

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Oxaliplatino Cadiusun 5 mg/ml polvo para solución para perfusión EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de la solución para infusión perfusión contiene 5 mg de oxaliplatino.

Vial de 50 mg: cada vial contiene 50 mg de oxaliplatino para su reconstitución en 10 ml de disolvente.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión.

La solución reconstituida tiene un pH entre 4,0 y 7,0 y una osmolaridad de un máximo de 133,7 mOsmol/l.

Polvo blanco o casi blanco.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

- 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

La preparación de las soluciones inyectables de fármacos citotóxicos debe llevarla a cabo el personal especialista formado y con conocimientos del medicamento que se utilizará, en unas condiciones que garanticen la integridad del medicamento, la protección del medio ambiente y, en concreto, la protección del personal que manipule los medicamentos, conforme a las normas del centro hospitalario. Es preciso disponer de una zona habilitada para la preparación reservada para este fin. Está prohibido fumar, comer y beber en esta zona habilitada (ver sección 6.6).

#### Posología

#### **MEDICAMENTO DE USO EXCLUSIVO EN ADULTOS.**

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

La dosis recomendada de oxaliplatino para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico es de 85 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa, repetida cada dos semanas.

La dosis administrada debe ajustarse en función de la tolerabilidad del fármaco (ver sección 4.4).

**El oxaliplatino debe administrarse siempre antes de las fluoropirimidinas —es decir, antes del 5-fluorouracilo (5-FU).**

El oxaliplatino se administra en una infusión intravenosa de dos a seis horas de duración diluido

en 250 a 500 ml de solución de glucosa al 5 % (50 mg/ml) para obtener una concentración de entre 0,2 mg/ml y 0,70 mg/ml; la concentración de 0,70 mg/ml es la más alta en la práctica clínica para una dosis de oxaliplatino de 85 mg/m<sup>2</sup>.

El oxaliplatino se utilizó principalmente en combinación con pautas posológicas en infusión continua de 5-fluorouracilo. En la pauta posológica de administración cada dos semanas se utilizaron pautas de administración de 5-fluorouracilo en las que se combinó la administración como inyección en embolada con la administración en infusión continua.

### Poblaciones especiales

#### - *Insuficiencia renal:*

El oxaliplatino no debe administrarse a pacientes con disfunción renal grave (ver secciones 4.3 y 5.2).

La dosis recomendada de oxaliplatino para los pacientes con disfunción renal leve o moderada es de 85 mg/m<sup>2</sup> (ver secciones 4.4 y 5.2).

#### - *Insuficiencia hepática:*

En un estudio en fase I en el que se incluyeron pacientes con diversos grados de afectación hepática, se observó que la frecuencia y la gravedad de los trastornos hepatobiliares estaban relacionadas con la progresión de la enfermedad y la alteración de las pruebas de la función hepática en la situación basal. No se efectuó ningún ajuste específico de la dosis para los pacientes con anomalías en las pruebas de la función hepática durante el desarrollo clínico.

#### - *Población de edad avanzada:*

No se observó ningún aumento de las reacciones adversas graves cuando se utilizó el oxaliplatino como fármaco en monoterapia o en combinación con 5-fluorouracilo en pacientes mayores de 65 años. Por consiguiente, no es necesario efectuar ningún ajuste específico de la dosis en los ancianos.

#### - *Población pediátrica:*

No existe ninguna recomendación de uso específica para el oxaliplatino en la población pediátrica. No se ha establecido la eficacia de Oxaliplatino Cadiusun en monoterapia en niños con tumores sólidos (ver sección 5.1).

### Forma de administración

El oxaliplatino se administra en infusión intravenosa.

La administración del oxaliplatino no requiere una hiperhidratación.

El oxaliplatino diluido en 250 a 500 ml de solución de glucosa al 5 % (50 mg/ml) para obtener una concentración no inferior a 0,2 mg/ml debe infundirse en una vena periférica o a través de una vía venosa central durante dos a seis horas. El oxaliplatino debe infundirse siempre antes de la administración de 5-fluorouracilo.

En caso de extravasación del fármaco, hay que suspender su administración inmediatamente.

### Instrucciones de uso:

El oxaliplatino debe reconstituirse y diluirse nuevamente antes de su uso. Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución de este medicamento antes de su administración, ver sección 6.6.

### 4.3. Contraindicaciones

El oxaliplatino está contraindicado en pacientes con las siguientes características:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Mujeres en período de lactancia.
- Mielosupresión antes del comienzo del primer ciclo, según indica una cifra basal de neutrófilos inferior a  $2 \times 10^9/l$  o un recuento de trombocitos inferior a  $100 \times 10^9/l$ .
- Neuropatía sensitiva periférica con alteración funcional antes del primer ciclo de tratamiento.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min; ver sección 5.2).

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El oxaliplatino debe utilizarse únicamente en servicios especializados de oncología y deben administrarse bajo la supervisión de un oncólogo con experiencia en este procedimiento.

#### Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada deben someterse a un seguimiento estricto para detectar posibles reacciones adversas y la dosis debe ajustarse en función de la toxicidad.

#### Reacciones de hipersensibilidad

Hay que garantizar una vigilancia especial de los pacientes con antecedentes de manifestaciones alérgicas a otros medicamentos que contengan platino. En caso de reacciones anafilácticas, hay que interrumpir inmediatamente la infusión y comenzar un tratamiento sintomático adecuado. Está contraindicado volver a administrar oxaliplatino a estos pacientes. Se han notificado reacciones cruzadas con todos los compuestos del platino, en algunos casos mortales.

En caso de extravasación del oxaliplatino, hay que detener inmediatamente la perfusión y comenzar el tratamiento sintomático local habitual.

#### Síntomas neurológicos

Es preciso efectuar un seguimiento estricto de las reacciones adversas neurológicas al oxaliplatino, especialmente si se administra en conjunción con otros medicamentos que producen neurotoxicidad específica. Hay que efectuar una exploración neurológica antes de cada administración y a intervalos periódicos a partir de entonces.

Los pacientes que sufran disestesia faringolaríngea (ver sección 4.8) durante la infusión de dos horas o durante las primeras horas tras la infusión deben recibir la siguiente infusión de oxaliplatino durante un período de seis horas.

#### Neuropatía periférica

Si se presentan síntomas neurológicos (parestesia, disestesia), el ajuste de la dosis recomendada de oxaliplatino indicado a continuación se basará en la duración y la gravedad de estos síntomas:

- Si los síntomas duran más de siete días y son problemáticos, debe reducirse la dosis posterior de oxaliplatino de 85 a 65 mg/m<sup>2</sup> (para el tratamiento de la enfermedad metastásica) o a 75 mg/m<sup>2</sup> (como tratamiento adyuvante).
- Si la parestesia sin alteraciones funcionales persiste hasta el ciclo siguiente, debe reducirse la

dosis posterior de oxaliplatino de 85 a 65 mg/m<sup>2</sup> (para el tratamiento de la enfermedad metastásica) o a 75 mg/m<sup>2</sup> (como tratamiento adyuvante).

- Si la parestesia con alteraciones funcionales persiste hasta el ciclo siguiente, debe suspenderse la administración de oxaliplatino.
- Si estos síntomas mejoran tras la suspensión del tratamiento con oxaliplatino, puede contemplarse reanudar el tratamiento.

Es necesario informar a los pacientes de la posibilidad de que aparezcan síntomas persistentes de neuropatía sensitiva periférica tras el final del tratamiento. Las parestesias moderadas localizadas o las parestesias que pueden interferir con actividades funcionales pueden persistir hasta tres años después de la suspensión del tratamiento con la administración como tratamiento adyuvante.

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

Se han notificado casos de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR) en pacientes que recibían oxaliplatino en combinación con una quimioterapia. El SLPR es un trastorno neurológico raro, reversible y de evolución rápida que puede incluir síntomas como convulsiones, hipertensión, cefalea, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas (ver sección 4.8).

El diagnóstico del SLPR se basa en la confirmación con una exploración encefálica mediante técnicas de imagen, preferentemente mediante RM (resonancia magnética).

#### Náuseas, vómitos, diarrea, deshidratación y alteraciones hematológicas

La aparición de reacciones adversas gastrointestinales, que se manifiestan como náuseas y vómitos, justifica la instauración de un tratamiento antiemético profiláctico o terapéutico (ver sección 4.8).

La diarrea o la emesis intensas pueden provocar deshidratación, íleo paralítico, obstrucción intestinal, hipopotasemia, acidosis metabólica y disfunción renal, especialmente cuando el oxaliplatino se administra en combinación con 5-fluorouracilo.

Si se producen reacciones hematológicas adversas (recuento de neutrófilos inferior a  $1,5 \times 10^9/l$  o de trombocitos inferior a  $50 \times 10^9/l$ ), es necesario posponer la administración del siguiente ciclo de tratamiento hasta que los valores hematológicos hayan recuperado unas concentraciones aceptables. Hay que efectuar un hemograma completo con una fórmula leucocítica antes de comenzar el tratamiento y antes de cada ciclo posterior de tratamiento.

Es preciso informar convenientemente a los pacientes del riesgo de aparición de diarrea o emesis, mucositis o estomatitis y neutrocitopenia tras la administración de oxaliplatino y 5-fluorouracilo para que puedan ponerse en contacto con el médico que les trata urgentemente y recibir un tratamiento adecuado. Si se presenta una mucositis o una estomatitis con o sin neutrocitopenia, hay que retrasar el tratamiento posterior hasta que la mucositis o la estomatitis hayan remitido a un grado 1 o inferior o hasta que el recuento de neutrófilos sea  $1,5 \times 10^9/l$ .

En cuanto a la combinación de oxaliplatino con 5-fluorouracilo (con ácido folínico o sin él), deben aplicarse los ajustes habituales de la dosis para las reacciones adversas asociadas al 5-fluorouracilo.

Si se presentan diarrea de grado 4, neutrocitopenia de grados 3 a 4 (recuento de neutrófilos inferior a  $1,0 \times 10^9/l$ ) o trombocitopenia de grados 3 y 4 (recuento de trombocitos por debajo de  $50 \times 10^9/l$ ), la dosis de oxaliplatino debe reducirse de 85 a 65 mg/m<sup>2</sup> (para el tratamiento de la enfermedad metastásica) o a 75 mg/m<sup>2</sup> (como tratamiento adyuvante), además de aplicar todas las reducciones de la dosis de 5-fluorouracilo necesarias.

### Trastornos pulmonares

Si se producen síntomas pulmonares idiopáticos como tos improductiva, disnea, estertores o infiltrados pulmonares observados en las pruebas radiológicas, es preciso suspender la administración de oxaliplatino hasta que se descarte una neumopatía intersticial o una fibrosis pulmonar en las exploraciones pulmonares complementarias (ver sección 4.8).

### Insuficiencia hepática

En caso de obtener resultados anómalos en las pruebas de la función hepática o de que aparezca una hipertensión portal que no deriven de forma manifiesta de metástasis hepáticas, se contemplará la existencia de un trastorno vascular hepático que se presenta en casos muy raros.

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

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

En los estudios *in vitro* no se ha observado ningún desplazamiento significativo del oxaliplatino unido a las proteínas plasmáticas con los siguientes fármacos: eritromicina, salicilatos, granisetron, paclitaxel y valproato sódico.

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

### Embarazo

Actualmente no se dispone de datos relativos a la seguridad de este medicamento administrado durante el embarazo. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). En función de los resultados de los estudios en animales y de la acción farmacológica de este medicamento, no se recomienda utilizar oxaliplatino durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Solo puede contemplarse la administración de oxaliplatino tras haber valorado el cociente de riesgos y beneficios para el feto y con el consentimiento previo de la paciente.

### Lactancia

No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de oxaliplatino en la leche materna. El tratamiento con oxaliplatino está contraindicado durante la lactancia.

### Fertilidad

Se han observado efectos genotóxicos con el oxaliplatino en los estudios preclínicos. Por lo tanto, se recomienda que los hombres tratados con oxaliplatino no engendren ningún hijo durante el tratamiento y hasta seis meses después de su administración y que soliciten asesoramiento sobre la conservación de esperma antes del tratamiento, dado que el oxaliplatino puede ejercer un efecto que afecta a la fertilidad posiblemente irreversible.

### Mujeres en edad fértil y anticoncepción

Las mujeres no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento con oxaliplatino y hasta cuatro meses después del tratamiento y deberán utilizar un método anticonceptivo eficaz durante este período.

Dada la acción farmacológica del oxaliplatino, este medicamento puede provocar infertilidad. Es necesario preguntar a los hombres si desean conservar su esperma.

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

No se han realizado estudios de los efectos de este medicamento sobre la capacidad para

conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, un tratamiento con oxaliplatino que cause un aumento de los mareos, las náuseas y los vómitos y otros síntomas neurológicos que afecten a la marcha y el equilibrio pueden derivar en una influencia leve o moderada de este medicamento en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Las anomalías en la visión, en especial la pérdida de visión transitoria (reversible tras la suspensión del tratamiento), pueden afectar a la capacidad de la persona para conducir y utilizar máquinas. Por lo tanto, es preciso informar a los pacientes de los posibles efectos de estos fenómenos en la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

#### 4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes del oxaliplatino en combinación con 5-fluorouracilo y ácido folínico (5-FU y AF) fueron gastrointestinales (diarrea, náuseas, emesis y mucositis), hematológicas (neutrocitopenia, trombocitopenia) y neurológicas (neuropatía sensitiva periférica aguda y con dosis acumuladas). Globalmente, estas reacciones adversas fueron más frecuentes y graves con la combinación de oxaliplatino y 5-FU y AF que con 5-FU y AF solos.

Las frecuencias indicadas en la tabla que se muestra a continuación proceden de ensayos clínicos efectuados sobre el tratamiento de la enfermedad metastásica (en los que se incluyeron 416 pacientes en los grupos terapéuticos de oxaliplatino + 5-FU y AF) y sobre el tratamiento adyuvante (en los que se incluyeron 1108 pacientes en los grupos de tratamiento con oxaliplatino + 5-FU-AF) y de la experiencia obtenida tras la comercialización.

Las frecuencias indicadas en esta tabla se definen según la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $\leq 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Se incluyen más detalles después de la tabla indicada.

<i>Grupo sistémico MedDRA</i>	<i>Muy frecuentes</i>	<i>Frecuentes</i>	<i>Poco frecuentes</i>	<i>Raras</i>	<i>Frecuencia no conocida</i>
<b>Infecciones e infestaciones*</b>	- Infección	- Rinitis - Infección de las vías respiratorias altas - Sepsis neutrocitopénica			
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático*</b>	- Anemia - Neutrocitopenia - Trombocitopenia - Leucocitopenia - Linfocitopenia	- Neutrocitopenia febril		- Trombocitopenia inmunoalérgica - Anemia hemolítica	Pancitopenia autoinmunitaria
<b>Trastornos del sistema</b>	- Alergia o reacción				

<b>inmunológico*</b>	alérgica+				
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	- Anorexia - Hiperglucemia - Hipopotasemia - Hiponatremia	- Deshidratación	- Acidosis metabólica		
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		- Depresión - Insomnio	- Nerviosismo		
<b>Trastornos del sistema nervioso*</b>	- Neuropatía sensitiva periférica - Alteraciones sensitivas - Disgeusia - Cefalea	- Mareo - Neuritis motora - Meningismo		- Disartria - Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)** (ver sección 4.4)	
<b>Trastornos oculares</b>		- Conjuntivitis - Alteraciones visuales		- Reducción transitoria de la agudeza visual - Alteraciones del campo visual - Neuritis óptica - Pérdida de visión transitoria reversible tras la suspensión del tratamiento	
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>			- Ototoxicidad	- Sordera	
<b>Trastornos cardiacos</b>					Síndrome coronario agudo, incluyendo infarto de miocardio y arterioespasmo coronario y angina de pecho en pacientes tratados con oxaliplatino en combinación con 5-FU y bevacizumab
<b>Trastornos vasculares</b>		- Hemorragia - Rubefacción - Trombosis venosa			

		profunda - Hipertensión			
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	- Disnea - Tos - Epistaxis	- Hipo - Embolia pulmonar		- Neumopatía intersticial - Fibrosis pulmonar**	
<b>Trastornos gastrointestinales *</b>	- Náuseas - Diarrea - Vómitos - Estomatitis y mucositis - Abdominalgia - Estreñimiento	- Dispepsia - Reflujo gastroesofágico - Rectorragia - Hemorragia gastrointestinal	- Íleo - Obstrucción intestinal	- Colitis, inclusive la diarrea por <i>Clostridium difficile</i> - Pancreatitis	Esofagitis
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	- Trastornos cutáneos - Alopecia	- Descamación cutánea (es decir, eritrodisestesia palmoplantar) - Exantema eritematoso - Exantema - Hiperhidrosis - Trastorno ungueal			Vasculitis por hipersensibilidad
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	- Dorsalgia	- Artralgia - Osteodinia			
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		- Hematuria - Disuria - Anomalías de la frecuencia urinaria			
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	- Fatiga - Fiebre++ - Astenia - Dolor - Reacción en el lugar de la inyección+++				
<b>Exploraciones complementarias</b>	- Aumento de las enzimas hepáticas - Aumento de la	- Aumento de la concentración sanguínea de creatinina			

	concentración sanguínea de fosfatasa alcalina - Aumento de la concentración sanguínea de bilirrubina - Aumento de la concentración sanguínea de lactato deshidrogenasa - Aumento de peso (como tratamiento adyuvante)	- Adelgazamiento (como tratamiento adyuvante)			
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones</b>		Caída			

\*Ver la sección detallada a continuación.

\*\*Ver sección 4.4.

+ Alergias y reacciones alérgicas muy frecuentes que se presentan fundamentalmente durante la infusión, en algunos casos mortales.

Las reacciones alérgicas frecuentes incluyen exantemas, concretamente urticaria, conjuntivitis y rinitis.

Las reacciones anafilácticas o anafilactoides comprenden broncoespasmo, angioedema, hipotensión, sensación de dolor torácico y choque anafiláctico.

++ Fiebre muy frecuente, escalofríos (temblores), ya sea por una infección (con neutrocitopenia febril o sin ella) o posiblemente derivada de un mecanismo inmunitario.

+++ Se han notificado reacciones en el lugar de la inyección que abarcan dolor local, eritema, inflamación y trombosis. La extravasación también puede causar dolor local e inflamación que pueden ser graves y provocar complicaciones como necrosis, especialmente cuando se infunde el oxaliplatino a través de una vena periférica (ver sección 4.4).

### Trastornos hepatobiliares

*Muy raros ( 1/10.000):*

Síndrome de obstrucción sinusoidal hepática, también conocido como hepatopatía venooclusiva, o manifestaciones patológicas asociadas a esta hepatopatía, entre ellas púrpura hepática, hiperplasia nodular regenerativa o fibrosis perisinusoidal. Las manifestaciones clínicas pueden ser hipertensión portal o aumento de las transaminasas.

### Trastornos renales y urinarios

*Muy raros ( 1/10.000):*

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

### Trastornos de la sangre y del sistema linfático

*Incidencia por paciente (%) en función del grado*

Oxaliplatino y 5-FU/AF 85 mg/m <sup>2</sup> cada dos semanas	Tratamiento de la enfermedad metastásica			Como 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
Neutrocitopenia	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3
Trombocitopenia	71,6	4	< 1	77,4	1,5	0,2
Neutrocitopenia febril	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0
Sepsis neutrociopénica	1,1	0,7	0,4	1,1	0,6	0,4

Experiencia tras la comercialización con frecuencia no conocida  
Síndrome hemolítico urémico

#### Trastornos gastrointestinales *Incidencia por paciente (%) en función del grado*

Oxaliplatino y 5-FU/AF 85 mg/m <sup>2</sup> cada dos semanas	Tratamiento de la enfermedad metastásica			Como 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
Mucosistis y estomatitis	39,9	4	< 1	42,1	2,8	0,1

Está indicado un tratamiento profiláctico o un tratamiento con fármacos antieméticos potentes.

La diarrea o la emesis intensas pueden provocar deshidratación, íleo paralítico, obstrucción intestinal, hipopotasemia, acidosis metabólica y disfunción renal, especialmente cuando el oxaliplatino se administra en combinación con 5-fluorouracilo (ver sección 4.4).

#### Trastornos del sistema nervioso

La toxicidad limitante de la dosis de oxaliplatino es neurológica. Abarca una neuropatía sensitiva periférica caracterizada por disestesia o parestesia de las extremidades con o sin calambres, que suele desencadenarse con la exposición al frío. Estos síntomas se presentan en hasta un 95 % de los pacientes tratados. La duración de estos síntomas, que suelen remitir entre cada ciclo de tratamiento, aumenta con el número de ciclos de tratamiento.

En función de la duración de los síntomas, el inicio del dolor o un trastorno funcional son indicaciones para ajustar la dosis o incluso para suspender el tratamiento (ver sección 4.4).

Este trastorno funcional incluye dificultades para ejecutar movimientos delicados y constituye una posible consecuencia de la alteración sensitiva. El riesgo de aparición de síntomas persistentes con una dosis acumulada de 850 mg/m<sup>2</sup> (10 ciclos) es de aproximadamente el 10 %

y el 20 % con una dosis acumulada de 1020 mg/m<sup>2</sup> (12 ciclos).

En la mayoría de los casos, los síntomas y signos neurológicos mejoran o remiten totalmente cuando se suspende el tratamiento. En el tratamiento adyuvante del cáncer de colon, transcurridos seis meses tras la suspensión del tratamiento, el 87 % de los pacientes presentaban síntomas leves o ningún síntoma en absoluto. Tras un máximo de tres años de seguimiento, aproximadamente el 3 % de los pacientes presentó parestesias localizadas persistentes de intensidad moderada (el 2,3 %) o parestesias que llegaron a interferir con las actividades funcionales (el 0,5 %).

Se han notificado manifestaciones neurosensitivas agudas (ver sección 5.3). Comienzan a las pocas horas de la administración del fármaco y suelen presentarse con la exposición al frío. Se manifiestan habitualmente como parestesia, disestesia e hipoestesia transitorias. En el 1 % al 2 % de los pacientes se produce un síndrome agudo de disestesia faringolaríngea, que se caracteriza por una sensación subjetiva de disfagia o disnea y sensación de sofoco sin ningún signo objetivo de dificultad respiratoria (sin cianosis ni hipoxia) ni de laringoespasma o broncoespasma (sin estridor ni sibilancias). Aunque se han administrado antihistamínicos y broncodilatadores en estos casos, los síntomas son rápidamente reversibles, incluso sin ningún tratamiento. La prolongación de la infusión permite reducir la incidencia de este síndrome (ver sección 4.4). Otros síntomas que se han observado en ocasiones son espasmo mandibular, espasmos o contracciones musculares involuntarias, fasciculación, mioclonía, anomalías de la coordinación, marcha anómala, ataxia, trastornos del equilibrio, opresión en la garganta o presión u opresión torácica, molestias y dolor. Además, también puede asociarse al tratamiento la aparición de disfunciones de los pares craneales, o presentarse también como una reacción aislada en forma de ptosis, diplopía, afonía, disfonía o ronquera, descritas en ocasiones como parálisis de las cuerdas vocales, una sensibilidad anómala en la lengua o disartria, descrita algunas veces como afasia, neuralgia del trigémino, dolor facial y dolor ocular, reducción de la agudeza visual y trastornos del campo visual.

También se notificaron otros síntomas neurológicos como disartria, abolición de los reflejos tendinosos profundos y el signo de Lhermitte durante el tratamiento con oxaliplatino. Se han descrito casos aislados de neuritis óptica.

#### Experiencia tras la comercialización de frecuencia no conocida

Convulsiones

#### Reacciones alérgicas

Incidencia por paciente (%) en función del grado Oxaliplatino y 5-FU/AF 85 mg/m <sup>2</sup> cada dos semanas	Tratamiento de la enfermedad metastásica			Como tratamiento adyuvante		
	Todos los grados	Gr. 3	Gr. 4	Todos los grados	Gr. 3	Gr. 4
Reacciones alérgicas o alergia	9,1	1	< 1	10,3	2,3	0,6

#### 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](http://www.notificaram.es).

#### 4.9. Sobredosis

No existe ningún antídoto conocido para el oxaliplatino. En los casos de sobredosis puede esperarse una exacerbación de las reacciones adversas. Es preciso iniciar un seguimiento de los parámetros hematológicos y administrar un tratamiento sintomático.

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros fármacos antineoplásicos, compuestos del platino, código ATC: L01XA 03

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

El oxaliplatino es un enantiómero simple, el (SP-4-2)-[(1R,2R)-ciclohexano-1,2-diamino-kN, kN'] [etanodioato(2-)-kO<sup>1</sup>, kO<sup>2</sup>] platino].

El oxaliplatino manifiesta un amplio espectro tanto de citotoxicidad *in vitro* como de actividad antineoplásica *in vivo* en una gran variedad de modelos tumorales, entre ellos modelos de cáncer colorrectal humano. El oxaliplatino también demuestra una actividad tanto *in vitro* como *in vivo* en diversos modelos resistentes al cisplatino.

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

Aunque no se ha dilucidado completamente, los estudios sobre el mecanismo de acción del oxaliplatino muestran que los derivados del agua procedentes de la biotransformación del oxaliplatino interactúan con el ADN para formar enlaces cruzados tanto intercatenarios como intracatenarios, lo que causa una interrupción de la síntesis de ADN que provoca efectos citotóxicos y antineoplásicos.

#### Eficacia clínica y seguridad

En pacientes con cáncer colorrectal metastásico, se ha informado de la eficacia del oxaliplatino (dosis de 85 mg/m<sup>2</sup> repetida cada dos semanas) en combinación con 5-fluorouracilo y ácido folínico (5-FU/AF) en tres estudios clínicos:

- Como tratamiento de primera línea, en el estudio comparativo de dos grupos en fase III EFC2962 se aleatorizó a 420 pacientes bien a recibir 5-FU/AF solos (LV5FU2, N = 210) o bien a la combinación de oxaliplatino con 5-FU/AF (FOLFOX4, N = 210).
- En cuanto a los pacientes con tratamiento previo, en el estudio comparativo de tres grupos en fase III EFC4584 se aleatorizó a 821 pacientes resistentes a una combinación de irinotecán (CPT-11) + 5-FU/AF a recibir bien 5-FU/AF solos (LV5FU2, N = 275), bien a oxaliplatino en monoterapia (N = 275) o bien a una combinación de oxaliplatino con 5-FU/AF (FOLFOX4, N = 271).
- Finalmente, en el estudio no comparativo de fase II EFC2964 se incluyó a pacientes resistentes al 5-FU/AF en solitario que fueron tratados con la combinación de oxaliplatino y 5-FU/AF (FOLFOX4, N = 57).

En los dos ensayos clínicos aleatorizados, el EFC2962 como tratamiento de primera línea y el EFC4584 en pacientes con tratamiento previo, se demostró una tasa de respuesta significativamente superior y una supervivencia sin progresión (SSP) y un tiempo hasta la progresión (THP) más prolongados en comparación con el tratamiento con 5-FU/AF en solitario. En el ensayo EFC4584 efectuado con pacientes resistentes con tratamiento previo, la diferencia en la mediana de supervivencia global (SG) con la combinación de oxaliplatino y 5-FU/AF no alcanzó la significación estadística.

#### Tasa de respuesta con FOLFOX4 en comparación con LV5FU2

Tasa de respuesta, % (IC del 95 %) Revisión radiológica independiente del análisis por ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatino Fármaco en monoterapia
Tratamiento de primera línea EFC2962	22 (16-27)	49 (42-46)	NP*
Valoración de la respuesta cada 8 semanas	Valor de $p = 0,0001$		
Pacientes con tratamiento previo EFC4584 (resistentes a CPT-11 + 5-FU/AF)	0,7 (0,0-2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)
Valoración de la respuesta cada 6 semanas	Valor de $p < 0,0001$		
Pacientes con tratamiento previo EFC2964 (resistentes a 5-FU/AF) Valoración de la respuesta cada 12 semanas	NP*	23 (13-36)	NP*

\*NP: no procede

#### Mediana de la supervivencia sin progresión (SSP)/mediana del tiempo hasta la progresión (THP)

##### FOLFOX4 en comparación con LV5FU2

Mediana de SSP/THP, meses (IC del 95 %) Revisión radiológica independiente del análisis por ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatino Fármaco en monoterapia
Tratamiento de primera línea EFC2962 (SSP)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	NP*
	Orden logarítmico del valor de $p$ $= 0,0003$		
Pacientes con tratamiento previo EFC4584 (THP) (resistentes a CPT-11 + 5-FU/AF)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
	Orden logarítmico del valor de $p$ $< 0,0001$		
Pacientes con tratamiento previo EFC2964 (resistentes a 5-FU/AF)	NP*	5,1 (3,1-5,7)	NP*

\*NP: no procede

#### Mediana de supervivencia global (SG) con FOLFOX4 en comparación con LV5FU2

<b>SG mediana, meses (IC del 95 %) Análisis por ITT</b>	<b>LV5FU2</b>	<b>FOLFOX4</b>	<b>Oxaliplatino Fármaco en monoterapia</b>
<b>Tratamiento de primera línea EFC2962</b>	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	NP*
	Orden logarítmico del valor de $p$ = 0,12		
<b>Pacientes con tratamiento previo EFC4584 (resistentes a CPT-11 + 5-FU/AF)</b>	8,8 (7,3-9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
	Orden logarítmico del valor de $p$ = 0,09		
<b>Pacientes con tratamiento previo EFC2964 (resistentes a 5-FU/AF)</b>	NP*	10,8 (9,3-12,8)	NP*

\*NP: no procede

Entre los pacientes con tratamiento previo (EFC4584) que se manifestaban sintomáticos en la situación basal, una proporción mayor de pacientes tratados con oxaliplatino y 5-FU/AF manifestó una mejoría significativa de los síntomas relacionados con la enfermedad, en comparación con los pacientes tratados con 5-FU/AF en solitario (el 27,7 % en comparación con el 14,6 %,  $p = 0,0033$ ).

En los pacientes sin tratamiento previo (EFC2962), no se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de tratamiento en ninguna de las variables de la calidad de vida. Sin embargo, las puntuaciones en la calidad de vida se observaron generalmente mejores en el grupo de referencia en cuanto a la medición del estado general de salud y el dolor y peores en el grupo del oxaliplatino en cuanto a las náuseas y los vómitos.

Como tratamiento adyuvante, en el estudio comparativo MOSAÏC de fase III (EFC3313) se aleatorizó a otros 2246 pacientes (899 en estadio II/estadio B2 de Dukes y 1347 en estadio III/estadio C de Dukes) hasta la resección completa del tumor primario del cáncer colorrectal, bien a recibir 5-FU/AF en solitario (LV5FU2,  $N = 1123$ , B2/C = 448/675) o bien a una combinación de oxaliplatino y 5-FU/AF (FOLFOX4,  $N = 1123$ , B2/C = 451/672).

### **Supervivencia sin enfermedad a los tres años (análisis por ITT) del EFC 3313\* en la población general.**

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

\*Mediana de seguimiento de 44,2 meses (todos los pacientes se sometieron a un seguimiento de un mínimo de tres años).

En el estudio se demostró una ventaja global significativa en la supervivencia sin enfermedad a los tres años de la combinación de oxaliplatino y 5-FU/AF (FOLFOX4) con respecto al 5-FU/AF en solitario (LV5FU2).

## Supervivencia sin enfermedad a los tres años (análisis por ITT) del EFC 3313\* en función del estadio de la enfermedad

Estadio del paciente	Estadio II (estadio B2 de Dukes)		Estadio III (estadio C de Dukes)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Grupo de tratamiento	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Porcentaje de supervivencia sin enfermedad a los tres 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 instantáneos [HR] (IC del 95 %)	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62-0,90)	
Prueba del orden logarítmico	$p = 0,151$		$p = 0,002$	

\*Mediana de seguimiento de 44,2 meses (todos los pacientes se sometieron a un seguimiento de un mínimo de tres años).

### Supervivencia global (análisis por ITT):

En el momento del análisis de la supervivencia sin enfermedad a los tres años, que era el criterio de valoración principal del ensayo MOSAÏC, el 85,1 % de los pacientes siguieron vivos en el grupo del FOLFOX4 en comparación con el 83,8 % del grupo del LV5FU2. Esto se tradujo en una reducción global del riesgo de muerte del 10 % en favor del FOLFOX4 que no alcanzó la significación estadística (cociente de riesgos instantáneos [HR] = 0,90).

Las proporciones fueron del 92,2 % con FOLFOX4 en comparación con el 92,4 % con LV5FU2 en la subpoblación con enfermedad en estadio II (estadio B2 de Dukes, cociente de riesgos instantáneos [HR] = 1,01) y del 80,4 % con FOLFOX4 en comparación con el 78,1 % con LV5FU2 en la subpoblación con cáncer en estadio III (estadio C de Dukes, cociente de riesgos instantáneos [HR] = 0,87).

El oxaliplatino en monoterapia se evaluó en la población pediátrica en dos estudios en fase I (69 pacientes) y en dos estudios en fase II (166 pacientes). Se trató a 235 pacientes pediátricos (de 7 meses a 22 años de edad) con tumores sólidos. No se ha establecido la eficacia del oxaliplatino en monoterapia en las poblaciones pediátricas tratadas.

Se suspendió la inclusión en los dos estudios en fase II por la ausencia de respuesta tumoral.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción y distribución

No se ha determinado la farmacocinética de cada principio activo de forma individual. La farmacocinética del ultrafiltrado de platino, que representa una mezcla de todas las especies de platino libres, activas e inactivas, tras una infusión de dos horas de oxaliplatino en una dosis de 130 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas durante uno a cinco ciclos y de oxaliplatino en una dosis de 85 mg/m<sup>2</sup> cada dos semanas durante uno a tres ciclos, es la siguiente: Resumen de las estimaciones de los parámetros farmacocinéticos del ultrafiltrado de platino tras varias dosis de oxaliplatino en una dosis de 85 mg/m<sup>2</sup> cada dos semanas o en una dosis de 130 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas

Dosis	C <sub>máx</sub>	ABC <sub>0-48</sub>	ABC	t <sub>1/2α</sub>	t <sub>1/2β</sub>	t <sub>1/2γ</sub>	V <sub>ed</sub>	Elim.
	μg/ml	μg·h/ml	μg·h/ml	h	h	h	l	l/h

<b>85 mg/m<sup>2</sup> Media</b>	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
DE	0,193	0,647	1,40	0,35	5,74	406	199	6,35
<b>130 mg/m<sup>2</sup> Media</b>	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

El ABC<sub>0-48</sub> media y los valores de C<sub>máx</sub> se determinaron en el ciclo 3 (85 mg/m<sup>2</sup>) o en el ciclo 5 (130 mg/m<sup>2</sup>).

El ABC media, los valores de V<sub>ed</sub>, de la eliminación y de la elim.R<sub>0-48</sub> se determinaron en el ciclo 1.

Los valores de C<sub>fin</sub>, C<sub>máx</sub>, del ABC, el ABC<sub>0-48</sub>, el V<sub>ed</sub> y la eliminación se determinaron mediante un análisis no compartimental.

El t<sub>1/2α</sub>, el t<sub>1/2β</sub> y el t<sub>1/2γ</sub> se determinaron mediante un análisis compartimental (ciclos del 1 a 3 combinados).

Al final de una infusión de dos horas, el 15 % del platino administrado está presente en la circulación general y el 85 % restante se distribuye rápidamente por los tejidos o se elimina en la orina. La unión irreversible a los eritrocitos y el plasma deriva en semividas en estas matrices próximas al recambio natural de los eritrocitos y la albúmina sérica. No se observó ninguna acumulación en el ultrafiltrado plasmático tras la administración de 85 mg/m<sup>2</sup> cada dos semanas o de 130 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas, y se obtuvo un equilibrio dinámico en el ciclo uno en esta matriz. La variabilidad interindividual e intraindividual es generalmente baja.

#### Biotransformación

Se considera que la biotransformación *in vitro* es consecuencia de la degradación no enzimática y no existen datos de metabolismo a través del citocromo P450 del anillo de diaminociclohexano (DACH).

El oxaliplatino experimenta una biotransformación extensa en los pacientes y no se observó ninguna cantidad detectable de fármaco inalterado en el ultrafiltrado plasmático al final de una infusión de dos horas. Se han identificado diversos productos de la biotransformación citotóxicos en la circulación general, entre ellos las especies de platino monocloro-DACH, dicloro-DACH y dihidro-DACH, junto con varios conjugados inactivos en momentos posteriores.

#### Eliminación

El platino se excreta fundamentalmente en la orina y se elimina principalmente durante las 48 horas posteriores a su administración.

Al quinto día se recuperó aproximadamente el 54 % de la dosis total en la orina y menos del 3 % en las heces.

#### Poblaciones especiales

##### *Insuficiencia renal*

Se estudió el efecto de la disfunción renal en el comportamiento farmacocinético del oxaliplatino en pacientes con diversos grados de disfunción renal. Se administró el oxaliplatino en una dosis de 85 mg/m<sup>2</sup> a los pacientes del grupo de referencia con una función renal normal (Clcr > 80 ml/min, n = 12) y a pacientes con disfunción renal leve (Clcr = 50 a 80 ml/min, n = 13) y moderada (Clcr = 30 a 49 ml/min, n = 11), y en una dosis de 65 mg/m<sup>2</sup> a pacientes con disfunción renal grave (Clcr < 30 ml/min, n = 5).

La mediana de exposición fue de 9, 4, 6 y 3 ciclos, respectivamente, y se obtuvieron datos farmacocinéticos en el ciclo 1 en 11, 13, 10 y 4 pacientes, respectivamente.

Se observó un aumento en el ABC del ultrafiltrado de platino plasmático (UFP) y en el ABC por dosis, y una reducción de la eliminación total y renal y del V<sub>ed</sub> con el aumento de la disfunción

renal, especialmente en el (pequeño) grupo de pacientes con disfunción renal grave: la estimación puntual (IC del 95 %) de las medias de las razones calculadas por estado renal en comparación con la función renal normal en cuanto al ABC por 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 con insuficiencia renal leve y moderada y con insuficiencia renal grave, respectivamente.

La eliminación del oxaliplatino está relacionada de forma significativa con el aclaramiento de creatinina.

La eliminación del UFP de platino fue de 0,74 (0,59, 0,92) en los pacientes con insuficiencia renal leve, de 0,43 (0,33, 0,55) en los pacientes con insuficiencia renal moderada y de 0,21 (0,15, 0,29) en los pacientes con insuficiencia renal grave, y el  $V_{ed}$  fue de 0,52 (0,41, 0,65) en los pacientes con insuficiencia renal leve, de 0,73 (0,59, 0,91) en los pacientes con insuficiencia renal moderada y de 0,27 (0,20, 0,36) en los pacientes con insuficiencia renal grave.

Por tanto, la eliminación corporal total del UFP de platino se redujo respectivamente en un 26 % en pacientes con insuficiencia renal leve, en un 57 % en los pacientes con insuficiencia renal moderada y en un 79 % en los pacientes con insuficiencia renal grave, en comparación con la de los pacientes con una función renal normal.

La eliminación renal del UFP de platino se redujo en un 30 % en los pacientes con disfunción renal leve, en un 65 % en los pacientes con disfunción renal moderada y en un 84 % en los pacientes con disfunción renal grave, en comparación con los pacientes con una función renal normal.

Se detectó un aumento en la semivida  $\beta$  del UFP de platino con el aumento del grado de disfunción renal, principalmente en el grupo de disfunción renal grave. A pesar del pequeño número de pacientes con disfunción renal grave, estos datos son importantes para los pacientes con insuficiencia renal grave y deben tenerse en consideración al prescribir oxaliplatino a los pacientes con disfunción renal (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los órganos diana identificados en especies preclínicas (ratones, ratas, perros y/o monos) en estudios de dosis únicas y de varias dosis fueron la médula ósea, el aparato digestivo, el riñón, los testículos, el sistema nervioso y el corazón. Las toxicidades de los órganos diana observadas en los animales concuerdan con las producidas por otros fármacos que contienen platino y otros fármacos citotóxicos lesivos para el ADN empleados en el tratamiento de cánceres humanos, a excepción de los efectos producidos en el corazón. Los efectos en el corazón se observaron únicamente en los perros y abarcaron alteraciones electrofisiológicas con fibrilación ventricular mortal. La cardiotoxicidad se considera específica de los perros, no solo porque se observó solo en los perros, sino también porque las dosis similares a las que producían una cardiotoxicidad mortal en los perros (150 mg/m<sup>2</sup>) fueron bien toleradas por los humanos. Los estudios preclínicos en los que se emplearon neuronas sensitivas de rata sugieren que los síntomas neurosensitivos agudos asociados al oxaliplatino pueden conllevar una interacción con los canales de Na<sup>+</sup> dependientes del voltaje.

El oxaliplatino presentó efectos mutágenos y clastógenos en modelos de mamíferos de prueba y produjo toxicidad embriofetal en ratas. El oxaliplatino se considera un probable cancerígeno, aunque no se han efectuado estudios de carcinogénesis.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Lactosa Monohidrato .

### 6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6. El oxaliplatino puede administrarse conjuntamente con ácido fólico (AF) a través de un catéter en Y.

- NO MEZCLAR con medicamentos o soluciones alcalinas, concretamente con preparados de 5-fluorouracilo y ácido folínico que contengan trometamol como excipiente y sales de trometamol de otros principios activos. Los medicamentos o soluciones alcalinos afectarán de forma negativa a la estabilidad del oxaliplatino (ver sección 6.6).
- NO RECONSTITUIR ni diluir para administrar en infusión con suero salino u otras soluciones que contengan iones cloruro (entre ellas de calcio, potasio o cloruro sódico).
- NO MEZCLAR con otros medicamentos en la misma bolsa para infusión ni por la misma vía de infusión (ver sección 6.6).
- NO UTILIZAR un equipo de inyección que contenga aluminio.

### 6.3. Periodo de validez

*Medicamento envasado para su venta: 2 años.*

*Solución reconstituida en el vial original:*

Desde el punto de vista microbiológico, la solución reconstituida debe diluirse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las condiciones previas al uso del medicamento y el tiempo de conservación durante su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no debe sobrepasar las 24 horas a una temperatura de 2 a 8 °C, a menos que la reconstitución y la dilución se hayan realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

*Preparación de la infusión:*

*Tras la dilución de la solución reconstituida, se ha demostrado la estabilidad fisicoquímica durante el uso del medicamento durante un período de 24 horas a una temperatura de 2 °C a 8 °C.*

*Desde el punto de vista microbiológico, la solución para perfusión debe utilizarse inmediatamente.*

*Si no se utiliza inmediatamente, las condiciones previas al uso del medicamento y el tiempo de conservación durante su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no debe sobrepasar las 24 horas a una temperatura de 2 a 8 °C, a menos que la reconstitución y dilución se hayan realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.*

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

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

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio (de tipo I) con cierres de goma de bromobutilo y tapón de una combinación de aluminio y plástico.

*Tamaños de envases:*

Un vial (20 ml) que contiene 50 mg de oxaliplatino en un envase de cartón.

### 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Al igual que con otros compuestos potencialmente tóxicos, hay que extremar las precauciones al manipular y preparar soluciones de oxaliplatino.

### Instrucciones de manipulación

La manipulación de este fármaco citotóxico por parte del profesional sanitario requiere todas las precauciones posibles para garantizar la protección de la persona que manipula este medicamento y de su entorno.

La preparación de las soluciones inyectables de fármacos citotóxicos debe llevarla a cabo el personal especialista formado y con conocimientos de los medicamentos que se utilizarán, en unas condiciones que garanticen la integridad del medicamento, la protección del medio ambiente y, en concreto, la protección del personal que manipule los medicamentos, conforme a las normas del centro hospitalario. Es preciso disponer de una zona habilitada para la preparación reservada para este fin. Está prohibido fumar, comer y beber en esta zona habilitada.

El personal debe ir provisto de materiales adecuados para la manipulación, especialmente batas de manga larga, máscaras protectoras, gorros, gafas protectoras, guantes estériles desechables, cubiertas protectoras para el área de trabajo, recipientes y bolsas de recogida para los productos de desecho.

Las excreciones y los vómitos deben manipularse con cuidado.

Es preciso advertir a las mujeres embarazadas de que deben evitar manipular fármacos citotóxicos.

Todos los envases rotos deben tratarse con las mismas precauciones y se considerarán material de desecho contaminado. El material de desecho contaminado debe incinerarse en recipientes rígidos etiquetados adecuadamente. Ver la sección «Eliminación» a continuación.

En caso de que el polvo de oxaliplatino, la solución reconstituida o la solución para perfusión entre en contacto con las mucosas, lavar inmediatamente con abundante agua.

### **Precauciones especiales de administración**

- NO UTILIZAR un equipo de inyección que contenga aluminio.
- NO ADMINISTRAR sin diluir.
- Únicamente debe utilizarse como diluyente una solución para infusión de glucosa al 5 % (50 mg/ml). NO RECONSTITUIR ni diluir para la infusión con soluciones que contengan cloruro sódico o cloruro.
- NO MEZCLAR con ningún otro medicamento en la misma bolsa de infusión ni administrar de forma simultánea en la misma vía de infusión.
- NO MEZCLAR con medicamentos o soluciones alcalinas, concretamente con preparados de 5-fluorouracilo y ácido folínico que contengan trometamol como excipiente y sales de trometamol de otros principios activos. Los medicamentos o soluciones alcalinos afectarán de forma negativa a la estabilidad del oxaliplatino.

### Instrucciones de uso con ácido folínico (AF, en forma de folinato cálcico o folinato disódico)

La infusión intravenosa de 85 mg/m<sup>2</sup> de oxaliplatino diluidos en 250 a 500 ml de solución de glucosa al 5 % (50 mg/ml) se administra al mismo tiempo que la infusión intravenosa de ácido folínico (AF) en una solución de glucosa al 5 % durante dos a seis horas, empleando un catéter en Y colocado inmediatamente antes del lugar de la infusión.

Estos dos medicamentos no deben mezclarse en la misma bolsa de infusión. El ácido folínico (AF) no contiene trometamol como excipiente y solo debe diluirse empleando una solución isotónica de glucosa al 5 %, nunca en soluciones alcalinas ni de cloruro sódico o soluciones que contengan cloruro.

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

El oxaliplatino debe administrarse siempre antes de las fluoropirimidinas —es decir, antes del 5-

fluorouracilo (5-FU). Tras la administración de oxaliplatino se lavará el catéter y a continuación se administrará el 5-fluorouracilo (5-FU).

Para obtener más información sobre la mezcla de otros medicamentos con oxaliplatino, consulte la correspondiente ficha técnica o resumen de las características del producto del fabricante.

La solución reconstituida que muestre datos de precipitación no debe utilizarse y es preciso destruirla siguiendo la normativa de eliminación de residuos peligrosos.

#### Reconstitución de la solución

Para reconstituir la solución debe emplearse agua para inyectables o solución de glucosa al 5 %:

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

Solo debe utilizarse con los diluyentes recomendados.

Las soluciones reconstituidas deben diluirse en una solución de glucosa al 5 %.

La solución reconstituida es transparente e incolora o de color pajizo. Se efectuará una inspección visual antes de su uso. Solo se utilizarán soluciones transparentes sin partículas.

Este medicamento es de un solo uso. Debe desecharse toda solución no utilizada.

#### Dilución para infusión intravenosa

Extraer la cantidad necesaria de solución reconstituida de los viales y a continuación diluir con 250 ml a 500 ml de una solución de glucosa al 5 % para obtener una concentración de oxaliplatino de entre un mínimo de 0,2 mg/ml y 0,7 mg/ml. El intervalo de concentración en el que se ha determinado la estabilidad fisicoquímica del oxaliplatino es de 0,2 mg/ml a 1,0 mg/ml.

Administrar mediante infusión intravenosa.

Tras la dilución en solución de glucosa al 5 % (50 mg/ml), se ha demostrado la estabilidad fisicoquímica durante el uso del medicamento a lo largo de un período de 24 horas a una temperatura de 2 a 8 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, la solución para perfusión debe utilizarse inmediatamente.

Si no se utiliza inmediatamente, las condiciones previas al uso del medicamento y el tiempo de conservación durante el uso del medicamento son responsabilidad del usuario y normalmente no debe sobrepasar las 24 horas a una temperatura de 2 a 8 °C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

Se efectuará una inspección visual de la solución antes de su uso. Solo se utilizarán soluciones transparentes sin partículas.

Este medicamento es de un solo uso. Debe desecharse toda solución no utilizada.

**NO UTILIZAR NUNCA** para la reconstitución o la dilución una solución de cloruro de sodio ni soluciones que contengan cloruro.

Se ha probado la compatibilidad de Oxaliplatino solución para perfusión con equipos de administración de PVC representativos.

#### Infusión

La administración de oxaliplatino no requiere hidratación previa.

El oxaliplatino diluido en 250 a 500 ml de solución de glucosa al 5 % para obtener una concentración no inferior a 0,2 mg/ml debe infundirse en una vena periférica o a través de una vía venosa central durante dos a seis horas. Cuando se administra oxaliplatino con 5-fluorouracilo, la infusión de oxaliplatino debe efectuarse antes de la administración de 5-fluorouracilo.

### Eliminación

Los restos de medicamento no utilizado y los materiales que se han utilizado para su reconstitución, dilución y administración deben destruirse siguiendo los procedimientos habituales pertinentes para los fármacos citotóxicos de acuerdo con la normativa local de eliminación de residuos peligrosos.

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

Cadasun Pharma GmbH  
Lendersweg 27,  
47877 Willich  
Alemania

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

77233

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

FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN 03/03/2013  
RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN 24 Agosto 2017

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

09/2019

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/>