

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OXALIPLATINO SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 50 mg/10 mL
OXALIPLATINO SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 100 mg/20 mL

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACEUTICO

Oxaliplatino solución concentrada para perfusión 50 mg/10 mL
Oxaliplatino solución concentrada para perfusión 100 mg /20 mL

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Oxaliplatino solución concentrada para perfusión 50 mg/ 10 mL.
Cada frasco ampolla contiene:
Oxaliplatino 50 mg
Agua para inyectable c.s.p. 10 mL

Oxaliplatino solución concentrada para perfusión 100 mg/ 20 mL.
Cada frasco ampolla contiene:
Oxaliplatino 100 mg
Agua para inyectable c.s.p. 20 mL

3. FORMA FARMACEUTICA

Solución concentrada para perfusión.

4. DATOS CLINICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

- Tratamiento adyuvante del cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes) tras resección completa del tumor primario.
- Tratamiento del carcinoma avanzado de colon o recto.

4.2 Posología y método de administración

La preparación de soluciones inyectables de agentes citotóxicos debe ser realizada por personal especializado con la debida formación y con conocimientos del medicamento usado, en condiciones que garanticen la integridad del medicamento, la protección del medio ambiente y, en particular, la protección del personal que manipula los medicamentos, de conformidad con la política del hospital. Requiere una zona de preparación reservada para este fin, donde está prohibido fumar, comer o beber (ver sección 6.6 para información detallada).

Posología

SOLO PARA ADULTOS

La dosis recomendada de oxaliplatino como tratamiento adyuvante es de 85 mg/m² de área corporal por vía intravenosa repetida cada 2 semanas durante 12 ciclos (6 meses).

La dosis recomendada de oxaliplatino en el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico es de 85 mg/m² de área corporal por vía intravenosa repetida cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La dosis administrada debe ajustarse según la tolerancia (véase la sección 4.4).

El oxaliplatino siempre debe administrarse antes de las fluoropirimidinas, es decir 5 fluorouracilo (5 FU)

Oxaliplatino se administra como perfusión intravenosa durante 2 a 6 horas en 250 a 500 ml de solución de glucosa al 5% (50 mg/ml) para obtener una concentración de entre 0,2 mg/ml y 0,70 mg/ml. 0,70 mg/ml es la concentración más alta en la práctica clínica para una dosis de oxaliplatino de 85 mg/m².

El oxaliplatino principalmente se usó en combinación con regímenes basados en la perfusión continua de 5-fluorouracilo. Para el plan de tratamiento cada dos semanas se usaron regímenes de 5- fluorouracilo en los que se combinan bolos y perfusión continua.

Poblaciones especiales

Insuficiencia Renal

El oxaliplatino no debe administrarse a pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3 y 5.2). En pacientes con insuficiencia renal de leve o moderada la dosis recomendada de oxaliplatino es de 85 mg/m² (ver sección 4.4 y 5.2). No hay necesidad de ajuste de dosis en pacientes con disfunción renal leve.

Insuficiencia Hepática

Según un estudio en fase I que incluye pacientes con distintos niveles de insuficiencia hepática, la frecuencia y la gravedad de las alteraciones hepato-biliares parecen estar relacionadas con la enfermedad progresiva y los ensayos de función hepática alterada realizados al comienzo. No se hizo ningún ajuste de dosis específico en pacientes con las pruebas de función hepática alteradas durante el desarrollo clínico.

Pacientes de edad avanzada

No se observó un aumento de los efectos tóxicos graves cuando el oxaliplatino se usó como agente único o combinado con 5- fluorouracilo (5-FU) en pacientes mayores de 65 años. En consecuencia, no se requiere una adaptación específica de la dosis en pacientes ancianos

Pacientes pediátricos

No existe indicación relevante para el uso de oxaliplatino en niños. No se ha establecido la efectividad y seguridad de oxaliplatino en poblaciones pediátricas. Los datos actualmente disponibles se describen en la sección 5.1.

Método de administración

Oxaliplatino se administra por perfusión intravenosa.

La administración de oxaliplatino no requiere hiperhidratación.

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

En caso de extravasación, interrumpir la administración inmediatamente.

Instrucciones de uso

El oxaliplatino debe ser diluido antes del uso. Solo usar diluyente en glucosa al 5% para diluir el concentrado para solución para perfusión (ver sección 6.6).

4.3 Contraindicaciones

Oxaliplatino está contraindicado en pacientes que:

- tienen antecedentes de hipersensibilidad conocida al ingrediente activo o sus excipientes
- son mujeres en período de lactancia
- tienen mielosupresión antes de empezar el primer ciclo de tratamiento, evidenciada por neutrófilos < 2x10⁹ /L y/o plaquetas < 100x10⁹ /L,

- tienen neuropatía periférica sensitiva con deterioro funcional antes de la primera administración del fármaco
- tienen insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30ml/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 ser estrechamente monitoreados para detectar reacciones adversas y la dosis debe ajustarse conforme a la toxicidad (ver sección 5.2).

Reacciones de hipersensibilidad

En pacientes con historial de reacción alérgica a otros productos que contienen platino debe monitorizarse la ocurrencia de síntomas alérgicos. De producirse una reacción de tipo anafiláctico al oxaliplatino, la perfusión debe suspenderse de inmediato, e iniciarse el tratamiento sintomático adecuado. Está contraindicado volver a intentar el Oxaliplatino. Se ha reportado reacciones cruzadas, a veces fatales, con todos los compuestos de platino.

Si ocurriera una extravasación de oxaliplatino, la perfusión debe interrumpirse de inmediato e iniciarse el tratamiento sintomático local habitual.

Síntomas neurológicos

La toxicidad neurológica del oxaliplatino debe ser cuidadosamente monitorizada, en especial si se lo coadministra con otros medicamentos con toxicidad neurológica específica. Debe realizarse un examen neurológico antes de cada administración, y periódicamente después de cada una de ellas.

En los pacientes que presentan distesia laringofaríngea aguda (véase la sección 4.8), durante o unas horas después de la perfusión de 2 horas, la siguiente perfusión de oxaliplatino debe ser administrada a lo largo de 6 horas.

Neuropatía periférica

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

- Si los síntomas duran más de siete días y son problemáticos, la dosis subsiguiente de oxaliplatino debe reducirse de 85 a 65 mg/m² (tratamiento metastásico) o a 75 mg/m² (tratamiento adyuvante).
- Si la parestesia sin deterioro funcional persiste hasta el siguiente ciclo, la dosis subsiguiente de oxaliplatino debe reducirse de 85 a 65 mg/m² (tratamiento metastásico) o a 75 mg/m² (tratamiento adyuvante).
- Si la parestesia con deterioro funcional persiste hasta el siguiente ciclo, el oxaliplatino debe discontinuarse.
- Si estos síntomas mejoran tras interrumpir el tratamiento con oxaliplatino, puede considerarse la reanudación de la terapia.

Se debe informar a los pacientes sobre las posibilidades de síntomas persistentes de neuropatía sensitiva periférica después de concluir el tratamiento. Las parestesias moderadas localizadas o las parestesias que pueden interferir con actividades funcionales pueden persistir hasta 3 años a partir del cese del tratamiento cuando se administra como adyuvante.

Síndrome de Leucoencefalopatía Reversible Posterior (SLRP)

Se han notificado casos de Síndrome de Leucoencefalopatía Reversible Posterior (SLRP) en pacientes que están recibiendo oxaliplatino en combinación con quimioterapia. El SLRP es un trastorno de rápida evolución neurológica, raro y reversible que puede incluir convulsiones, hipertensión, dolor de cabeza, confusión, ceguera y otros trastornos visuales y neurológicos (ver sección 4.8).

El diagnóstico de SLRP se basa en la confirmación de imágenes del cerebro, preferiblemente con IMR

(Imágenes de Resonancia Magnética).

Náuseas, vómitos, diarrea y deshidratación y cambios hematológicos

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, particularmente cuando el oxaliplatino se combina con 5-fluorouracilo (5-FU)

Se han reportado casos de isquemia intestinal, a veces con resultado fatal, con el tratamiento con oxaliplatino. En caso de isquemia intestinal, el tratamiento con oxaliplatino debe ser discontinuado y deben iniciarse medidas adecuadas (ver sección 4.8).

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

Además pueden surgir efectos mielosupresores además de aquellos de la quimioterapia concomitante. Los pacientes con mielosupresión grave y persistente se encuentran en alto riesgo de complicaciones infecciosas. Se ha reportado sepsis, sepsis neutropénica y shock séptico en pacientes tratados con oxaliplatino, incluyendo resultados fatales (ver sección 4.8.). En caso de ocurrir cualquiera de estos eventos, debe discontinuarse el oxaliplatino.

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

Si aparece mucositis/estomatitis con o sin neutropenia, el tratamiento siguiente se retrasará hasta la recuperación de la mucositis/estomatitis en grado 1 o menos y/o hasta que el recuento de neutrófilos sea $\geq 1,5 \times 10^9$ /l.

Si el oxaliplatino se combina con 5-fluorouracilo (con o sin ácido folínico (AF)), deben aplicarse los ajustes de dosis habituales por las toxicidades asociadas al 5-fluorouracilo (5-FU).

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 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 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 debe reducirse de 85 a 65 mg/m^2 (tratamiento metastásico) o 75 mg/m^2 (tratamiento adyuvante), adicionalmente a cualquier reducción de 5-fluorouracilo requerida.

Pulmonar

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

Trastornos de la sangre

El Síndrome Urémico Hematológico (SUH) es un efecto adverso amenazante para la vida (de frecuencia no conocida). El tratamiento con oxaliplatino debe interrumpirse a los primeros signos de evidencia de anemia hematólica microangiopática como descenso rápido de la hemoglobina junto con trombocitopenia, elevación de la bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre, o LDH. La insuficiencia renal puede ser irreversible después de la discontinuación del tratamiento y puede ser necesario diálisis.

Se ha reportado coagulación intravascular diseminada (CID), a veces con resultado fatal, asociada con el tratamiento con oxaliplatino. Si existe CID presente, el tratamiento con oxaliplatino debe ser discontinuado y debe administrarse el tratamiento adecuado (ver sección 4.8). Debe tenerse especial cuidado en pacientes con trastornos relacionados con DIC, como infecciones, sepsis, etc.

Prolongación del intervalo QT

La prolongación del intervalo QT puede llevar a un incremento en el riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo Torsade de Pointes, que puede ser fatal (ver sección 4.8). El intervalo QT debe ser estrechamente monitoreado en una base regular antes y después de la administración de oxaliplatino. Debe tenerse especial cuidado en pacientes con historia o predisposición a la prolongación del intervalo QT y aquellos con alteraciones en electrolitos como en casos de hipocalcemia, hipocalcemia o hipomagnesemia. En casos de prolongación del intervalo QT, debe discontinuarse el tratamiento con oxaliplatino (ver secciones 4.5 y 4.8).

Rabdomiólisis

Se ha reportado rabdomiólisis en pacientes tratados con oxaliplatino, algunos con resultado fatal. En casos de dolor e inflamación muscular, en combinación con debilidad, fiebre u oscurecimiento de la orina, debe discontinuarse el tratamiento con oxaliplatino. Si se confirma rabdomiólisis, deben tomarse las medidas adecuadas. Se recomienda precaución si se administrarán productos medicinales asociados con la rabdomiólisis de manera concomitante con oxaliplatino (ver secciones 4.5 y 4.8).

Úlcera gastrointestinal/hemorragia gastrointestinal y perforación

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

Hepáticos

En caso de resultados anormales de las pruebas de la función hepática o hipertensión portal, la cual obviamente no dependa de las metástasis hepáticas, deben considerarse casos muy raros de medicamentos que inducen los trastornos vasculares hepáticos.

Embarazo

Para uso en mujeres embarazadas, vea la sección 4.6.

Fertilidad

Se han observado efectos genotóxicos en estudios preclínicos. Por lo tanto, debe advertirse a los pacientes varones tratados con oxaliplatino que no engendren hijos durante y hasta 6 meses después del tratamiento con oxaliplatino y buscar asesoría sobre la conservación de esperma antes del tratamiento ya que el oxaliplatino puede tener un efecto anti fertilidad que puede ser irreversible.

Las mujeres no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento con oxaliplatino y por tanto deben de utilizar métodos anticonceptivos efectivos (ver sección 4.6).

Cuando se administra oxaliplatino por ruta intraperitoneal (ruta fuera de etiqueta de administración) puede ocurrir hemorragia peritoneal.

4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

En pacientes que han recibido una dosis única de oxaliplatino de 85 mg/m², inmediatamente antes de la administración de 5-fluorouracilo (5-FU), no se observó ninguna modificación en los niveles plasmáticos de 5-fluorouracilo (5-FU).

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

Se recomienda precaución cuando se coadministra el tratamiento con oxaliplatino con otros productos medicinales que se sabe causan prolongación del intervalo QT. En caso de combinación con tales productos medicinales, debe monitorearse estrechamente el intervalo QT (ver sección 4.4). Se recomienda precaución cuando se administra oxaliplatino concomitantemente con otros productos medicinales que se sabe están asociados con rabiomiolisis (ver sección 4.4).

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

Hasta la fecha, no existe información disponible sobre la seguridad del empleo de oxaliplatino en las mujeres embarazadas.

En estudios realizados con animales, se ha observado toxicidad reproductiva. En consecuencia, el oxaliplatino no está recomendado durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando medidas anticonceptivas.

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

En mujeres, deben tomarse medidas anticonceptivas adecuadas durante la terapia y después de la finalización de la misma durante 4 meses.

Lactancia

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

Fertilidad

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

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, el aumento del riesgo de mareos, náuseas y vómitos y otros síntomas neurológicos que pueden afectar la marcha y el equilibrio, producidos por el tratamiento con oxaliplatino, podrían influir de forma mínima o moderada sobre la capacidad de conducción y utilización de máquinas.

Anomalías de la visión, en particular pérdida de visión transitoria (reversible después de la interrupción del tratamiento) pueden afectar a la capacidad de los pacientes para conducir y utilizar máquinas. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos sobre el posible efecto de estos acontecimientos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Efectos no deseados

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes del oxaliplatino en asociación con 5-fluorouracilo/ácido folínico (5-FU/AF) son de carácter digestivo (diarrea, náuseas, vómitos y mucositis), hematológico (neutropenia, trombocitopenia) y neurológico (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 en el caso del 5-FU/AF solo.

Lista de reacciones adversas

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

Las frecuencias de los efectos adversos se definen mediante la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras

($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), desconocidas (que no pueden establecerse a partir de los datos disponibles).

Mayores detalles en la lista a continuación.

Infecciones e infestaciones*

Muy frecuente: Infección
Frecuente: Rinitis, infección del tracto respiratorio superior, sepsis neutropénica +
Poco frecuente: Sepsis+

Trastornos de la sangre y sistema linfático *

Muy frecuente: Anemia, neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, linfopenia
Frecuente: neutropenia febril
Rara: trombocitopenia inmunoalérgica, trombocitopenia, anemia hemolítica
Desconocida: Pancitopenia autoinmune

Trastornos del sistema inmunológico*

Muy frecuente: Alergia/reacción alérgica**

Trastornos del metabolismo y nutrición

Muy frecuente: Anorexia, hiperglucemia, hipocalcemia, hipernatremia
Frecuente: Deshidratación, hipocalcemia
Poco frecuente: acidosis metabólica

Trastornos psiquiátricos

Frecuente: Depresión, insomnio
Poco frecuente: Nerviosismo

Trastornos del sistema nervioso*

Muy frecuente: Neuropatía sensorial periférica, alteraciones sensoriales, disgeusia, dolor de cabeza
Frecuente: Mareo, neuritis motora, meningismo
Rara: Disartria, Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (LEPR o SRP) (ver sección 4.4)

Trastornos oculares

Frecuente: Conjuntivitis, alteraciones visuales
Rara: Agudeza visual temporalmente reducida, alteraciones del campo visual, neuritis óptica, pérdida de visión transitoria, reversible luego de discontinuación de la terapia

Trastornos del oído y laberinto

Poco frecuente: Ototoxicidad
Rara: Sordera

Trastornos vasculares

Frecuente: Hemorragia, rubor, trombosis de vena profunda, hipertensión

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Muy frecuente: Disnea, tos, epistaxis
Frecuente: Hipo, embolia pulmonar
Rara: Enfermedad pulmonar intersticial, a veces fatal, fibrosis pulmonar **

Trastornos Gastrointestinales *

<i>Muy frecuente:</i>	Náusea, diarrea, vómitos, estomatitis/mucositis, dolor abdominal, estreñimiento
<i>Frecuente:</i>	Dispepsia, reflujo gastroesofágico, hemorragia gastrointestinal, hemorragia rectal
<i>Poco frecuente:</i>	Íleo, obstrucción intestinal
<i>Rara:</i>	Colitis incluyendo diarrea por <i>Clostridium difficile</i> , pancreatitis
<i>Desconocida:</i>	Esofagitis

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

<i>Muy frecuente:</i>	Trastornos de la piel, alopecia
<i>Frecuente:</i>	Exfoliación de la piel (como síndrome mano y pie), urticaria eritematosa, urticaria, hiperhidrosis, alteraciones en las uñas
<i>Desconocida:</i>	Vasculitis por hipersensibilidad

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo

<i>Muy frecuente:</i>	Dolor de espalda
<i>Frecuente:</i>	Artralgia, dolor de huesos

Trastornos renales y urinarios

<i>Frecuente:</i>	Hematuria, disuria, frecuencia de micción anormal
-------------------	---

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración

<i>Muy frecuente:</i>	Fatiga, fiebre ⁺⁺⁺ , astenia, dolor, reacción en el lugar de la inyección ⁺⁺⁺
-----------------------	---

Investigaciones

<i>Muy frecuente:</i>	Aumento de enzimas hepáticas, aumento en alcalino fosfatasa, aumento en bilirrubina sanguínea, aumento en lactato deshidrogenasa, aumento de peso (esquema adyuvante)
<i>Frecuente:</i>	Aumento en la creatinina sanguínea, disminución de peso (tratamiento metastásico)

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento.

Común: Caídas

*Ver sección detallada a continuación

**Ver sección 4.4

+ Sepsis neutropénica frecuente que incluye desenlace fatal.

++ La alergia/reacciones alérgicas muy frecuentes, que se producen principalmente durante la infusión, algunas veces fatales. Las reacciones alérgicas frecuentes incluyen exantema cutáneo sobre todo urticaria, conjuntivitis y rinitis. Reacciones anafilácticas o anafilactoides frecuentes incluyen broncoespasmo, angioedema, hipotensión, sensación de dolor en el pecho y shock anafiláctico. También se ha reportado hipersensibilidad retardada con oxaliplatino horas o incluso días después de la perfusión.

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

++++ Se han notificado reacciones en el lugar de inyección incluyendo dolor local, enrojecimiento, hinchazón y trombosis. La extravasación también puede provocar dolor e inflamación local que pueden ser graves y ocasionar complicaciones incluyendo necrosis, sobre todo cuando el oxaliplatino es perfundido a través de una vena periférica (ver sección 4.4).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Trastornos de la sangre y el sistema linfático

Incidencia por paciente (%), por grado

Oxaliplatino Y 5-FU/FA 85 mg/m ² Cada 2 semanas	Tratamiento 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

Rara (>1/10.000 a <1/1.000)

Coagulación intravascular diseminada (CID), incluyendo resultados fatales (ver sección 4.4).

Experiencia post-marketing con experiencia desconocida

Síndrome urémico hemolítico

Pancitopenia autoimmune

Leucemia secundaria

Infecciones e infestaciones

Incidencia por paciente (%)

Oxaliplatino y 5-FU/FA 85 mg/m ² cada 2 semanas	Tratamiento cáncer metastásico Todos los grados	Tratamiento adyuvante Todos los grados
Sepsis (incluyendo sepsis y sepsis neutropénica)	1.5	1.7

Experiencia post-marketing con experiencia desconocida

Shock séptico, incluyendo resultados fatales.

Trastornos del sistema inmunológico

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

Oxaliplatino y 5-FU/FA 85 mg/m ² Cada 2 semanas	Tratamiento metastásico			Tratamiento adyuvante		
	Todos los grados	Gr 3	Gr 4	Todos los grados	Gr 3	Gr 4
Reacciones alérgicas/alergia	9.1	1	<1	10.3	2.3	0.6

Trastornos del sistema nervioso

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

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

En la mayoría de los casos, los signos y síntomas neurológicos mejoran o remiten totalmente tras la interrupción del tratamiento. En el tratamiento adyuvante del 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. Pueden manifestarse normalmente como parestesia transitoria, disestesia e hipoestesia o como síndrome agudo de disestesia faringolaríngea. Este síndrome agudo de disestesia faringolaríngea se produce en el 1%- 2% de los pacientes y se caracteriza por las sensaciones subjetivas de disfagia o disnea/sensación de sofoco, sin ninguna evidencia objetiva de distrés respiratorio (ni cianosis o hipoxia), o de laringoespasmos o broncoespasmos (sin estridor o sibilancia). Aunque se han administrado antihistamínicos y broncodilatadores en estas situaciones, la sintomatología es rápidamente reversible incluso en ausencia de tratamiento. El aumento de la duración de perfusión favorece la disminución de la incidencia de dicho síntoma (ver sección 4.4.). Ocasionalmente se han observado otros síntomas que incluyen espasmo de mandíbula/espasmos musculares/contracciones musculares involuntarias/ tirones musculares/ mioclonos, coordinación anormal/ modo de caminar anormal/ ataxia/ alteraciones del equilibrio, opresión de garganta o pecho/ presión/ malestar/ dolor. Además, pueden estar asociadas disfunciones craneales nerviosas, o también puede ocurrir como un suceso aislado tales como ptosis, diplopia, afonía/disfonía/ ronquera, algunas veces descrito como parálisis de las cuerdas vocales, sensación anormal en la lengua o disartria, algunas veces descrito como afasia, neuralgia del trigémino/ dolor facial/ dolor ocular, descenso de la agudeza visual, alteraciones del campo visual.

Durante el tratamiento con oxaliplatino se han notificado 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-marketing con experiencia desconocida

Convulsiones

Trastornos cerebrovasculares isquémicos o hemorrágicos

Trastornos cardiacos

Experiencia post-marketing con experiencia desconocida

Prolongación del intervalo QT, que puede llevar a arritmias ventriculares incluyendo Torsade de Pointes, que puede ser fatal (ver sección 4.4).

Síndrome coronario agudo (incluido el infarto de miocardio y el arteriospasmos coronario y la angina de pecho en pacientes tratados con Oxaliplatino en combinación con 5-FU y bevacizumab)

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Experiencia post-marketing con experiencia desconocida

Laringoespasmos

Neumonía y bronconeumonía, incluidos casos fatales

Trastornos gastrointestinales

Incidencia por paciente (%), por grado

Oxaliplatino y 5-FU/FA 85 mg/m ²	Tratamiento metastásico			Tratamiento adyuvante		
	Todos los grados	Gr 3	Gr 4	Todos los grados	Gr 3	Gr 4
Cada 2 semanas						
Náusea	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 la profilaxis y/o tratamiento con potentes agentes antieméticos.

La presencia de diarrea/vómitos graves puede provocar deshidratación, íleo paralítico, obstrucción intestinal, hipopotasemia, acidosis metabólica e insuficiencia renal, particularmente cuando el oxaliplatino se combina con 5-fluorouracilo (5-FU) (ver sección 4.4.).

Experiencia post-marketing con experiencia desconocida

Isquemia intestinal, incluyendo resultados fatales (ver sección 4.4).

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

Esofagitis

Trastornos hepatobiliares

Muy rara (<1/10.000)

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

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo

Experiencia post-marketing con experiencia desconocida

Rabdomiolisis, incluyendo resultado fatal (ver sección 4.4).

Trastornos renales y urinarios

Muy rara (<1/10.000)

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

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Experiencia post-marketing con experiencia desconocida

Vasculitis alérgica

4.9 Sobredosis

Síntomas

No existe antídoto para el oxaliplatino. En casos de sobredosis se ha observado exacerbación de los eventos adversos.

Monitoreo

Debe iniciarse el monitoreo de parámetros hematológicos y tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades fármaco-dinámicas

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

Mecanismo de acción

El 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.

El oxaliplatino es un enantiómero único, Cis-[oxalato(trans-l-1,2- DACH) platino]

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, incluyendo modelos de cáncer colorectal 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 en combinación con el 5-fluorouracilo (5-FU) in vitro e in vivo.

Los estudios acerca del mecanismo de acción del oxaliplatino, aun cuando éste no se ha elucidado completamente, 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, causante de la actividad citotóxica y antitumoral.

Eficacia y seguridad clínica

Eficacia clínica y seguridad.

En pacientes con cáncer colorrectal metastásico, la eficacia del oxaliplatino (85 mg / m² repetido cada dos semanas) combinada con 5-fluorouracilo / ácido folínico (5-FU / FA) se informa en tres estudios clínicos:

- En el tratamiento de primera línea, un estudio comparativo de fase II de 2 brazos (de Gramont, A et al., 2000) asignó al azar a 420 pacientes a 5-FU / FA solo (LV5FU2, N = 210) o la combinación de oxaliplatino con 5-FU / FA (FOLFOX4, N = 210).
- En pacientes pretratados, un estudio comparativo de tres brazos fase III (Rothenberg, ML et al., 2003) asignó al azar a 821 pacientes refractarios a una combinación de irinotecan (CPT-11) + 5-FU / FA a 5-FU / FA solo (LV5FU2, N = 275), agente único de oxaliplatino (N = 275), o combinación de oxaliplatino con 5-FU / FA (FOLFOX4, N = 271).
- Finalmente, un estudio no controlado de fase II (André, T et al., 1999) incluyó pacientes refractarios a 5-FU / FA solo, que fueron tratados con la combinación de oxaliplatino y 5-FU / FA (FOLFOX4, N = 57).

Los dos ensayos clínicos aleatorios, en terapia de primera línea (de Gramont, A et al.) Y en pacientes pretratados (Rothenberg ML et al.), Demostraron una tasa de respuesta significativamente mayor y una supervivencia libre de progresión prolongada (SLP) / tiempo hasta progresión (TTP) en comparación con el tratamiento con 5-FU / FA solo. En el estudio de Rothenberg et al. realizada en pacientes refractarios pretratados, la diferencia en la mediana de supervivencia global (SG) entre la combinación de oxaliplatino y 5-FU / FA no alcanzó significación estadística.

Tasa de respuesta bajo FOLFOX4 versus LV5FU2

Tasa de respuesta, % (IC 95%)	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatino agente único
----------------------------------	--------	---------	------------------------------

Revisión de Análisis ITT con examen radiológico independiente			
Tratamiento de primera línea (de Gramont, A et al., 2000)	22 (16-27)	49 (42-56)	NA*
Evaluación de respuesta cada 8 semanas	Valor P =0.0001		
Pacientes pretratados (Rothenberg, ML et al., 2003) (refractario a CPT-11 + 5-FU/FA)	0.7 (0.0-2.7)	11.1 (7.6-15.5)	1.1 (0.2-3.2)
Evaluación de respuesta cada 6 semanas	Valor P <0.0001		
Pacientes pretratados (André, T et al., 1999) (refractario a 5-FU/FA) Evaluación de respuesta cada 12 semanas	NA*	23 (13-36)	NA*

*NA: No aplica

Progresión media libre de supervivencia (PFS) / Tiempo medio de progresión (TTP) FOLFOX4 versus LV5FU2

Mediana PFS / TTP, meses (IC 95%) Revisión de Análisis ITT con examen radiológico independiente	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatino agente único
Tratamiento de primera línea (de Gramont, A et al., 2000) (PFS)	6.0 (5.5-6.5)	8.2 (7.2-8.8)	NA*
	Log-rank, p =0.0003		
Pacientes pretratados (Rothenberg, ML et al., 2003) (TTP) (refractario a CPT-11 + 5-FU/FA)	2.6 (1.8-2.9)	5.3 (4.7-6.1)	2.1 (1.6-2.7)
	Log-rank, p <0.0001		
Pacientes pretratados (André, T et al., 1999) (refractario a 5-FU/FA)	NA*	5.1 (3.1-5.7)	NA*

*NA: No aplica

Mediana de supervivencia general (OS) bajo FOLFOX4 versus LV5FU2

Median OS, meses (IC 95%) Análisis ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatino agente único
Tratamiento de primera línea (de Gramont, A et al., 2000)	14.7 (13.0-18.2)	16.2 (14.7-18.2)	NA*
	Log-rank, p =0.12		

Pacientes pretratados Rothenberg, ML et al., 2003) (refractario a CPT-11 + 5-FU/FA)	8.8 (7.3-9.3)	9.9 (9.1-10.5)	8.1 (7.2-8.7)
	Log-rank, p =0.09		
Pacientes pretratados André, T et al., 1999) (refractario a 5-FU/FA)	NA*	10.8 (9.3-12.8)	NA*

*NA: No aplica

En los pacientes tratados previamente (Rothenberg, ML et al., 2003), que eran sintomáticos al inicio del estudio, una mayor proporción de los tratados con oxaliplatino y 5-FU / FA experimentó una mejoría significativa de los síntomas relacionados con la enfermedad en comparación con los tratados con 5-FU / FA solo (27.7% vs 14.6% p = 0.0033).

En pacientes no tratados previamente (de Gramont, A et al., 2000), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento para ninguna de las dimensiones de la calidad de vida. Sin embargo, las puntuaciones de calidad de vida en general fueron mejores en el brazo de control para medir el estado de salud global y el dolor y peor en el brazo de oxaliplatino para las náuseas y vómitos.

En el contexto adyuvante, el estudio comparativo de fase III MOSAIC asignó al azar a 2.246 pacientes (899 en estadio II / Duke B2 y 1347 en estadio III / Duke C) para completar la resección del tumor primario de cáncer de colon a 5-FU / FA solo (LV5FU2) , n = 1123 (B2 / C = 448/675) o una combinación de oxaliplatino y 5-FU / FA (FOLFOX4, N = 1,123 (B2 / C = 451/672).

MOSAIC 3 años de supervivencia sin enfermedad (análisis ITT) * para la población general

Brazo de tratamiento	LV5FU2	FOLFOX4
Porcentaje de supervivencia libre de enfermedad a 3 años (IC 95%)	73.3 (70.6-75.9)	78.7 (76.2-81.1)
Razón de Riesgo (95% IC)	0.76 (0.64-0.89)	
Prueba de rango de registro estratificado	P=0.0008	

* mediana de seguimiento 44.2 meses (todos los pacientes fueron seguidos durante al menos 3 años) El estudio demostró una ventaja general significativa en la supervivencia sin enfermedad de 3 años para la combinación de oxaliplatino y 5-FU / FA (FOLFOX4) sobre 5-FU / FA solo (LV5FU2).

Etapa del Paciente	Etapa II (Duke B2)		Etapa III (Duke C)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Porcentaje de supervivencia libre de enfermedad de 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)
Razón de Riesgo (95% IC)	0.79 (0.57-1.09)		0.75 (0.62-0.90)	
Prueba de log-rank	P=0.151		P=0.002	

* mediana de seguimiento 44.2 meses (todos los pacientes fueron seguidos durante al menos 3 años)

Supervivencia global (análisis ITT)

Al momento del análisis de la supervivencia libre de enfermedad de 3 años, que era el punto final primario del ensayo MOSAIC, el 85,1% de los pacientes todavía estaban vivos en el brazo FOLFOX4 frente al 83,8% en el brazo LV5FU2. Esto se tradujo en una reducción general en el riesgo de

mortalidad del 10% a favor de que FOLFOX4 no alcanzara significación estadística (índice de riesgo = 0,90). Las cifras fueron 92.2% versus 92.4% en la subpoblación de la etapa II (B2 de Duke) (tasa de riesgo = 1.01) y 80.4% versus 78.1% en la subpoblación de la etapa III (C de Duke) (tasa de riesgo = 0.87), para FOLFOX4 y LV5FU2, respectivamente.

Pacientes pediátricos

El agente único de oxaliplatino se ha evaluado en la población pediátrica en 2 estudios de Fase I (69 pacientes) y 2 de Fase II (166 pacientes). Un total de 235 pacientes pediátricos (7 meses -22 años de edad) con tumores sólidos han sido tratados. La efectividad del agente único de oxaliplatino en las poblaciones pediátricas tratadas no se ha establecido. La acumulación en ambos estudios de Fase II se detuvo por falta de respuesta tumoral.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

No se ha determinado la farmacocinética de los componentes activos individuales. La farmacocinética del ultrafiltrado de platino que representa una mezcla de todos los no ligados, especies de platino activas y no activas luego de una perfusión de oxaliplatino de 2 horas a 130 mg/m² cada tres semanas por 1 a 5 ciclos y oxaliplatino a 85 mg/m² cada dos semanas por 1 a 3 ciclos es la siguiente:

Resumen de estimación de los parámetros farmacocinéticos del platino de ultrafiltrado tras dosis múltiples de oxaliplatino a 85 mg/m² cada dos semanas o a 130 mg/m² cada tres semanas

Dosis	C _{max} µg/ml	AUC ₀₋₄₈ µg.h/ml	AUC µg.h/ml	t _{1/2α} h	t _{1/2β} h	t _{1/2γ} h	V _{ss} l	CL l/h
85 mg/m²								
Media	0.814	4.19	4.68	0.43	16.8	391	440	17
DE	0.193	0.647	1.40	0.35	5.74	406	199	6.35
130 mg/m²								
Media	1.21	8.20	11.9	0.28	16.3	273	582	10.1
DE	0.10	2.40	4.60	0.06	2.90	19.0	261	3.07

Los valores medios de AUC₀₋₄₈, y C_{max} se calcularon en el ciclo 3 (85 mg/m²) o en el ciclo 5 (130mg/m²). Los valores medios de AUC, V_{ss}, CL se calcularon en el ciclo 1.

Los valores de C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss}, y CL se determinaron mediante análisis no compartimental. T_{1/2α}, t_{1/2β} y t_{1/2γ} se determinaron mediante análisis compartimental (ciclos 1-3 combinados).

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/m² cada dos semanas o 130 mg/m² cada 3 semanas y el estado de equilibrio se alcanzó en el ciclo 1 de esta matriz. La variabilidad inter e intraindividual es generalmente baja.

Biotransformación

La biotransformación in vitro se considera que es el resultado de una degradación no enzimática, y no existe evidencia del metabolismo del anillo diaminociclohexano (DACH) mediado por el citocromo P450. Oxaliplatino sufre una amplia biotransformación 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 <3% en las heces.

Se observó una disminución significativa en el aclaramiento de 17.6 ± 2.18 l/h a 9.95 ± 1.91 l/h en insuficiencia renal junto con una disminución estadísticamente significativa en el volumen de distribución de 330 ± 40.9 a 241 ± 36.1 l

Poblaciones especiales

Insuficiencia Renal

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

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

La eliminación de oxaliplatino se relaciona significativamente con el aclaramiento de creatinina. El CL total del PUF de platino fue, respectivamente, 0.74 (0.59, 0.92), 0.43 (0.33, 0.55) y 0.21 (0.15, 0.29) y para V_{ss} respectivamente 0.52 (0.41, 0.65), 0.73 (0.59, 0.91) y 0.27 (0.20, 0.36) para pacientes con insuficiencia renal leve y moderada y grave, respectivamente. 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 renal del platino PUF se redujo en pacientes con función renal alterada en 30% de insuficiencia renal leve, 65% en la moderada y 84% en insuficiencia grave en comparación con pacientes con función normal.

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

5.3 Datos de seguridad preclínica

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 observadas en animales son consistentes con las producidas por otros medicamentos que contienen platino y medicamentos citotóxicos perjudiciales para el ADN, 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 sólo porque fue observada en el perro solamente sino también porque dosis similares que produjeron cardiotoxicidad letal en perros (150 mg/m²) 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 embrionofetal en ratas. Aunque no se han realizado estudios carcinogénicos, el oxaliplatino es probablemente carcinógeno.

6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Agua para inyectables

6.2 Incompatibilidades

El medicamento diluido no debe mezclarse con otros medicamentos en la misma bolsa de perfusión o línea de perfusión. Bajo las instrucciones de uso descritas en la sección 6.6, el oxaliplatino puede administrarse junto con ácido fólico..

- NO MEZCLAR con medicamentos o soluciones alcalinas, en particular preparados de 5-fluorouracilo, o ácido fólico, que contengan trometamol como excipiente, y 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 cloruro (incluyendo calcio, potasio o cloruro sódico).

- NO MEZCLAR con otros medicamentos en la misma bolsa de perfusión o vía de perfusión (ver sección 6.6 para instrucciones relativas a la administración simultánea con ácido fólico).

- NO UTILIZAR material de inyección que contenga aluminio.

6.3 Vida útil

Ver fecha de expira en el envase.

Estabilidad en uso después de la dilución

24 horas almacenado entre 2 °C – 8 °C protegido de la luz, para el producto diluido con glucosa al 5%, en condiciones asépticas validadas y controladas.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Mantenga el frasco ampolla en la caja para protegerlo de la luz.

No almacenar sobre 25°C.

Para condiciones de almacenamiento del producto diluido vea la sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenidos del envase

Frasco ampolla de vidrio tipo I transparente, con tapón de goma clorobutílica forrada de un fluoropolímero.

6.6 Precauciones especiales para eliminación y otra manipulación

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

Instrucciones de manipulación

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

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

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

Las heces y los vómitos deben ser manipulados con cuidado.

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

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

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

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

Precauciones especiales para la administración

- NUNCA utilizar dispositivos de inyección que contengan aluminio.
- NUNCA administrar sin diluir.
- Sólo se puede utilizar una solución de glucosa al 5% como disolvente para perfusión. NUNCA utilizar soluciones de cloruro sódico o soluciones que contengan cloruro.
- NUNCA mezclar otros medicamentos en la misma bolsa de perfusión ni administrar simultáneamente en la misma vía de perfusión con otros medicamentos.
- NUNCA mezclar con medicamentos o soluciones alcalinas, en particular preparados de 5-fluorouracilo, o de ácido folínico que contengan trometamol como excipiente y sales de trometamol de otros medicamentos. Los medicamentos alcalinos o soluciones afectarán negativamente la estabilidad de oxaliplatino.

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

La solución de oxaliplatino 85 mg/m² en 250 a 500 ml de solución de glucosa al 5 % para perfusión intravenosa, se administra al mismo tiempo que el ácido folínico en solución de glucosa al 5% para perfusión intravenosa, de 2 a 6 horas, utilizando una vía en Y colocada inmediatamente antes del punto de perfusión. Estos dos medicamentos no se deben combinar en la misma bolsa de perfusión. El ácido folínico no debe contener trometamol como excipiente y sólo debe ser diluido utilizando una solución isotónica de glucosa al 5%, y nunca en soluciones alcalinas o soluciones de cloruro sódico o soluciones conteniendo cloruro.

Instrucciones de uso con 5-fluorouracilo

Oxaliplatino debe administrarse siempre antes de las fluoropirimidinas, por ejemplo 5-fluorouracilo.

Después de la administración de oxaliplatino, lavar la vía y entonces administrar 5-fluorouracilo. Para más información sobre la combinación de medicamentos con oxaliplatino, ver la ficha técnica correspondiente del fabricante.

Inspeccione visualmente antes del uso. Solo debe usarse soluciones transparentes libres de partículas visibles.

Este producto medicinal es para un solo uso. Cualquier concentrado no utilizado debe ser eliminado.

Dilución para la perfusión intravenosa

Retirar la cantidad necesaria del concentrado del frasco ampolla y diluir con 250 a 500 ml de una solución de glucosa al 5% para administrar una concentración de oxaliplatino comprendida entre 0,2 mg/ml.

Administrar la solución por perfusión intravenosa.

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 previo 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 la dilución haya tenido lugar en condiciones de asepsia controladas y validadas.

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

Este medicamento es para un solo uso. Cualquier solución para perfusión no utilizada debe desecharse (ver más adelante el capítulo "Eliminación").

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

Perfusión

La administración de oxaliplatino no requiere rehidratación.

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

Eliminación

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

Mantener fuera del alcance y vista de los niños.

Para mayor información dirigirse al área medica de Sandoz: consultas.medicas@sandoz.com

Resolución Exenta N° 23086 y 23087