



FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Vial de 50 mg: cada vial de 30 ml contiene 50 mg de oxaliplatino para reconstitución en 10 ml de solvente.

Vial de 100 mg: cada vial de 50 ml contiene 100 mg de oxaliplatino para reconstitución en 20 ml de solvente.

1 ml de solución reconstituida contiene 5 mg de oxaliplatino.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión.

Polvo liofilizado blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

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 Duke) tras resección completa del tumor primario.
- Tratamiento del cáncer colorrectal metastásico.

4.2. Posología y forma de administración

La preparación de soluciones inyectables de agentes citotóxicos debe ser realizada por personal especializado y entrenado en estos medicamentos, 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 acuerdo con la política del hospital. Se requiere un área de preparación reservada para este propósito. Está prohibido fumar, comer o beber en esta área (ver apartado 6.6).

Posología

SÓLO PARA ADULTOS

La dosis recomendada de oxaliplatino como tratamiento adyuvante es de 85 mg/m² por vía intravenosa, administrada cada 2 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 dos semanas.

La dosis deberá ajustarse conforme a la tolerabilidad (apartado 4.4).



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

Oxaliplatino se administra en forma de perfusión intravenosa de 2-6 horas de duración, en 250 - 500 ml de una solución de glucosa al 5% (50 mg/ml) dando una concentración entre 0,2 mg/ml y 0,70 mg/ml; en la práctica clínica, la concentración más elevada para una dosis de oxaliplatino de 85 mg/m² es de 0,70 mg/ml.

Oxaliplatino ha sido utilizado principalmente en combinación con 5-fluorouracilo (5-FU) en regímenes de perfusión continua. En el régimen terapéutico de administración quincenal, se combinaron bolos y perfusión continua de 5-fluorouracilo (5-FU).

Poblaciones de riesgo:

- Insuficiencia renal:

No se ha estudiado el uso de oxaliplatino en pacientes con insuficiencia renal grave (ver apartado 4.3). En pacientes con insuficiencia renal moderada, se puede iniciar el tratamiento en la dosis normalmente recomendada (ver apartado 4.4). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal leve.

- Insuficiencia hepática:

En un estudio en fase I en pacientes con diversos niveles de insuficiencia hepática, la frecuencia y gravedad de los trastornos hepatobiliares parecen estar relacionados con la progresión de la enfermedad y las pruebas de control de la función de un hígado deteriorado.

Durante la fase de desarrollo clínico, no se efectuó un ajuste de dosis específico en los pacientes con alteraciones en las pruebas de la función hepática.

- Ancianos:

No se observó un aumento de los efectos tóxicos graves cuando oxaliplatino se utilizó como agente único o en combinación con 5-fluorouracilo (5-FU) en pacientes mayores de 65 años. Por tanto, no es necesario realizar un ajuste específico de la dosis en pacientes ancianos.

Forma de administración

El oxaliplatino se administra mediante perfusión intravenosa.

La administración del oxaliplatino no requiere hiperhidratación.

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

En caso de extravasación, se debe interrumpir la administración inmediatamente.

Instrucciones de uso

Oxaliplatino tiene que ser reconstituido y posteriormente diluido antes de usarlo. Únicamente debe utilizarse glucosa al 5 % (50 mg/ml) como diluyente para la reconstitución y posterior dilución del producto liofilizado (ver apartado 6.6).

4.3. Contraindicaciones

Oxaliplatino está contraindicado en pacientes:

- con hipersensibilidad al oxaliplatino o al excipiente lactosa monohidrato,

- en periodo de lactancia,
- con mielosupresión antes de empezar el primer ciclo de tratamiento, demostrada por niveles basales de neutrófilos $<2 \cdot 10^9/l$ y/o recuento plaquetario $<100 \cdot 10^9/l$,
- con neuropatía sensitiva periférica con deterioro funcional antes del primer ciclo
- con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Debido a la escasa información disponible acerca de la seguridad de uso en pacientes con una insuficiencia renal moderada, sólo debe considerarse su administración tras efectuar una minuciosa evaluación del beneficio/riesgo para el paciente. En esta situación, se debe vigilar estrechamente la función renal y ajustar la dosis en función de la toxicidad.

Asimismo, es necesario vigilar a los pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas a los compuestos con el fin de detectar síntomas de alergia. En caso de producirse una reacción de tipo anafiláctico a oxaliplatino, se debe suspender inmediatamente la perfusión e instaurar el tratamiento sintomático pertinente. La reexposición del paciente a oxaliplatino está contraindicada.

En caso de producirse una extravasación, se debe interrumpir inmediatamente la perfusión e iniciar un tratamiento sintomático local.

Es preciso monitorizar cuidadosamente los efectos tóxicos neurológicos de oxaliplatino, especialmente si se administra concomitantemente con otros medicamentos que presenten toxicidad neurológica específica. Se debe realizar una exploración neurológica antes de cada administración y, a partir de entonces, periódicamente.

Para los pacientes que desarrollen disestesia laringofaríngeas aguda (ver apartado 4.8) durante o en las 2 horas siguientes a la perfusión, la siguiente perfusión de oxaliplatino deberá ser por un tiempo de 6 horas.

En caso de producirse síntomas neurológicos (parestesias, disestесias), se debe ajustar la dosis de oxaliplatino conforme a las siguientes recomendaciones basada en la duración y gravedad de dichos síntomas:

- Si los síntomas duran más de siete días y son molestos, la dosis siguiente de oxaliplatino se reducirá de 85 a 65 mg/m² (tratamiento del cáncer metastásico) o 75 mg/m² (tratamiento adyuvante).
- Si un cuadro de parestesias sin deterioro funcional persiste hasta el siguiente ciclo, la dosis de oxaliplatino se reducirá de 85 a 65 mg/m² (tratamiento del cáncer metastásico) o 75 mg/m² (tratamiento adyuvante).
- Si un cuadro de parestesias con deterioro funcional persiste hasta el siguiente ciclo, se debe interrumpir la administración de oxaliplatino.
- Si los síntomas mejoran tras interrumpir el tratamiento con oxaliplatino, se puede considerar la reanudación del tratamiento.

Se debe informar a los pacientes de la posibilidad de que los síntomas de neuropatía sensitiva periférica persistan tras la finalización del tratamiento. Puede ocurrir que un cuadro de parestesias localizadas de grado moderado o de parestesias que pueden interferir con las actividades funcionales del paciente persista hasta 3 años después de la finalización del tratamiento cuando éste se administra como tratamiento adyuvante.

Los efectos tóxicos gastrointestinales, que se manifiestan como náuseas y vómitos, precisan la administración profiláctica y/o terapéutica de un antiemético (véase apartado 4.8).

En caso de diarrea o vómitos graves, especialmente cuando oxaliplatino se administra combinado con 5-fluorouracilo (5-FU), se pueden producir deshidratación, íleo paralítico, obstrucción intestinal, hipokalemia, acidosis metabólica e insuficiencia renal.. En casos aislados se ha comunicado pancreatitis.

En caso de producirse efectos tóxicos hematológicos (neutrófilos $<1,5 \cdot 10^2/l$ o plaquetas $<50 \cdot 10^9/l$), se debe posponer la administración del siguiente ciclo de tratamiento hasta que los valores hematológicos vuelvan a niveles aceptables. Debe realizarse un recuento sanguíneo completo con recuento diferencial de leucocitos antes de iniciar el tratamiento y antes de cada ciclo subsiguiente.

Es preciso informar adecuadamente a los pacientes del riesgo de diarrea/vómitos, mucositis/estomatitis y neutropenia tras la administración de oxaliplatino/5-fluorouracilo (5-FU), de modo que puedan contactar urgentemente con el médico responsable de su tratamiento para que éste instaure las medidas pertinentes.

De producirse una mucositis/estomatitis, con o sin neutropenia, se debe retrasar el siguiente tratamiento hasta que el cuadro de mucositis/estomatitis mejore y alcance un grado 1 o menor y/o hasta que el recuento de neutrófilos sea $\geq 1,5 \cdot 10^9/l$.

Cuando el oxaliplatino se administra con 5-fluorouracilo (5-FU) (con o sin ácido folínico (AF)), se deben efectuar los ajustes de dosis habituales en caso de aparición de efectos tóxicos relacionados con 5-fluorouracilo (5-FU).

De producirse una diarrea de grado 4 (OMS), una neutropenia de grado 3-4 (neutrófilos $<1,0 \cdot 10^9/l$) o trombocitopenia de grado 3-4 (plaquetas $<50 \cdot 10^9/l$), la dosis de oxaliplatino se reducirá de 85 a 65 mg/m² (tratamiento del cáncer metastático) o 75 mg/m² (tratamiento adyuvante), además de reducir la dosis de 5-fluorouracilo (5-FU).

En el caso de síntomas respiratorios inexplicados, tales como tos no productiva, disnea, infiltrados pulmonares radiológicos o crepitantes, se debe interrumpir el tratamiento con oxaliplatino hasta que con más pruebas se pueda descartar la presencia de una enfermedad pulmonar intersticial o fibrosis pulmonar (ver apartado 4.8).

En casos de que los resultados anormales de las pruebas de función hepática o la hipertensión portal no sean resultado de un cáncer hepático, debe considerarse que puede deberse a casos muy raros de trastornos hepáticos inducidos por medicamentos..

Para su uso en mujeres embarazadas, ver apartado 4.6.

En estudios preclínicos se han observado efectos genotóxicos con oxaliplatino. Por lo tanto, se aconseja a los hombres tratados con oxaliplatino que no sean padres hasta 6 meses después del tratamiento y que pidan consejo sobre la conservación de esperma antes del tratamiento, debido a la posibilidad de esterilidad, la cual puede ser irreversible.

Las mujeres no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento con oxaliplatino y deben utilizar un método anticonceptivo efectivo (ver apartado 4.6).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En pacientes a los que se ha administrado una sola dosis de 85 mg/m² de oxaliplatino inmediatamente antes de la administración de 5-fluorouracilo (5-FU), no se han observado cambios en el niveles de exposición a éste.

In vitro, no se ha observado un desplazamiento significativo de la unión de oxaliplatino a las proteínas plasmáticas en presencia de los siguientes agentes: eritromicina, salicilatos, granisetrón, paclitaxel y valproato sódico.

4.6. Embarazo y lactancia

Hasta la fecha, no existe información disponible acerca de la seguridad del uso en mujeres embarazadas. Se ha observado toxicidad reproductiva en estudios animales. Consecuentemente, oxaliplatino no está recomendado durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no usen medidas anticonceptivas. El uso de oxaliplatino sólo se debe considerar, tras informar adecuadamente a la paciente sobre el riesgo que implica para el feto y una vez que la paciente haya otorgado su consentimiento. Se deben tomar medidas anticonceptivas adecuadas durante y tras el cese del tratamiento, durante 4 meses para mujeres y 6 meses para hombres.

No se ha estudiado la excreción de oxaliplatino en la leche materna. La lactancia está contraindicada durante el tratamiento con oxaliplatino.

El oxaliplatino puede tener un efecto sobre la fertilidad (ver apartado 4.4).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, el tratamiento con oxaliplatino puede producir un aumento del riesgo de mareos, náuseas y vómitos y otros síntomas neurológicos que pueden afectar al caminar y al equilibrio y tener una ligera o moderada influencia en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas tras la administración combinada de oxaliplatino y 5-fluorouracilo/ácido folínico (5-FU/AF) fueron gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos y mucositis), hematológicos (neutropenia, trombocitopenia) y neurológicos (neuropatía sensitiva periférica aguda y por dosis acumulada). En general, estas reacciones adversas fueron más frecuentes y graves en aquellos pacientes tratados con la combinación de oxaliplatino y 5-FU/AF que en los tratados solamente con 5-FU/AF.

Las frecuencias descritas en la tabla siguiente proceden de los ensayos clínicos para el tratamiento del cáncer metastásico y tratamiento adyuvante (con 416 y 1.108 pacientes incluidos respectivamente en los grupos de tratamiento de oxaliplatino + 5-FU/AF) y de las observaciones efectuadas tras la comercialización del fármaco.

Se han utilizado las siguientes frecuencias: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Muy raras ($< 1/10.000$), desconocida (no se puede estimar con los datos disponibles).

Después de la tabla, se incluye información más detallada.



Clasificación MedDRA órgano-sistema	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro
Infecciones e infestaciones*	Infecciones	-Rinitis -Infección de las vías respiratorias altas -Neutropenia febril/Sepsis neutropénica		
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático*	-Anemia -Neutropenia -Trombocitopenia -Leucopenia -Linfopenia			-Trombocitopenia autoinmune -Anemia hemolítica
Trastornos inmunológicos*	-Alergia/reacción alérgica+			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	-Anorexia -Glucemia alterada -Hipokalemia -Natrema alterada	-Deshidratación	-Acidosis metabólica	
Trastornos psiquiátricos		-Depresión -Insomnio	-Nerviosismo	
Trastornos del sistema nervioso*	-Neuropatía sensitiva periférica -Alteraciones sensoriales -Disgeusia -Cefalea	-Mareos -Neuritis motora -Meningitis		-Disartria
Trastornos oculares		-Conjuntivitis -Alteraciones de la visión		-Fallo transitorio de la agudeza visual -Alteraciones del campo visual. -Neuritis óptica
Trastornos del oído y del laberinto			-Ototoxicidad	-Sordera
Trastornos vasculares	-Epistaxis	-Hemorragia -Rubor -tromboflebitis profunda -Embolia pulmonar		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	-Disnea -Tos	-Hipo		-Enfermedad pulmonar intersticial -Fibrosis pulmonar**

Clasificación MedDRA órgano-sistema	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raras
Trastornos gastrointestinales*	-Náuseas -Diarrea -Vómitos -Estomatitis/Mucositis - Dolor abdominal - Estreñimiento	-Dispepsia -Reflujo gastroesofágico - Hemorragia rectal	-Íleo - Obstrucción intestinal	-Colitis, incluyendo diarrea debida a - <i>Clostridium difficile</i>
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	-Trastorno cutáneo - Alopecia	-Exfoliación de la piel (por ejemplo, Síndrome de manos-pie) -Exantema eritematoso -Exantema - Hiperhidrosis -alteraciones de la uñas		
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo	-Dolor de espalda	-Artralgia -Dolor óseo		
Trastornos renales y urinarios		-Hematuria -Disuria -Frecuencia de micción anómala		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	-Fatiga -Fiebre++ -Astenia -Dolor -Reacción en el lugar de administración+++			
Otras investigaciones	-Aumento de enzimas hepáticas -Aumento de fosfatasa alcalina sérica -Aumento de bilirrubina sérica -Aumento de lactatodeshidrogenasa sérica	-Aumento de creatinina sérica -Pérdida de peso		

*Ver información detallada más adelante.

**Ver apartado 4.4.

+ Reacciones alérgicas muy frecuentes como exantema cutáneo (sobre todo urticaria), conjuntivitis, rinitis. Reacciones anafilácticas muy frecuentes como broncoespasmo, sensación de dolor en el pecho, angioedema, hipotensión y shock anafiláctico.

++ Fiebre muy frecuente, escalofríos (temblores), ya sea de origen infeccioso (acompañada o no de neutropenia febril) o fiebre aislada posiblemente de origen inmunitario.

+++ Reacciones en el lugar de administración como dolor local, enrojecimiento, hinchazón y trombosis. La extravasación puede dar lugar a dolor e inflamación locales que pueden ser graves y provocar complicaciones, incluida la necrosis, sobretodo cuando el oxaliplatino es perfundido a través de una vena periférica (ver apartado 4.4).

Trastornos hepatobiliares

Muy raros ($\leq 1/10.000$):

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

Muy raras ($\leq 1/10.000$):

Pancreatitis.

Trastornos renales y urinarios

Muy raros ($\leq 1/10.000$):

Neufropatía túbulo-intersticial aguda que puede conducir a fallo renal agudo.

Toxicidad hematológica

Incidencia por paciente (%) y por grado

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

Toxicidad digestiva

Incidencia por paciente (%) y por grado

Oxaliplatino y 5-FU/AF 85 mg/m ² cada 2 semanas	Tratamiento del cáncer metastásico			Tratamiento adyuvante		
	Todos los grados	Gr. 3	Gr. 4	Todos los grados	Gr. 3	Gr. 4
Náuseas	69,9	8	<1	73,7	4,8	0,3
Diarrea	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5
Vómitos	49,0	6	1	47,2	5,3	0,5
Mucositis/Estomatitis	39,9	4	<1	42,1	2,8	0,1

Está indicado el uso profiláctico y/o terapéutico con antieméticos potentes.

En caso de diarreas o vómitos graves, especialmente cuando el oxaliplatino se combina con 5-fluorouracilo (5-FU), se pueden producir deshidratación, íleo paralítico, obstrucción intestinal, hipokalemia, acidosis metabólica y deterioro de la función renal (ver apartado 4.4).

Sistema nervioso



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

El inicio del dolor y/o de un trastorno funcional son una indicación, en función de la duración de los síntomas, para ajustar la dosis o incluso para suspender el tratamiento (véase apartado 4.4).

Este trastorno funcional incluye dificultades para realizar movimientos delicados y es una posible consecuencia de un deterioro sensitivo. El riesgo de aparición de síntomas persistentes para una dosis acumulada de 850 mg/m² (10 ciclos) es de aproximadamente el 10% y 20 % para una dosis acumulada de 1.020 mg/m² (12 ciclos).

En la mayoría de los casos, los signos y síntomas neurológicos mejoran o remiten completamente al interrumpir el tratamiento. En el tratamiento adyuvante en el cáncer de colon, 6 meses después de la finalización del tratamiento, el 87% de los pacientes ya no tenía síntomas o éstos eran leves. Después de hasta 3 años de seguimiento, alrededor del 3% de los pacientes presentaba o bien parestesias localizadas persistentes de intensidad moderada (2,3%) o bien parestesias que podían interferir con las actividades funcionales (0,5%).

Se han comunicado la aparición de manifestaciones neurosensitivas (ver apartado 5.3). Dichas manifestaciones comienzan en las horas siguientes a la administración y a menudo se producen como consecuencia de la exposición al frío. Normalmente se presentan como parestesias transitorias, disestesia e hipoestesia. En un 1-2% de pacientes se manifiesta un síndrome agudo de disestesia faringolaríngea, que se caracteriza por sensaciones subjetivas de disfagia o de disnea/sensación de sofoco, sin que se observen datos objetivos de dificultad respiratoria (ausencia de cianosis o hipoxia) ni de laringoespasmos o broncoespasmo (ausencia de estridor o sibilancias). Aunque se han administrado antihistamínicos y broncodilatadores en estos casos, los síntomas revierten rápidamente incluso en ausencia de tratamiento. La prolongación del tiempo de perfusión ayuda a reducir la incidencia de este síndrome (ver apartado 4.4).

Ocasionalmente se han observado otros síntomas que incluyen espasmos en la mandíbula/ espasmos musculares/ contracciones musculares involuntarias/ crispamiento muscular/ mioclonos, coordinación anormal/ forma de andar anormal/ ataxia/ trastornos del equilibrio, opresión en la garganta o en el pecho/ presión/ malestar/ dolor.

Además, pueden asociarse disfunciones del nervio craneal, o incluso ocurrir como casos aislados tales como ptosis, diplopía, afonía/ disfonía/ ronquera, algunas veces descritos como parálisis de cuerdas vocales, sensación anormal de la lengua o disartria, algunas veces descrita como afasia, neuralgia trigeminal/ dolor facial/ dolor ocular, disminución de la agudeza visual, alteración del campo visual.

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

Reacciones alérgicas

Incidencia por paciente (%) y por grado

Oxaliplatino y 5-FU/AF 85 mg/m ²	Tratamiento del cáncer metastásico			Tratamiento adyuvante		
	Cada 2 semanas	Todos los grados	Gr. 3	Gr. 4	Todos los grados	Gr. 3
Reacciones alérgicas / Alergia	9,1	1	<1	10,3	2,3	0,6

4.9. Sobredosis

No hay un antídoto conocido para oxaliplatino. Es de esperar que en los casos de sobredosis se produzca una exacerbación de las reacciones adversas. Se debe proceder a monitorizar los parámetros hematológicos del paciente y a administrar un tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes antineoplásicos, compuestos del platino.
Código ATC: L01XA 03.

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

Oxaliplatino es un enantiómero único, el (SP-4-2)-[(1R,2R)-Ciclohexano-1,2-diamino-kN, kN'] [etanodioato(2-)-kO¹, kO²] [platino].

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

Oxaliplatino también muestra actividad *in vitro* e *in vivo* en diversos modelos resistentes a cisplatino.

Se ha observado una acción citotóxica sinérgica del fármaco cuando se combina con 5-fluorouracilo (5-FU), tanto *in vitro* como *in vivo*.

Aunque el mecanismo de acción de oxaliplatino no ha sido completamente dilucidado, los estudios muestran que los derivados acuosos generados a partir de su biotransformación interaccionan con el ADN para formar enlaces cruzados tanto inter como intracatenarios, lo que da lugar a una interrupción de la síntesis de ADN con los efectos citotóxicos y antitumorales subsiguientes.

La eficacia de oxaliplatino (85mg/m² repetidos cada 2 semanas) combinado con 5-fluorouracilo/ácido folínico (5-FU/AF) en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico se ha comunicado en tres estudios clínicos:

-Como tratamiento de primera línea: en un estudio comparativo de fase III con dos grupos de tratamiento (estudio EFC2962), se asignaron de forma aleatoria 420 pacientes para recibir o bien solamente 5-FU/AF (LV5FU2, N^o210) o bien una combinación de oxaliplatino con 5-FU/AF (FOLFOX4, N^o210).

- En pacientes pretratados: en un estudio comparativo de fase III con tres grupos de tratamiento (estudio EFC4584) se asignaron de forma aleatoria 821 pacientes que no respondían a una combinación de irinotecan (CPT-11) + 5-FU/AF para recibir o bien solamente 5-FU/AF (LV5FU2, N^o275), o bien oxaliplatino en monoterapia (N^o275) o bien una combinación de oxaliplatino más 5-FU/AF (FOLFOX4, N^o271).

- Finalmente, el estudio fase II no controlado (EFC2964), se incluyó a pacientes que no respondían al tratamiento con 5-FU/AF, y se les trató con una combinación de oxaliplatino más 5-FU/AF (FOLFOX4, N=57).

Los dos ensayos clínicos aleatorizados, EFC2962 como tratamiento de primera línea y EFC4584 en pacientes pretratados, revelaron un aumento significativo de la tasa de respuesta y una prolongación de la supervivencia sin progresión de la enfermedad (SSP) / tiempo transcurrido hasta la progresión (TTP) en comparación con el tratamiento con 5-FU/AF solo.

En el estudio EFC4584 realizado en pacientes tratados previamente que no respondían al tratamiento, la diferencia observada en la mediana de supervivencia global (SG) entre la combinación de oxaliplatino y 5-FU/AF no alcanzó significación estadística.

Tasa de respuesta con FOLFOX4 frente a LV5FU2

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

* NP: No procede

Mediana de la supervivencia sin progresión de la enfermedad (SSP) / mediana del tiempo transcurrido hasta la progresión (TTP) FOLFOX4 frente LV5FU2

Mediana de SSP/TTP, meses (IC 95%) Análisis ITT con examen radiológico independiente	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatino monoterapia
Tratamiento de primera línea EFC2962 (SSP)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	NP*
Valor de p, rangos logarítmicos = 0,0003			
Pacientes tratados previamente EFC4584 (TTP) (que no respondían a CPT-11 + 5- FU/AF)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
Valor p, rangos logarítmicos <0,0001			
Pacientes tratados previamente EFC2964 (que no respondían a 5-FU/AF)	NP*	5,1 (3,1-5,7)	NP*

* NP: No procede

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

Mediana de SG, meses	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatino
----------------------	--------	---------	--------------

(IC 95%) Análisis por intención de tratar			monoterapia
Tratamiento de primera línea EFC2962	14,7 (13.0-18.2)	16,2 (14.7-18.2)	NP*
	Valor p, rangos logarítmicos = 0,12		
Pacientes tratados previamente EFC4584 (que no respondían a CPT-11 + 5-FU/AF)	8,8 (7,3-9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
	Valor p, rangos logarítmicos = 0,09		
Pacientes tratados previamente EFC2964 (que no respondían a 5-FU/AF)	NP*	10,8 (9,3-12,8)	NP*

* NP No procede

En pacientes pretratados (EFC4584), que eran sintomáticos en condiciones basales, una mayor proporción de pacientes tratados con oxaliplatino y 5-FU/AF presentaron una mejoría significativa de los síntomas relacionados con la enfermedad en comparación con los tratados solamente con 5-FU/AF (27,7% frente a 14,6%, $p = 0,0033$).

En pacientes no pretratados (EFC2962) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento en ninguno de los parámetros relativos a calidad de vida. No obstante, las puntuaciones de calidad de vida fueron generalmente mejores en el grupo control en lo que se refiere a las mediciones del estado global de salud y el dolor, y peores en el grupo tratado con oxaliplatino en cuanto a náuseas y vómitos.

En el estudio comparativo de fase III MOSAIC (EFC3313) sobre tratamiento adyuvante, se asignaron de forma aleatoria 2246 pacientes con cáncer de colon (899 en estadio II / B2 de Duke y 1347 en estadio III / C de Duke), previamente sometidos a una resección completa del tumor primario, para recibir o bien solamente 5-FU/AF (LV5FU2, N=1123; B2 / C = 448 / 675), o bien una combinación de oxaliplatino más 5-FU/AF (FOLFOX4, N=1123; B2 / C = 451 / 672).

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

Grupo de tratamiento	LV5FU2	FOLFOX4
Porcentaje de supervivientes sin enfermedad a los 3 años (IC del 95%)	73,3 (70,6-75,9)	78,7 (76,2-81,1)
Razón de riesgos (IC del 95%)	0,76 (0,64-0,89)	
Prueba de rangos logarítmicos estratificada	$p = 0,0008$	

* Mediana del seguimiento: 44,2 meses (todos los pacientes fueron seguidos durante un mínimo de 3 años).

El estudio demostró una ventaja global significativa en cuanto a la supervivencia sin enfermedad a los 3 años para la combinación de oxaliplatino más 5-FU/AF (FOLFOX4) con respecto al tratamiento con solamente 5-FU/AF (LV5FU2).

Supervivencia sin enfermedad a los 3 años en el estudio EFC 3313 (análisis por intención de tratar)* en función del estadio de la enfermedad

Estadios en el que se encontraban los pacientes	Estadio II (B2 de Duke)		Estadio III (C de Duke)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Grupo de tratamiento	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Porcentaje de supervivencia libre de 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)
Razón de riesgos (IC 95%)	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62-0,90)	
Prueba del log-rank	p=0,151		p=0,002	

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

Supervivencia global (análisis por intención de tratar):

En el momento de efectuar el análisis de la supervivencia sin enfermedad a los 3 años, que era el criterio principal del estudio MOSAIC, el 85,1% de los pacientes del grupo tratado con FOLFOX4 aún estaban vivos, frente a un 83,8% de los del grupo tratado con LV5FU2. Esto se tradujo en una reducción global del riesgo de mortalidad del 10% a favor de FOLFOX4, sin alcanzar significación estadística (razón de riesgos = 0,90).

Las cifras fueron del 92,2% frente al 92,4% en la subpoblación en estadio II (B2 de Duke) (razón de riesgos = 1,01) y del 80,4% frente al 78,1% en la subpoblación en estadio III (C de Duke) (razón de riesgos = 0,87) para los tratamientos con FOLFOX4 y LV5FU2, respectivamente.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

No se han determinado las características farmacocinéticas de los compuestos activos individuales. A continuación, se indican los parámetros farmacocinéticos del platino ultrafiltrable, que representa una mezcla 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 a 85 mg/m² cada dos semanas durante 1 a 3 ciclos:

Resumen de las estimaciones relativas a los parámetros farmacocinéticos del platino en un ultrafiltrado tras múltiples perfusiones de oxaliplatino en dosis de 85 mg/m² cada dos semanas o de 130 mg/m² cada tres semanas

Dosis	C _{max} μg/ml	AUC ₀₋₄₈ μg/h/ml	AUC μg/h/ml	t _{1/2β} α 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	17,4
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 (130 mg/m²).

Los valores medios de AUC, V_{ss}, Cl y Cl_{R0-48} se calcularon en el Ciclo 1.

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

Los valores de t_{1/2β}α, t_{1/2β} y t_{1/2γ} se determinaron mediante análisis compartimentales (Ciclos 1-3 combinados).

Al final de la perfusión de 2 horas, el 15% del platino administrado se encuentra en la circulación sistémica y el 85% restante se está distribuyendo rápidamente por los tejidos o eliminando por la orina. La unión irreversible a los hematíes y al plasma da lugar en estas matrices a semividas próximas al proceso de renovación natural de los hematíes y de la seroalbúmina. No se observó ninguna acumulación en el ultrafiltrado plasmático tras la administración de dosis de 85 mg/m² cada dos semanas o de 130 mg/m² cada tres semanas y en esta matriz el estado de equilibrio se alcanzó en el ciclo 1. La variabilidad ínter e intraindividual es generalmente baja.

Se considera que la biotransformación *in vitro* se debe a un proceso de degradación no enzimática, y no hay datos que indiquen que el anillo diaminociclohexano (DACH) sufra un metabolismo mediado por el citocromo P450.

Oxaliplatino sufre una extensa biotransformación en pacientes y al finalizar una perfusión de 2 horas no se detectó fármaco inalterado en el ultrafiltrado plasmático. Se han detectado en la circulación sistémica varios productos citotóxicos resultantes de la biotransformación, incluidas las formas de platino monocloro-, dicloro- y diacuo-DACH, junto con varios conjugados inactivos con posterioridad. El platino se excreta predominantemente por la orina y se elimina fundamentalmente en las 48 horas siguientes a la administración.

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

En la insuficiencia renal, se observó una disminución significativa del aclaramiento de 17,6 ± 2,18 l/h a 9,95 ± 1,91 l/h, junto con un descenso estadísticamente significativo en el volumen de distribución de 330 ± 40,9 l a 241 ± 36,1 l. No se ha evaluado el efecto de la insuficiencia renal grave sobre el aclaramiento de platino.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los órganos diana identificados en las especies estudiadas en los ensayos no clínicos (ratones, ratas, perros y/o monos) con dosis única y dosis múltiples fueron la médula ósea, el aparato digestivo, el riñón, los testículos, el sistema nervioso y el corazón. Los efectos tóxicos sobre los órganos diana observados en los animales concuerdan con los producidos por otros fármacos que contienen platino en su composición y por los fármacos citotóxicos inductores de daño en el ADN utilizados para el tratamiento de cánceres en seres humanos, con la excepción de los efectos cardíacos. Sólo se observaron efectos cardíacos en el perro y consistieron en alteraciones electrofisiológicas con fibrilación ventricular mortal. La cardiotoxicidad se considera específica del perro no sólo por ser la única especie en la que se observó, sino también porque dosis similares a las que produjeron efectos cardiotoxicos mortales en los perros (150 mg/m²) fueron bien toleradas por los seres humanos.

Estudios no clínicos con neuronas sensitivas de rata sugieren que los síntomas neurosensitivos agudos relacionados con oxaliplatino pueden implicar una interacción con los canales de sodio voltaje-dependientes.

Oxaliplatino fue mutagénico y clastogénico en células de mamíferos y produjo toxicidad embriofetal en ratas. Aunque no se han realizado estudios carcinogénicos, se considera que el oxaliplatino es un probable carcinógeno.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato.

6.2. Incompatibilidades

El medicamento diluido no debe mezclarse con otros medicamentos en la misma bolsa de perfusión o línea de perfusión. Oxaliplatino puede ser coadministrado con ácido folínico (AF) vía una línea en Y de acuerdo con las instrucciones de uso descritas en el apartado 6.6.

- NO mezclar con fármacos o soluciones alcalinas (en particular 5-fluorouracilo (5-FU), ácido folínico (AF) que contengan trometamol como excipiente y sales de trometamol de otros medicamentos. Los fármacos o soluciones alcalinas pueden afectar negativamente la estabilidad de oxaliplatino (ver apartado 6.6).
- NO reconstituir o diluir oxaliplatino con soluciones salinas u otras soluciones que contengan iones cloruro (incluido cloruro de calcio, de potasio o de sodio).
- NO mezclar con otros medicamentos en la misma bolsa de perfusión o vía de perfusión (ver apartado 6.6 en relación con las instrucciones para la administración simultánea con ácido folínico).
- NO usar equipos de inyección que contengan aluminio.

6.3. Período de validez

3 años.

Solución reconstituida en el vial original:

Desde un punto de vista microbiológico y químico, la solución reconstituida debe ser diluida inmediatamente.

Solución para perfusión:

Tras diluir la solución reconstituida en glucosa al 5% (50 mg/ml), la estabilidad en uso física y química ha demostrado ser de 48 horas entre 2 °C y 8 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución para perfusión debe ser utilizada de forma inmediata. De no ser así, el tiempo y las condiciones de conservación previas a su utilización son responsabilidad del usuario y no deberían exceder las 24 horas a 2°C y 8°C a menos que la dilución se haya practicado en condiciones de asepsia controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

El medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Para condiciones de conservación de la disolución reconstituida y diluida, ver apartado 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de 30 ml (vidrio transparente tipo I) que contiene polvo de oxaliplatino (50 mg) provisto de un tapón de elastómero de bromobutilo y cápsula (tipo flip off).

Vial de 50 ml (vidrio transparente tipo I) que contiene polvo de oxaliplatino (100 mg) con tapón de elastómero de bromobutilo y cápsula (tipo flip off).

Tamaños de envase: 1, 2, 3, 5, 10 ó 50 viales por caja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Al igual que con otros compuestos potencialmente tóxicos, deben tomarse precauciones cuando se manipulan y se preparan soluciones de oxaliplatino.

Instrucciones de manipulación

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

La preparación de soluciones inyectables de agentes citotóxicos debe ser realizada por personal especializado y en esta clase de medicamentos, 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 acuerdo con la política del hospital. Su preparación debe llevarse a cabo en una zona reservada para tal fin. Está prohibido fumar, comer y beber en esa zona.

El personal debe ser equipado con materiales apropiados para la manipulación, especialmente con batas de manga larga, mascarillas, gorros, gafas protectoras, guantes estériles de un solo uso, traje protector para el área de trabajo, contenedores y bolsas de recogida para los materiales de desecho.

Las heces y los vómitos se deben manipular con cuidado.

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

Todo recipiente roto debe tratarse con las mismas precauciones y considerarse material de desecho contaminado. Los desechos contaminados deben incinerarse en recipientes rígidos etiquetado adecuadamente. Ver el apartado de "Eliminación de residuos".

Si el polvo de oxaliplatino, la solución reconstituida o la solución para perfusión, entran en contacto con la piel, lavar inmediata y abundantemente con agua.

Si el polvo de oxaliplatino, la solución reconstituida o la solución para perfusión, entran en contacto con las membranas mucosas, lavar inmediata y abundantemente con agua.

Precauciones especiales para la administración

- NO usar equipos de inyección que contengan aluminio.
- NO administrar sin diluir.
- Sólo se debe usar una solución para perfusión de glucosa al 5% (50 mg/ml) como solvente.
- NO reconstituir ni diluir para perfusión con cloruro sódico o soluciones que contengan cloruros.
- NO mezclar con ningún otro medicamento en la misma bolsa de perfusión ni administrar simultáneamente con otros medicamentos a través de a misma línea de perfusión..
- NO mezclar con medicamentos o soluciones alcalinas, en particular el 5-fluorouracilo (5-FU), preparaciones de ácido fólico (AF) que contengan trometamol como excipiente y sales de trometamol de otros medicamentos. Los fármacos o soluciones alcalinas afectan negativamente la estabilidad de oxaliplatino.

Instrucciones de uso en combinación con ácido fólico (AF) (al igual que folinato cálcico o folinato disodio)

Administrar una perfusión intravenosa de 85 mg/m² de oxaliplatino en 250 a 500 ml de solución de glucosa al 5% (50 mg/ml) con una perfusión intravenosa de ácido fólico (AF) en solución de glucosa al 5%, durante 2 a 6 horas, en una vía en Y colocada inmediatamente antes del punto de inyección. Estos dos medicamentos **no** deben mezclarse en la misma bolsa de perfusión. El ácido fólico (AF) no debe

contener trometamol como excipiente y sólo debe diluirse utilizando soluciones isotónicas de glucosa al 5% (50 mg/ml), nunca en soluciones alcalinas o de cloruro sódico ni en soluciones que contengan cloruros.

Instrucciones de uso en combinación con 5 fluorouracilo (5-FU)

Oxaliplatino se debe administrar siempre antes que las fluoropirimidinas, es decir, 5-fluorouracilo (5-FU).

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

Para mayor información sobre la administración concomitante de medicamentos con oxaliplatino, consultar la ficha técnica correspondiente de los fabricantes de éstos.

- UTILIZAR SÓLO los solventes recomendados (ver a continuación).
- Cualquier solución reconstituida que muestre signos de precipitación no debe utilizarse y debe destruirse de acuerdo a los requerimientos legales de eliminación de materiales de residuos peligrosos (ver a continuación).

Reconstitución de la solución

- Para reconstituir la solución deben utilizarse agua para inyectables o solución de glucosa al 5% (50 mg/ml).
- Para un vial de 50 mg: añadir 10 ml de solvente para obtener una concentración de oxaliplatino de 5 mg/ml.
- Para un vial de 100 mg: añadir 20 ml de solvente para obtener una concentración de oxaliplatino de 5 mg/ml.

Desde un punto de vista microbiológico y químico, la solución reconstituida debe diluirse de forma inmediata con solución de glucosa al 5% (50 mg/ml).

Antes de usar, inspeccionar visualmente. Sólo se deben usar las soluciones transparentes que no contengan partículas.

Este medicamento es para un solo uso. Se debe desechar todo resto de solución no utilizada. (Ver a continuación "Eliminación").

Dilución para perfusión intravenosa

Extraer la cantidad necesaria de la solución reconstituida del vial o viales y diluir con 250 a 500 ml de solución de glucosa al 5% (50 mg/ml) a fin de obtener una concentración de oxaliplatino entre no menos de 0,2 mg/ml y 0,7 mg/ml.

Administrar por perfusión intravenosa.

Se ha comprobado que la estabilidad en uso física y química después de la dilución en glucosa al 5% (50 mg/ml) es de 24 horas a 2-8°C.

Desde un punto de vista microbiológico, la preparación para perfusión debe utilizarse de forma inmediata. De no ser así, el tiempo y las condiciones de conservación previas a su utilización, son responsabilidad del usuario y no deberían exceder las 24 horas a 2 °C y 8 °C a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones de asepsia controladas y validadas.

Antes de usar, inspeccionar visualmente. Sólo se deben usar las soluciones de aspecto claro que no contengan partículas.

Este medicamento es para un solo uso. Se debe desechar todo resto de solución no utilizada. (Ver a continuación "Eliminación").

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

La solución para perfusión de oxaliplatino ha demostrado ser compatible con kits de administración representativos de PVC.

Perfusión

La administración de oxaliplatino no requiere rehidratación.

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

Eliminación de residuos

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

MYLAN PHARMACEUTICALS, S.L.
Plom 2-4, 5º Planta (Barcelona)
- 08038 - España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2008