

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Oxaliplatino Aurovit 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.

1 vial de 10 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 50 mg de oxaliplatino.

1 vial de 20 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 100 mg de oxaliplatino.

1 vial de 40 ml de concentrado para solución para perfusión 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 e incolora, sin 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

SOLO PARA ADULTOS.

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

La dosis recomendada de oxaliplatino para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico es de 85 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa, repetida cada dos semanas hasta 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 de las fluoropirimidinas – es decir, 5-fluorouracilo.**

Oxaliplatino se administra en forma de perfusión intravenosa de 2 a 6 horas de duración, en 250-500 ml de una solución de glucosa al 5% para administrar una concentración entre 0,2 mg/ml y 0,7 mg/ml; en la práctica clínica, la concentración máxima para una dosis de oxaliplatino de 85 mg/m<sup>2</sup> es de 0,70 mg/ml.

Oxaliplatino se ha utilizado principalmente en combinación con regímenes de perfusión continua de 5-fluorouracilo. Para el régimen de dos semanas de tratamiento se usó una combinación de 5-fluorouracilo en bolo y en 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/m<sup>2</sup> (ver secciones 4.4 y 5.2).

#### *Insuficiencia hepática*

En un estudio de fase I que incluyó pacientes con distintos grados de insuficiencia hepática, la frecuencia y gravedad de las alteraciones hepatobiliares parecieron estar relacionadas con la progresión de la enfermedad y la alteración de las pruebas de función hepática al inicio del estudio. No se realizó ningún ajuste de dosis específico para pacientes con pruebas de función hepática anormales durante el desarrollo clínico.

#### *Pacientes de edad avanzada*

No se observó un aumento en la toxicidad grave cuando oxaliplatino se usó en monoterapia o en combinación con 5-fluorouracilo en pacientes mayores de 65 años. Por lo tanto, no se requiere 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 en perfusión intravenosa.

La administración de oxaliplatino no requiere hiperhidratación.

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 central o periférica, durante 2 a 6 horas. La perfusión de oxaliplatino debe preceder siempre a la de 5 fluorouracilo.

En caso de extravasación, interrumpir inmediatamente la administración.

#### *Instrucciones de uso*

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

### 4.3. Contraindicaciones

Oxaliplatino está contraindicado en pacientes que:

- Tengan antecedentes conocidos de hipersensibilidad a oxaliplatino.
- Estén en período de lactancia.
- Presenten mielosupresión previa al comienzo del primer ciclo, determinada por un recuento basal de neutrófilos  $<2 \times 10^9/l$  y/o un recuento de plaquetas  $<100 \times 10^9/l$ .
- Tengan neuropatía sensorial periférica con deterioro funcional antes del primer ciclo.
- Tengan insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min) (ver sección 5.2).

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El uso de oxaliplatino se debe restringir a unidades especializadas en oncología y se debe administrar bajo la supervisión de un oncólogo experimentado.

#### Insuficiencia renal

Se debe controlar estrechamente a los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada para detectar reacciones adversas y se debe ajustar la dosis en función de la toxicidad (ver sección 5.2).

#### Reacciones de hipersensibilidad

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

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

#### Síntomas neurológicos

Oxaliplatino sólo se debe usar en unidades especializadas en oncología y se debe administrar bajo la supervisión de un oncólogo experimentado. Se debe vigilar estrechamente la toxicidad neurológica de oxaliplatino, en especial si se administra conjuntamente con otros medicamentos con toxicidad neurológica específica. Se debe realizar un examen neurológico antes de cada administración, y periódicamente después.

En los 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

En caso de aparición de síntomas neurológicos (parestesia, disestesia), se realizará el siguiente ajuste de dosis de oxaliplatino recomendado en función de la duración y la gravedad de estos síntomas:

- Si los síntomas duran más de siete días y son molestos, la siguiente dosis de oxaliplatino se debe reducir de 85 a 65 mg/m<sup>2</sup> (tratamiento del cáncer metastásico) o a 75 mg/m<sup>2</sup> (tratamiento adyuvante).
- Si la parestesia sin deterioro funcional persiste hasta el siguiente ciclo, la dosis posterior de oxaliplatino se debe reducir de 85 a 65 mg/m<sup>2</sup> (tratamiento del cáncer metastásico) o a 75 mg/m<sup>2</sup> (tratamiento adyuvante).

- Si la parestesia con deterioro funcional persiste hasta el siguiente ciclo, se debe interrumpir el tratamiento con oxaliplatino.
- Si estos síntomas mejoran tras la interrupción del tratamiento con oxaliplatino, se puede considerar la reanudación del 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 pudieran interferir en las actividades funcionales pueden persistir hasta 3 años después de la finalización del tratamiento, cuando éste se administra como tratamiento adyuvante.

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

Se han 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), se puede producir deshidratación, fleo paralítico, obstrucción intestinal, hipopotasemia, acidosis metabólica e insuficiencia renal.

Con el tratamiento con oxaliplatino se han notificado casos de isquemia intestinal que incluyen desenlace mortal. En caso de isquemia intestinal, se debe interrumpir el tratamiento con oxaliplatino 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 posponer la administración del siguiente ciclo de tratamiento hasta que los valores hematológicos vuelvan a niveles aceptables. Se debe efectuar un hemograma completo con diferenciación de leucocitos antes del inicio del tratamiento y de cada siguiente ciclo. Los efectos mielosupresores se pueden sumar 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.

Se debe informarse adecuadamente a los pacientes sobre el riesgo de diarrea/vómitos, mucositis/estomatitis y neutropenia tras la administración de oxaliplatino y 5-fluorouracilo, de manera que puedan contactar urgentemente con médico responsable de su tratamiento para que se los trate de la forma más conveniente.

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

Cuando oxaliplatino se administra con 5-fluorouracilo (con o sin ácido fólico), se deben efectuar los ajustes de dosis habituales para las toxicidades asociadas a 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  $85 \text{ mg/m}^2$  a  $65 \text{ mg/m}^2$  (tratamiento de un cáncer metastásico) o a  $75 \text{ mg/m}^2$  (tratamiento adyuvante), además de cualquier reducción necesaria de la dosis de 5-fluorouracilo.

#### Sintomatología pulmonar

En caso de síntomas respiratorios inexplicables, como tos no productiva, disnea, infiltrados pulmonares crepitantes o radiológicos, se debe interrumpir el tratamiento con oxaliplatino hasta que otros exámenes pulmonares descarten una enfermedad pulmonar intersticial (ver sección 4.8).

#### Trastornos de la sangre

El Síndrome Urémico Hemolítico (SUH) es un efecto adverso potencialmente mortal (de frecuencia no conocida). El tratamiento con oxaliplatino se debe interrumpir a los primeros signos de evidencia de anemia hemolítica microangiopática, como descenso rápido de la 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 aumentar 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, esplenomegalia o de hipertensión portal que no sean consecuencia de metástasis hepática, se considerarán casos muy raros de trastornos vasculares hepáticos inducidos por el fármaco.

### Efectos inmunosupresores/Aumento de susceptibilidad a infecciones

La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterápicos, puede resultar en infecciones graves o mortales. Debe evitarse la vacunación con vacunas vivas en pacientes que están usando oxaliplatino. Pueden administrarse vacunas inactivadas o de virus muerto; sin embargo, la respuesta a estas vacunas puede verse disminuida.

### 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 pacientes varones tratados 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 aquellos pacientes que recibieron una dosis única de oxaliplatino de 85 mg/m<sup>2</sup> inmediatamente antes de la administración de 5-fluorouracilo, no se observó ninguna modificación en el grado de exposición a 5-fluorouracilo.

*In vitro*, no se ha observado 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).

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

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

### Embarazo

Hasta la fecha, no se dispone de información sobre la seguridad del uso de oxaliplatino en mujeres embarazadas. En estudios realizados con animales se ha observado toxicidad reproductiva. Por lo tanto, no se recomienda el uso de oxaliplatino durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

El uso de oxaliplatino solo se debe considerar después de informar adecuadamente a la paciente sobre el riesgo para el feto y con el consentimiento de la paciente.

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

#### Lactancia

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

#### Fertilidad

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

Debido a los efectos genotóxicos potenciales de oxaliplatino, se deben tomar 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 influencia ligera o moderada 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 frecuentes de oxaliplatino en combinación con 5-fluorouracilo/ácido folínico (5-FU/AF) son de carácter digestivo (diarrea, náuseas, vómitos y mucositis), hematológico (neutropenia, trombocitopenia) y neurológicas (neuropatía sensorial periférica aguda y por acumulación de dosis). En general, estas reacciones adversas fueron más frecuentes y graves en la combinación de oxaliplatino y 5-FU/AF que con 5-FU/AF solo.

#### Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias que se describen en la siguiente tabla proceden de los estudios clínicos realizados en el tratamiento del cáncer metastásico y tratamiento adyuvante (que incluyeron a 416 y a 1.108 pacientes, respectivamente, en los grupos de tratamiento con oxaliplatino + 5-FU/AF) y de la experiencia poscomercialización.

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).

A continuación de la tabla se proporcionan más detalles.

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>
<b>Infecciones e infestaciones *</b>	Infección	Rinitis Infecciones del tracto respiratorio superior Sepsis neutropénica+	Sepsis+	
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático*</b>	Anemia Neutropenia Trombocitopenia Leucopenia Linfopenia	Neutropenia febril		Trombocitopenia inmunoalérgica Anemia hemolítica***
<b>Trastornos del sistema inmunológico*</b>	Alergia/ reacciones alérgicas++			
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Anorexia Hiperglucemia Hipopotasemia Hipernatremia	Deshidratación Hipocalcemia	Acidosis metabólica	
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		Depresión Insomnio	Nerviosismo	
<b>Trastornos del sistema nervioso*</b>	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)
<b>Trastornos oculares</b>		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
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>			Ototoxicidad	Sordera

<b>Trastornos vasculares</b>		Hemorragia Rubor Trombosis venosa profunda Hipertensión		
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Disnea Tos Epistaxis	Hipo Embolia pulmonar		Enfermedad pulmonar intersticial (algunas veces mortal) Fibrosis pulmonar**
<b>Trastornos gastrointestinales*</b>	Náuseas Diarrea Vómitos Estomatitis/ mucositis Dolor abdominal Estreñimiento	Dispepsia Reflujo gastroesofágico Hemorragia gastrointestinal Hemorragia rectal	Íleo Obstrucción intestinal	Colitis incluyendo diarrea producida por <i>Clostridium difficile</i> Pancreatitis
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Alteraciones de la piel Alopecia	Exfoliación de la piel (p.ej., síndrome de manos y pies) Erupción eritematosa Erupción Hiperhidrosis Alteraciones de las uñas		
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Dolor de espalda	Artralgia Dolor de huesos		
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		Disuria Hematuria Frecuencia anormal de micción		
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Fatiga, Fiebre+++ Astenia Dolor Reacciones en el punto de inyección++++			

<b>Exploraciones complementarias</b>	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 enfermedad metastásica)		
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>		Caída		

\* Ver la sección detallada más adelante.

\*\* Ver sección 4.4.

\*\*\* Anemia hemolítica microangiopática asociada con síndrome urémico hemolítico (SUH) o anemia hemolítica Coombs positiva (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. Las reacciones anafilácticas o anafilactoides frecuentes incluyen broncoespasmo, angioedema, hipotensión, sensación de dolor de pecho y shock anafiláctico. También se ha notificado 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, incluyendo 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/m <sup>2</sup> cada 2 semanas	Tratamiento enfermedad metastásica			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 poscomercialización con frecuencia no conocida*

Síndrome urémico hemolítico.

Pancitopenia autoinmune.

Pancitopenia.

Leucemia secundaria.

### Infecciones e infestaciones

Incidencia por paciente (%)

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

*Experiencia poscomercialización 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 <sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> (10 ciclos) es aproximadamente del 10% y del 20% en el caso de una dosis acumulada de 1.020 mg/m<sup>2</sup> (12 ciclos).

En la mayoría de los casos, los signos y síntomas neurológicos mejoran o remiten 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 poscomercialización de frecuencia no conocida*

Convulsiones.

Trastornos cerebrovasculares hemorrágicos o isquémicos.

### Trastornos cardíacos

#### *Experiencia poscomercialización 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 arteriospasma coronario y angina de pecho en pacientes tratados con oxaliplatino en combinación con 5-FU y bevacizumab.

### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

#### *Experiencia poscomercialización con frecuencia no conocida*

Laringospasmo.

Neumonía y bronconeumonía, incluyendo desenlaces mortales.

### Trastornos gastrointestinales

Incidencia por paciente (%), por grado

Oxaliplatino y 5-FU/AF 85 mg/m <sup>2</sup> cada 2 semanas	Tratamiento enfermedad metastásica			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 poscomercialización de frecuencia no conocida*

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

Úlcera y perforación gastrointestinal, que pueden ser mortales (ver sección 4.4).

Esofagitis.

### Trastornos hepatobiliares

#### *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.

#### *Experiencia poscomercialización de frecuencia no conocida*

Hiperplasia nodular focal.

### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

*Experiencia poscomercialización 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 poscomercialización 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](http://www.notificaram.es).

## **4.9. Sobredosis**

No existe un antídoto conocido para oxaliplatino. En casos de sobredosis, se puede esperar una exacerbación de los acontecimientos adversos. Se debe iniciar la monitorización de los parámetros hematológicos y administrar un tratamiento sintomático.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: otros agentes antineoplásicos, compuestos de platino, código ATC: L01XA03

#### 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 forma un complejo con un 1,2-diaminociclohexano (DACH) y un grupo oxalato. Oxaliplatino es un enantiómero único, el *cis*-[oxalato(*trans*-1-1,2-DACH)platino].

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

Oxaliplatino también demuestra actividad *in vitro* e *in vivo* en varios modelos resistentes a cisplatino. Se ha observado una acción citotóxica sinérgica en combinación con 5-fluorouracilo *in vitro* e *in vivo*.

Aunque el mecanismo de acción de oxaliplatino no está completamente dilucidado, los estudios muestran que los derivados hidratados resultantes de la biotransformación de oxaliplatino interactúan con el ADN formando puentes intra e intercatenarios que provocan una interrupción de la síntesis de ADN, causante de la actividad citotóxica y antitumoral.

### Eficacia clínica y seguridad

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

- En el tratamiento de primera línea, en el estudio comparativo de fase III EFC2962, con dos grupos de tratamiento, 420 pacientes fueron aleatorizados para recibir 5-FU/AF solo (LV5FU2, N=210) o la combinación de oxaliplatino con 5-FU/AF (FOLFOX4, N=210).
- En pacientes tratados previamente, en el estudio comparativo de fase III EFC4584, con tres grupos de tratamiento, 821 pacientes resistentes al tratamiento combinado con irinotecán (CPT-11) y 5-FU/AF fueron aleatorizados para recibir 5-FU/AF solo (LV5FU2, N=275), oxaliplatino en monoterapia (N=275) o la combinación de oxaliplatino con 5-FU/AF (FOLFOX4, N=271).
- Por último, el estudio de fase II no controlado EFC2964 incluyó pacientes refractarios al tratamiento con 5-FU/AF solo, y se les trató con la combinación de oxaliplatino y 5-FU/AF (FOLFOX4, N=57).

Los dos ensayos clínicos aleatorizados, EFC2962 en tratamiento de primera línea y EFC4584 en pacientes tratados previamente, demostraron una tasa de respuesta significativamente más elevada y una prolongación de la supervivencia libre de progresión (SLP)/tiempo hasta la progresión (THP) en comparación con el tratamiento con 5-FU/AF solo. En el estudio EFC4584 realizado con pacientes tratados previamente y resistentes al tratamiento, la diferencia en la mediana de supervivencia global (SG) entre la combinación de oxaliplatino y 5-FU/AF no alcanzó significación estadística.

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

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

\* NP: No procede.

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

<b>Mediana de SLP/THP, meses (IC 95%) Análisis por intención de tratar por revisión radiológica independiente</b>	<b>LV5FU2</b>	<b>FOLFOX4</b>	<b>Oxaliplatino en monoterapia</b>
<b>Tratamiento de primera línea EFC2962 (SLP)</b>	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	NP*
Valor de p, rangos logarítmicos = 0,0003			
<b>Pacientes tratados previamente EFC4584 (THP) (resistentes a CPT-11 + 5-FU/AF)</b>	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
Valor de p, rangos logarítmicos <0,0001			
<b>Pacientes tratados previamente EFC2964 (resistentes a 5-FU/AF)</b>	NP*	5,1 (3,1-5,7)	NP*

NP: No procede.

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

<b>Mediana de la ST, meses (IC 95%) Análisis por intención de tratar</b>	<b>LV5FU2</b>	<b>FOLFOX4</b>	<b>Oxaliplatino en monoterapia</b>
<b>Tratamiento de primera línea EFC2962</b>	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	NP*
Valor de p, rangos logarítmicos = 0,12			
<b>Pacientes tratados previamente EFC4584 (THP) (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)
Valor de p, rangos logarítmicos = 0,09			
<b>Pacientes tratados previamente EFC2964 (resistentes a 5-FU/AF)</b>	NP*	10,8 (9,3-12,8)	NP*

\* NP: No procede.

En pacientes previamente tratados (EFC4584) que eran sintomáticos al inicio del estudio, una mayor proporción de pacientes tratados con oxaliplatino y 5-FU/AF experimentó una mejoría significativa de los síntomas relacionados con la enfermedad en comparación con los tratados con 5-FU/AF solo (27,7% frente a 14,6%, p=0,0033).

En pacientes no tratados previamente (EFC2962), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento en ninguna de las variables de calidad de vida. No obstante, las puntuaciones de calidad de vida fueron en general mejores en el grupo control para la medición del estado global de salud y el dolor, y peores en el grupo tratado con oxaliplatino para náuseas y vómitos.

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

**Supervivencia libre de enfermedad a los 3 años (análisis por intención de tratar)\* en el estudio EFC 3313 para la población general**

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

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

El estudio demostró una ventaja global significativa en la supervivencia libre enfermedad a los 3 años favorable para la combinación de oxaliplatino y 5-FU/AF (FOLFOX4) frente a 5-FU/AF solo (LV5FU2).

**Supervivencia libre de enfermedad a los 3 años (análisis por intención de tratar)\* en el estudio EFC3313 según el estadio de la enfermedad**

Estadio del pacientes	Estadio II (B2 de Dukes)		Estadio III (C de Dukes)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Porcentaje de supervivencia libre enfermedad a los 3 años (IC 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)
Cociente de riesgo (IC 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 de seguimiento de 44,2 meses (todos los pacientes fueron objeto de seguimiento un mínimo de 3 años).

Supervivencia global (análisis por intención de tratar):

En el momento del análisis de la supervivencia libre de enfermedad a los 3 años, que fue la variable principal del estudio MOSAÏC, el 85,1% de los pacientes del grupo FOLFOX4 estaba vivo frente al 83,8% del grupo LV5FU2. Esto se tradujo en una reducción global del riesgo de muerte del 10% a favorable a FOLFOX4 que no alcanzó significación estadística (cociente de riesgo=0,90).

Las cifras fueron del 92,2% frente al 92,4% en la subpoblación en estadio II (B2 de Dukes) (cociente de riesgo=1,01) y del 80,4% frente al 78,1% en la subpoblación en estadio III (C de Dukes) (cociente de riesgo=0,87) para FOLFOX4 y LV5FU2, respectivamente.

### Población pediátrica

Oxaliplatino en monoterapia se ha evaluado 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 establecido la eficacia de oxaliplatino en monoterapia en las poblaciones pediátricas tratadas. Se interrumpió la inclusión de los dos estudios en fase II por la ausencia de una respuesta tumoral.

### **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

No se han determinado los parámetros farmacocinéticos 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 después de una perfusión de oxaliplatino de 2 horas de duración con dosis de 130 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas durante 1 a 5 ciclos, y de una dosis de 85 mg/m<sup>2</sup> de oxaliplatino cada dos semanas durante 1 a 3 ciclos:

#### **Resumen de los parámetros farmacocinéticos estimados del platino en ultrafiltrado tras dosis múltiples de oxaliplatino en dosis de 85 mg/m<sup>2</sup> cada dos semanas o de 130 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas**

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

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

Los valores medios del AUC, el V<sub>ss</sub> y el CL se determinaron en el ciclo 1.

Los valores de la C<sub>max</sub>, el AUC, el AUC<sub>0-48</sub>, el V<sub>ss</sub> y el CL se determinaron mediante análisis no compartimental.

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

Al final de una perfusión de 2 horas, el 15% del platino administrado está presente en la circulación sistémica y el 85% restante se distribuye rápidamente en los tejidos o se elimina por la orina. La unión irreversible a los hematíes y al plasma da lugar a semividas en estas matrices que están próximas al proceso de renovación natural de los hematíes y de la albúmina sérica. No se observó una acumulación en el ultrafiltrado plasmático tras la administración de dosis de 85 mg/m<sup>2</sup> cada dos semanas o de 130 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas, y en esta matriz el equilibrio se alcanzó en el ciclo 1. La variabilidad inter e intraindividual es, en general, baja.

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 no se detectó fármaco inalterado en el ultrafiltrado plasmático al final una perfusión de 2 horas. Se han identificado varios productos citotóxicos resultado del metabolismo, incluyendo las formas monocloro-, dicloro- y diacuo-

DACH de platino junto con varios conjugados inactivos en momentos de evaluación posteriores, en la circulación sistémica.

El platino se excreta predominantemente a través de la orina, con un aclaramiento principalmente en las 48 horas siguientes a la administración.

En el día 5, aproximadamente el 54% de la dosis total se recuperó en la orina y menos del 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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, el AUC/dosis y una disminución del CL total y renal y del V<sub>ss</sub> con el aumento de la insuficiencia renal, en especial en el (pequeño) grupo de pacientes con insuficiencia renal grave: el punto estimado (IC 90%) de los cocientes medios estimados mediante el estado renal frente a la función renal normal para el AUC/dosis fueron 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<sub>ss</sub> respectivamente 0,52 (0,41; 0,65), 0,73 (0,59; 0,91) y 0,27 (0,20; 0,36) en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada y fallo renal grave, respectivamente. El aclaramiento corporal total de PUF de platino se vio por tanto reducido en un 26% en pacientes con insuficiencia renal leve, un 57% en pacientes con insuficiencia renal moderada y un 79% en pacientes con insuficiencia renal grave, en comparación con los pacientes con función renal normal.

Con un mayor grado de insuficiencia renal se produjo un incremento en la semivida 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 preocupantes en pacientes con insuficiencia renal grave y se deben tener en cuenta al prescribir oxaliplatino a pacientes insuficiencia renal (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los órganos diana identificados en las especies estudiadas en los estudios 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. Las toxicidades en los órganos diana observadas en los animales son consistentes con las producidas por otros medicamentos que contienen platino y por medicamentos citotóxicos que dañan el ADN, utilizados para el tratamiento del cáncer en humanos, a excepción de los efectos producidos en el corazón. Los efectos en el corazón solo se observaron en el perro e incluyeron alteraciones electrofisiológicas, acompañadas de fibrilación ventricular mortal. La cardiotoxicidad se considera que es específica del perro, no solo porque solo se observó en el perro, sino también porque las dosis similares que produjeron cardiotoxicidad mortal en los perros (150 mg/m<sup>2</sup>) fueron bien toleradas por los humanos. Los estudios preclínicos que emplearon neuronas sensoriales de rata sugieren que los

síntomas de neurosensibilidad aguda relacionados con oxaliplatino pueden implicar una interacción con los canales de Na<sup>+</sup> dependientes del voltaje.

Oxaliplatino fue mutagénico y clastogénico en modelos de mamíferos y produjo toxicidad embrionofetal en ratas. Aunque no se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad, se considera que oxaliplatino es un posible carcinógeno.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Agua para preparaciones inyectables

### **6.2. Incompatibilidades**

El medicamento diluido no se debe mezclar con otros medicamentos en la misma bolsa de perfusión ni administrar simultáneamente en la misma vía de perfusión. Según las instrucciones que se describen en la sección 6.6, oxaliplatino se puede administrar simultáneamente con ácido fólico utilizando una vía en Y.

- No mezclar con soluciones o medicamentos alcalinos, en particular 5-fluorouracilo, preparaciones de ácido fólico que contengan trometamol como excipiente y sales de trometamol de otros medicamentos. Las soluciones o los fármacos alcalinos pueden afectar negativamente a la estabilidad de oxaliplatino (ver sección 6.6).
- Oxaliplatino no se debe diluir con solución salina u otras soluciones que contengan iones cloruro (lo que incluye cloruro de calcio, potasio o sodio).
- No mezclar con otros medicamentos en la misma bolsa o vía de perfusión (ver las instrucciones de la sección 6.6 sobre la administración simultánea con ácido fólico).
- No utilizar material de inyección que contenga aluminio.

### **6.3. Periodo de validez**

2 años.

Después de la dilución en glucosa al 5%, se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 48 h a 2-8°C y durante 24 horas a 25°C. Desde un punto de vista microbiológico, la solución para perfusión se debe usar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 h a 2-8°C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas validadas y controladas.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

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 de color gris y sellado con cápsula de aluminio con disco de polipropileno.

1 vial con 10 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 50 mg de oxaliplatino.  
1 vial con 20 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 100 mg de oxaliplatino.  
1 vial con 40 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 200 mg de oxaliplatino.

Tamaños de envase: 1 vial por caja

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

## 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Como con otros compuestos potencialmente tóxicos, se deben tomar precauciones cuando se manipulan y preparan soluciones de oxaliplatino.

### Instrucciones de manipulación

La manipulación de este agente citotóxico por el personal sanitario requiere tomar precauciones para garantizar la protección del manipulador y su entorno.

La preparación de soluciones inyectables de agentes citotóxicos se debe realizar por personal especializado en esta clase de medicamentos, en condiciones que garanticen la integridad del producto, la protección medioambiental y, sobre todo, la protección del personal que maneja estos medicamentos, de acuerdo con la normativa del hospital. Se requiere un área preparada y reservada para este propósito. Está prohibido fumar, comer o beber en esta área. El personal se debe proveer con materiales adecuados para la manipulación, especialmente con batas de manga larga, mascarillas, gorros, gafas protectoras, guantes estériles de un solo uso, traje protector para el área de trabajo, contenedores y bolsas de recogida para los materiales de desecho.

Las heces y los vómitos se deben manipular con cuidado.

Se debe advertir a las mujeres embarazadas que eviten manipular agentes citotóxicos.

Cualquier contenedor roto debe ser tratado con las mismas precauciones y consideraciones que los residuos contaminados. Los residuos contaminados se deben incinerar en contenedores rígidos apropiados, convenientemente etiquetados. Ver más adelante la sección “Eliminación”.

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

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

### Precauciones especiales para la administración

- NO utilizar dispositivos de inyección que contengan aluminio.
- NO administrar sin diluir.

- Como disolvente solo se puede utilizar una solución para perfusión de glucosa al 5% (50 mg/ml). NO diluir para la perfusión con cloruro sódico o soluciones que contengan cloruro.
- NO mezclar con otros medicamentos en la misma bolsa de perfusión ni administrar simultáneamente en la misma línea de perfusión con otros medicamentos.
- NO mezclar con soluciones o medicamentos alcalinos, en particular 5-fluorouracilo, preparaciones de ácido folínico que contengan trometamol como excipiente y sales de trometamol de otros medicamentos. Las soluciones o los fármacos alcalinos pueden afectar negativamente a la estabilidad de oxaliplatino.

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

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

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

#### Instrucciones de uso con 5-fluorouracilo

**Oxaliplatino se debe administrar siempre antes de las fluoropirimidinas, es decir, 5-fluorouracilo.**

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

Para información adicional sobre medicamentos combinados con oxaliplatino, ver la ficha técnica correspondiente.

#### Concentrado para solución para perfusión

Inspeccionar visualmente antes de su uso. Solo se deben usar las soluciones transparentes sin partículas.

El medicamento es para un solo uso. Se debe desechar la solución no utilizada.

#### Dilución para la perfusión intravenosa

Extraer la cantidad necesaria de concentrado del vial o viales y diluir con 250 a 500 ml de una solución de glucosa al 5% para administrar una concentración de oxaliplatino entre 0,2 mg/ml y 0,7 mg/ml. El intervalo de concentración para el que se ha demostrado la estabilidad físico-química es de 0,2 mg/ml a 2,0 mg/ml.

Administrar por perfusión intravenosa.

Después de la dilución en glucosa al 5%, se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 48 h a 2-8°C y durante 24 horas a 25°C.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución para perfusión se debe usar inmediatamente.

Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 h a 2-8°C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas validadas y controladas.

Inspeccionar visualmente antes de su uso. Solo se deben usar las soluciones transparentes sin partículas.

El medicamento es para un solo uso. Se debe desechar la solución no utilizada (ver más abajo el apartado “Eliminación”).

**NUNCA** utilizar cloruro sódico o soluciones que contengan cloruro para 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.

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 central o periférica, 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**

Eugia Pharma (Malta) Limited  
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront  
Floriana, FRN 1914  
Malta

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

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

Enero 2023

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

05/2025

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/>).