

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HOXALIRA
SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/20 mL
SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 50 mg/10 mL
(Oxaliplatino)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

HOXALIRA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/20 mL
HOXALIRA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 50 mg/10 mL

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un mL de solución concentrada para perfusión contiene 5 mg de oxaliplatino.
10 mL de solución concentrada para perfusión contienen 50 mg de oxaliplatino.
20 mL de solución concentrada para perfusión contienen 100 mg de oxaliplatino.

Para conocer la lista completa de excipientes, véase la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución concentrada para perfusión. Solución transparente, incolora.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

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

- Tratamiento adyuvante para cáncer de colon en estadio III (C de Duke) después de resección completa del tumor primario.
- Tratamiento del carcinoma avanzado de colon y recto.

4.2 Posología y Método de Administración

La preparación de soluciones inyectables de agentes citotóxicos debe ser realizada por personal capacitado especializado con conocimiento de los medicamentos utilizados, en condiciones que garanticen la integridad del medicamento, la protección del medio ambiente y en particular la protección del personal que maneje estos medicamentos, de acuerdo con la política del hospital. Se requiere un área de preparación reservada para este fin. Está prohibido fumar, comer o beber en esta área (véase la sección 6.6).

Posología

SÓLO PARA ADULTOS

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

La dosis recomendada de oxaliplatino en el tratamiento del carcinoma avanzado de colon y recto es de 85 mg/m² por vía intravenosa repetida cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Se deberá ajustar la dosis de acuerdo con la tolerabilidad (véase la sección 4.4).

El oxaliplatino siempre debe ser administrado antes de las fluoropirimidinas — p. ej., 5-fluorouracilo.

Oxaliplatino se administra como una perfusión intravenosa para administrar en 2 a 6 horas en 250-500 mL de una solución de glucosa al 5 % (50 mg/mL) para administrar una concentración superior a 0.2 mg/ml. Oxaliplatino ha sido usado principalmente en combinación con 5-fluorouracilo en regímenes de perfusión continua. Para el esquema de tratamiento de dos semanas, se han utilizado regímenes con 5-fluorouracilo que combinan la administración en bolos y la perfusión continúa.

Poblaciones especiales

- Insuficiencia renal:

Oxaliplatino no debe ser administrado en pacientes con insuficiencia renal severa (véase las secciones 4.3 y 5.2). En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, la dosis recomendada de oxaliplatino es 85 mg/m² (véase las secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática:

Oxaliplatino no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se ha observado un incremento de la toxicidad aguda de oxaliplatino en el subconjunto de pacientes con anomalías en la función hepática. No se llevó a cabo un ajuste específico de la dosis para los pacientes con pruebas de función hepática anormales durante el desarrollo clínico.

- Pacientes ancianos:

No se observó un incremento en las toxicidades graves cuando se usó el oxaliplatino como agente único o en combinación con 5-fluorouracilo en pacientes mayores de 65 años. En consecuencia, no se requiere un ajuste de la dosis específico para los pacientes ancianos.

- Pacientes pediátricos:

No existen indicaciones relevantes para el uso de oxaliplatino en niños. No se ha establecido la efectividad del agente único de oxaliplatino en las poblaciones pediátricas con tumores sólidos (véase la sección 5.1).

Método de administración

Oxaliplatino se administra por perfusión intravenosa.

La administración del oxaliplatino no requiere hiperhidratación.

Oxaliplatino diluido en 250-500 mL de una solución de glucosa al 5 % (50 mg/mL) para administrar una concentración no menor a 0.2 mg/mL se infundirá ya sea por vía venosa central o periférica durante 2 a 6 horas. La perfusión de oxaliplatino siempre debe preceder a la administración de 5-fluorouracilo.

En caso de extravasación, se debe interrumpir la administración de forma inmediata.

Instrucciones para su uso:

Oxaliplatino debe ser diluido antes de usarlo. Solo se debe usar diluyente de glucosa al 5 % para diluir el concentrado para solución para perfusión (Véase la sección 6.6).

4.3 Contraindicaciones

Oxaliplatino está contraindicado en pacientes que:

- Tienen antecedentes conocidos de hipersensibilidad al oxaliplatino o al excipiente.
- Están lactando o embarazo.
- Presentan mielosupresión antes de iniciar el primer ciclo, evidenciada por conteos iniciales de neutrófilos $< 2 \times 10^9/l$ y/o con cuenta de plaquetas de $< 100 \times 10^9/l$.
- Presentan neuropatía sensorial periférica con afectación funcional antes del primer ciclo.
- Presentan insuficiencia renal grave (depuración de creatinina menor de 30 mL/min) (véase sección 5.2).

4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para su uso

El oxaliplatino únicamente debe ser usado en los departamentos especializados de oncología y debe ser administrado bajo la supervisión de un oncólogo experimentado.

Insuficiencia renal

En Pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, se debe monitorear cuidadosamente la función renal para identificar reacciones adversas y se debe ajustar la dosis de acuerdo con la toxicidad (véase sección 5.2).

Reacciones de Hipersensibilidad

Los pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas a los compuestos de platino deben ser monitoreados para detectar síntomas alérgicos. En caso de una reacción de tipo anafiláctica al oxaliplatino, se debe suspender la perfusión de forma inmediata e iniciar el tratamiento sintomático adecuado. La readministración de oxaliplatino a tales pacientes está contraindicada. Se han informado reacciones cruzadas, en ocasiones fatales, con todos los compuestos de platino. En caso de que se presente extravasación de oxaliplatino, se debe suspender la perfusión de forma inmediata e iniciar el tratamiento sintomático local usual.

Síntomas Neurológicos

Se debe monitorear cuidadosamente la toxicidad neurológica de oxaliplatino, especialmente si se coadministra con otros medicamentos con toxicidad neurológica específica. Se debe realizar un examen neurológico antes de cada administración y de manera periódica a partir de entonces.

Para los pacientes que desarrollen disestesia laringofaríngea aguda (véase la sección 4.8), durante o dentro de las horas siguientes a la perfusión de 2 horas, la siguiente perfusión de oxaliplatino deberá ser administrada en 6 horas.

Neuropatía Periférica

Si se presentan síntomas neurológicos (parestesia, disestesia), se hará el siguiente ajuste recomendado en la dosificación del oxaliplatino con base en la duración y gravedad de estos síntomas:

- Si los síntomas duran más de siete días y son molestos, la siguiente dosis de oxaliplatino deberá reducirse de 85 a 65 mg/m² (en metástasis) o 75mg/m² (en adyuvancia).
- Si la parestesia sin deterioro funcional persiste hasta el siguiente ciclo, la siguiente dosis de oxaliplatino se deberá reducir de 85 a 65 mg/m² (en metástasis) o 75 mg/m² (en adyuvancia).
- Si la parestesia con deterioro funcional persiste hasta el siguiente ciclo, se deberá suspender el tratamiento con oxaliplatino.
- Si estos síntomas mejoran después de la suspensión de la administración del oxaliplatino, podrá considerarse la reanudación del tratamiento.

Los pacientes deberán ser informados sobre las posibilidades de los síntomas persistentes de la neuropatía sensorial periférica después de finalizar el tratamiento. Las parestesias moderadas de tipo localizado o las parestesias que pudieran interferir con las actividades funcionales pueden persistir hasta 3 años después de la finalización del tratamiento adyuvante.

Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR)

Se han informado casos de Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR, también conocido como SEPR, Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible) en pacientes en tratamiento con oxaliplatino en combinación con quimioterapia. La SLPR es una afección neurológica que evoluciona rápidamente, reversible y poco frecuente, que puede provocar convulsión, hipertensión, dolor de cabeza, confusión, ceguera y otros trastornos visuales y neológicos (véase la sección 4.8). El diagnóstico de la SLPR se basa en la confirmación mediante imágenes cerebrales, de preferencia imagen de resonancia magnética (IRM).

Náuseas, vómitos, diarrea, deshidratación y cambios hematológicos

La toxicidad gastrointestinal, la cual se manifiesta como náusea y vómito, justifica la terapia profiláctica y/o antiemética terapéutica (véase la sección 4.8).

La presencia de diarrea/vómitos severos puede provocar deshidratación, íleo paralítico, obstrucción intestinal, hipopotasemia/hipocalemia, acidosis metabólica e insuficiencia renal, particularmente cuando se combina el oxaliplatino con 5-fluorouracilo.

Se han informado casos de isquemia intestinal, incluidos los resultados fatales, con el tratamiento con oxaliplatino. En caso de isquemia intestinal, el tratamiento con oxaliplatino se debe interrumpir y se deben iniciar las medidas adecuadas (Véase la sección 4.8).

Si se presenta toxicidad hematológica (conteo de neutrófilos $< 1.5 \times 10^9/l$ o de plaquetas $< 50 \times 10^9/l$), se debe posponer la administración del siguiente ciclo hasta que los valores hematológicos regresen a niveles aceptables. Se deberá realizar una biometría hemática con conteo diferencial leucocitario antes de iniciar la terapia y antes de cada ciclo siguiente. Los efectos mielosupresores pueden ser aditivos para aquellos con quimioterapia concomitante. El paciente con mielosupresión persistente y severa está en mayor riesgo de tener complicaciones infecciosas. Se han informado casos de sepsis, sepsis neutropénica y shock séptico en pacientes tratados con oxaliplatino incluyendo resultados fatales (ver sección 4.8.). Si ocurre alguno de estos eventos, se debe interrumpir el uso de oxaliplatino.

Los pacientes deben ser debidamente informados acerca del riesgo de presentar diarrea/vómito, mucositis/estomatitis y neutropenia después de la administración de oxaliplatino y

5-fluorouracilo de manera que puedan contactar urgentemente a su médico para un manejo adecuado. Si se presenta mucositis/estomatitis con o sin neutropenia, se deberá posponer el siguiente tratamiento hasta la recuperación de la mucositis/estomatitis a grado 1 o menor y/o hasta que el conteo de neutrófilos sea $\geq 1.5 \times 10^9/l$. Para oxaliplatino combinado con 5-fluorouracilo (con o sin ácido folínico), se deben aplicar los ajustes posológicos usuales para las toxicidades asociadas con el 5-fluorouracilo.

Si se presenta diarrea de grado 4, neutropenia de grado 3-4 (conteo de neutrófilos $< 1.0 \times 10^9/l$), neutropenia febril (fiebre de origen desconocido sin presencia de infección clínica o microbiológicamente documentada con un recuento absoluto de neutrófilos $< 1,0 \times 10^9 / l$, temperatura $> 38,3^\circ C$ o una temperatura sostenida $> 38^\circ C$ por más de una hora), o si se produce grado 3-4 trombocitopenia (recuento de plaquetas $< 50 \times 10^9 / l$) se debe reducir la dosis de oxaliplatino de 85 a 65 mg/m^2 (tratamiento de metástasis) o 75 mg/m^2 (tratamiento para adyuvancia) además de cualquier reducción requerida en la dosis de 5-fluorouracilo.

Pulmonar

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

Trastornos de la sangre

El síndrome urémico hemolítico (SUH) es un efecto secundario potencialmente mortal (frecuencia no conocida). Se debe interrumpir el tratamiento con oxaliplatino ante los primeros signos de cualquier evidencia de anemia hemolítica microangiopática, así como el rápido descenso de la hemoglobina con trombocitopenia concomitante, la elevación de la bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrógeno de urea en sangre, o LDH. La insuficiencia renal puede no ser reversible con la interrupción del tratamiento y la diálisis puede ser necesaria. La coagulación intravascular diseminada (CID), incluyendo resultados fatales, se ha reportado en asociación con el tratamiento con oxaliplatino. Si CID está presente, el tratamiento con oxaliplatino debe interrumpirse y tratamiento apropiado debe ser administrado (Ver sección 4.8).

Prolongación del Intervalo QT

La prolongación del intervalo QT puede conducir a un mayor riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo Torsade de Pointes, que puede ser fatal (ver sección 4.8). El intervalo QT se debe controlar cuidadosamente sobre una base regular antes y después de la administración de oxaliplatino. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes o predisposición a la prolongación del intervalo QT, aquellos que están tomando medicamentos que prolongan el intervalo QT, y aquellos con alteraciones electrolíticas, tales como hipopotasemia, hipocalcemia o hipomagnesemia. En caso de prolongación del intervalo QT, el tratamiento con oxaliplatino debe interrumpirse (Ver secciones 4.5 y 4.8).

Rabdomiolisis

Se ha informado rhabdomiolisis en pacientes tratados con oxaliplatino, incluyendo resultados fatales. En caso de dolor muscular e inflamación, en combinación con debilidad, fiebre u orina oscura, el tratamiento con oxaliplatino debe interrumpirse. Si se confirma la rhabdomiolisis, se deben tomar las medidas adecuadas. Se recomienda precaución si los medicamentos asociados con rhabdomiolisis se administran concomitantemente con oxaliplatino. (Ver secciones 4.5 y 4.8)

Úlcera gastrointestinal / Perforación y hemorragia de úlcera gastrointestinal

El tratamiento con oxaliplatino puede provocar úlcera gastrointestinal y posibles complicaciones, tales como perforación y hemorragia gastrointestinal, que pueden ser mortales. En caso de úlcera gastrointestinal, se debe interrumpir el tratamiento con oxaliplatino y se deben tomar las medidas adecuadas. (Véase la sección 4.8)

Hepático

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

Embarazo

Para su uso en mujeres embarazadas véase la sección 4.6.

Fertilidad

Se han observado efectos genotóxicos con la administración de oxaliplatino en estudios preclínicos. Por lo tanto, recomienda a los hombres tratados con oxaliplatino respecto a que no engendren durante y hasta 6 meses después del tratamiento y que deben buscar asesoría acerca de la conservación de esperma antes del tratamiento, debido a que el oxaliplatino puede tener efectos irreversibles como consecuencia la anticoncepción.

Las mujeres no deben quedar embarazadas durante el tratamiento con oxaliplatino y deben usar un método de anticoncepción eficaz (véase la sección 4.6).

Se puede producir hemorragia peritoneal al administrar oxaliplatino por vía intraperitoneal (vía de administración fuera de especificación).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En pacientes que recibieron una dosis única de 85 mg/m² de oxaliplatino, inmediatamente antes de la administración de 5-fluorouracilo, no se ha observado un cambio en el nivel de exposición al 5-fluorouracilo.

No se ha observado un desplazamiento significativo de la unión del oxaliplatino a proteínas plasmáticas in vitro con los siguientes agentes: eritromicina, salicilatos, granisetron, paclitaxel y valproato de sodio.

Se recomienda precaución cuando el tratamiento con oxaliplatino se administra junto con otros medicamentos conocidos por causar prolongación del intervalo QT. En caso de combinación con

tales medicamentos, se debe monitorear cuidadosamente la prolongación del intervalo QT (véase la sección 4.4). Se recomienda precaución cuando se administra el tratamiento con oxaliplatino de manera simultánea con otros medicamentos conocidos por estar asociados con la rhabdomiolisis. (Véase la sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

A la fecha no hay información disponible sobre la seguridad del uso en mujeres embarazadas. En estudios con animales, se observó toxicidad reproductiva.

Sobre la base de los datos preclínicos, el oxaliplatino es probablemente letal y/o teratogénico para el feto a la dosis terapéutica recomendada y en consecuencia, el oxaliplatino no está recomendado durante embarazo y en mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que no estén usando métodos anticonceptivos.

El uso del oxaliplatino únicamente se debe considerar después de haber informado adecuadamente al paciente sobre el riesgo para el feto y con el consentimiento del paciente.

Se deben tomar las medidas anticonceptivas efectivas en pacientes potencialmente fértiles antes de comenzar quimioterapia con oxaliplatino, durante la terapia y después de su finalización durante 4 meses para las mujeres y 6 meses para los hombres.

Lactancia

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

Fertilidad

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

Debido a los posibles efectos genotóxicos del tratamiento con oxaliplatino, se deben utilizar métodos anticonceptivos apropiados durante y después del cese de la terapia, durante 4 meses para las mujeres y 6 meses para los hombres.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas. Sin embargo, el tratamiento con oxaliplatino da como resultado un incremento en el riesgo de mareo, náusea y vómito, y otros síntomas neurológicos que afectan la marcha y el equilibrio, los cuales pueden tener una influencia leve o moderada en la capacidad para conducir y usar máquinas.

Las anomalías visuales, en particular la pérdida de la visión transitoria (reversible luego de la interrupción de la terapia), pueden afectar la capacidad del paciente para conducir y para usar máquinas. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes sobre el posible efecto de estos eventos en la capacidad para conducir o para usar máquinas.

4.8 Reacciones Adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los eventos adversos más frecuentes del oxaliplatino en combinación con 5-fluorouracilo/ácido folínico (5-FU/FA) fueron gastrointestinales (diarrea, náusea, vómito y mucositis), hematológicos (neutropenia, trombocitopenia) y neurológicos (neuropatía sensorial periférica aguda y por dosis acumuladas). En general, estos eventos adversos fueron más frecuentes y graves con la combinación de oxaliplatino y 5-FU/FA que con solo 5-FU/FA.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias descritas en la siguiente tabla derivan de estudios clínicos realizados en el tratamiento del cáncer metastásico y en adyuvancia (que han incluido a 416 y 1108 pacientes, respectivamente, en los grupos de tratamiento con oxaliplatino + 5 FU/ AF) y datos de la experiencia posterior a la comercialización.

Las frecuencias de esta tabla 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 ($< 1/10,000$), no conocidas (no se puede estimar con los datos disponibles).

Después de la tabla se proporcionan más datos.

MedDRA-dase de órgano, aparato o sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones*	Infección	Rinitis; Infecciones de las vías respiratorias superiores; Sepsis neutropénica+,	Sepsis+	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Anemia; Neutropenia; Trombocitopenia, Leucopenia; Linfopenia	Neutropenia febril+		Trombocitopenia inmunoalérgica; Anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico*	Alergia/reacciones alérgicas ++			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia; hiperglicemia; Hipernatremia	Deshidratación; Hipocalemia	Acidosis metabólica	

Trastornos psiquiátricos		Depresión; Insomnio	Nerviosismo	
Trastornos del sistema nervioso*	Neuropatía sensorial periférica; Alteraciones sensoriales; Disgeusia; Cefalea	Mareos, Vértigo; Neuritis motora; Meningismo		Disartria, Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR, o SERP) (véase la sección 4.4)
Trastornos oculares		Conjuntivitis; Alteraciones visuales		Agudeza visual Reducida transitoriamente; Alteraciones del campo visual; Neuritis óptica, Pérdida de la visión transitoria reversible luego de la interrupción de la terapia
Trastornos del oído y del laberinto			Ototoxicidad	Sordera
Trastornos vasculares		- Hemorragia - Rubor - Trombosis venosa profunda - Hipertensión -		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea; Tos; Epistaxis	-Hipo -Embolismo Pulmonar		Enfermedad pulmonar intersticial a veces fatal; Fibrosis pulmonar **
Trastornos gastrointestinales*	Náusea; Diarrea; Vómito; Estomatitis/ mucositis; Dolor abdominal; Estreñimiento	- Dispepsia - Reflujo gastroesofágico - Hemorragia rectal - Hemorragia gastrointestinal	Íleo; Obstrucción Intestinal	Colitis incluida diarrea clostridium difficile, <i>Pancreatitis</i>

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alteraciones cutáneas; Alopecia	Exfoliación cutánea (p.ej. Síndrome de mano-Pie); Erupción eritematosa; Erupción Hiperhidrosis; Trastornos de las uñas		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	Artralgia; Dolor óseo		
Trastornos renales y urinarios		Disuria; Frecuencia de micción anormal; Hematuria		
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Fatiga; Fiebre +++; Astenia; Dolor; Reacción en el sitio de la Inyección ++++			
Análisis complementarios	Incremento de enzimas hepáticas; Incremento de fosfatasa alcalina en sangre; Incremento de bilirrubina en sangre; Incremento de lactato deshidrogenasa en sangre; Aumento de peso (en adyuvancia)	Incremento de creatinina en sangre; Disminución de peso (en metástasis)		

*Véase la sección detallada a continuación

**Véase la sección 4.4

+ Sepsis neutropénica Común, incluyendo los resultados fatales.

++Alergias/Reacciones alérgicas muy frecuentes, que se producen principalmente durante la perfusión, a veces fatales. Las reacciones alérgicas comunes tales como erupción en la piel, en particular urticaria, conjuntivitis y rinitis. Reacciones anafilácticas o anafilactoides comunes de reacción, tales como broncoespasmo, sensación de dolor en el pecho, angioedema, hipotensión y shock anafiláctico. También se ha reportado hipersensibilidad retardada con oxaliplatino horas o incluso días después de la infusión.

+++ Fiebre muy frecuente, escalofríos intensos (temblores), ya sea de origen infeccioso (con o sin neutropenia febril) o posiblemente de mecanismo inmunológico.

++++ Se han registrado reacciones en el sitio de la inyección que incluyen dolor local, enrojecimiento, hinchazón y trombosis. La extravasación puede provocar dolor e inflamación local que pueden ser graves y llevar a complicaciones, incluyendo necrosis, especialmente cuando la infusión de oxaliplatino se realiza en una vena periférica (véase la sección 4.4)

Descripción de Reacciones Adversas Seleccionadas

Trastornos hepatobiliares

Muy raros (< 1/10,000):

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

Trastornos de la sangre y el sistema linfático

Incidencia por paciente (%) y por grado

Oxaliplatino y 5-FU/AF 85 mg/m ² cada 2 semanas	En el entorno metastásico			En adyuvancia		
	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

Raras (> 1 / 10.000, <1 / 1.000)

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

Experiencia post-comercialización con frecuencia desconocida:
Síndrome urémico hemolítico
Pancitopenia autoinmune

Infecciones e infestaciones

Incidencia por paciente (%)

Oxaliplatino y 5- FU/FA 85 mg/m ² Cada 2 semanas	En el entorno metastásico			En adyuvancia		
	Todos los grados			Todos los grados		
Sepsis (Incluyendo sepsis y sepsis neutropénica)	1.5			1.7		

Experiencia post-comercialización con frecuencia desconocida

Shock séptico, incluyendo resultados fatales.

Trastornos del sistema inmunológico

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

Oxaliplatino y 5-FU/AF 85 mg/m ² cada 2 semanas	En cáncer metastásico			En adyuvancia		
	Todos los grados	Gr 3	Gr 4	Todos los grados	Gr 3	Gr 4
Reacciones alérgicas/ Alergia	9.1	1	< 1	10.3	2.3	0.6

Trastornos del Sistema nervioso:

La toxicidad limitante de la dosis de oxaliplatino es neurológica. Implica una neuropatía sensorial periférica caracterizada por disestesia y/o parestesia de las extremidades con o sin calambres, a menudo exacerbadas por el frío. Estos síntomas se presentan en un 95% de los pacientes tratados. La duración de estos síntomas, los cuales habitualmente remiten entre los ciclos de tratamiento, aumenta con el número de ciclos.

La aparición de dolores y/o trastornos funcionales son indicaciones, dependiendo de la duración de los síntomas, de un ajuste de dosis, o incluso la suspensión del tratamiento (véase la sección 4.4).

Estos trastornos funcionales incluyen dificultad para realizar movimientos delicados y es una posible consecuencia de alteraciones sensitivas. El riesgo de que se presenten síntomas persistentes en el caso de una dosis acumulada de 850 mg/m² (10 ciclos) es de aproximadamente 10 % y 20 % para la dosis acumulada de 1,020 mg/m² (12 ciclos).

En la mayoría de los casos, los signos y síntomas neurológicos mejoran o se recuperan totalmente cuando se suspende el tratamiento. En su uso como tratamiento adyuvante en el cáncer de colon, 6 meses después de la suspensión del tratamiento, 87 % de los pacientes no presentaba síntomas o éstos eran leves. Después de hasta 3 años de seguimiento, aproximadamente 3 % de los pacientes presentaba parestesias localizadas persistentes de intensidad moderada (2.3 %) o parestesias que podían interferir con las actividades funcionales (0.5 %).

Se han reportado manifestaciones neurosensoriales agudas (véase la sección 5.3). Comienzan varias horas después de la administración y con frecuencia se presentan con exposición al frío. Por lo general se presentan como parestesia, disestesia e hipoestesia transitoria. En 1 % y 2 % de los pacientes se presenta un síndrome agudo de disestesia faringolaríngea y está caracterizado por sensaciones subjetivas de disfagia o disnea/sensación de sofocamiento, sin algún indicio objetivo de dificultad respiratoria (sin cianosis o hipoxia), laringospasmo o broncoespasmo (sin estridor o sibilancias). Aunque se han administrado antihistamínicos y broncodilatadores en estos casos, los síntomas son rápidamente reversibles incluso en ausencia de tratamiento. La prolongación del tiempo de la perfusión ayuda a reducir la incidencia de este síndrome (véase la sección 4.4). Ocasionalmente se han observado otros síntomas que incluyen espasmos en la mandíbula, espasmos musculares, contracciones musculares involuntarias, fasciculaciones musculares, mioclonía, coordinación anormal, marcha anormal, ataxia, trastornos del equilibrio y opresión, presión, malestar o dolor en la garganta o tórax. Además, puede estar asociada una afectación de los pares craneales o puede presentarse como un evento aislado tal como ptosis palpebral, diplopia, afonía/disfonía, ronquera, algunas veces descritos como parálisis de las cuerdas vocales, sensación anormal de la lengua o disartria, algunas veces descritos como afasia, neuralgia del trigémino, dolor facial, dolor ocular, disminución de la agudeza visual y alteraciones del campo visual.

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

Experiencia post-comercialización con frecuencia desconocida

Convulsión

Trastornos cardíacos

Experiencia post-comercialización con frecuencia desconocida

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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Experiencia post-comercialización con frecuencia desconocida:

Laringoespasmo

Trastorno Gastrointestinal**Incidencia por paciente (%) y por grado**

Oxaliplatino y 5-FU/AF 85 mg/m² cada 2 semanas	En cáncer metastásico			En adyuvancia		
	Todos los grados	Gr 3	Gr 4	Todos los grados	Gr 3	Gr 4
Náusea	69.9	8	< 1	73.7	4.8	0.3
Diarrea	60.8	9	2	56.3	8.3	2.5
Vómito	49.0	6	1	47.2	5.3	0.5
Mucositis/estomatitis	39.9	4	< 1	42.1	2.8	0.1

Se recomienda profilaxis y/o tratamiento con agentes antieméticos potentes.

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

Experiencia post-comercialización con frecuencia desconocida

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

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Experiencia post-comercialización con frecuencia no conocida

Rabdomiolisis, incluyendo resultados fatales (ver sección 4.4).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Experiencia post-comercialización con frecuencia desconocida.

Vasculitis por hipersensibilidad.

Trastornos renales y urinarios

Muy raros (<1/10.000):

Necrosis tubular aguda nefritis intersticial aguda e insuficiencia renal aguda

4.9 Sobredosis

No existe antídoto conocido para el oxaliplatino. En caso de una sobredosis, puede esperarse la exacerbación de los eventos adversos. Debe iniciarse el monitoreo de los parámetros hematológicos y se debe proporcionar tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes antineoplásicos, compuestos de platino.

Código ATC: L01XA03

Mecanismo de acción

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

Oxaliplatino es un enantiómero simple, el (SP - 4 - 2) - [(1R, 2R) - ciclohexano - 1,2 - diamina - kN, kN'] [etanodioato (2 -) - kO 1, kO 2] platino.

El oxaliplatino muestra un amplio espectro de actividad citotóxica in vitro y de actividad antitumoral in vivo en diversos sistemas de modelos tumorales, incluidos modelos de cáncer de colon y recto en humanos. Oxaliplatino también presenta 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 in vitro e in vivo.

Los estudios sobre el mecanismo de acción del oxaliplatino, el cual no está esclarecido del todo, muestran que los derivados hidratados resultantes de la biotransformación del oxaliplatino interactúan con el DNA para formar puentes cruzados intra e intercatenarios que dan como resultado una interrupción de la síntesis de DNA que produce efectos citotóxicos y antitumorales.

Seguridad y eficacia clínica

Tres estudios clínicos evaluaron la eficacia de oxaliplatino (85 mg/m² administrado cada 2 semanas) combinado con 5-fluorouracilo/ácido folínico (5-FU/AF) en pacientes con cáncer de colon y recto metastásico:

- En tratamiento de primera línea, el estudio fase III comparativo con 2 grupos EFC2962 evaluó a 420 pacientes aleatorizados para recibir ya sea 5-fluorouracilo/ ácido folínico solo (LV5FU2, N = 210) o la combinación de oxaliplatino con 5-fluorouracilo/ácido folínico (FOLF0X4, N = 210).

- En pacientes tratados previamente, el estudio comparativo de 3 grupos EFC4584 evaluó a 821 pacientes aleatorizados que no respondían a una combinación de irinotecán (CTP-11) + 5-fluorouracilo/ácido folínico ya sea con 5-fluorouracilo/ácido folínico solo (LV5FU2, N=275), oxaliplatino como agente único (N = 275) o una combinación de oxaliplatino con 5-fluorouracilo/ácido folínico (FOLF0X4, N = 271). Finalmente, el estudio fase II no controlado EFC2964 incluyó pacientes que no respondían al tratamiento con 5-fluorouracilo/ácido folínico solo, que fueron tratados con la combinación de oxaliplatino y 5-fluorouracilo/ácido folínico (FOLFOX4, N = 57).

Los dos estudios clínicos aleatorizados, EFC2962 en tratamiento de primera línea y EFC4584 en pacientes tratados previamente, mostraron una tasa de respuesta significativamente mayor y un aumento en las sobrevida libre de progresión (PFS) / tiempo a la progresión (TTP) en comparación con el tratamiento con 5-fluorouracilo/ácido folínico solo. En el estudio EFC4584 realizado con pacientes tratados previamente y resistentes al tratamiento, la diferencia en la mediana de la sobrevida global (OS) entre la combinación de oxaliplatino y 5-FU/AF no alcanzó una diferencia estadísticamente significativa.

Tasa de respuesta con FOLFOX4 contra LV5FU2

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

* NA: No aplica

Mediana de la sobrevida libre de progresión (PFS) / Mediana de tiempo a la progresión (TTP) FOLFOX4 contra LV5FU2

Mediana de PFS/TTP, Meses (95 % CI) Análisis ITT con examen radiológico independiente	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatino Monoterapia
Tratamiento de primera línea EFC2962 (PFS)	6.0 (5.5-6.5)	8.2 (7.2-8.8)	NA*
	Valor p de rango logarítmico = 0.0003		

Pacientes tratados previamente EFC4584 (TTP) (resistentes a CPT-11 + 5-FU/AF)	2.6 (1.8-2.9)	5.3 (4.7-6.1)	21 (1.6-2.7)
	Valor p de rango logarítmico < 0.0001		
Pacientes tratados previamente EFC2964 (resistentes a 5-FU/AF)	NA*	5.1 (3.1-5.7)	NA*

* NA: No aplica

Mediana de la supervivencia global (OS) con FOLFOX4 contra LV5FU2

Mediana de OS, Meses (95 % CI) Análisis ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatino Agente Único
Tratamiento de primera línea EFC2962	14.7 (13.0-18.2)	16.2 (14.7-18.2)	NA*
Valor p de rango logarítmico = 0.12			
Pacientes tratados previamente EFC4584 (resistentes 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 de rango logarítmico = 0.09			
Pacientes tratados previamente EFC2964 (resistentes a 5-FU/AF)	NA*	10.8 (9.3-12.8)	NA*

* NA: No aplica

En pacientes previamente tratados (EFC4584) y que fueron sintomáticos al inicio, una mayor proporción de aquellos pacientes tratados con oxaliplatino y 5-fluorouracilo/ácido folínico mostraron una mejora significativa de los síntomas relacionados con la enfermedad, en comparación con los aquellos tratados solo con 5-fluorouracilo/ácido folínico (27.7 % contra 14.6 %, p = 0.0033).

En los pacientes no tratados previamente (EFC2962) no se encontró alguna diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de tratamiento en alguna de las dimensiones de calidad de vida. Sin embargo, las puntuaciones de la calidad de vida fueron en general mejores en el grupo de control para la valoración del estado general de salud y dolor, y peores en el grupo con oxaliplatino para náusea y vómito.

En el tratamiento adyuvante, en el estudio fase III comparativo MOSAIC (EFC3313) se incluyeron a 2,246 pacientes (899 en estadio II/B2 de Duke y 1,347 en estadio III/C de Duke) que habían sido sometidos a una resección completa del tumor primario de cáncer de colon y que fueron aleatorizados a recibir solo 5-FU/AF (LV5FU2 N=1123 (B2/C = 448/675)) o la combinación de oxaliplatino y 5-FU/AF (FOLFOX4, N=1123 (B2/C) = 451/672).

EFC 3313 Sobrevida libre de enfermedad 3 años (análisis ITT) * en la población general

Grupo de tratamiento	LV5FU2	FOLFOX4
Porcentaje de sobrevida libre de enfermedad a 3 años (95 % CI)	73.3 (70.6-75.9)	78.7 (76.2-81.1)
Índice de riesgo (95 % CI)	0.76 (0.64-0.89)	
Prueba de rango logarítmico estratificada	P = 0.0008	

* Mediana del seguimiento de 44.2 meses (se dio seguimiento a todos los pacientes por al menos 3 años).

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

EFC 3313 Sobrevida libre de enfermedad a 3 años (análisis ITT)* de acuerdo con el estadio de la enfermedad

Estadio del paciente	Estadio II (B2 de Duke)		Estadio III (C de Duke)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLF0X4
Porcentaje de sobrevida libre de enfermedad a los 3 años (95 % CI)	84.3 (80.9-87.7)	87.4 (84.3-90.5)	65.8 (62.2-69.5)	72.8 (69.4-76.2)
Índice de riesgo(95 % CI)	0.79 (0.57-1.09)		0.75 (0.62-0.90)	
Prueba de rango logarítmico	P = 0.151		P = 0.002	

* Mediana del seguimiento de 44.2 meses (se dio seguimiento a todos los pacientes por al menos 3 años).

Sobrevida general (análisis ITT):

Al momento de realizar el análisis de la sobrevida libre de enfermedad a 3 años, que fue el criterio de valoración principal del estudio MOSAIC, el 85.1 % de los pacientes del grupo FOLF0X4 estaba vivo contra 83.8 % del grupo LV5FU2. Esto se tradujo en una reducción general del riesgo de mortalidad del 10 % favorable a FOLFOX4 sin alcanzar una diferencia estadísticamente significativa (razón de riesgos instantáneos = 0.90). Las cifras fueron del 92.2 % contra 92.4 % en la subpoblación con estadio II (B2 de Duke) (índice de riesgo = 1.01) y 80.4 % contra 78.1 % en la subpoblación en estadio III (C de Duke) (índice de riesgo = 0.87) para FOLFOX4 y LV5FU2, respectivamente.

Población pediátrica:

Se evaluó el agente único de oxaliplatino en la población pediátrica en 2 estudios de Fase I (69 pacientes) y 2 estudios de Fase II (166 pacientes). Se ha tratado a un total de 235 pacientes (desde los 7 meses hasta los 22 años de edad) con tumores sólidos. No se ha establecido la efectividad del agente único de oxaliplatino en la población pediátrica. El reclutamiento en ambos estudios de Fase II se detuvo por falta de respuesta de los tumores.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No se ha determinado la farmacocinética individual de los compuestos activos. La farmacocinética del platino ultrafiltrable, que representa una mezcla de todas las especies de platino no unidos, activas y no activas, después de una perfusión de oxaliplatino de 2 horas a 130 mg/m² cada tres semanas para 1 a 5 ciclos y oxaliplatino a 85 mg/m² cada dos semanas para 1 a 3 ciclos, es de la siguiente manera:

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

Dosis	C _{max}	AUC ₀₋₄₈	AUC	t _{1/2α}	t _{1/2β}	t _{1/2γ}	V _{ss}	CL
	μg/mL	μg.h/mL	μg.h/mL	h	h	h	L	L/h
85 mg/m²								
Media	0.814	4.19	4.68	0.43	16.8	391	440	17.4
SD	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
SD	0.10	2.40	4.60	0.06	2.90	19.0	261	3.07

Los valores medios del AUC₀₋₄₈ y C_{max} fueron determinados en el Ciclo 3 (85 mg/m²) o Ciclo 5(130 mg/m²).

Los valores medios del AUC, V_{ss}, CL fueron determinados en el ciclo 1.

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

t_{1/2α}, t_{1/2β}, t_{1/2γ} fueron determinados mediante análisis compartimental (Ciclos 1-3 combinados).

Al final de la perfusión de 2 horas, 15 % del platino administrado está presente en la circulación sistémica, el 85% restante se distribuye rápidamente en los tejidos o se elimina en la orina. La unión irreversible a los eritrocitos y al plasma da como resultado semividas en estas matrices cercanas al recambio natural de los eritrocitos y de la albúmina sérica. No se ha observado acumulación en el ultrafiltrado plasmático después de la administración de 85 mg/m² cada dos semanas o 130 mg/m² cada 3 semanas, y el estado estable se alcanzó en el ciclo 1 en esta matriz. La variabilidad inter e intraindividual es generalmente baja.

La biotransformación in vitro es considerada como el resultado de la degradación no enzimática y no hay indicios del metabolismo del anillo de diaminociclohexano (DACH) mediado por el citocromo P450.

Oxaliplatino experimenta una biotransformación extensa en los pacientes y no se detectó medicamento intacto en el ultrafiltrado plasmático al término de una perfusión de 2 horas. Varios productos de biotransformación citotóxica, incluidas las especies monoclorada, diclorada y dihidratada del DACH de platino, han sido identificados en la circulación sistémica junto con cierta cantidad de conjugados inactivos en tiempos de muestreo posteriores.

El platino se excreta principalmente en la orina y su depuración se da en las 48 horas posteriores a su administración.

Para el día 5, aproximadamente el 54 % de la dosis total se recuperó en la orina y < 3 % en las heces.

Se estudió el efecto de la insuficiencia renal en la disposición de oxaliplatino en pacientes con diferentes grados de función renal. Se administró una dosis de 85 mg/m² de oxaliplatino en el grupo de control con 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 una dosis de 65mg/m² en pacientes con insuficiencia renal severa (CLcr < 30 mL/min, n =5). La mediana de la exposición fue de 9, 4, 6 y 3 ciclos respectivamente, y los datos de PK en el ciclo 1 se obtuvieron en 11, 13, 10 y 4 pacientes respectivamente.

Se registró un aumento en el AUC de platino en ultrafiltrado plasmático (PUF), AUC/dosis y una disminución en la CL total y el Vss con un aumento en la insuficiencia renal, especialmente en el grupo (pequeño) de pacientes con insuficiencia renal severa: el cálculo puntual (90% CI) de las proporciones medias calculadas por estado renal frente a la función renal normal para la AUC/dosis fue de 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, severa o moderada, respectivamente.

La eliminación de oxaliplatino está correlacionada significativamente con la depuración de la creatinina. La CL de platino en PUF total fue de 0,74 (0,59, 0,92). 0,43 (0,33, 0,55) y 0,21 (0,15, 0,29), respectivamente, y para la Vss fue de 0,52 (0,41, 0,65), 0,73 (0,59, 0,91) y 0,27 (0,20, 0,36), respectivamente, para los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa, respectivamente. Por lo tanto, la depuración corporal total de platino en PUF se redujo en respectivamente un 26% en pacientes con insuficiencia renal leve, un 57% en pacientes con insuficiencia renal moderada y un 79% en pacientes con insuficiencia renal severa, en comparación con pacientes con función normal. La depuración renal de platino en PUF se redujo en un 30% en pacientes con insuficiencia renal leve, un 65% en pacientes con insuficiencia renal moderada y, un 84% en pacientes con insuficiencia renal severa, en comparación con pacientes con función normal.

Se registró un aumento en la semivida beta del platino en PUF con un incremento en el grado de insuficiencia renal principalmente en el grupo severo. A pesar de la poca cantidad de pacientes con insuficiencia renal severa, estos datos son importantes en pacientes con insuficiencia renal severa y se deben tomar en cuenta al momento de prescribir oxaliplatino a pacientes con insuficiencia renal severa. (Véanse las secciones 4.2 y 4.4).

5.3 Datos de seguridad preclínica

Los órganos blanco identificados en las especies de los estudios preclínicos (ratones, ratas, perros y/o monos) en estudios de dosis única y múltiple incluyeron la médula ósea, sistema gastrointestinal, riñón, testículos, sistema nervioso y corazón. Las toxicidades en los órganos blancos observadas en animales son congruentes con aquellas producidas por otros medicamentos que contienen platino y que dañan el DNA, medicamentos citotóxicos usados en el tratamiento de tipos de cáncer humano con la excepción de los efectos producidos en el corazón. Los efectos en el corazón fueron observados sólo en el perro e incluyeron alteraciones electrofisiológicas con fibrilación ventricular letal. La cardiotoxicidad se considera específica para el perro no sólo porque se observó únicamente en el perro sino también porque dosis similares a aquellas que produjeron cardiotoxicidad letal en perros (150 mg/m^2) fueron bien toleradas por humanos. Los estudios preclínicos que utilizaron neuronas sensoriales de rata sugieren que los síntomas neurosensoriales agudos relacionados al Oxaliplatino pueden implicar una interacción con los canales de Na^+ dependientes de voltaje.

El oxaliplatino fue mutagénico y clastogénico en modelos con mamíferos y produjo toxicidad al embrión y feto en ratas. El oxaliplatino es considerado un carcinógeno probable, aunque no se han realizado estudios carcinogénicos.

6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Agua para inyecciones

Ácido tartárico

Hidróxido de sodio (para el ajuste del pH)

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 Sección 6.6, el oxaliplatino puede ser coadministrado con ácido folínico a través de una línea Y.

- NO lo mezcle con medicamentos o soluciones alcalinas, en particular 5-fluorouracilo, preparaciones de ácido folínico que contengan trometamol como excipiente ni sales de trometamol de otros medicamentos. Los medicamentos o soluciones alcalinas tendrán un efecto adverso en la estabilidad del oxaliplatino (véase la sección 6.6).
- NO diluya el oxaliplatino con solución salina ni otras soluciones que contengan iones de cloruro (incluido cloruro de calcio, potasio o sodio).
- NO use equipo para inyección que contenga aluminio.
- NO lo mezcle con otro medicamento en la misma bolsa o vía de infusión (véase la sección 6.6 para conocer las instrucciones relacionadas a la administración conjunta con ácido folínico).

6.3 Período de Eficacia

Solución sin diluir:

24 meses

Solución diluida:

24 horas de 2-8°C protegida de la luz en glucosa al 5%.

6 horas a no más de 25 °C en glucosa al 5%.

6.4 Condiciones de Almacenamiento

Producto medicinal como está acondicionado para su venta: Mantenga el vial en su caja para protegerlo de la luz a no más de 30°C. No lo congele.

Condiciones de almacenamiento del medicamento diluido:

Solución diluida en glucosa al 5%, almacenar entre 2-8°C, protegida de la luz para lograr una estabilidad por 24 horas.

Solución diluida en glucosa al 5%, almacenar a no más de 25°C para lograr una estabilidad por 6 horas.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

1 vial con 10 mL de concentrado (frasco ampolla de vidrio transparente Tipo I con o sin funda Onco-Tain) con tapón de bromobutilo y tapa desprendiéndole flip-off.

1 vial con 20 mL de concentrado ((frasco ampolla de vidrio transparente Tipo I con o sin funda Onco-Tain) con tapón de bromobutilo y tapa desprendiéndole flip-off.

Tamaño del empaque: 1 vial por caja. No todos los tamaños de empaque pueden estar comercializados.

6.6 Precauciones especiales para la administración

Así como con otros compuestos potencialmente tóxicos, se debe tener precaución al manejar y preparar las soluciones de oxaliplatino.

Instrucciones para su Manejo

Desde un punto de vista microbiológico, esta preparación de perfusión debe usarse inmediatamente.

Si no se usa de manera inmediata, los tiempos y condiciones del almacenamiento previo a su utilización son responsabilidad del usuario y generalmente no será mayor de 24 horas a 2-8 °C.

El manejo de este agente citotóxico realizado por el personal de la salud requiere de todas las precauciones para garantizar la protección de quien lo maneja y de su entorno.

La preparación de soluciones inyectables de agentes citotóxicos debe ser realizada por personal especializado y capacitado con conocimiento de las medicinas utilizadas, en condiciones que garanticen la integridad del medicamento, la protección del medio ambiente y en particular la protección del personal que maneje las medicinas, en conformidad con la política del hospital. Se requiere un área de preparación reservada para este propósito. Está prohibido fumar, comer o beber en esta área.

El personal debe estar provisto de los materiales para un manejo apropiado, principalmente batas con manga larga, máscaras de protección, gorras, lentes de protección, guantes estériles de uso único, cubiertas protectoras para el área de trabajo, envases y bolsas de recolección de residuos.

Los excrementos y vómito deben manejarse con cuidado.

Debe advertirse a las mujeres embarazadas que eviten el manejo de agentes citotóxicos. Cualquier envase roto debe ser tratado con las mismas precauciones y considerado como residuo contaminado. Los residuos contaminados deben ser incinerados en envases rígidos etiquetados de manera apropiada. Véase el capítulo "Eliminación" presentado a continuación.

Si el concentrado de oxaliplatino o la solución para perfusión tienen contacto con la piel, lave de inmediato y exhaustivamente con agua.

Si el concentrado de oxaliplatino o la solución para perfusión tienen contacto con las membranas mucosas, lave de inmediato y exhaustivamente con agua.

Precauciones especiales para la administración

- NO use material para inyección que contenga aluminio.
- NO lo administre sin diluir.
- Sólo se debe usar la solución para perfusión de glucosa al 5 % como diluyente. NO diluya para perfusión con soluciones que contengan cloruro de sodio o soluciones que contengan cloruros.
- NO lo mezcle con cualquier otro medicamento en la misma bolsa de perfusión ni lo administre de manera simultánea mediante la misma vía de perfusión.
- NO lo mezcle con medicamentos o soluciones alcalinas, en particular 5- fluorouracilo, preparaciones de ácido folínico que contengan trometamol como excipiente ni sales de trometamol de otros medicamentos. Los medicamentos o soluciones alcalinas tendrán un efecto adverso en la estabilidad del oxaliplatino.

Instrucciones para su uso con ácido folínico (FA) (como folinato de calcio o folinato disódico).

La perfusión intravenosa de oxaliplatino de 85 mg/m² en 250 a 500 mL de solución de glucosa al 5 % se administra al mismo tiempo que la perfusión intravenosa de ácido folínico (FA) en una solución de glucosa al 5 %, durante 2 a 6 horas, usando una vía en Y colocada inmediatamente antes del sitio de perfusión.

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

Instrucciones para su uso con 5- fluorouracilo.

El oxaliplatino siempre debe administrarse antes de las fluoropirimidinas- p.ej., 5-fluorouracilo. Después de la administración de oxaliplatino, lave la vía y posteriormente administre el 5-fluorouracilo.

Para información adicional sobre los medicamentos combinados con oxaliplatino, véase el resumen de las características del producto del fabricante correspondiente.

Concentrado para la solución para perfusión.

Examine visualmente previo a su uso. Solo deben usarse soluciones transparentes sin partículas. El medicamento es para uso único. Cualquier concentrado no utilizado debe descartarse.

Dilución antes de la perfusión.

Retire la cantidad requerida del concentrado del vial o viales y posteriormente diluya con 250 mL a 500 mL de una solución de glucosa al 5 % para obtener una concentración de oxaliplatino Entre 0,2 mg / mL y 2 mg / mL; Rango de concentración para el cual se ha demostrado la estabilidad fisicoquímica del oxaliplatino.

Administre mediante perfusión intravenosa.

Después de la dilución en glucosa al 5 %, se ha demostrado la estabilidad química y física en uso por 24 horas de 2-8 °C, protegido de la luz y por 6 horas para la solución diluida en glucosa 5% almacenado a no más de 25 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, esta preparación de perfusión debe usarse de manera inmediata.

Si no se usa de manera inmediata, los tiempos y condiciones del almacenamiento previo a su utilización son responsabilidad del usuario y generalmente no será mayor de 24 horas de 2-8 °C a menos que la dilución se haya hecho en condiciones asépticas controladas y validadas.

Examine visualmente previo a su uso. Solo deben usarse soluciones transparentes sin partículas.

El medicamento es para uso único. Cualquier solución de perfusión no utilizada debe eliminarse. NUNCA use para la dilución soluciones que contengan cloruro de sodio o soluciones que contengan cloruros

La compatibilidad de la solución de Oxaliplatino para perfusión ha sido examinada con equipos de administración representativos y basados en PVC.

Perfusión.

La administración de oxaliplatino no requiere hidratación previa.

El oxaliplatino diluido en 250 a 500 mL de una solución de glucosa al 5 % para obtener una concentración no menor de 0.2 mg/mL debe ser perfundido ya sea mediante vía venosa periférica o central durante 2 a 6 horas. Cuando el oxaliplatino se administra con 5- fluorouracilo, la perfusión de oxaliplatino debe preceder a la administración del 5-fluorouracilo.

Eliminación.

Los restos del medicamento así como todos los materiales que hayan sido usados para la dilución y la administración deben ser destruidos conforme a los procedimientos hospitalarios estándares pertinentes para agentes citotóxicos en conformidad con los requerimientos locales relacionados con la eliminación de residuos peligrosos.

Documento Referencia utilizado para la actualización: MHRA SPC 28-Jul-16

Para mayor información, se puede contactar con:

Hospira Chile Ltda.
Departamento Médico
Fono: 2-22412035