

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Oxaliplatino Aurovitas 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.

Vial de 10 ml: cada vial contiene 50 mg de oxaliplatino.

Vial de 20 ml: cada vial contiene 100 mg de oxaliplatino.

Vial de 40 ml: cada vial contiene 200 mg de oxaliplatino.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución transparente incolora o amarilla pálida, libre de partículas visibles y con un pH entre 4,0-7,0.

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 estadio III (estadio C de Dukes) tras la resección completa del tumor primario.
- Tratamiento del cáncer colorrectal metastásico.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Sólo para adultos.

La dosis recomendada de oxaliplatino como tratamiento adyuvante es de 85 mg/m² 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/m² por vía intravenosa, repetida cada dos semanas hasta que se produzca 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 250-500 ml de solución de glucosa al 5% para obtener una concentración entre 0,2 mg/ml y 0,7 mg/ml; en la práctica clínica, la concentración más elevada para una dosis de oxaliplatino de 85 mg/m² es de 0,70 mg/ml.

Oxaliplatino se ha usado principalmente en combinación con regímenes de perfusión continua de 5-fluorouracilo. En el plan terapéutico de administración quincenal, se usaron regímenes de 5-fluorouracilo en los que se combinaban bolos y perfusión continua.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Oxaliplatino no se debe administrar 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 ensayo 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 de edad avanzada

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 de edad avanzada.

Población pediátrica

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

Oxaliplatino se administra mediante perfusión intravenosa.

La administración de oxaliplatino no requiere hiperhidratación.

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

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

Instrucciones de uso

Oxaliplatino se debe diluir antes del uso. Para diluir el concentrado para solución para perfusión únicamente se debe utilizar el diluyente glucosa al 5% (ver sección 6.6).

4.3. Contraindicaciones

Oxaliplatino está contraindicado en pacientes que:

- Tienen antecedentes conocidos de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

- Están en período de lactancia.
- Tienen 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 $<100 \times 10^9/l$.
- Tienen neuropatía sensorial periférica con deterioro funcional antes del primer ciclo.
- Tienen insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <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

Los 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

Debe garantizarse una vigilancia especial de los pacientes con antecedentes de manifestaciones alérgicas a otros productos que contienen platino. En caso de aparición de manifestaciones de tipo anafiláctico, se debe interrumpir la perfusión y emprender un tratamiento sintomático apropiado. La re-administración de oxaliplatino está contraindicada en estos pacientes. *Con todos los compuestos de platino se han notificado reacciones cruzadas, a veces mortales.*

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

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

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

Neuropatía periférica

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

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

Se debe informar a los pacientes de la posibilidad de síntomas persistentes de neuropatía sensorial periférica después de finalizar el tratamiento. Las parestesias moderadas de tipo localizado o las parestesias

que interfieran con actividades funcionales pueden continuar hasta 3 años después de la finalización del tratamiento, cuando éste se administra como tratamiento adyuvante.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)

Se han notificado casos de Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR, también llamado SERP, síndrome de encefalopatía reversible posterior) en pacientes tratados con oxaliplatino en quimioterapia de combinación. El SLPR es un trastorno raro, reversible, de desarrollo neurológico rápido, que puede 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 mediante imágenes del cerebro, preferiblemente 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 (5 FU), puede producirse deshidratación, fleo paralítico, obstrucción intestinal, hipopotasemia, acidosis metabólica y deterioro de la función renal.

Con el tratamiento con 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).

Si se produce toxicidad hematológica (neutrófilos $<1,5 \times 10^9/l$ o plaquetas $<50 \times 10^9/l$), se debe retrasar la administración del siguiente ciclo de tratamiento hasta que los valores hematológicos vuelvan a niveles aceptables. Se debe efectuar un recuento sanguíneo completo con recuento diferencial de leucocitos antes del inicio del tratamiento y 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, incluyendo desenlaces mortales (ver sección 4.8). Si apareciera cualquiera de estos acontecimientos, el tratamiento con oxaliplatino se debe interrumpir.

Debe informarse 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 (AF)), 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 $>38,3^\circ\text{C}$ o una temperatura sostenida de $>38^\circ\text{C}$ 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 mg/m^2 a 65 mg/m^2 (tratamiento de un cáncer metastásico) o a 75 mg/m^2 (tratamiento adyuvante), además de reducir la dosis de 5-fluorouracilo (5-FU).

Sintomatología pulmonar

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

Trastornos de la sangre

El Síndrome Urémico Hematológico (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 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 necesaria diálisis. Se han notificado casos de coagulación intravascular diseminada (CID) asociados con el tratamiento con oxaliplatino, incluyendo casos mortales. Si se presenta CID, el tratamiento con oxaliplatino se debe interrumpir y se debe administrar el tratamiento adecuado (ver sección 4.8).

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, en aquellos que tomen medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT y en aquellos con desordenes electrolíticos como hipopotasemia, hipocalcemia o hipomagnesemia. En caso de prolongación del intervalo QT, el tratamiento con oxaliplatino se debe interrumpir (ver secciones 4.5 y 4.8).

Rabdomiólisis

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

Úlcera gastrointestinal/Perforación y hemorragia de la úlcera gastrointestinal

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

Sintomatología hepática

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

Embarazo

Para el uso en mujeres embarazadas, ver sección 4.6.

Fertilidad

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

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

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/m² 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, granisetron, 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 rabdomiólisis (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hasta la fecha, no existe información disponible sobre la seguridad del empleo de oxaliplatino en mujeres embarazadas. En estudios realizados con animales se ha observado toxicidad reproductiva. En consecuencia, oxaliplatino no está recomendado durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando medidas anticonceptivas.

El uso de oxaliplatino debe considerarse únicamente después de informar apropiadamente a la paciente sobre el riesgo para el feto y tras obtener el consentimiento de la paciente.

Las mujeres en edad fértil deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta 4 meses después de su finalización.

Lactancia

No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de oxaliplatino o sus metabolitos en la leche materna. El tratamiento con oxaliplatino está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad

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

Debido a los efectos genotóxicos potenciales de oxaliplatino, deben tomarse las medidas anticonceptivas adecuadas durante y después de la finalización del tratamiento durante 4 meses en mujeres y 6 meses en hombres.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre 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 afectan a la marcha y al equilibrio, y tener una ligera o moderada influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Las alteraciones de la visión, en particular una pérdida transitoria de la visión (reversible tras la suspensión del tratamiento), pueden afectar a la capacidad del paciente para conducir y utilizar máquinas. Por tanto, se debe advertir a los pacientes sobre las posibles consecuencias de estos efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

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 sensorial periférica aguda y por acumulación de dosis). En general, estas reacciones adversas fueron más frecuentes y graves en aquellos pacientes tratados con la combinación de oxaliplatino y 5-FU/AF que en los tratados con 5-FU/AF solo.

Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias descritas en la siguiente tabla proceden de los ensayos clínicos en indicación de tratamiento para enfermedad metastásica y 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 órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones *	Infecciones	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	Pancitopenia autoinmune
Trastornos del sistema inmunológico*	Alergia/ reacciones alérgicas++				

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 Alteraciones sensoriales Disgeusia Dolor de cabeza	Mareos Neuritis motora Meningitis		Disartria Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR o SERP) (ver sección 4.4)	
Trastornos oculares		Conjuntivitis Alteraciones de la visión		Reducción transitoria de la agudeza visual 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 cardiacos					Síndrome coronario agudo, incluyendo infarto de miocardio y arterioespalmo coronario y angina de pecho en pacientes tratados con oxaliplatino en combinación con 5-FU y bevacizumab
Trastornos vasculares		Hemorragia Rubor Trombosis venosa profunda Hipertensión			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Tos Epistaxis	Hipo Embolia pulmonar		Enfermedad pulmonar intersticial (algunas veces mortal) Fibrosis pulmonar**	

Trastornos gastrointestinales*	Náuseas Diarrea Vómitos Estomatitis/ mucositis Dolor abdominal Estreñimiento	Dispepsia Reflujo gastroesofágico Hemorragia gastrointestinal Hemorragia rectal	Íleo Obstrucción intestinal	Colitis incluyendo diarrea producida por Clostridium difficile Pancreatitis	Esofagitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alteraciones de la piel Alopecia	Exfoliación de la piel (p.ej. síndrome de manos y pies) Rash eritematoso Rash Hiperhidrosis Alteraciones de las uñas			Vasculitis por hipersensibilidad
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	Artralgia Dolor de huesos			
Trastornos renales y urinarios		Disuria Hematuria Frecuencia de micción alterada			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga, Fiebre+++ Astenia Dolor Reacciones en el punto de inyección++++				
Exploraciones complementarias	Aumento de enzimas hepáticas Aumento de fosfatasa alcalina en sangre Aumento de bilirrubina en sangre Aumento de lactato deshidrogenasa en sangre Aumento de peso (tratamiento adyuvante)	Aumento de creatinina 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.

+ Incluyendo desenlaces mortales.

++ Alergias/reacciones alérgicas muy frecuentes que se producen principalmente durante la perfusión, a veces mortales. Las reacciones alérgicas frecuentes incluyen erupción cutánea, en particular urticaria, conjuntivitis y rinitis. Reacciones anafilácticas o anafilactoides frecuentes incluyen broncoespasmo, angioedema, hipotensión, sensación de dolor de pecho y shock anafiláctico. También ha sido notificada hipersensibilidad retardada con oxaliplatino, horas e 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, enrojecimiento, inflamación y trombosis. La extravasación puede dar lugar a dolor e inflamación locales que pueden ser graves y provocar complicaciones, incluyendo necrosis, especialmente cuando oxaliplatino 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 paciente (%), por grado

Oxaliplatino y 5-FU/AF 85 mg/m² cada 2 semanas	Tratamiento metastásico			Tratamiento adyuvante		
	Todos los grados	Gr. 3	Gr. 4	Todos los grados	Gr. 3	Gr. 4
Anemia	82,2	3	< 1	75,6	0,7	0,1
Neutropenia	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3
Trombocitopenia	71,6	4	< 1	77,4	1,5	0,2
Neutropenia febril	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0

Raros ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Coagulación intravascular diseminada (CID), incluyendo desenlaces mortales (ver sección 4.4).

Experiencia post-comercialización con frecuencia no conocida

Síndrome urémico hemolítico

Pancitopenia autoinmune.

Leucemia secundaria.

Pancitopenia.

Infecciones e infestaciones

Incidencia por paciente (%)

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

Experiencia postcomercialización con frecuencia no conocida

Shock séptico, incluyendo desenlaces mortales.

Trastornos del sistema inmunológico

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

Oxaliplatino y 5-FU/AF 85 mg/m ² cada 2 semanas	Tratamiento enfermedad metastásica			Tratamiento adyuvante		
	Todos los grados	Gr. 3	Gr. 4	Todos los grados	Gr. 3	Gr. 4
Reacciones alérgicas/Alergia	9,1	1	<1	10,3	2,3	0,6

Trastornos del sistema nervioso

La toxicidad limitante de la dosis de oxaliplatino es neurológica. Esto conlleva una neuropatía sensorial 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.

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

Estos trastornos funcionales incluyen dificultad de ejecución de movimientos delicados y es posiblemente consecuencia de alteraciones sensoriales. El riesgo de aparición de síntomas persistentes en el caso de una dosis acumulada de 850 mg/m² (10 ciclos) es aproximadamente del 10% y del 20% en el caso de una dosis acumulada de 1.020 mg/m² (12 ciclos).

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

Se han comunicado manifestaciones neurosensoriales agudas (ver sección 5.3). Empiezan tras varias horas de administración y a menudo ocurren tras exposición al frío. Normalmente se manifiestan como parestesia, disestesia e hipoestesia transitorias. El síndrome agudo de disestesia faringolaríngea aparece en

el 1-2% de los pacientes y se caracteriza por sensaciones subjetivas de disfagia y disnea/sensación de sofoco, sin ninguna evidencia objetiva de distrés respiratorio (ausencia de cianosis o hipoxia), o de laringospasmo o broncoespasmo (ausencia de estridor o sibilancia). Aunque en estos casos se han administrado 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/mioclónia, coordinación anormal/forma de andar anormal/ataxia/trastornos del equilibrio, opresión en la garganta o en el pecho/presión/malestar/dolor. Además, pueden asociarse disfunciones del nervio craneal, o incluso ocurrir como un suceso 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 oxaliplatino se han notificado otros síntomas neurológicos, como disartria, pérdida de los reflejos tendinosos profundos y signo de Lhermitte. También se han comunicado casos aislados de neuritis óptica.

Experiencia post-comercialización de frecuencia no conocida
Convulsiones.

Trastornos cerebrovasculares hemorrágicos o isquémicos.

Trastornos cardiacos

Experiencia postcomercialización de frecuencia no conocida

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

Síndrome coronario agudo, incluyendo infarto de miocardio y arterioespasmo coronario y angina de pecho en pacientes tratados con oxaliplatino en combinación con 5-FU y bevacizumab.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Experiencia postcomercialización con frecuencia no conocida
Laringoespamo.

Neumonía y bronconeumonía, incluyendo desenlaces mortales.

Trastornos gastrointestinales

Incidencia por paciente (%), por grado

Oxaliplatino y 5-FU/AF 85 mg/m ² cada 2 semanas	Tratamiento metastásico			Tratamiento adyuvante		
	Todos los grados	Gr. 3	Gr. 4	Todos los grados	Gr. 3	Gr. 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

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).

Experiencia postcomercialización de frecuencia no conocida

Isquemia intestinal, incluyendo desenlaces mortales (ver sección 4.4).

Úlcera gastrointestinal y perforación, que puede ser mortal (ver sección 4.4).

Esofagitis.

Trastornos hepato biliares

Muy raros (<1/10.000):

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Experiencia postcomercialización de frecuencia no conocida

Rabdomiólisis, incluyendo desenlaces mortales (ver sección 4.4).

Trastornos renales y urinarios

Muy raros (<1/10.000):

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Experiencia postcomercialización de frecuencia no conocida

Vasculitis por hipersensibilidad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

No hay un antídoto conocido para oxaliplatino. Es de esperar que en los casos de sobredosis 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 principio activo antineoplásico que pertenece 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 *cis*-[oxalato(*trans*-1,1,2-DACH)platino].

Oxaliplatino presenta un amplio espectro de citotoxicidad *in vitro* y de actividad antitumoral *in vivo* en diversos sistemas tumorales modelo, 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/m² 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 sólo 5-FU/AF (LV5FU2, N=275), oxaliplatino en monoterapia (N=275) o 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 y 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 (TTP), en comparación con el tratamiento con sólo 5-FU/AF. 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 5-FU/AF no alcanzó significación estadística.

Tasa de respuesta con FOLFOX4 frente a LV5FU2

Tasa de respuesta, % (IC del 95%) revisión radiológica independiente, análisis por intención de tratar	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatino en monoterapia
Tratamiento de primera línea EFC2962	22 (16-27)	49 (42-46)	NP*
Evaluación de la respuesta cada 8 semanas	Valor de p = 0,0001		
Pacientes pretratados EFC4584 (que no respondían a CPT-11 + 5-FU/AF)	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		
Pacientes pretratados EFC2964 (que no respondían a 5-FU/AF) 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 (TTP) con FOLFOX4 frente a LV5FU2

Mediana de SSP / TTP Meses (IC del 95%) revisión radiológica independiente, análisis por intención de tratar	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, rangos logarítmicos = 0,0003			
Pacientes pretratados EFC4584 (TTP) (que no respondían a CPT-11 + 5-FU/AF)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
Valor de p, rangos logarítmicos < 0,0001			
Pacientes pretratados EFC2964 (que no respondían a 5-FU/AF)	NP*	5,1 (3,1-5,7)	NP*

NP: No procede.

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

Mediana de la SG, meses (IC del 95%) Análisis por intención de tratar	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, rangos logarítmicos = 0,12			
Pacientes pretratados EFC4584 (TTP) (que no respondían a CPT-11 + 5-FU/AF)	8,8 (7,3-9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
Valor de p, rangos logarítmicos = 0,09			
Pacientes pretratados EFC2964 (que no respondían a 5-FU/AF)	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% frente a 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 MOSAÍC sobre tratamiento adyuvante (EFC3313), 2.246 pacientes con cáncer de colon (899 en estadio II/B2 de Dukes y 1.347 en estadio III/C de Dukes), previamente sometidos a una resección completa del tumor primario, fueron asignados de forma aleatoria para recibir sólo 5-FU/AF (LV5FU2, N=1123 (B2/C=448/675)) o una combinación de oxaliplatino y 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	LV5FU2	FOLFOX4
Porcentaje de supervivientes sin enfermedad a los 3 años (IC del 95%)	73,3 (70,6-75,6)	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 y 5-FU/AF (FOLFOX4) con respecto al tratamiento con 5-FU/AF (LV5FU2) solo.

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 Dukes)		Estadio III (C de Dukes)	
	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 (62,1-69,5)	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 MOSAÍC, 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 Dukes) (razón de riesgos instantáneos=1,01) y 80,4% frente a 78,1% en la subpoblación en estadio III (C de Dukes) (razón de riesgos instantáneos=0,87) para los tratamientos con FOLFOX4 y con LV5FU2, respectivamente.

Población pediátrica

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

No se han determinado las características farmacocinéticas de los compuestos activos individuales. A continuación se indican los parámetros farmacocinéticos del platino ultrafiltrable, 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 a dosis de 130 mg/m² cada tres semanas durante 1 a 5 ciclos, y de oxaliplatino a dosis de 85 mg/m² 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/m² cada dos semanas o de 130 mg/m² cada tres semanas

Dosis	C _{máx}	AUC ₀₋₄₈	AUC	t _{1/2α}	t _{1/2β}	t _{1/2γ}	V _{ss}	CL
	μg/ml	μg*h/ml	μg*h/ml	h	h	h	l	l/h
85 mg/m²								
Media	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
DE	0,193	0,647	1,40	0,35	5,74	406	199	6,35
130 mg/m²								
Media	1,21	8,20	11,9	0,28	16,3	273	582	10,1
DE	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07

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

Los valores medios del AUC, el V_{ss}, el CL y el CL_{R0-48} se determinaron en el ciclo 1.

Los valores de la C_{final}, la C_{máx}, el AUC, el AUC₀₋₄₈, el V_{ss} y el CL se determinaron mediante análisis no compartimentales.

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

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

semanas, y en esta matriz el equilibrio 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.

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 mg/m² en el grupo control con una función renal normal (Clcr >80 ml/min, n=12) y en pacientes con insuficiencia renal leve (Clcr = 50 a 80 ml/min, n=13) y moderada (Clcr = 30 a 49 ml/min, n=11) y a dosis de 65 mg/m² en pacientes con insuficiencia renal grave (Clcr <30 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 el Cl total y renal y V_{ss} con incremento de la insuficiencia renal, especialmente en un (pequeño) grupo de pacientes con insuficiencia renal grave: punto estimado (IC 90%) de ratios medios estimados mediante estatus renal frente a 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 muy relacionada 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 V_{ss} 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 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.

Con un mayor grado de insuficiencia renal hubo un incremento en la semivida terminal (β) 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 las 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 cardíacos. Sólo se observaron efectos cardíacos en el perro y consistieron en alteraciones electrofisiológicas con fibrilación ventricular mortal. La cardiotoxicidad se considera específica del perro, no sólo por ser la única especie en la que se observó, sino también porque dosis similares a las que produjeron efectos cardiotoxicos mortales en los perros (150 mg/m²) 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 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. Oxaliplatino puede ser administrado conjuntamente con ácido folínico (AF) vía una línea en Y.

No mezclar con soluciones o medicamentos alcalinos, en particular 5-fluorouracilo, productos de ácido folínico que contengan trometamol como excipiente y sales de trometamol de otros medicamentos. Los medicamentos alcalinos o sus soluciones pueden afectar adversamente la estabilidad de oxaliplatino (ver sección 6.6).

No diluir para la perfusión con soluciones salinas u otras soluciones que contengan iones cloruro (incluido cloruro de calcio, potasio o sodio).

No mezclar con otros medicamentos en la misma bolsa de perfusión o línea de perfusión (ver sección 6.6).

No usar equipos de inyección que contengan aluminio.

6.3. Periodo de validez

Medicamento acondicionado para la venta:

24 meses.

Preparación de la perfusión:

Tras la dilución en una solución de glucosa al 5%, se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante un máximo de 24 horas a 2-8°C y durante 6 horas a 25°C. Desde un punto de vista microbiológico,

el preparado para perfusión debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, las condiciones y tiempos de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas a 2-8°C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Medicamento acondicionado para la venta:

Conservar por debajo de 25°C.

No refrigerar o congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio (tipo I) transparente con tapón de goma de bromobutilo, cerrado con sello de aluminio y cápsula de polipropileno.

El vial se acondiciona con o sin envoltura protectora.

Tamaños de envase:

1 vial de 10 ml

1 vial de 20 ml

1 vial de 40 ml

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Instrucciones de manipulación

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

La preparación de soluciones inyectables de agentes citotóxicos debe realizarse por personal especializado en esta clase de medicamentos, en condiciones que garanticen integridad del medicamento, la protección medioambiental y, en particular, la protección del personal que manipula los medicamentos, de acuerdo con las normas del hospital. Se requiere un área de preparación reservada para este propósito. Está prohibido fumar, comer o beber en este área.

El personal debe proveerse con materiales apropiados para la manipulación, manguitos, mascarilla, gorro, gafas, guantes estériles de un solo uso, traje protector para el área de trabajo, contenedores y bolsas para recoger los residuos.

Las heces y los vómitos deben ser manipulados con cuidado.

Las mujeres embarazadas tienen que evitar la manipulación de agentes citotóxicos.

Cualquier contenedor roto debe ser tratado con las mismas precauciones y consideraciones que los residuos contaminados. Los residuos contaminados deben incinerarse en contenedores rígidos convenientemente rotulados. Ver más adelante el apartado “Eliminación”.

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

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

Precauciones especiales para la administración

- NO utilizar dispositivos de inyección que contengan aluminio.
- NO administrar sin diluir.
- Como disolvente sólo se puede utilizar una solución para perfusión de glucosa al 5% (50 mg/ml). NO diluir para perfusión con soluciones de cloruro sódico o que contengan cloruro.
- NO mezclar otros medicamentos en la misma bolsa de perfusión ni administrar simultáneamente en la misma vía de perfusión con otros medicamentos.
- NO mezclar con medicamentos o soluciones alcalinas, en especial preparados de 5-fluorouracilo, o de ácido folínico que contengan trometamol como excipiente y sales de trometamol de otros medicamentos. Los medicamentos o soluciones alcalinas afectaran negativamente la estabilidad de oxaliplatino.

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

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

Estos dos medicamentos **no** se deben combinar en la misma bolsa de perfusión. El ácido folínico no debe contener trometamol como excipiente y sólo debe ser diluido utilizando una solución isotónica de glucosa al 5%, nunca en soluciones alcalinas o soluciones de cloruro sódico o que contengan cloruro.

Instrucciones de uso con 5-fluorouracilo

Oxaliplatino debe administrarse siempre antes de las fluoropirimidinas, es decir, 5-fluorouracilo.

Después de la administración de oxaliplatino, lavar la vía y entonces administrar 5-fluorouracilo.

Para más información sobre la combinación de medicamentos con oxaliplatino, ver la ficha técnica correspondiente.

Dilución para la perfusión intravenosa

Retirar la cantidad necesaria de concentrado del vial(es) y después diluir con 250 a 500 ml de una solución de glucosa al 5% para administrar una concentración de oxaliplatino no inferior a 0,2 mg/ml y 0,7 mg/ml. La estabilidad físico-química de oxaliplatino se ha demostrado para este intervalo de concentración.

Administrar por perfusión intravenosa.

Tras la dilución en una solución de glucosa al 5%, se ha demostrado la estabilidad química y física durante 24 h a 2-8°C y durante 6 horas a 25°C. Desde el punto de vista microbiológico, la preparación para perfusión debe ser utilizada inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de conservación y las condiciones previas a su uso son responsabilidad del usuario.

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

Este medicamento es para un solo uso. Debe desecharse la solución no utilizada.

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

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

Perfusión

La administración de oxaliplatino no requiere prehidratación.

El oxaliplatino diluido en 250 ml a 500 ml de solución de glucosa al 5% para administrar una concentración no inferior a 0,2 mg/ml, se perfundirá 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

La eliminación del medicamento no utilizado y de los materiales que se hayan utilizado para la dilución y administración, se realizará de acuerdo con los procedimientos establecidos en el hospital para agentes citotóxicos, teniendo en cuenta la normativa local para la eliminación de residuos peligrosos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aurovitas Spain, S.A.U.
Avda. de Burgos, 16-D
28036 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

74.655

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

Fecha de la primera autorización: 27/septiembre/2012
Fecha de la última renovación de la autorización: 19/abril/2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/2021

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