

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OXALIPLATINO SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA
PERFUSIÓN 200 mg/40 mL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA PROFESIONAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Oxaliplatino **200mg/ 40 mL** solución concentrada para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1mL de solución concentrada para perfusión contiene 5mg oxaliplatino.

10 mL de solución concentrada para perfusión contienen 50 mg de oxaliplatino.

20 mL de solución concentrada para perfusión contienen 100 mg de oxaliplatino.

40 mL de solución concentrada para perfusión contienen 200 mg de oxaliplatino.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución concentrada para perfusión.

4. INFORMACIÓN CLÍNICA**4.1 Indicaciones terapéuticas**

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

- Tratamiento adyuvante de cáncer de colón en estadio III (estadio C de Duke), tras la resección completa del tumor primario,
- Tratamiento del cáncer colorrectal metastásico.

4.2 Posología y método de administración

Posología

SÓLO PARA ADULTOS.

La dosis recomendada para oxaliplatino en el tratamiento adyuvante es de 85 mg / m² por vía intravenosa repetida cada dos semanas, durante 12 ciclos (6 meses).

La dosis recomendada de oxaliplatino en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico es de 85 mg / m² por vía intravenosa, repetida cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Las dosis administradas deben ajustarse de acuerdo a la tolerancia del fármaco (ver sección 4.4).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OXALIPLATINO SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA
PERFUSIÓN 200 mg/40 mL**

Oxaliplatino debe ser administrado siempre antes de las fluoropirimidinas - es decir 5-fluorouracilo.

Oxaliplatino se administra como una perfusión intravenosa de 2 a 6 horas de duración, en 250 a 500 ml de una solución de glucosa al 5% para administrar una concentración entre 0.2 mg / mL y 0.70 mg / mL; 0,70 mg / mL es la concentración más alta en la práctica clínica para una dosis de oxaliplatino de 85 mg / m².

Oxaliplatino ha sido utilizado principalmente en combinación con 5-fluorouracilo en regímenes de perfusión continua.

Para el régimen quincenal de tratamiento, se usó 5-fluorouracilo en bolo y en perfusión continua.

Poblaciones especiales

Insuficiencia Renal

Oxaliplatino no debe administrarse en pacientes con insuficiencia renal grave (ver secciones 4.3 y 5.2). En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, la dosis recomendada de oxaliplatino es de 85 mg /m² (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia Hepática

Según un estudio de fase I que incluye pacientes con distintos niveles de insuficiencia hepática, la frecuencia y la gravedad de los trastornos hepato-biliares parecen estar relacionadas con la enfermedad progresiva y ensayos de función hepática alterada realizados al comienzo.

No se realizó ningún ajuste de dosis específico para los pacientes con pruebas de función hepática alteradas durante el desarrollo clínico.

Pacientes de edad avanzada

No se observó ningún aumento de la toxicidad grave cuando se usó oxaliplatino como agente único o en combinación con 5-fluorouracilo, en pacientes mayores de 65 años. En consecuencia, no se requiere una adaptación de dosis específica en pacientes de edad avanzada.

Pacientes pediátricos

Oxaliplatino no está indicado de forma específica en niños. No se ha establecido la eficacia de oxaliplatino como agente único sobre poblaciones pediátricas con tumores sólidos (ver sección 5.1).

Forma de administración

Oxaliplatino se administra por perfusión intravenosa.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL OXALIPLATINO SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 200 mg/40 mL

La administración de oxaliplatino no requiere hiperhidratación.

Oxaliplatino se diluye en 250 a 500 mL de solución de glucosa al 5% para obtener una concentración **superior** a 0,2 mg / mL y debe perfundirse a través de una vía venosa central o vena periférica durante un periodo de 2 a 6 horas. La perfusión de oxaliplatino siempre debe preceder a la administración de 5- fluorouracilo.

En caso de extravasación, la administración debe interrumpirse inmediatamente.

Instrucciones de uso

Oxaliplatino debe diluirse antes de su uso. Solo se debe usar solución de glucosa 5% para diluir la solución concentrada para perfusión (ver sección 6.6).

4.3 Contraindicaciones

Oxaliplatino está contraindicado en pacientes que:

- Tienen antecedentes de hipersensibilidad conocida a oxaliplatino.
- Son mujeres en período de lactancia
- Tienen mielosupresión antes de comenzar el primer ciclo de tratamiento, demostrada por el recuento de neutrófilos basales $<2 \times 10^9/L$ y/o de plaquetas $<100 \times 10^9/L$.
- Tienen neuropatía periférica sensitiva con deterioro funcional antes de la primera administración de tratamiento.
- Tienen insuficiencia renal severamente disminuida (clearance de creatinina menor a 30 mL / min) (ver sección 5.2).

4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso

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.

Insuficiencia Renal

Los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada deben controlarse estrechamente para detectar reacciones adversas y la dosis debe ser ajustada según la toxicidad (ver sección 5.2).

Reacciones de Hipersensibilidad

Los pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas a otros productos que contengan platino serán objeto de una vigilancia clínica especial. En caso de aparecer reacciones anafilácticas, la perfusión debe interrumpirse inmediatamente y debe iniciarse un tratamiento sintomático adecuado.

La readministración de oxaliplatino está contraindicada en estos pacientes. Se han notificado de reacciones cruzadas, a veces fatales, con todos los compuestos de platino.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OXALIPLATINO SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA
PERFUSIÓN 200 mg/40 mL**

En caso de producirse una extravasación, debe suspenderse inmediatamente la perfusión y debe iniciarse el tratamiento sintomático local habitual.

Síntomas Neurológicos

La toxicidad neurológica del oxaliplatino deberá ser objeto de una vigilancia particular, especialmente si se administra conjuntamente con otros medicamentos con toxicidad neurológica propia. Debe practicarse un examen neurológico periódicamente antes y después de cada administración.

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

Neuropatía Periférica

Si se presentan síntomas neurológicos (parestesia, disestesia), el ajuste de la siguiente dosis de oxaliplatino debe basarse en la duración y la gravedad de dichos síntomas:

- Si los síntomas duran más de 7 días y son molestos, la dosis siguiente de oxaliplatino debe reducirse de 85 a 65 mg / m² (posología para cáncer metastásico) o 75 mg / m² (posología como adyuvante).
 - Si una parestesia sin deterioro funcional persiste hasta el siguiente ciclo, la dosis de oxaliplatino debe reducirse de 85 a 65 mg / m² (posología para cáncer metastásico) o 75 mg / m² (posología como adyuvante).
 - Si la parestesia con deterioro funcional persiste hasta el siguiente ciclo, se debe suspender el uso de oxaliplatino.
- Si estos síntomas mejoran después de suspender el tratamiento con oxaliplatino, se puede considerar la reanudación de la terapia.

Los pacientes deben ser informados sobre la posibilidad de sufrir síntomas persistentes de neuropatía sensorial periférica después de finalizar el tratamiento. Las parestesias moderadas localizadas o las parestesias que pueden interferir con las actividades funcionales, pueden llegar a persistir hasta 3 años después de la finalización del tratamiento en adyuvancia.

Síndrome de Leucoencefalopatía posterior reversible (LEPR)

Se han notificado casos de Leucoencefalopatía posterior reversible (LEPR, también llamado SERP, síndrome de encefalopatía reversible posterior), en pacientes que recibieron oxaliplatino en combinación con quimioterapia. LEPR es una afección neurológica rara, reversible y de rápida evolución neurológica, que puede incluir convulsiones, hipertensión, cefalea, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas (ver sección 4.8). El diagnóstico de LEPR se basa en la confirmación

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OXALIPLATINO SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA
PERFUSIÓN 200 mg/40 mL**

mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente IRM (Imagen por Resonancia Magnética)

Náuseas, vómitos, diarrea, deshidratación y cambios hematológicos

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

La presencia de diarrea/vómitos graves puede provocar deshidratación, íleo paralítico, obstrucción intestinal, hipocalcemia, acidosis metabólica e insuficiencia renal, especialmente cuando se combina oxaliplatino con 5-fluorouracilo.

Con el tratamiento de oxaliplatino, se han notificado casos de isquemia intestinal, incluidos algunos con desenlace mortal. En caso de isquemia intestinal, el tratamiento con oxaliplatino se debe interrumpir y se debe iniciar tratamiento con medidas apropiadas (ver sección 4.8).

Si se produce toxicidad hematológica (neutrófilos $< 1.5 \times 10^9/l$ o plaquetas $< 50 \times 10^9/l$), la administración del siguiente ciclo de terapia debe posponerse hasta que los valores hematológicos vuelvan a niveles aceptables. Se debe realizar un hemograma completo con diferenciación de glóbulos blancos antes del inicio de la terapia y antes de cada nuevo ciclo. Los efectos mielosupresores pueden ser aditivos a los de la quimioterapia concomitante.

Los pacientes con mielosupresión grave y persistente tienen un alto riesgo de complicaciones infecciosas. Se han notificado casos de sepsis, sepsis neutropénica y shock séptico en pacientes tratados con oxaliplatino, que incluye desenlace fatal (ver sección 4.8).

Si ocurre cualquiera de estos eventos, se debe suspender el tratamiento con oxaliplatino.

Los pacientes deben estar debidamente informados sobre el riesgo de presentar diarrea/vómitos, mucositis/estomatitis y neutropenia después de la administración de oxaliplatino y 5-fluorouracilo, de manera que puedan contactar urgentemente con su médico prescriptor para un tratamiento adecuado.

Si aparece mucositis/estomatitis, con o sin neutropenia, el tratamiento siguiente debe ser retrasado hasta que recuperación de la mucositis/estomatitis en grado 1 o menor y/o hasta que el recuento de neutrófilos sea $\geq 1.5 \times 10^9/l$.

Para la terapia combinada de oxaliplatino con 5-fluorouracilo (con o sin ácido folínico), se deben aplicar los ajustes de dosis habituales para las toxicidades asociadas al 5-fluorouracilo.

Si se presenta diarrea de grado 4, neutropenia de grado 3-4 (neutrófilos $< 1.0 \times 10^9/l$), neutropenia febril (fiebre de origen desconocido, sin infección documentada clínica o microbiológicamente, con un recuento absoluto de neutrófilos $< 1.0 \times 10^9/l$, temperatura $> 38.3^\circ\text{C}$ o temperatura sostenida $> 38^\circ\text{C}$ por más de 1 hora) o trombocitopenia grado 3-4 (plaquetas $< 50 \times 10^9/l$), la dosis de oxaliplatino debe reducirse de 85 a 65 mg/ m²

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OXALIPLATINO SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA
PERFUSIÓN 200 mg/40 mL**

(tratamiento cáncer metastásico) o 75 mg / m² (tratamiento adyuvante), además de la reducción de la dosis de 5-fluorouracilo requerida.

Trastornos Pulmonares

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

Trastornos Sanguíneos

El síndrome urémico hemolítico (SUH) es un efecto adverso potencialmente mortal (de frecuencia desconocida). La administración de oxaliplatino debe discontinuarse ante los primeros signos de cualquier evidencia de anemia hemolítica microangiopática, tales como descenso rápido de hemoglobina junto con trombocitopenia, elevación en sangre de la bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre o LDH. La insuficiencia renal puede no ser reversible después de la interrupción del tratamiento y puede requerirse de diálisis. Asociado con el tratamiento, se ha reportado casos de coagulación intravascular diseminada (CID), que incluyen desenlace fatal. Si se presenta CID, se debe interrumpir el tratamiento con oxaliplatino y administrar el tratamiento apropiado (ver sección 4.8).

Prolongación del intervalo QT.

La prolongación del intervalo QT puede aumentar el riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo la Torsade de Pointes, que puede ser mortal (ver sección 4.8). El intervalo QT debe monitorizarse regularmente antes y después de la administración de oxaliplatino. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes o predisposición para la prolongación del intervalo QT, aquellos que están tomando medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT, y aquellos con desordenes de electrolitos como hipocalcemia, hipocalcemia o hipomagnesemia. En caso de prolongación del intervalo QT, se debe suspender el tratamiento con oxaliplatino (ver secciones 4.5 y 4.8).

Rabdomiolisis

Se ha reportado casos de rabdomiolisis en pacientes en tratamiento con oxaliplatino, que incluyen desenlace mortal. En caso de dolor muscular e inflamación, combinado con debilidad, fiebre u orina oscura, se debe suspender el tratamiento con oxaliplatino. Si se confirma la rabdomiolisis, se deben tomar las medidas apropiadas. Se recomienda precaución, si se administran concomitantemente con oxaliplatino medicamentos asociados con rabdomiolisis (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 gastrointestinal y perforación, las que pueden ser mortales.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL OXALIPLATINO SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 200 mg/40 mL

En caso de úlcera gastrointestinal, se debe suspender el tratamiento con oxaliplatino y tomar las medidas apropiadas (ver sección 4.8).

Trastornos Hepáticos

En caso de resultados anómalos de las pruebas de función hepática o hipertensión portal las cuales obviamente no resulten de las metástasis hepáticas, se deben considerar la aparición, en casos muy raros, de alteraciones vasculares hepáticas.

Embarazo

Para la utilización en mujeres embarazadas, ver sección 4.6.

Fertilidad

En estudios preclínicos, se observaron efectos genotóxicos. Por tanto, se recomienda a los pacientes varones tratados con oxaliplatino que no sean padres durante el tratamiento ni hasta 6 meses después del mismo y que se les aconseje sobre la conservación del esperma antes del tratamiento, debido a que oxaliplatino puede tener un efecto antifertilidad que podría ser irreversible. Las mujeres no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento con oxaliplatino y deben utilizar un método anticonceptivo eficaz (ver sección 4.6).

Puede aparecer hemorragia peritoneal cuando oxaliplatino se administra por vía intraperitoneal (vía de administración no autorizada).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En pacientes que han recibido una dosis única de 85 mg / m² de oxaliplatino, inmediatamente antes de la administración de 5-fluorouracilo, no se observó ningún cambio en el grado de exposición al 5- fluorouracilo.

In vitro, no se ha observado un desplazamiento significativo de la fijación de las proteínas plasmáticas con los siguientes fármacos: eritromicina, salicilatos, granisetrón, paclitaxel y valproato de sodio.

Se recomienda tener precaución cuando el tratamiento con oxaliplatino se administra conjuntamente con otros medicamentos que se sabe que causan prolongación del intervalo QT. En caso de combinación con tales medicamentos, el intervalo QT debe ser monitoreado estrechamente (ver sección 4.4). Se recomienda precaución cuando el tratamiento con oxaliplatino se administra concomitantemente con otros medicamentos que se sabe que están asociados con la rbdomiolisis (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL OXALIPLATINO SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 200 mg/40 mL

Hasta la fecha no existe información disponible sobre la seguridad de uso de oxaliplatino en mujeres embarazadas.

En estudios realizados con animales, se observó toxicidad reproductiva. En consecuencia, en base a los resultados de los estudios con animales y de la acción farmacológica del producto, no se recomienda el uso de oxaliplatino durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no usen medidas anticonceptivas.

El uso de oxaliplatino solo debe considerarse después de informar apropiadamente al paciente sobre el riesgo para el feto y tras obtener el consentimiento del paciente.

En mujeres, se deben tomar medidas anticonceptivas apropiadas durante y después del cese de la terapia con oxaliplatino durante 4 meses y en los hombres, durante 6 meses.

Lactancia

No se ha estudiado la excreción de oxaliplatino a la leche materna. El oxaliplatino está contraindicado en mujeres en periodo de lactancia.

Fertilidad

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

Debido a los posibles efectos genotóxicos de oxaliplatino, se recomienda a los pacientes que tomen las medidas anticonceptivas adecuadas durante este tiempo y hasta 4 meses después del tratamiento en mujeres y hasta 6 meses en hombres.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, el tratamiento con oxaliplatino aumenta el riesgo de mareos, náuseas y vómitos y otros síntomas neurológicos que pueden afectar la marcha y el equilibrio y puede influir de forma mínima o moderada en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Las anomalías de la visión, en particular la pérdida transitoria de la visión (interrupción reversible después de la terapia), pueden afectar la capacidad de los pacientes para conducir y utilizar máquinas. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes sobre el efecto potencial de estos acontecimientos 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 gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos y mucositis), hematológicos (neutropenia, trombocitopenia) y neurológicos (neuropatía periférica sensorial aguda y

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OXALIPLATINO SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA
PERFUSIÓN 200 mg/40 mL**

dosis acumulativa). En general, estas reacciones adversas fueron más frecuentes y graves con la combinación de oxaliplatino y 5-FU/AF que con 5-FU/AF solo.

Tabla de reacciones adversas

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

Las frecuencias de la tabla se definen de la siguiente manera:

Muy frecuentes $\geq 1/10$;

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$),

Raras ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$),

Muy raras ($< 1/10000$),

De frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

A continuación de la tabla se ofrecen más datos.

Clasificación MedDRA órgano-sistema	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones*	- Infección	- Rinitis - Infección del tracto respiratorio superior - Sepsis Neutropénica+	Sepsis+	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	- Anemia - Neutropenia - Trombocitopenia - Leucopenia - Linfopenia	- Neutropenia febril+		- Trombocitopenia inmunoalérgica - Anemia Hemolítica
Trastornos del Sistema inmunológico*	- Alergia/reacciones alérgicas++			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	- Anorexia - Hiperglicemia - Hipocalcemia - Hipernatremia	- Deshidratación - Hipocalcemia	- Acidosis metabólica	
Trastornos psiquiátricos		- Depresión - Insomnio	Nerviosismo	
Trastornos del	-Neuropatía	- Mareos		- Disartria

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OXALIPLATINO SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA
PERFUSIÓN 200 mg/40 mL**

Clasificación MedDRA órgano-sistema	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Sistema nervioso*	<ul style="list-style-type: none"> - sensorial periférica - Alteraciones sensoriales - Disgeusia - Cefalea 	<ul style="list-style-type: none"> - Neuritis Motora - Meningismo 		<ul style="list-style-type: none"> - Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (LEPR o SERP) (ver sección 4.4)
Trastornos oculares		<ul style="list-style-type: none"> - Conjuntivitis - Alteraciones Visuales 		<ul style="list-style-type: none"> - Agudeza visual temporalmente reducida - alteraciones del campo visual - Neuritis óptica - Pérdida transitoria de la visión, reversible después de la discontinuación del tratamiento
Trastornos del oído y del laberinto			Ototoxicidad	Sordera
Trastornos vasculares		<ul style="list-style-type: none"> - Hemorragia - Sofocos - Trombosis venosa profunda - Hipertensión 		
Trastornos respiratorios, torácico y mediastínicos	<ul style="list-style-type: none"> - Disnea - Tos - Epistaxis 	<ul style="list-style-type: none"> - Hipo - Embolismo pulmonar 		<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad pulmonar Intersticial, algunas veces fatal - Fibrosis pulmonar**
Trastornos Gastrointestinales s*	<ul style="list-style-type: none"> - Náusea - Diarrea - Vómitos - Estomatitis / Mucositis - Dolor abdominal - Estreñimiento 	<ul style="list-style-type: none"> - Dispepsia - Reflujo gastroesofágico - Hemorragia gastrointestinal - Hemorragia rectal 	<ul style="list-style-type: none"> - Íleo - Obstrucción intestinal 	<ul style="list-style-type: none"> - Colitis incluyendo diarrea por <i>Clostridium difficile</i> - Pancreatitis
Trastornos de la piel y del tejido	<ul style="list-style-type: none"> - Trastornos cutáneos 	<ul style="list-style-type: none"> - Exfoliación cutánea (por 		

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OXALIPLATINO SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA
PERFUSIÓN 200 mg/40 mL**

Clasificación MedDRA órgano-sistema	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
subcutáneo	- Alopecia	ej.: síndrome mano-pie) - Erupción eritematosa - Erupción - Hiperhidrosis - alteraciones de las uñas		
Trastornos Musculo- esqueléticos y del tejido conjuntivo y de los huesos	- Dolor de espalda	- Artralgia - Dolor de huesos		
Trastornos Renales y urinarios		- Hematuria - Disuria - Frecuencia de micción anormal		
Trastornos Generales y alteraciones en el lugar de administración	- Fatiga - Fiebre+++ - Astenia - Dolor - Reacción en sitio de Inyección++++			
Exploraciones complementarias	- Incremento de enzimas hepáticos - Incremento de fosfatasa alcalina en sangre - Incremento de bilirrubina en sangre - Incremento de lactato deshidrogenasa en sangre - Aumento de peso (posología para adyuvancia)	- Aumento creatinina en sangre - Disminución de peso (escenario metastásico)		

* Ver sección detallada más adelante.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OXALIPLATINO SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA
PERFUSIÓN 200 mg/40 mL**

** Ver sección 4.4.

+ Sepsis neutropénica frecuente, que incluye desenlace fatal.

++ Las alergias/reacciones alérgicas muy frecuentes, que ocurren principalmente durante la perfusión, algunas veces fatales. Las reacciones alérgicas frecuentes incluyen exantema cutáneo, particularmente urticaria, conjuntivitis, rinitis.

Reacciones anafilácticas o anafilactoides frecuentes incluyen broncoespasmo, angioedema, hipotensión, sensación de dolor en el pecho y shock anafiláctico. Se ha reportado hipersensibilidad retardada con oxaliplatino horas o incluso días después de la perfusión.

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

++++ Se han notificado reacciones en el sitio de la inyección incluyendo dolor local, enrojecimiento, hinchazón y trombosis. La extravasación puede también provocar dolor e inflamación local que pueden ser graves y ocasionar complicaciones incluyendo necrosis, especialmente cuando oxaliplatino es perfundido 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 (%) y por grado

Oxaliplatino y 5-FU/FA 85 mg/m ² cada 2 semanas	Tratamiento cáncer metastásico			Tratamiento Aduvante		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
Anemia	82.2	3	<1	75.6	0.7	0.1
Neutropenia	71.4	28	14	78.9	28.8	12.3
Trombocitopenia	71.6	4	<1	77.4	1.5	0.2
Neutropenia Febril	5.0	3.6	1.4	0.7	0.7	0.0

Rara (>1/10000, <1/1000)

Coagulación intravascular diseminada (CID), que incluye desenlace mortal (ver sección 4.4).

Experiencia post-comercialización con frecuencia no conocida:

Síndrome urémico hemolítico.

Pancitopenia autoinmune.

Infecciones e infestaciones

Incidencia por paciente (%)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OXALIPLATINO SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA
PERFUSIÓN 200 mg/40 mL**

Oxaliplatino y 5-FU/AF 85 mg/m², cada 2 semanas	Tratamiento cancer metastásico	Tratamiento Adyuvante
	Todos los grados	Todos los grados
Sepsis (incluyendo sepsis y sepsis neutropénica)	1.5	1.7

Experiencia post-comercialización con frecuencia no conocida:

Shock séptico que incluye desenlace fatal.

Trastornos del sistema inmunológico

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

Oxaliplatino y 5-FU/FA 85 mg/m² Cada 2 semanas	Tratamiento cáncer metastásico			Tratamiento Adyuvante		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
Reacciones alérgicas/ Alergia	9.1	1.0	<1	10.3	2.3	0.6

Trastornos del sistema nervioso

La toxicidad dosis-limitante de oxaliplatino es neurológica. Se trata de una neuropatía sensorial periférica caracterizada por disestesias y /o parestesias de las extremidades con o sin calambres, a menudo exacerbadas por el frío. Estos síntomas ocurren hasta en el 95% de los pacientes tratados. La duración de estos síntomas, que generalmente remiten entre ciclos de tratamiento, aumenta con el número de ciclos.

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

Dicho deterioro funcional, que incluye dificultades para ejecutar movimientos delicados, es una posible consecuencia del deterioro sensorial. El riesgo de aparición de síntomas persistentes para una dosis acumulada de 850 mg/m² (10 ciclos) es de alrededor del 10%, porcentaje que alcanza el 20% en el caso de una dosis acumulada de 1020 mg/m² (12 ciclos).

En la mayoría de los casos, los signos y síntomas neurológicos mejoran o remiten totalmente cuando se interrumpe el tratamiento. En el tratamiento adyuvante de cáncer de colon, 6 meses después de la suspensión del tratamiento, el 87% de los pacientes no

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OXALIPLATINO SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA
PERFUSIÓN 200 mg/40 mL**

presentaba síntomas o presentaba síntomas leves. Después de 3 años de seguimiento, alrededor del 3% de los pacientes presentaban parestesias localizadas persistentes de intensidad moderada (2,3%) o parestesias que podían interferir con las actividades funcionales (0,5%).

Se han reportado manifestaciones agudas neurosensoriales (ver sección 5.3). Comienzan tras varias horas de administración y a menudo ocurren al exponerse al frío. Por lo general, se manifiestan como parestesia transitoria, disestesia e hipoestesia. El síndrome agudo de disestesia faringolaríngea ocurre en el 1% - 2% de los pacientes y se caracteriza por sensaciones subjetivas de disfagia o disnea/sensación de sofoco, sin evidencia objetiva de dificultad respiratoria (sin cianosis ni hipoxia) o laringoespasma o broncoespasma. (sin estridor ni sibilancia). Aunque se han administrado antihistamínicos y broncodilatadores en estas situaciones, los síntomas son rápidamente reversibles incluso en ausencia de tratamiento. La prolongación de la duración de perfusión favorece a reducir la incidencia de este síndrome (ver sección 4.4). Ocasionalmente, otros síntomas que se han observado incluyen espasmo mandibular/espasmos musculares/contracciones musculares involuntarias/tics musculares/mioclónia, coordinación anormal/marcha anómala/ataxia/trastorno del equilibrio/estrechez en la garganta u opresión en el pecho/presión / molestia/dolor. Además, las disfunciones del nervio craneal pueden asociarse con los efectos mencionados anteriormente, o también presentarse como un evento aislado como ptosis, diplopía, afonía/disfonía/ronquera, algunas veces descrita como parálisis de las cuerdas vocales, sensación anormal de la lengua o disartria, a veces descrita como afasia, neuralgia del trigémino/dolor facial/dolor ocular, disminución 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.

Experiencia post-comercialización con frecuencia no conocida:

Convulsiones

Alteraciones cerebrovasculares isquémicas o hemorrágicas

Trastornos cardiacos

Experiencia post-comercialización con frecuencia no conocida:

Prolongación intervalo QT, el cual puede conducir a arritmias ventriculares incluyendo Torsade de Pointes, el cual puede ser mortal (ver sección 4.4).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Experiencia post-comercialización con frecuencia no conocida:

Laringoespasma,

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OXALIPLATINO SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA
PERFUSIÓN 200 mg/40 mL**

Pneumonia y broncopneumonia, incluso fatal.

Trastornos gastrointestinales

Incidencia por paciente (%) y por grado

Oxaliplatino y 5-FU/FA 85 mg/m ² cada 2 semanas	Tratamiento cáncer Metastásico			Tratamiento adyuvante		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
Náuseas	69.9	8	<1	73.7	4.8	0.3
Diarrea	60.8	9	2	56.3	8.3	2.5
Vómitos	49.0	6	1	47.2	5.3	0.5
Mucositis/Estomatitis	39.9	4	<1	42.1	2.8	0.1

Se recomienda profilaxis y/o tratamiento con agentes antieméticos potentes

La presencia de diarreas/ vómitos severos puede provocar deshidratación, íleo paralítico, obstrucción intestinal, hipocalcemia, acidosis metabólica e insuficiencia renal, especialmente cuando se combina oxaliplatino con 5 fluorouracilo (5 FU) (ver sección 4.4).

Experiencia post-comercialización con frecuencia no conocida:

Isquemia intestinal, incluyendo desenlace mortal, úlcera gastrointestinal y perforación, que puede ser mortal (ver sección 4.4).

Trastornos hepato-biliares

Muy raros (< 1/10000):

Síndrome de obstrucción sinusoidal hepática, también conocida como enfermedad veno-oclusiva hepática, o manifestaciones patológicas relacionadas con dicho trastorno hepático, incluyendo peliosis hepática, hiperplasia nodular regenerativa, fibrosis perisinusoidal. Las manifestaciones clínicas pueden ser hipertensión portal y/o aumento de transaminasas.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Experiencia post-comercialización con frecuencia no conocida:

Rabdomiolisis, incluyendo desenlace mortal (ver sección 4.4).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OXALIPLATINO SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA
PERFUSIÓN 200 mg/40 mL**

Trastornos renales y urinarios

Muy raros (< 1/10000):

Necrosis tubular aguda, nefritis intersticial aguda y fallo renal agudo.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Experiencia post-comercialización con 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 de la salud que notifiquen cualquier sospecha de reacciones adversas a través del sistema nacional de informes.

4.9 Sobredosis

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

5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: otros agentes antineoplásicos, compuestos de platino. Código ATC: LO1XA O3

Mecanismo de acción

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

El oxaliplatino es un enantiómero único, ((SP-4-2)-[(1R,2R)-Ciclohexano-1,2-diamine-kN, kN'] [etanedioato(2-)-kO1, kO2] platino,

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OXALIPLATINO SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA
PERFUSIÓN 200 mg/40 mL**

El oxaliplatino muestra un amplio espectro de actividad citotóxica *in vitro* y de actividad antitumoral *in vivo*, en una variedad de sistemas de modelos tumorales que incluyen modelos de cáncer colorrectal en humanos. Oxaliplatino también demuestra actividad *in vitro* e *in vivo* en varios modelos resistentes al cisplatino. Se ha observado una acción citotóxica sinérgica en combinación con 5-fluorouracilo tanto *in vitro* como *in vivo*.

Los estudios sobre el mecanismo de acción de oxaliplatino, aunque cuando éste no se ha elucidado del todo, muestran que los derivados hidratados resultantes de la biotransformación de oxaliplatino, interactúan con el ADN para formar enlaces puentes e intercatenarios que entrañan una interrupción de la síntesis de ADN, causantes de la actividad citotóxica y antitumoral.

Eficacia clínica y seguridad

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

- EFC2962, estudio de fase III con 420 pacientes randomizados en 2 brazos comparativos, de 5- fluorouracilo/ácido folínico (5-FU/AF) solos (LV5FU2, N=210) frente a la combinación de oxaliplatino con 5-FU/AF (FOLFOX4, N=210) en tratamiento de primera línea.
- El estudio comparativo EFC4584, un ensayo de fase III aleatorizado y de tres grupos de tratamiento, analizó los efectos de la administración de 5-FU/AF solo (LV5FU2, N=275), oxaliplatino solo (N=275) o la asociación de ambos (FOLFOX4, N=271) en 821 pacientes previamente tratados y resistentes a la asociación de irinotecán (CPT-11) + 5-FU/AF.

Finalmente, el estudio EFC2964 fase II no controlado, en pacientes refractarios a 5-FU/AF solos, tratados con la combinación de oxaliplatino y 5-FU/AF (FOLFOX4, N=57) Los 2 ensayos clínicos randomizados, EFC2962 en tratamiento de primera línea y EFC4584 en pacientes pretratados, demostraron una tasa de respuesta significativamente más alta y una prolongación de la supervivencia libre de progresión (SLP)/tiempo hasta la progresión (PTHP), en comparación con el tratamiento con 5-FU/FA solos.

En el estudio EFC4584 realizado con pacientes tratador previamente y resistentes al tratamiento, la diferencia manifestada en la mediana de supervivencia total (ST) entre la combinación de oxaliplatino y 5- FU/FA no alcanzó significancia estadística.

Tasa de respuesta bajo FOLFOX4 versus LV5FU2

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OXALIPLATINO SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA
PERFUSIÓN 200 mg/40 mL**

Tasa de Respuesta, % (IC 95%) Revisión análisis ITT con examen radiológico independiente	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatino Agente único
Tratamiento de primera línea EFC2962 Evaluación de la respuesta cada 8 semanas	22 (16-27)	49 (42-56)	NA*
	Valor p = 0.0001		
Pacientes tratados previamente EFC4584 (resistentes a CPT-11 + 5- FU/FA) Evaluación de la respuesta cada 6 semanas	0.7 (0.0-2.7)	11.1 (7.6-15.5)	1.1 (0.2-3.2)
	Valor p < 0.0001		
Pacientes tratados previamente EFC2964 (resistentes a 5-FU/FA) Evaluación de la respuesta cada 12 semanas	NA*	23 (13-36)	NA*

* NA : No Aplicable

ITT = Intención de tratar

Mediana de la supervivencia libre de progresión (SLP) / Mediana de tiempo hasta la Progresión (THP) FOLFOX4 frente LV5FU2

Mediana PFS/TTP, Meses (IC 95%) Análisis ITT con examen radiológico independiente	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatino Agente único
Tratamiento de primera línea EFC2962 (PFS)	6.0 (5.5-6.5)	8.2 (7.2-8.8)	NA*
	Valor P log-rank = 0.0003		

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OXALIPLATINO SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA
PERFUSIÓN 200 mg/40 mL**

Pacientes pretratados EFC4584 (TTP) (refractarios a CPT-11 + 5- FU/FA)	2.6 (1.8-2.9)	5.3 (4.7-6.1)	2.1 (1.6-2.7)
	Valor P log-rank < 0.0001		
Pacientes pretratados EFC2964 (refractarios a 5-FU/FA)	NA*	5.1 (3.1-5.7)	NA*

* NA : No Aplicable

ITT = Intención de tratar

Mediana de supervivencia global (SG) con FOLFOX4 frente LV5FU2

Mediana de SG, meses (IC 95%) Análisis ITT	LV5FU2	FOLFOX 4	Oxaliplatino monoterapia
Tratamiento de primera línea EFC2962	14.7 (13.0-18.2)	16.2 (14.7-18.2)	NA*
	Valor P log-rank = 0.12		
Pacientes pretratados EFC4584 (refractarios a Irinotecan + 5-FU/FA)	8.8 (7.3 - 9.3)	9.9 (9.1-10.5)	8.1 (7.2-8.7)
	Valor P log-rank = 0.09		
Pacientes pretratados EFC2964 (refractarios a 5-FU/FA)	NA*	10.8 (9.3-12.8)	NA*

*NA : No Aplicable

ITT : Intención de tratar

En pacientes previamente tratados (EFC4584), que presentan síntomas a nivel basal, una mayor proporción de los tratados con oxaliplatino y 5-FU/AF experimentaron una mejora significativa de los síntomas relacionados con la enfermedad, en comparación con los pacientes tratados con 5-FU/FA solos (27,7% versus 14.6%, p = 0.0033).

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OXALIPLATINO SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA
PERFUSIÓN 200 mg/40 mL**

En el tratamiento adyuvante, el estudio comparativo fase III MOSAIC (EFC3313) incluyó a 2.246 pacientes (899 en estadio II/B2 de Duke y 1.347 en estadio III/C de Duke) 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 asociación de oxaliplatino y 5-FU/AF (FOLFOX4, N=1.123 (B2/C) = 451/672).

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

Grupo de tratamiento	LV5FU2	FOLFOX4
Porcentaje de supervivencia libre de enfermedad a los 3 años (IC 95%)	73.3 (70.6-75.9)	78.7 (76.2-81.1)
Índice de riesgo (IC 95%)	0.76 (0.64-0.89)	
Prueba log-rank estratificada	P = 0.0008	

* mediana de seguimiento 44.2 meses (todos los pacientes fueron objeto de seguimiento durante un mínimo 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/FA (FOLFOX4) y frente a 5-FU/FA solo (LV5FU2).

EFC 3313 Supervivencia libre de enfermedad 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
Porcentaje de supervivencia libre de la enfermedad a los 3-años (IC 95%)	84.3 (80.9-87.7)	87.4(84.3-90.5)	65.8(62.2-69.5)	72.8 (69.4-76.2)
Índice de riesgo (IC 95%)	0.79 (0.57-1.09)		0.75 (0.62-0.90)	
Prueba del log-rank 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)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OXALIPLATINO SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA
PERFUSIÓN 200 mg/40 mL**

Supervivencia global (análisis ITT-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 MOSAIC, el 85,1% de los pacientes del grupo FOLFOX4 seguían con vida frente al 83,8% en el brazo LV5FU2. Estos porcentajes se tradujeron en una reducción general del riesgo de mortalidad del 10% a favor de FOLFOX4, un valor carente de significación estadística (índice de riesgo =0,90).

Las cifras fueron del 92.2% frente al 92.4% en la subgrupo en estadio II (B2 de la escala de Duke) (índice de riesgo = 1.01) y del 80.4% frente 78.1% en la subgrupo en estadio III (C de la escala de Duke) (índice de riesgo = 0.87), para FOLFOX4 y LV5FU2, respectivamente.

Población pediátrica

Oxaliplatino en monoterapia se ha evaluado en población pediátrica en 2 ensayos de fase I (69 pacientes) y 2 ensayos de fase II (166 pacientes). Fueron tratados un total de 235 pacientes pediátricos (de 7 meses a 22 años de edad) con tumores sólidos. No se ha establecido la efectividad en la población pediátrica del tratamiento con oxaliplatino en monoterapia. Se detuvo el reclutamiento en los estudios en la fase II debido a la falta de respuesta tumoral.

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos de los compuestos individuales activos no se han determinado.

A continuación se indican los parámetros farmacocinéticos del platino ultra filtrable, que representa una mezcla de todas las formas de platino libres, activas e inactivas, generadas tras una perfusión de oxaliplatino de 2 horas de duración en dosis de 130 mg/m² cada tres semanas durante 1 a 5 ciclos, y de oxaliplatino en dosis de 85 mg/m² cada dos semanas durante 1 a 3 ciclos:

Resumen de estimación de los parámetros farmacocinéticos del platino en ultrafiltrado después de dosis múltiples de oxaliplatino a 85 mg/m² cada 2 semanas o a 130 mg/m² cada 3 semanas

Los valores medios de AUC₀₋₄₈, y C_{max} se calcularon en el ciclo 3 (85 mg/m²) o en el ciclo 5 (130 mg/m²).

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OXALIPLATINO SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA
PERFUSIÓN 200 mg/40 mL**

Los valores de C_{max} , AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss} y CL se determinaron mediante análisis no compartimental.

$t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, $t_{1/2\gamma}$, se determinaron mediante 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, el 85% restante se distribuye rápidamente en los tejidos o se elimina por la orina. Unión irreversible a glóbulos rojos y plasma, da como lugar a semividas que están próximas al proceso de recambio natural de los glóbulos rojos y de la albúmina sérica.

No se observó ninguna acumulación en el ultrafiltrado plasmático después de 85 mg/m² cada 2 semanas o 130 mg/m² cada 3 semanas y el estado estacionario fue alcanzado en el ciclo uno en esta matriz. La inter e intraindividual en la exposición al platino 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 anillo diaminociclohexano (DACH) sufra un metabolismo mediado por el citocromo P450. El oxaliplatino sufre amplio metabolismo y no se detectó principio activo inalterado en el ultrafiltrado plasmático al final de la perfusión de 2 h. Se han identificado la biotransformación de varios productos citotóxicos que incluyen las especies del monocloro, dicloro y diacu-DACH de platino han sido identificados en la circulación sistémica junto con una serie de conjugados inactivos en momentos posteriores.

El platino se excreta predominantemente por la orina, con aclaramiento principalmente en las primeras 48 horas tras la administración. En el día 5, aproximadamente el 54% de la dosis total se recupera en la orina y <3% en las heces.

El efecto de la insuficiencia renal sobre la metabolización de oxaliplatino fue estudiada en pacientes con diferentes grados de función renal. Oxaliplatino se administró a dosis de 85 mg/m² en el grupo control con una función renal normal ($CL_{cr} > 80$ ml/min, n = 12) y en pacientes con insuficiencia renal leve ($CL_{cr} = 50$ a 80 ml/min, n=13) y moderada ($CL_{cr} = 30$ to 49 ml/min, n = 11) y a dosis de 65 mg/m² en pacientes con insuficiencia renal grave ($CL_{cr} < 30$ ml/min, n = 5). La mediana de exposición fue de 9, 4, 6 y 3 ciclos, respectivamente, y se obtuvieron datos de PK en el ciclo 1 se obtuvieron en 11, 13, 10 y 4 pacientes respectivamente.

Hubo un aumento en el AUC del plasma ultrafiltrado (PUF) de platino, AUC/dosis y una disminución en el CL total y renal y V_{ss} con aumento de la insuficiencia renal, especialmente en un (pequeño) grupo de pacientes con insuficiencia renal grave: punto estimado (90% CI) de ratios medios estimadas por estado renal frente a la función renal normal para AUC/dosis donde 1.36 (1.08, 1.71), 2.34 (1.82, 3.01) y 4.81 (3.49, 6.64) para pacientes con insuficiencia renal leve y moderada y fallo renal grave, respectivamente.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OXALIPLATINO SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA
PERFUSIÓN 200 mg/40 mL**

La eliminación de oxaliplatino está significativamente correlacionada con el aclaramiento de creatinina. El aclaramiento total de 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 Vss respectivamente 0.52 (0.41, 0.65), 0.73 (0.59, 0.91) y 0.27 (0.20, 0.36) para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y fallo renal grave, respectivamente. Por lo tanto, el aclaramiento corporal total de PUF de platino se vio por tanto reducido en un 26%, en pacientes con insuficiencia renal leve, 57% en pacientes con insuficiencia renal moderada y 79% en pacientes con insuficiencia renal grave, respecto de los pacientes con función renal normal.

El aclaramiento del PUF de platino se redujo un 30% en pacientes con insuficiencia renal leve, un 65% en moderada y un 84% en grave, respecto de los pacientes con función normal.

Hubo un aumento en la semivida terminal del PUF de platino, con un mayor grado de insuficiencia renal principalmente en el grupo con insuficiencia renal grave. A pesar del pequeño número de pacientes con insuficiencia renal grave, estos datos son de consideración en pacientes con insuficiencia renal grave y deben tenerse en cuenta cuando se prescriba oxaliplatino en pacientes con insuficiencia renal (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Los órganos diana identificados en especies de estudios preclínicos (ratones, ratas, perros y / o monos) en estudios de dosis únicas y múltiples incluyeron la médula ósea, el sistema gastrointestinal, el riñón, los testículos, el sistema nervioso y el corazón. Las toxicidades de órganos diana observadas en animales son consistentes con las producidas por otros fármacos que contienen platino y fármacos citotóxicos que dañan el ADN, usados en el tratamiento de cánceres humanos, con la excepción de los efectos producidos en el corazón. Los efectos sobre el corazón fueron observados solo en el perro e incluyeron alteraciones electrofisiológicas con fibrilación ventricular letal. La cardiotoxicidad se considera específica para el perro no solo porque se observó solo en el perro, sino también porque dosis similares que produjeron cardiotoxicidad letal en perros (150 mg / m²), fueron bien toleradas por los seres humanos. Los estudios preclínicos que usan neuronas sensitivas de rata sugieren que los síntomas de neurosensibilidad aguda relacionados con oxaliplatino pueden implicar una interacción con los canales de Na⁺ voltaje-dependientes.

El oxaliplatino es mutagénico y clastogénico en sistemas de prueba de mamíferos y produjo toxicidad embrionofetal en ratas. Aunque no se han realizado estudios de carcinogénesis, el oxaliplatino es probablemente carcinógeno.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OXALIPLATINO SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA
PERFUSIÓN 200 mg/40 mL**

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Agua para inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento diluido no debe mezclarse con otros medicamentos en la misma bolsa de perfusión o vía de perfusión. De acuerdo con las instrucciones de uso descritas en la sección 6.6, oxaliplatino se puede administrar conjuntamente con ácido folínico a través de una línea en Y.

- NO MEZCLAR con soluciones o medicamentos alcalinos, en particular 5-fluorouracilo, preparaciones de ácido folínico que contengan trometamol como excipiente y/o sales de trometamol de otros medicamentos. Los medicamentos o soluciones alcalinas afectarán negativamente la estabilidad de oxaliplatino (ver sección 6.6).
- NO diluir oxaliplatino con solución salina u otras soluciones que contengan iones de cloruro (incluyendo calcio, potasio o cloruro de sodio).
- NO mezclar con otros medicamentos en la misma bolsa de perfusión o vía de perfusión (ver sección 6.6 para instrucciones concernientes a la administración simultánea con ácido folínico).
- NO usar material de inyección que contengan aluminio.

6.3 Vida media

48 meses

Después de la dilución en glucosa 5%, la estabilidad química y física en-uso ha sido demostrada durante 24 horas a +2°C a +8°C y durante 6 horas a +25°C.

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

Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían exceder las 24 horas entre 2 °C y 8 °C a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OXALIPLATINO SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA
PERFUSIÓN 200 mg/40 mL**

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Mantenga el frasco ampolla en el envase exterior para protegerlo de la luz. No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco ampolla de vidrio transparente (tipo I) de 10 ml, 20 ml y 40 ml con tapón de goma de mezcla de clorobutilo-isopreno y cápsula de plástico flip-off con sello de aluminio.

Tamaño de envases:

Envases con un frasco ampolla conteniendo 10 ml, 20 ml o 40 ml de solución concentrada para perfusión.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OXALIPLATINO SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA
PERFUSIÓN 200 mg/40 mL**

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otros manejos

Al igual que con otros compuestos potencialmente tóxicos, se debe tener precaución al manipular y preparar soluciones de oxaliplatino.

Instrucciones de manejo

La manipulación de este agente citotóxico por el personal de enfermería o médico requiere tomar todas las precauciones para garantizar la protección del manipulador y su entorno.

La preparación de soluciones inyectables de agentes citotóxicos debe ser realizada por personal especializado capacitado en el manejo de esta clase de medicamentos, en condiciones que garanticen la integridad del producto, la protección del medio ambiente y, en particular, la protección del personal que manipula los medicamentos de acuerdo con la política del hospital. Esto requiere un área de preparación reservada para este propósito. Está prohibido fumar, comer o beber en esta área. El personal debe ser provisto con materiales apropiados para la manipulación, en particular, manguitos, máscaras y gafas de protección, gorro, guantes estériles de un solo uso, traje protector para el área de trabajo, contenedores y bolsas de recogida de residuos. Las heces y vómitos deben ser manipulados con cuidado.

Se debe advertir a las mujeres embarazadas de evitar la manipulación de agentes citotóxicos.

Cualquier contenedor roto debe ser tratado con las mismas precauciones y considerado como residuo contaminado. Los residuos contaminados deben incinerarse en contenedores rígidos adecuadamente etiquetados. Ver a continuación la sección "Eliminación".

Si el concentrado de oxaliplatino o la solución para perfusión entran en contacto con la piel, lávese inmediata y abundantemente con agua. Si el concentrado de oxaliplatino o la solución para perfusión entran en contacto con las membranas mucosas, lávese inmediata y abundantemente con agua.

Precauciones especiales de administración

- -NO usar equipamiento de inyección que contenga aluminio.

- NO administrar sin diluir.
- Solamente se debe usar solución de glucosa 5% como diluyente. NO diluir para la perfusión con cloruro de sodio o soluciones que contengan cloruro.

- NO mezclar con otros medicamentos en la misma bolsa de perfusión ni administrar simultáneamente por la misma vía de perfusión.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OXALIPLATINO SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA
PERFUSIÓN 200 mg/40 mL**

- NO mezclar con medicamentos o soluciones alcalinas, en particular preparaciones de 5-fluorouracilo, o de ácido folínico que contengan trometamol como excipiente y sales de trometamol de otros medicamentos. Los medicamentos o soluciones alcalinas afectan adversamente la estabilidad de oxaliplatino.

Instrucción para usar con ácido folínico (como folinato de calcio o folinato disódico)

La perfusión de oxaliplatino 85 mg/m² en 250 a 500 ml de solución de glucosa al 5% para IV se administra al mismo tiempo que una perfusión IV de ácido folínico en solución de glucosa 5% durante un periodo de 2- 6 horas, usando 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 sólo se debe diluir con una solución isotónica de glucosa al 5%, nunca en soluciones alcalinas o soluciones que contengan cloruro sódico o cloruros.

Instrucciones de uso con 5-Fluorouracilo

Oxaliplatino debe ser administrado antes que las fluoropirimidinas - es decir 5-fluorouracilo.

Después de la administración de oxaliplatino, limpie la vía y luego administre 5-fluorouracilo.

Para obtener información adicional sobre los medicamentos que se combinan con oxaliplatino, consulte el resumen de las características del producto del fabricante correspondiente.

Solución concentrada para perfusión

Inspeccionar visualmente antes de usar. Solamente deben usarse las soluciones transparentes, sin partículas.

Este medicamento es para un solo uso. Cualquier concentrado no utilizado debe desecharse (ver la sección "Eliminación").

Dilución antes de la perfusión

Retire la cantidad necesaria de concentrado del (los) frasco(s) ampolla y luego diluya con 250 ml a 500 ml de una solución de glucosa al 5% para administrar una concentración de oxaliplatino entre 0,2 mg/ml y 2 mg/ml; el rango de concentración para el cual se ha demostrado la estabilidad fisicoquímica de oxaliplatino.

Administrar por perfusión intravenosa.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OXALIPLATINO SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA
PERFUSIÓN 200 mg/40 mL**

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

Desde un punto de vista microbiológico, esta preparación para perfusión debe usarse de inmediato. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían exceder las 24 horas entre 2 °C y 8 °C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

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

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

NUNCA usar cloruro de sodio o soluciones que contengan cloruros para la dilución **para** Perfusión

La administración de oxaliplatino no requiere prehidratación.

Oxaliplatino diluido en 250 a 500 ml de una solución de glucosa al 5% para administrar una concentración no inferior a 0,2 mg/ml, debe perfundirse a través de una vena periférica o vía venosa central durante un periodo de 2 a 6 horas. Cuando oxaliplatino se administra con 5-fluorouracilo, la perfusión de oxaliplatino debe preceder a la administración de 5-fluorouracilo.

Eliminación

Los restos del medicamento, así como todos los materiales que se han usado para la dilución y la administración deben destruirse de acuerdo con los procedimientos estándar del hospital aplicables a los agentes citotóxicos y teniendo en cuenta las leyes vigentes relacionadas con la eliminación de los residuos peligrosos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Farmacéutica Xenius Limitada, en uso de licencia de AQVIDA GmbH, Alemania

8. NUMERO(S) DE REGISTRO

<a ser completado nacionalmente>

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN

< a ser completado nacionalmente >

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

enero 2019