

**FICHA TECNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

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

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

Para la lista completa de excipientes, ver apartado 6.1

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión

Solución transparente e incolora

## 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 estadio III (Duke's C) tras resección completa del tumor primario
- Tratamiento del cáncer colorrectal metastásico

### 4.2 Posología y forma de administración

La preparación de las soluciones inyectables de agentes citotóxicos debe ser efectuada por personal especializado con conocimiento del medicamento empleado, en condiciones que garantice la integridad del medicamento, la protección del medioambiente y en particular la protección del personal que manipula el medicamento, de acuerdo con la política del hospital. Este requiere para su preparación un área reservada con este propósito. Se prohíbe fumar, comer o beber en esta área (ver sección 6.6).

#### Posología

#### SÓLO PARA ADULTOS

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

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

La dosis deberá ajustarse en función de la tolerancia al fármaco (ver sección 4.4.).

**Oxaliplatino siempre debe ser administrado antes de las fluoropirimidinas, por ejemplo, 5-fluorouracilo (5 FU).**

Oxaliplatino se administra por perfusión intravenosa de 2-6 horas de duración, en 250-500 ml de una solución de glucosa al 5% (50 mg/ml) para dar una concentración entre 0,2 mg/ml y 0,70 mg/ml; 0,70 mg/ml es la concentración más elevada en la práctica clínica para una dosis de oxaliplatino de 85 mg/m<sup>2</sup>.

Oxaliplatino ha sido utilizado principalmente en combinación con 5-fluorouracilo en regímenes de perfusión continua. Para la pauta de tratamiento de dos semanas, se han utilizado regímenes de 5-fluorouracilo que combinan bolos y perfusión continua.

#### Poblaciones especiales:

- Trastorno renal:  
Oxaliplatino no debe ser administrado en pacientes con trastorno renal severo (ver secciones 4.3 y 5.2).  
En pacientes con trastorno renal de leve a moderado, la dosis recomendada de Oxaliplatino es 85 mg/m<sup>2</sup> (ver secciones 4.3 y 5.2).
- Insuficiencia hepática:  
En un estudio en fase I incluyendo pacientes con varios niveles de trastornos hepáticos, la frecuencia y la gravedad de los trastornos hepatobiliares parecían estar relacionados con la progresión de la enfermedad y con las pruebas iniciales de la función hepática. No se hizo ningún ajuste de dosis específico en pacientes con las pruebas de la función hepática alteradas durante el desarrollo clínico.
- Pacientes de edad avanzada:  
No se observó ningún incremento en la toxicidad grave cuando oxaliplatino fue utilizado como agente único o en combinación con 5-fluorouracilo en pacientes mayores de 65 años. Por tanto, no se requiere ninguna adaptación específica de la dosis en pacientes de edad avanzada.
- Pacientes pediátricos:  
Oxaliplatino no tiene indicaciones relevantes para su uso en niños. No se ha determinado la eficacia del oxaliplatino como agente único en poblaciones pediátricas con tumores sólidos (ver sección 5.1).

#### Forma de administración

El oxaliplatino se administra por perfusión intravenosa.

La administración del oxaliplatino no requiere hiperhidratación.

El oxaliplatino, diluido en 250-500 ml de solución de glucosa al 5% (50 mg/ml) para administrar una concentración no inferior a 0,2 mg/ml, se perfundirá por vía venosa central o periférica, durante 2-6 horas. La perfusión de oxaliplatino debe preceder siempre a la administración de 5-fluorouracilo.

En caso de extravasación, interrumpir la administración inmediatamente.

#### Instrucciones de empleo:

Oxaliplatino tiene que ser diluido antes de su uso. Sólo debe emplearse glucosa 5% como diluyente para diluir el concentrado para solución para perfusión. (Ver sección 6.6.).

### **4.3 Contraindicaciones**

Oxaliplatino está contraindicado en pacientes que:

- Tienen un historial conocido de hipersensibilidad a Oxaliplatino o a algún excipiente listado en la sección 6.1
- se encuentran en período de lactancia,

- tienen mielosupresión antes de empezar el primer ciclo de tratamiento, evidenciada por valores basales en el recuento de neutrófilos  $< 2 \times 10^9 / l$  y/o recuento de plaquetas  $< 100 \times 10^9 / l$
- tienen neuropatía sensorial periférica con deterioro funcional antes de la primera administración del fármaco
- tienen insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $< 30 \text{ ml/min}$ ) (ver sección 5.2)

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

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

##### **Trastorno renal**

Pacientes con trastorno renal de leve a moderado deberán ser monitorizados cuidadosamente por las posibles reacciones adversas y para ajustarles la dosis acorde a la toxicidad (ver sección 5.2).

##### **Reacciones de hipersensibilidad**

Una vigilancia especial debe asegurarse en pacientes con un historial de manifestaciones alérgicas a otros productos que contengan platino. En caso de manifestaciones anafilácticas la perfusión debe ser interrumpida inmediatamente y comenzar un tratamiento sintomático apropiado. La re-administración de Oxaliplatino a estos pacientes está contraindicada. Las reacciones cruzadas, algunas de ellas fatales, han sido reportadas con todos los componentes de platino.

##### **Extravasación**

En caso de producirse una extravasación de oxaliplatino, la perfusión debe interrumpirse inmediatamente e iniciar un habitual tratamiento local de los síntomas.

##### **Síntomas neurológicos**

La toxicidad neurológica del oxaliplatino deberá ser objeto de una vigilancia particular, especialmente en caso de administración conjunta con otros medicamentos que presenten una toxicidad neurológica específica. Deberá practicarse un examen neurológico antes de cada administración y después periódicamente.

En los pacientes que desarrollen disestesias laringofaríngeas agudas (ver sección 4.8) durante o en las horas siguientes a una perfusión de 2 horas, la siguiente perfusión de oxaliplatino deberá administrarse durante 6 horas.

##### **Neuropatía periférica**

En caso de aparición de síntomas neurológicos (parestias, disestesias), el ajuste de la dosis de oxaliplatino estará en función de la duración y gravedad de dichos síntomas:

- Si los síntomas duran más de siete días y son molestos, la dosis siguiente de oxaliplatino se reducirá de  $85 \text{ a } 65 \text{ mg/m}^2$  (posología para metástasis) o a  $75 \text{ mg/m}^2$  (posología para tratamiento adyuvante).
- Si la parestesia sin deterioro funcional persiste hasta el siguiente ciclo, la dosis siguiente de oxaliplatino se reducirá de  $85 \text{ a } 65 \text{ mg/m}^2$  (posología para metástasis) o a  $75 \text{ mg/m}^2$  (posología para tratamiento adyuvante).
- Si la parestesia con deterioro funcional persiste hasta el siguiente ciclo, se interrumpirá el tratamiento.

- Si se constata una mejoría en los síntomas al interrumpir el tratamiento, podrá considerarse la reanudación del mismo.

Los pacientes deben estar informados de la posibilidad de síntomas persistentes de neuropatía sensorial periférica después de finalizar el tratamiento. Las parestesias moderadas de tipo localizado o las parestesias que interfieran con actividades funcionales pueden continuar hasta 3 años después de la finalización del tratamiento en adyuvancia.

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

Se han notificado casos de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR también conocida como SEPR, síndrome de encefalopatía posterior reversible) en pacientes que reciben oxaliplatino en la quimioterapia combinada. El SLPR es una afección neurológica rara, reversible, que progresa rápidamente y que puede presentar crisis convulsivas, hipertensión, cefalea, confusión, ceguera y otros trastornos neurológicos y visuales (ver sección 4.8). El diagnóstico del SLPR se basa en la confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferentemente RM (resonancia magnética).

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

La toxicidad gastrointestinal, se manifiesta en forma de náuseas y vómitos, justifica un tratamiento antiemético profiláctico y/o terapéutico (véase sección 4.8).

Puede aparecer deshidratación, íleo paralítico, obstrucción gastrointestinal, hipokalemia, acidosis metabólica e insuficiencia renal a causa de la diarrea/vómitos intensos, particularmente cuando el oxaliplatino se combina con 5-fluorouracilo.

Casos de isquemia intestinal, incluyendo resultados fatales, han sido reportados con el tratamiento con Oxaliplatino. En el caso de isquemia intestinal, el tratamiento con Oxaliplatino debe ser suspendido e iniciado con las medidas apropiadas (ver sección 4.8).

Si aparece toxicidad hematológica (neutrófilos  $<1,5 \times 10^9/l$  o plaquetas  $<50 \times 10^9/l$ ), la administración del siguiente ciclo de tratamiento se pospondrá hasta que los valores hematológicos vuelvan a niveles aceptables. Debe realizarse un recuento sanguíneo completo con diferenciación de células blancas, antes de iniciar el tratamiento con oxaliplatino y antes de cada nuevo ciclo.

Los pacientes deben ser debidamente informados del riesgo de presentar diarrea/vómitos, mucositis/estomatitis y neutropenia tras la administración de oxaliplatino y 5-fluorouracilo, de manera que puedan contactar urgentemente con el médico que lo ha prescrito para un adecuado tratamiento.

Si apareciera mucositis/estomatitis con o sin neutropenia, el siguiente tratamiento debería ser retrasado hasta que la recuperación de la mucositis/estomatitis al grado 1 o inferior y/o hasta que el recuento de neutrófilos sea  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ .

Cuando el oxaliplatino se administra con 5-fluorouracilo (con o sin ácido fólico), deben aplicarse los ajustes de dosis habitualmente recomendados para el 5-fluorouracilo por las toxicidades asociadas.

Si aparece diarrea de grado 4, neutropenia de grado 3-4 (neutrófilos  $< 1,0 \times 10^9/l$ ), neutropenia febril (fiebre de origen desconocido sin infección clínica o microbiológica documentada con un recuento absoluto de neutrófilos de  $< 1,0 \times 10^9/l$ , una temperatura de  $> 38,3^\circ\text{C}$  o una temperatura mantenida de  $> 38^\circ\text{C}$  por más de una hora) o trombocitopenia de grado 3-4 (plaquetas  $< 50 \times 10^9/l$ ), la dosis de oxaliplatino se reducirá de 85 a 65  $\text{mg}/\text{m}^2$  (tratamiento del cáncer metastásico) o a 75  $\text{mg}/\text{m}^2$  (tratamiento en adyuvancia) además de la reducción de la dosis requerida de 5-fluorouracilo.

#### Sistema pulmonar

En el caso de síntomas respiratorios no explicables, tales como tos no productiva, disnea, crepitantes o infiltrados pulmonares radiológicos, se debe suspender el tratamiento con oxaliplatino hasta que

posteriores exploraciones pulmonares permitan descartar enfermedad pulmonar intersticial o fibrosis pulmonar (ver sección 4.8).

### **Trastornos en la sangre**

El síndrome urémico hemolítico (HUS) es un efecto secundario potencialmente mortal (frecuencia no conocida). Oxaliplatino debe ser suspendido ante los primeros signos o ante cualquier evidencia de anemia hemolítica microangiopática, como por ejemplo una rápida caída de la hemoglobina concomitante con trombocitopenia, elevación de la bilirrubina en el suero, creatinina sérica, urea (nitrógeno en sangre), o la LDH. El fallo renal puede no ser reversible con la suspensión de la terapia, por lo que la diálisis puede ser requerida.

Coagulación diseminada intravascular (CID) se ha reportado en asociación con el tratamiento con Oxaliplatino, incluyendo casos fatales. Si la coagulación diseminada intravascular aparece, el tratamiento con Oxaliplatino debe suspenderse y debe administrarse un tratamiento apropiado (ver sección 4.8).

### **Prolongación del segmento QT**

La prolongación del segmento QT puede desencadenar el aumento del riesgo de sufrir arritmias ventriculares, incluyendo Torsade de Pointes, los cuales pueden ser fatales (ver sección 4.8). El intervalo QT debe ser monitorizado de cerca regularmente antes y después de la administración de Oxaliplatino. En pacientes con un historial de predisposición a la prolongación del segmento QT, en aquellos que estén tomando medicamentos conocidos por prolongar el segmento QT y en aquellos con perturbaciones en los electrolitos como hipopotasemia, hipocalcemia e hipomagnesemia habrá que extremar la precaución. En caso de prolongación del segmento QT el tratamiento con Oxaliplatino deberá ser suspendido (ver secciones 4.5 y 4.8).

### **Rabdomiolisis**

La rabdomiolisis ha sido reportada en pacientes tratados con Oxaliplatino, incluyendo casos fatales. En casos de dolor muscular e hinchazón, en combinación con debilidad, fiebre y orina oscurecida, el tratamiento debe ser suspendido. Si la rabdomiolisis se confirma, se deben tomar las medidas adecuadas. La precaución debe extremarse si se administran productos asociados con rabdomiolisis concomitantemente con Oxaliplatino (ver secciones 4.5 y 4.8).

### **Úlcera gastrointestinal/hemorragia gastrointestinal y perforación**

El tratamiento con Oxaliplatino puede causar úlceras gastrointestinales y complicaciones potenciales, tales como, úlcera duodenal hemorrágica y perforación, las cuales pueden ser fatales. En el caso de que aparezca úlcera duodenal el tratamiento con Oxaliplatino debe de ser suspendido y se tomarán las medidas oportunas (ver sección 4.8).

### **Hepática**

En caso de resultados anormales de las pruebas hepáticas de la función hepática o hipertensión portal, la cuál obviamente no dependa de las metástasis hepáticas, deben considerarse casos muy raros de medicamentos que inducen el trastorno vascular hepático.

### **Embarazo**

Para su uso en mujeres embarazadas, ver sección 4.6.

### **Fertilidad**

En estudios preclínicos se han observado efectos genotóxicos con Oxaliplatino.

Por lo tanto los hombre tratados con Oxaliplatino se les aconsejará no tener un hijo durante y después de 6 meses después del tratamiento y buscar consejo acerca de la conservación de su esperma antes del tratamiento en base a que Oxaliplatino puede tener efectos de antifertilidad, los cuales pueden ser irreversibles.

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

La hemorragia peritoneal puede suceder cuando el Oxaliplatino es administrado por vía intraperitoneal (vía de administración fuera de la etiqueta).

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

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

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

Se aconseja precaución cuando el tratamiento con Oxaliplatino se administra concomitantemente con otros medicamentos conocidos por causar prolongación del segmento QT. En caso de combinación con estos medicamentos, el segmento QT deberá ser monitorizado (ver sección 4.4). También se aconseja precaución cuando el tratamiento con Oxaliplatino se administra con medicamentos conocidos por producir rabdomiolisis (ver sección 4.4).

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

Hasta la fecha no hay información disponible sobre la seguridad de su uso en mujeres embarazadas. En estudios con animales, se observó toxicidad reproductiva. En consecuencia, el Oxaliplatino no está recomendado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas.

El uso de Oxaliplatino sólo debe ser considerado después de evaluar debidamente el riesgo para el feto y con el consentimiento del paciente.

Se deberán tomar medidas anticonceptivas adecuadas durante y después del cese de la terapia durante 4 meses para las mujeres y 6 meses para los hombres.

La excreción en la leche de la lactancia no ha sido estudiada. La lactancia está contraindicada durante el tratamiento con Oxaliplatino, el cual puede tener efecto de antifertilidad (ver sección 4.4).

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

No se han efectuado estudios en la capacidad para conducir y usar maquinaria. Sin embargo, el tratamiento con oxaliplatino resulta en un incremento del riesgo de vértigos, náuseas y vómitos, y otros síntomas neurológicos que pueden afectar al modo de andar y al equilibrio pudiendo tener una influencia leve o moderada en la capacidad para conducir o utilizar maquinarias.

Anomalías en la visión, en particular la pérdida de visión transitoria (reversible después de la suspensión del tratamiento) puede afectar a la habilidad de conducción del paciente y a su uso de máquinas. Por lo tanto los pacientes deben de ser advertidos del efecto potencial de estos eventos a la hora de conducir o usar máquinas.

#### **4.8 Reacciones adversas**

Las reacciones adversas más frecuentes del oxaliplatino en asociación con 5-fluorouracilo/ácido folínico (5-FU/AF) son gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos y mucositis), hematológicas (neutropenia, trombocitopenia) y neurológicas (neuropatía periférica sensorial aguda y por dosis acumuladas). En general, estas reacciones adversas fueron más frecuentes y graves en la asociación de oxaliplatino y 5-FU/AF, que cuando se administró solo 5FU/AF.

Las frecuencias descritas en la tabla siguiente han sido extraídas de estudios clínicos realizados en el tratamiento metastásico y adyuvante (que han incluido a 416 y 1108 pacientes respectivamente en los brazos de tratamiento oxaliplatino + 5 FU/AF) y de los datos post-comercialización.

Las frecuencias de esta tabla se definen mediante la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), 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).

Después de la tabla se ofrecen más datos.



<b>Infecciones e infestaciones</b>		
	<i>muy frecuentes</i>	<i>Infección</i>
	<i>frecuentes</i>	<i>Rinitis, infección del tracto respiratorio superior sepsis neutropénica</i>
<b>Trastorno de la sangre y el sistema linfático</b>		
	<i>muy frecuentes</i>	<i>Anemia, neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, linfopenia.</i>
	<i>frecuentes</i>	<i>Neutropenia febril</i>
	<i>Raras</i>	<i>Inmunoalergia, trombocitopenia, Anemia hemolítica, coagulación intravascular diseminada (CID) incluyendo casos fatales.</i>
	<i>frecuencia no conocida<sup>1</sup></i>	<i>Síndrome urémico hemolítico, pancitopenia autoinmune.</i>
<b>Trastornos en el sistema inmune*</b>		
	<i>muy frecuentes</i>	<i>Alergia/reacción alérgica<sup>3+</sup></i>
<b>Trastornos en la nutrición y metabolismo</b>		
	<i>muy frecuentes</i>	<i>Anorexia, hiperglucemia, hipopotasemia, hipernatremia</i>
	<i>frecuentes</i>	<i>Deshidratación, hipocalcemia.</i>
	<i>poco frecuentes</i>	<i>Acidosis metabólica.</i>
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
	<i>frecuentes</i>	<i>Depresión, insomnio.</i>
	<i>poco frecuentes</i>	<i>Nerviosismo</i>
<b>Trastornos en el sistema nervioso*</b>		
	<i>muy frecuentes</i>	<i>Neuropatía sensorial periférica, trastornos en los sentidos, disgeusia, dolor de cabeza</i>
	<i>frecuentes</i>	<i>Mareos, neuritis motora, meningitis</i>
	<i>raras</i>	<i>Disartria, Síndrome de leucoencefalopatía reversible posterior<sup>2</sup></i>
	<i>frecuencia no conocida<sup>1</sup></i>	<i>Convulsiones</i>
<b>Trastornos oculares</b>		
	<i>frecuentes</i>	<i>Conjuntivitis, perturbaciones visuales</i>
	<i>raras</i>	<i>Agudeza visual reducida transitoriamente, campo visual perturbado, neuritis óptica, pérdida de visión transitoria (reversible después de la suspensión de la terapia)</i>
<b>Trastornos auditivos y del equilibrio</b>		
	<i>poco frecuentes</i>	<i>Ototoxicidad</i>
	<i>raras</i>	<i>Sordera</i>
<b>Trastornos cardíacos</b>		
	<i>frecuencia no conocida<sup>1</sup></i>	<i>Síndrome coronario agudo<sup>4</sup>, Prolongación del segmento QT<sup>5</sup></i>
<b>Trastornos vasculares</b>		
	<i>frecuentes</i>	<i>Hemorragia, trombosis en venas profundas, enrojecimiento, hipertensión</i>
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>		
	<i>muy frecuentes</i>	<i>Disnea, tos, epistaxis</i>
	<i>frecuentes</i>	<i>Hipo, embolismo pulmonar</i>

	<i>Raras</i>	<i>Enfermedad intersticial de pulmón, algunas veces fatal, fibrosis pulmonar<sup>2</sup></i>
	<i>frecuencia no conocida<sup>1</sup></i>	<i>Laringoespasma</i>
<b>Trastornos gastrointestinales*</b>		
	<i>muy frecuentes</i>	<i>Náuseas, diarrea, vómitos, estomatitis/mucositis, dolor abdominal, estreñimiento.</i>
	<i>frecuentes</i>	<i>Dispepsia, reflujo gastroesofágico, hemorragia rectal, hemorragia gastroesofágica.</i>
	<i>poco frecuentes</i>	<i>Obstrucción intestinal y del íleo.</i>
	<i>Raras</i>	<i>Colitis incluyendo diarrea por Clostridium difficile, pancreatitis</i>
	<i>frecuencia no conocida<sup>1</sup></i>	<i>Isquemia intestinal, incluyendo episodios fatales<sup>2</sup>, úlcera gastrointestinal y perforación, las cuales pueden ser fatales. <sup>2</sup>, esofagitis</i>
<b>Trastornos hepato-biliares</b>		
	<i>muy frecuentes</i>	<i>Enzimas hepáticas aumentadas, bilirrubina en sangre aumentada</i>
	<i>muy raras</i>	<i>Síndrome del hígado sinusoidal obstruido (también conocido como enfermedad veno-oclusiva del hígado)<sup>6</sup></i>
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>		
	<i>muy frecuentes</i>	<i>Trastornos en la piel, alopecia</i>
	<i>frecuentes</i>	<i>Exfoliación de la piel (por ejemplo: síndrome de la mano y el pie), erupción eritromatosa, erupción, hiperhidrosis, trastornos en las uñas</i>
	<i>Frecuencia no conocida<sup>1</sup></i>	<i>Vasculitis por hipersensibilidad</i>
<b>Trastornos en el músculo esquelético y tejido conjuntivo</b>		
	<i>muy frecuentes</i>	<i>Dolor de espalda</i>
	<i>frecuentes</i>	<i>Atralgia, dolor de huesos</i>
	<i>frecuencia no conocida<sup>1</sup></i>	<i>Rabdomiolisis, (incluyendo episodios fatales)<sup>2</sup></i>
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		
	<i>frecuentes</i>	<i>Disuria, hematuria, frecuencia anormal de micción</i>
	<i>muy raras</i>	<i>Necrosis tubular aguda, nefritis intersticial aguda, fallo renal agudo</i>
<b>Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración</b>		
	<i>muy frecuentes</i>	<i>Fatiga, fiebre<sup>7+</sup>, astenia, dolor, reacción en el sitio de la inyección<sup>8+</sup>, escalofríos.</i>
<b>Investigaciones</b>		
	<i>muy frecuentes</i>	<i>Fosfatasa alcalina aumentada en sangre, LDH aumentada en sangre, aumento de peso</i>
	<i>frecuentes</i>	<i>Descenso de peso (metastásico), aumento de la creatinina en sangre</i>
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>		
	<i>frecuentes</i>	<i>Caída</i>

\*Ver información detallada en la parte inferior

<sup>1</sup> Frecuencia desconocida con experiencia post-marketing.

<sup>2</sup> Ver sección 4.4

<sup>3</sup> Las alergias/reacciones alérgicas muy frecuentes que se producen principalmente durante la perfusión, algunas veces mortales. Las reacciones alérgicas frecuentes incluyen erupción cutánea, sobre todo urticaria, conjuntivitis y rinitis. Reacciones anafilácticas o anafilactoides frecuentes incluyen broncoespasmo, angioedema, hipotensión, sensación de dolor en el pecho

y shock anafiláctico. Hipersensibilidad retardada, también ha sido notificada con oxaliplatino, horas e incluso días después de la perfusión

<sup>4</sup> Síndrome coronario agudo, incluyendo infarto de miocardio y arterioespalmo coronario y angina de pecho en pacientes tratados con oxaliplatino en combinación con 5-FU y bevacizumab.

<sup>5</sup> La prolongación del intervalo QT puede originar arritmias ventriculares incluyendo Torsade de Pointes, las cuales pueden ser fatales (ver sección 4.4).

<sup>6</sup> O manifestaciones patológicas relacionadas como trastornos hepáticos incluyendo peliosis, hepatitis, hiperplasia regenerativa nodular o fibrosis perisinusoidal. Las manifestaciones clínicas pueden ser hipertensión portal y/o aumento de las transaminasas.

<sup>7</sup> Muy frecuentes fiebre, escalofríos (temblores) ya sea por infección (con o sin neutropenia febril) o fiebre aislada del mecanismo inmunológico.

<sup>8</sup> Se han notificado reacciones en el lugar de la inyección, que incluyen dolor local, enrojecimiento, inflamación y trombosis. La extravación también puede provocar dolor local e inflamación, que pueden ser graves y dar lugar a complicaciones, incluyendo necrosis, especialmente cuando el Oxaliplatino es perfundido a través de una vena periférica (ver 4.4).

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

##### Incidencia por paciente (%) y por grado

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

#### Trastornos en el sistema inmune

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

Oxaliplatino y 5FU/FA 85 mg/m <sup>2</sup> cada 2 semanas	Tratamiento cáncer metastásico			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 dosis tóxica limitante de oxaliplatino es neurológica. Esta se manifiesta como una neuropatía periférica sensorial caracterizada por disestesias y/o parestesias de las extremidades con o sin calambres, a menudo exacerbadas por el frío. Estos síntomas aparecen en el 95% de los pacientes tratados. La duración de los síntomas, los cuales son habitualmente reversibles entre los ciclos de tratamiento, aumenta con el número de ciclos.

La aparición de dolores 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).

Dichos trastornos funcionales incluyen la dificultad de ejecución de movimientos delicados y es posiblemente una consecuencia de las alteraciones sensoriales. El riesgo de aparición de síntomas persistentes para una dosis acumulativa de 850 mg/m<sup>2</sup> (10 ciclos), es aproximadamente del 10%, 20% para una dosis acumulativa de 1020 mg/m<sup>2</sup> (12 ciclos).

En la mayoría de los casos, los signos y síntomas neurológicos mejoran o se recuperan totalmente al suspender el 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. Estas normalmente pueden manifestarse como parestesia transitoria, disestesia e hipoestesia. Un síndrome agudo de disestesia faringolaríngea se registró en 1 - 2%, y se caracterizó por sensaciones subjetivas de disfagia y disnea/sensación de sofoco, sin ninguna evidencia objetiva de agotamiento respiratorio (ni cianosis o hipoxia), o de laringoespasma o broncoespasma (sin estridor o sibilancia). Aunque se han administrado antihistamínicos y broncodilatadores en estas situaciones, la sintomatología es rápidamente reversible incluso en ausencia de tratamiento. La prolongación de la perfusión disminuye la incidencia de dicho síndrome (ver sección 4.4.). Ocasionalmente otros síntomas que se han observado incluyen espasmos mandibulares, espasmos musculares, contracciones musculares- involuntarias/tirones musculares/mioclonos, coordinación anormal, manera de caminar anormal, ataxia, alteraciones del equilibrio, opresión en la garganta o pecho, presión, malestar, dolor. Además, puede estar asociado con los efectos antes mencionados, una disfunción del nervio craneal y pueden ocurrir eventos aislados tales como ptosis, diplopía, afonía/disfonía, ronquera, a veces descrita como parálisis de las cuerdas vocales, sensación anormal en la lengua o disartria, descrita a veces como afasia, neuralgia del trigémino/dolor facial/dolor ocular, descenso de la agudeza visual, trastornos del campo visual.

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

### **Trastornos gastrointestinales**

#### **Incidencia por paciente (%), por grado**

<b>Oxaliplatino y 5FU/FA 85 mg/m<sup>2</sup> Cada 2 semanas</b>	<b>Tratamiento cáncer metastásico</b>			<b>Tratamiento adyuvante</b>		
	<b>Todos los grados</b>	<b>Gr 3</b>	<b>Gr 4</b>	<b>Todos los grados</b>	<b>Gr 3</b>	<b>Gr 4</b>
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

Profilaxis y/o tratamiento con agentes antieméticos potentes están indicados.

Deshidratación, íleo paralítico, obstrucción intestinal, hipotasemia, acidosis metabólica e impedimento renal pueden ser causados por diarreas/emesis severas, particularmente cuando se combinan Oxaliplatino con 5-fluoracilo (ver sección 4.4).

## Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

### 4.9 Sobredosis

No existe un antídoto conocido para el oxaliplatino.

#### Síntomas

En caso de una sobredosis, puede esperarse la exacerbación de las reacciones adversas.

#### Manejo

Debe iniciarse una monitorización de los parámetros hematológicos y administrarse un tratamiento sintomático

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapéutico: Otros antineoplásicos, compuestos de platino  
Código ATC: L01X A 03

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

Oxaliplatino es un enantiómero único, el Cis-[oxalato (trans-l-1,2-DACH) platino].

Oxaliplatino muestra un amplio espectro de actividad citotóxica tanto *in vitro* y de actividad antitumoral *in vivo* en una variedad de sistemas de modelos tumorales, incluyendo modelos de cáncer colorrectal en humanos. El oxaliplatino demuestra también actividad *in vitro* e *in vivo* en diversos modelos resistentes al cisplatino.

Se ha observado una acción citotóxica sinérgica con el 5-fluorouracilo tanto *in vitro* como *in vivo*.

#### Mecanismo de acción

Los estudios acerca del mecanismo de acción del oxaliplatino, aún cuando éste no se ha elucidado del todo, muestran que los derivados hidratados resultantes de la biotransformación del oxaliplatino interaccionan con el ADN formando puentes intra e intercatenarios que provocan una interrupción de la síntesis de ADN, derivando en su actividad citotóxica y antitumoral.

En pacientes con cáncer colorrectal metastásico, la eficacia de oxaliplatino (85 mg/m<sup>2</sup> repetido cada dos semanas) combinado con 5-fluorouracilo/ácido folínico se demuestra en tres estudios clínicos:

- En primera línea de tratamiento, los dos grupos del estudio en fase III comparativo EFC2962 aleatorio de pacientes tratados con ácido folínico/5-fluorouracilo sólo (LV5FU2) o la combinación de oxaliplatino con 5-fluorouracilo/ácido folínico (FOLFOX4, N=210)

- En pacientes pre-tratados, la comparación de los tres grupos EFC4584 del estudio aleatorio de pacientes refractarios a Irinotecán (CTP-11) + combinación de 5-fluorouracilo/ácido folínico ya sea con 5-fluorouracilo/ácido folínico sólo (LV5FU2, N = 275), oxaliplatino como agente único (N = 275), o combinación de oxaliplatino con 5-fluorouracilo/ácido folínico (FOLFOX 4, N=271).
- Finalmente, un estudio en fase II EFC2964 no controlado incluyó pacientes refractarios al 5-fluorouracilo/ácido folínico sólo, que fueron tratados con la combinación de oxaliplatino y 5-fluorouracilo/ácido folínico (FOLFOX 4, N=57).

### Eficacia clínica y seguridad

Los dos ensayos clínicos aleatorios, EFC2962 en tratamiento de primera línea y EFC4584 en pacientes pre-tratados, demostraron un porcentaje de respuesta significativamente elevado y una prolongación de la supervivencia libre de progresión (SLP)/tiempo de progresión (THP) comparado con el tratamiento de 5-fluorouracilo/ácido folínico sólo. En el estudio EFC4584 realizado con pacientes tratados previamente y resistentes al tratamiento, la diferencia manifestada en la mediana de supervivencia total entre la asociación de oxaliplatino y 5 FU/AF no alcanzó significación estadística.

### **Porcentaje de respuesta con FOLFOX 4 versus LV5FU2**

<b>Porcentaje de respuesta, % (IC 95 %) Análisis ITT con examen radiológico independiente</b>	<b>LV5FU2</b>	<b>FOLFOX4</b>	<b>Oxaliplatino en monoterapia</b>
<b>Tratamiento de primera línea EFC2962</b> Evaluación de la respuesta cada 8 semanas	22 (16-27)	49 (42-46)	NA*
	Valor de P=0,0001		
<b>Pacientes tratados previamente EFC4584</b> (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 EFC2964</b> (resistentes a 5-FU/AF) Evaluación de la respuesta cada 12 semanas	NA*	23 (13-36)	NA*

\*NA: No aplicable

### **Mediana de la supervivencia libre de progresión (SLP)/Mediana del Tiempo hasta la Progresión (THP)**

#### **FOLFOX versus LV5FU2**

<b>Mediana de SLP/THP, meses (IC 95% ) Análisis ITT con examen radiológico 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)	NA*

	Valor de P log-rank =0,0003		
<b>Pacientes tratados previamente</b> EFC4584 (THP) (resistentes a CTP-11+5-FU/AF)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
	Valor de P log-rank <0,0001		
<b>Pacientes tratados previamente</b> EFC2964 (resistentes a 5-FU/AF)	NA*	5,1 (3,1-5,7)	NA*

\*NA: No aplicable.

### Mediana de la supervivencia global (SG) con FOLFOX 4 versus LV5FU2

Mediana SG, meses (IC 95% ) Análisis ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatino en monoterapia
<b>Tratamiento de primera línea</b> EFC2962	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	NA*
	Valor de P log-rank =0,12		
<b>Pacientes tratados previamente</b> EFC4584 (resistentes a CTP-11+5-FU/AF)	8,8 (7,3-9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
	Valor de P log-rank <0,09		
<b>Pacientes tratados previamente</b> EFC2964 (resistentes a 5-FU/AF)	NA*	10,8 (9,3-12,8)	NA*

NA: No aplicable.

En pacientes previamente tratados (EFC4584), que presentan síntomas a nivel basal, una elevada proporción de aquellos tratados con oxaliplatino/5-fluorouracilo/ácido folínico experimentaron una significativa mejoría de sus síntomas relacionados con la enfermedad comparados con los tratados con 5-fluorouracilo/ácido folínico solo (27,7% vs 14,6% p= 0,0033).

En pacientes no tratados previamente (EFC2962), no se encontraron diferencias estadísticas entre los dos grupos de tratamiento para cualquiera de las dimensiones de la calidad de vida. Sin embargo, los resultados en la calidad de vida fueron mejores en el grupo control para la valoración del estado global de salud y dolor, y peores en el grupo tratado con oxaliplatino para náuseas y vómitos.

En el tratamiento adyuvante, el estudio comparativo fase III MOSAIC (EFC3313) incluyó a 2.246 pacientes (899 en estadio II/B2 de Duke's y 1.347 en estadio III/C de Duke's) 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) o la asociación de oxaliplatino y 5-FU/AF (FOLFOX4).

### EFC 3313 Supervivencia libre de enfermedad a los 3 años (análisis ITT)\* en la población global.

Grupo de tratamiento	LV5FU2	FOLFOX4
----------------------	--------	---------

<b>Porcentaje de supervivencia libre de enfermedad a los 3 años (IC 95%)</b>	73,3 (70,6-75,9)	78,7 (76,2-81,1)
<b>Índice de riesgo (IC 95%)</b>	0,76 (0,64-0,89)	
<b>Prueba log-rank estratificada</b>	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 de enfermedad a los 3 años favorable a la asociación de oxaliplatino y 5-FU/AF (FOLFOX4) frente a 5-FU/AF solo (LV5FU2).

#### **EFC 3313 Supervivencia libre de enfermedad a los 3 años (análisis ITT)\* según el estadio de la enfermedad**

Estadio del paciente	Estadio II (B2 de Duke's)		Estadio III (C de Duke's)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
<b>Porcentaje de supervivencia libre de enfermedad a los 3 años (IC 95%)</b>	84,3 (80,9-87,7)	87,4 (84,3-90,5)	65,8 (62,2-69,5)	72,8 (69,4-76,2)
<b>Índice de riesgo (IC 95%)</b>	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62-0,90)	
<b>Prueba del log-rank estratificada</b>	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 ITT):**

En el momento de efectuar el análisis de la supervivencia libre de enfermedad a los 3 años, que fue la variable principal del estudio MOSAIC, el 85,1% de los pacientes del grupo FOLFOX4 estaba vivo frente al 83,8% del grupo LV5FU2. Estos porcentajes se tradujeron en una reducción global del riesgo de muerte del 10% favorable a FOLFOX4, un valor carente de significación estadística (índice de riesgo = 0,90). Las cifras correspondientes al subgrupo en estadio II (B2 de la escala Duke's) fueron del 92,2% frente al 92,4% (índice de riesgo = 1,01) y del 80,4% frente al 78,1% entre el subgrupo en estadio III (C de la escala Duke's) (índice de riesgo = 0,87) para FOLFOX4 y LV5FU2, respectivamente.

Se ha evaluado oxaliplatino en monoterapia en población pediátrica en 2 estudios de fase I (69 pacientes) y 2 de fase II (90 pacientes). Se ha tratado a un total de 235 pacientes pediátricos (7 meses-22 años de edad) con tumores sólidos. No se ha determinado la eficacia de oxaliplatino en monoterapia en las poblaciones pediátricas tratadas. El reclutamiento en ambos estudios de fase II se detuvo por ausencia de respuesta tumoral.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Los parámetros farmacocinéticos de los compuestos individuales activos no se han determinado. Los parámetros farmacocinéticos del ultrafiltrado de platino representando una mezcla de todos los ligados, especies de platino activas y no activas, siguiendo a una perfusión de oxaliplatino de 2 horas a 130 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas para 1 a 5 ciclos y oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup> cada dos semanas durante 1 a 3 ciclos son las siguientes:



## Resumen de estimación de los parámetros farmacocinéticos del platino en ultrafiltrado tras dosis múltiples de oxaliplatino a 85 mg/m<sup>2</sup> cada 2 semanas o a 130 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas

Dosis	C <sub>max</sub> (µg/ml)	AUC <sub>0-48</sub> (µg/ml.h)	AUC (µg/ml.h)	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 de AUC<sub>0-48</sub>, y C<sub>max</sub> se calcularon en el Ciclo 3 (85 mg/m<sup>2</sup>) o ciclo 5 (130 mg/m<sup>2</sup>)  
 Los términos medios de AUC, V<sub>ss</sub>, Cl y Cl<sub>RO-48</sub> se calcularon en el Ciclo 1.  
 Los valores de C<sub>end</sub>, C<sub>max</sub>, AUC, AUC<sub>0-48</sub>, V<sub>ss</sub> y CL fueron determinados en análisis no compartimentales.  
 La t<sub>1/2α</sub>, t<sub>1/2β</sub> y t<sub>1/2γ</sub> se calcularon por análisis compartimentales (ciclos 1-3 combinados).

### Distribución

Al final de la perfusión de 2 horas, el 15% del platino administrado está presente en la circulación sistémica, el 85% restante se distribuye rápidamente en los tejidos o se elimina por la orina. La fijación irreversible a los hematíes y al plasma, da lugar a semividas en estas matrices próximas al recambio natural de los hematíes y de la albúmina sérica. No se ha observado ninguna acumulación en el ultrafiltrado plasmático siguiendo la pauta de 85 mg/m<sup>2</sup> cada dos semanas o 130 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas y el estado de equilibrio se alcanzó en el ciclo 1 de esta matriz. La variabilidad inter e intraindividual en la exposición al platino es, en general, baja.

### Biotransformación

La biotransformación *in vitro* se considera como el resultado de una degradación no enzimática, y no existe evidencia del metabolismo del diaminociclohexano (DACH) mediada por el citocromo P450.

Oxaliplatino experimenta una biotransformación extensa en los pacientes y no se detectó fármaco inalterado en el ultrafiltrado plasmático al final de la perfusión de 2 horas. La biotransformación de varios productos citotóxicos incluyendo las especies del monocloro, dicloro y diacuo-DACH-platino han sido identificados en la circulación sistémica junto con un número de conjugados inactivos en momentos posteriores.

### Eliminación

El platino es excretado predominantemente por vía urinaria, con un aclaramiento principalmente en las primeras 48 horas tras administración.

En el día 5, aproximadamente el 54% de la dosis total se recupera en la orina y menos del 3% en las heces.

Se estudió el efecto de la insuficiencia renal en el comportamiento farmacocinético de oxaliplatino en pacientes con distinto grado de funcionalidad renal.

Se administró una dosis de oxaliplatino de 85 mg/m<sup>2</sup> en el grupo control con una funcionalidad renal normal (CL<sub>Cr</sub> > 80 ml/min, n=12) y en pacientes con insuficiencia renal leve (CL<sub>Cr</sub> = 50 a 80 ml/min, n=13) y moderada (CL<sub>Cr</sub> = 30 a 49 ml/min, n=11), y a una dosis de 65 mg/m<sup>2</sup> en pacientes con insuficiencia renal grave (CL<sub>Cr</sub> < 30 ml/min, n=5). La mediana de exposición fue de 9, 4, 6 y 3 ciclos, respectivamente, y se obtuvieron datos de FC en el ciclo 1 de 11, 13, 10 y 4 pacientes respectivamente.

Se observó un aumento del AUC de platino en el ultrafiltrado de plasma (UFP) y del cociente AUC/dosis, y una disminución del CL renal y total y del V<sub>ss</sub> a mayor insuficiencia renal, especialmente en el grupo (pequeño) de pacientes con insuficiencia renal grave: las estimaciones puntuales (IC del 90%)

de los cocientes medios estimados según el estado de funcionalidad renal frente a la funcionalidad renal normal para el cociente AUC/dosis fueron 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, moderada y grave, respectivamente.

La eliminación de oxaliplatino se relaciona significativamente con el aclaramiento de creatinina. El aclaramiento total del platino presente en el UFP fue 0,74 (0,59-0,92), 0,43 (0,33-0,55) y 0,21 (0,15-0,29) y el Vss fue 0,52 (0,41-0,65), 0,73 (0,59-0,91) y 0,27 (0,20-0,36) en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente. Por tanto, el aclaramiento de platino presente en el UFP de todo el cuerpo se redujo un 26% en la insuficiencia renal leve, un 57% en la moderada y un 79% en la grave frente a los pacientes con funcionalidad renal normal.

El aclaramiento renal de platino presente en el UFP se redujo en los pacientes con insuficiencia renal un 30% en la leve, un 65% en la moderada y un 84% en la grave, frente a los pacientes con funcionalidad renal normal.

Se observó un aumento de la semivida beta del platino presente en el UFP a mayor grado de insuficiencia renal, principalmente en el grupo con insuficiencia grave.

Pese al pequeño número de pacientes con disfunción renal grave, estos datos son motivo de inquietud en los pacientes con insuficiencia renal grave y deben tenerse en cuenta a la hora de prescribir oxaliplatino en pacientes con insuficiencia renal (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los órganos diana identificados en las especies de los estudios preclínicos (ratón, ratas, perros, y/o monos) en dosis únicas o múltiples incluían la médula ósea, sistema gastrointestinal, riñón, testículos, sistema nervioso y corazón. Las toxicidades en órganos diana observadas en animales son consistentes con las producidas por otros fármacos conteniendo platino y perjudiciales para el ADN, fármacos citotóxicos utilizados en el tratamiento del cáncer en humanos con excepción de los efectos producidos en el corazón. Los efectos sobre el corazón sólo se observaron en el perro e incluían alteraciones electrofisiológicas con fibrilación ventricular letal. La cardiotoxicidad se considera específica para el perro no solo porque fue observada en el perro solamente sino también porque dosis similares produciendo cardiotoxicidad letal en perros (150 mg/m<sup>2</sup>) fueron bien toleradas en humanos. Estudios preclínicos utilizando neuronas sensitivas de rata sugieren que los síntomas de neurosensibilidad aguda relacionados con Oxaliplatino pueden implicar una interacción con los canales de sodio voltaje-dependientes.

El oxaliplatino es mutagénico y clastogénico en células de mamíferos y produce toxicidad embriofetal en ratas. Aunque no se han realizado estudios carcinogénicos, el oxaliplatino es probablemente carcinógeno.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Agua para inyección  
Ácido tartárico  
Hidróxido sódico (para ajuste de pH)

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección 6.6, Oxaliplatino puede ser co-administrado con ácido fólico (AF) vía una línea Y.

- NO mezclar con fármacos o soluciones alcalinas, en particular 5-fluorouracilo, preparaciones de ácido fólico conteniendo trometamol como excipiente y sales de trometamol de otros principios activos. Los

medicamentos o soluciones alcalinas pueden afectar adversamente la estabilidad de oxaliplatino (ver sección 6.6).

- NO DILUIR oxaliplatino con soluciones salinas u otras soluciones que contengan iones cloruro (incluyendo calcio, potasio o cloruro sódico).
- NO UTILIZAR material de inyección que contenga aluminio.
- NO mezclar con otros medicamentos en la misma bolsa de infusión o línea (ver sección 6.6 para comprobar las instrucciones relacionadas con la co-administración de ácido fólico)

### **6.3 Periodo de validez**

Medicamento acondicionado para la venta: 18 meses

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

Después de la dilución con glucosa al 5 %, la estabilidad en uso química y física se ha demostrado durante 24 horas a +2 – +8°C y durante 6 horas a +25°C

Desde un punto de vista microbiológico, la solución para perfusión debe ser utilizada inmediatamente.

Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación previa a su utilización, son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas a una temperatura entre 2°C y 8°C a menos que haya tenido lugar en condiciones de asepsia controlada y validada.

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

Conservar por debajo de 25°C.

Producto farmacéutico acondicionado para la venta: Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. No congelar.

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

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

1 vial con 10 ml de concentrado (Viales de vidrio Tipo I transparente con o sin recubrimiento Onco-tain) con tapón elastomérico y cápsula flip-off.

1 vial con 20 ml de concentrado (Viales de vidrio Tipo I transparente con o sin recubrimiento Onco-tain) con tapón elastomérico y cápsula flip-off.

1 vial con 40 ml de concentrado (Viales de vidrio Tipo I transparente con o sin recubrimiento Onco-tain) con tapón elastomérico y cápsula flip-off.

Contenido del envase: Un vial por caja.

Es posible que no todas las presentaciones estén comercializadas.

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

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

## **Instrucciones de manipulación**

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

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

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

Las heces y los vómitos deben ser manipulados con cuidado.

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

Cualquier contenedor roto debe ser tratado con las mismas precauciones y consideraciones que los residuos contaminados. Los residuos contaminados deben incinerarse en apropiados contenedores rígidos convenientemente rotulados. Ver más adelante la sección "Eliminación".

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

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

## **Precauciones especiales de administración**

- NUNCA utilizar material de inyección que contengan aluminio.
- NUNCA administrar sin diluir.
- Sólo debe emplearse como diluyente solución de glucosa al 5%. NUNCA DILUIR para perfusión con soluciones de cloruro sódico o soluciones que contengan cloruros.
- NUNCA mezclar otros medicamentos en la misma bolsa de perfusión ni administrar simultáneamente en la misma vía de perfusión otros medicamentos
- No mezclar con medicamentos o soluciones alcalinas, en particular 5- fluorouracilo, preparaciones de ácido folínico que contengan trometamol como excipiente o sales de trometamol de otros principios activos. Los medicamentos o las soluciones alcalinas pueden afectar de forma adversa la estabilidad de oxaliplatino.

### **Instrucciones para el empleo con ácido folínico (AF) (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% puede administrarse al mismo tiempo que la perfusión intravenosa de ácido folínico (AF) en solución de glucosa al 5% , de 2 a 6 horas, empleando una línea Y situada inmediatamente antes del sitio de perfusión.

Estos dos medicamentos **no** deberían combinarse en la misma bolsa de perfusión. El ácido folínico (AF) no debería contener trometamol como excipiente y sólo debe diluirse empleando solución isotónica de glucosa 5% nunca en soluciones alcalinas o soluciones de cloruro sódico o que contengan cloruros.

### **Instrucciones para el empleo con 5-fluorouracilo (5 FU)**

Oxaliplatino debe administrarse siempre antes que las fluoropirimidinas, esto es, antes que 5-fluorouracilo (5-FU). Tras la administración de oxaliplatino, limpiar la línea y administrar entonces 5-fluorouracilo (5 FU).

Para información adicional acerca de medicamentos que puedan combinarse con oxaliplatino, ver la correspondiente Ficha Técnica del fabricante.

#### Concentrado para solución para perfusión

Inspeccionar visualmente antes de su uso. Solamente se deben usar soluciones transparentes sin partículas. Medicamento para un solo uso. Desechar cualquier parte del concentrado no usado.

#### Dilución para la perfusión intravenosa

Retirar la cantidad necesaria del concentrado del vial(es) y entonces 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 en el que se ha demostrado la estabilidad fisico-química de oxaliplatino es de 0,2 mg/ml a 1,3 mg/ml.

Administrar por perfusión intravenosa.

La estabilidad física y química en uso después de la dilución en solución de glucosa al 5 % ha demostrado ser de 24 horas a 2-8°C y 6 horas a 25°C.

Desde un punto de vista microbiológico, la perfusión preparada debe ser utilizada inmediatamente.

Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación antes de su utilización, son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas a una temperatura entre 2°C y 8°C a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones de asepsia controlada y validada.

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

El medicamento es para un solo uso. Cualquier solución de perfusión no utilizada debe desecharse.

NUNCA utilizar soluciones de cloruro sódico ni soluciones que contengan cloruros para la dilución.

La compatibilidad de Oxaliplatino solución para perfusión ha sido ensayada con equipos de administración representativos de PVC.

#### **Perfusión**

La administración de oxaliplatino no requiere prehidratación.

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

#### **Eliminación**

Restos del medicamento así como de materiales que se han utilizado para la dilución y administración deben destruirse de acuerdo a los procedimientos locales establecidos en el hospital para agentes citotóxicos, teniendo en cuenta los requerimientos legales para la eliminación de residuos peligrosos.

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

Pfizer, S.L.  
Avenida de Europa, 20 B  
Parque Empresarial La Moraleja  
28108 Alcobendas (Madrid)  
España

**8. NUMERO(S) DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION**

69518

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

12 Septiembre 2007

**10.FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Mayo, 2019