negativamente a la estabilidad del oxaliplatino.

Instrucciones de uso con ácido folínico (AF) (como folinato cálcico o folinato disódico)

La perfusión intravenosa de 85 mg/m² de oxaliplatino en 250-500 ml de solución de glucosa al 5% (50 mg/ml) se administra al mismo tiempo que el ácido folínico (AF) diluido en una solución de glucosa al 5 % (50 mg/ml) durante 2-6 horas, utilizando una vía en Y colocada justo antes del punto de perfusión.

Estos dos medicamentos no se deben combinar en la misma bolsa de perfusión. El ácido fólico (AF) no debe contener trometamol como excipiente y solo se debe diluir en una solución isotónica de glucosa al 5 % (50 mg/ml), y nunca en soluciones alcalinas o soluciones de cloruro sódico o que contengan cloruro.

Instrucciones de uso con 5-fluorouracilo (5-FU)

El oxaliplatino se debe administrar siempre antes de las fluoropirimidinas, es decir, el 5-fluorouracilo (5-FU). Después de la administración de oxaliplatino, enjuague la vía y, a continuación, administre el 5-fluorouracilo (5-FU).

Consulte la información detallada sobre la administración conjunta de fármacos que se encuentra en la ficha técnica correspondiente.

Concentrado para solución para perfusión

Inspeccione el vial visualmente antes de su uso. Solamente deberán usarse las soluciones transparentes que no contengan partículas en suspensión.

Este medicamento es para un solo uso. Todo concentrado sobrante se debe desechar (consulte el apartado *Eliminación* que hay a continuación).

Dilución para la perfusión intravenosa

Extraiga el volumen necesario de concentrado de los viales y, a continuación, dilúyalo con 250-500 ml de una solución de glucosa al 5 % (50 mg/ml) para administrar una concentración de oxaliplatino comprendida entre 0,2 mg/ml y 0,7 mg/ml. El intervalo de concentración en el que ha quedado demostrada la estabilidad físico-química del oxaliplatino es de 0,2-2,0 mg/ml.

Adminístrese mediante perfusión intravenosa.

Después de la dilución en la solución de glucosa al 5 % (50 mg/ml), la estabilidad física y química durante el uso es de 48 horas a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C y de 24 horas a 25 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, el preparado para perfusión debe emplearse de inmediato.

Si no se usa de inmediato, el tiempo y las condiciones de conservación previas a su uso son responsabilidad del usuario y no deberán superar las 24 horas a 2-8 °C, a menos que la dilución se haya efectuado bajo condiciones de asepsia controladas y validadas (no exceder de 48 horas).

Inspeccione el vial visualmente antes de su uso. Solamente deberán usarse las soluciones transparentes que no contengan partículas en suspensión.

Este medicamento es para un solo uso. Toda solución para perfusión sobrante se debe desechar (consulte el apartado *Eliminación* que hay a continuación).

No utilice **NUNCA** en la dilución cloruro sódico o soluciones que contengan cloruro.

La compatibilidad de la solución para perfusión de oxaliplatino ha sido verificada para sistemas de administración con componentes de PVC.

Perfusión

La administración de oxaliplatino no requiere de prehidratación.

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

Cuando se administre oxaliplatino con 5-fluorouracilo (5-FU), la perfusión de oxaliplatino debe preceder a la del 5-fluorouracilo (5-FU).

Eliminación

La eliminación de los restos de medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él en la dilución y la administración se realizará de acuerdo con la normativa local sobre agentes citotóxicos, en conformidad con los requisitos legales locales referentes a la eliminación de residuos peligrosos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

QILU PHARMA SPAIN S.L.
Paseo de la Castellana 40,
8º, Madrid, 28046,
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Febrero 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2019