

RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	OXALIPLATINO
Forma farmacéutica:	Solución para infusión IV
Fortaleza:	100 mg/20 mL
Presentación:	Estuche por 1 vial de vidrio incoloro con 20 mL.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	SICHUAN HUIYU PHARMACEUTICAL CO., LTD, Sichuan, China.
Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):	SICHUAN HUIYU PHARMACEUTICAL CO., LTD, Sichuan, China. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	014-26D1
Fecha de Inscripción:	11 de mayo de 2026
Composición:	
Cada vial contiene:	
Oxaliplatino	100,0 mg
Agua para inyección	
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz y de la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

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

Tratamiento adyuvante del cáncer de colon en estadio III (Duke's C) después de la resección completa del tumor primario.

Tratamiento del cáncer colorrectal metastásico.

Contraindicaciones:

El oxaliplatino está contraindicado en pacientes que tengan antecedentes conocidos de hipersensibilidad al oxaliplatino.

Estén amamantando

Padezcan mielosupresión antes de iniciar el primer ciclo, como lo demuestra el recuento inicial de neutrófilos $<2 \times 10^9 / l$ o el recuento de plaquetas $<2 \times 10^9 / l$.

Tener una neuropatía sensorial periférica con deterioro funcional antes del primer ciclo.

Tiene la función renal gravemente alterada (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min)

Precauciones:

Ver Advertencias especiales y precauciones de uso.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

El oxaliplatino sólo debe utilizarse en departamentos especializados de oncología y debe administrarse bajo la supervisión de un oncólogo experimentado.

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada deben ser monitorizados estrechamente para detectar reacciones adversas y se debe ajustar la dosis según la toxicidad.

Reacciones de hipersensibilidad

Se debe garantizar una vigilancia especial en pacientes con antecedentes de manifestaciones alérgicas a otros productos que contienen platino. En caso de manifestaciones anafilácticas, se debe interrumpir inmediatamente la infusión e iniciar un tratamiento sintomático adecuado. La readministración de oxaliplatino a estos pacientes está contraindicada. Se han notificado reacciones cruzadas, en ocasiones mortales, con todos los compuestos de platino.

En caso de extravasación de oxaliplatino, debe interrumpirse inmediatamente la infusión e iniciarse el tratamiento sintomático local habitual.

Síntomas neurológicos

La toxicidad neurológica del oxaliplatino debe monitorizarse cuidadosamente, especialmente si se administra junto con otros medicamentos con toxicidad neurológica específica. Se debe realizar una exploración neurológica antes de cada administración y periódicamente después.

En el caso de pacientes que desarrollen disestesia laringofaríngea aguda, durante o dentro de las horas siguientes a la infusión de 2 horas, la siguiente infusión de oxaliplatino debe administrarse durante 6 horas.

Neuropatía periférica

Si se presentan síntomas neurológicos (parestias, disestias), el siguiente ajuste de dosis recomendado de oxaliplatino debe basarse en la duración y la gravedad de estos síntomas:

Si los síntomas duran más de siete días y son molestos, la dosis posterior de oxaliplatino debe reducirse de 85 a 65 mg/m²(entorno metastásico) o 75 mg/m² (ajuste adyuvante).

Si la parestesia sin deterioro funcional persiste hasta el siguiente ciclo, la dosis posterior de oxaliplatino debe reducirse de 85 a 65 mg/m² (entorno metastásico) o 75 mg/m²(ajuste adyuvante). - Si la parestesia con deterioro funcional persiste hasta el siguiente ciclo, se debe suspender el oxaliplatino.

Si estos síntomas mejoran tras la interrupción del tratamiento con oxaliplatino, se puede considerar la reanudación del tratamiento. Se debe informar a los pacientes sobre la posibilidad de presentar síntomas persistentes de neuropatía

sensitiva periférica tras finalizar el tratamiento. Las parestias moderadas localizadas o las que pueden interferir con las actividades funcionales pueden persistir hasta 3 años después de la interrupción del tratamiento adyuvante.

Síndrome de leucoencefalopatía

posterior reversible (SLPR) Se han notificado casos de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR, también conocido como SEPR, síndrome de encefalopatía posterior reversible) en pacientes que reciben oxaliplatino en quimioterapia combinada. El SLPR es una enfermedad neurológica rara, reversible y de rápida evolución, que puede incluir convulsiones, hipertensión, cefalea, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y

neurológicas. El diagnóstico del SLPR se basa en la confirmación mediante imágenes cerebrales, preferiblemente resonancia magnética (RM).

Efectos inmunosupresores/Mayor susceptibilidad a las infecciones

La administración de vacunas vivas o atenuadas en pacientes inmunodeprimidos por agentes quimioterapéuticos puede provocar infecciones graves o mortales. Se debe evitar la vacunación con vacunas vivas en pacientes que reciben oxaliplatino. Se pueden administrar vacunas muertas o inactivadas; sin embargo, la respuesta a estas vacunas puede verse disminuida.

Náuseas, vómitos, diarrea, deshidratación y cambios hematológicos

La toxicidad gastrointestinal, que se manifiesta como náuseas y vómitos, requiere tratamiento antiemético profiláctico y/o terapéutico. La diarrea/emesis grave puede provocar deshidratación, íleo paralítico, obstrucción intestinal, hipocalcemia, acidosis metabólica e insuficiencia renal, especialmente cuando se combina oxaliplatino con 5-fluorouracilo. Se han notificado casos de isquemia intestinal, incluyendo desenlaces mortales, con el tratamiento con oxaliplatino. En caso de isquemia intestinal, oxaliplatino Se debe suspender el tratamiento y se deben iniciar las medidas apropiadas. Si se produce toxicidad hematológica (neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/l$ o plaquetas $< 50 \times 10^9/l$), la administración del siguiente ciclo de tratamiento debe posponerse hasta que los valores hematológicos recuperen valores aceptables. Se debe realizar un hemograma completo con fórmula leucocitaria antes de iniciar el tratamiento y antes de cada ciclo subsiguiente. Los efectos mielosupresores pueden sumarse a los de la quimioterapia concomitante. Los pacientes con mielosupresión grave y persistente presentan un alto riesgo de complicaciones infecciosas. Se han notificado casos de sepsis, sepsis neutropénica y shock séptico en pacientes tratados con oxaliplatino, incluyendo desenlaces mortales. Si se produce alguno de estos eventos, se debe suspender el tratamiento con oxaliplatino. Los pacientes deben estar adecuadamente informados sobre el riesgo de diarrea/emesis, mucositis/estomatitis y neutropenia después de la administración de oxaliplatino y 5 fluorouracilo para que puedan contactar urgentemente con su médico tratante para un tratamiento adecuado

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

Para el oxaliplatino combinado con 5-fluorouracilo (con o sin ácido folínico), se deben aplicar los ajustes de dosis habituales para las toxicidades asociadas al 5-fluorouracilo. Si diarrea de grado 4, neutropenia de grado 3-4 (neutrófilos $< 1,0 \times 10^9/l$), neutropenia febril (fiebre de origen desconocido sin infección documentada clínica o microbiológicamente con un recuento absoluto de neutrófilos $< 1,0 \times 10^9/L$, una temperatura única de $>38,3^\circ C$ o una temperatura sostenida de $>38^\circ C$ durante más de una hora), o trombocitopenia de grado 3-4 (plaquetas $< 50 \times 10^9/L$), la dosis de oxaliplatino debe reducirse de 85 a 65 mg/m² (entorno metastásico) o 75 mg/m² (entorno adyuvante), además de cualquier reducción de dosis de 5-fluorouracilo necesaria.

Pulmonar

En caso de síntomas respiratorios inexplicables como tos no productiva, disnea, crepitaciones o infiltrados pulmonares radiológicos, se debe suspender el tratamiento con oxaliplatino hasta que otras investigaciones pulmonares excluyan una enfermedad pulmonar intersticial o fibrosis pulmonar.

Trastornos de la sangre

El síndrome hemolítico-urémico (SUH) es un efecto secundario potencialmente mortal (frecuencia no conocida).

Se debe suspender el oxaliplatino ante los primeros signos de cualquier evidencia de anemia hemolítica microangiopática, como una rápida caída de la hemoglobina.

Con trombocitopenia concomitante, elevación de la bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre o LDH. La insuficiencia renal podría no ser reversible tras la interrupción del tratamiento y podría requerirse diálisis. Se ha notificado coagulación intravascular diseminada (CID), incluyendo casos mortales, asociada al tratamiento con oxaliplatino. En caso de CID, se debe suspender el tratamiento con oxaliplatino y administrar el tratamiento adecuado.

Prolongación del intervalo QT

La prolongación del intervalo QT puede aumentar el riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo Torsade de Pointes, que pueden ser mortales (ver sección 4.8). Se debe monitorizar cuidadosamente el intervalo QT de forma 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, en quienes toman medicamentos que prolongan el intervalo QT y en quienes presentan alteraciones electrolíticas como hipopotasemia, hipocalcemia o hipomagnesemia. En caso de prolongación del intervalo QT, se debe suspender el tratamiento con oxaliplatino.

Rabdomiólisis

Se han notificado casos de rabdomiólisis en pacientes tratados con oxaliplatino, incluyendo desenlaces mortales. En caso de dolor e inflamación muscular, junto con debilidad, fiebre u orina oscura, se debe suspender el tratamiento con oxaliplatino. Si se confirma la rabdomiólisis, se deben tomar las medidas pertinentes. Se recomienda precaución si se administran medicamentos asociados con rabdomiólisis concomitantemente con oxaliplatino.

Úlcera gastrointestinal/Hemorragia y perforación gastrointestinal

El tratamiento con oxaliplatino puede causar úlcera gastrointestinal y posibles complicaciones, como hemorragia y perforación duodenal, que pueden ser mortales. En caso de úlcera duodenal, se debe suspender el tratamiento con oxaliplatino y tomar las medidas adecuadas.

Trastornos hepáticos

En caso de resultados anormales en las pruebas de función hepática, esplenomegalia o hipertensión portal que no sean resultado obvio de metástasis hepáticas, se deben considerar casos muy raros de trastornos vasculares hepáticos inducidos por fármacos.

Fertilidad

Se observaron efectos genotóxicos con oxaliplatino en los estudios preclínicos. Por lo tanto, se recomienda a los pacientes varones tratados con oxaliplatino que no engendren hijos durante el tratamiento ni hasta 6 meses después, y que consulten sobre la conservación del esperma antes del tratamiento, ya que el oxaliplatino puede tener un efecto antifertilidad que podría ser irreversible.

Las mujeres no deben quedar embarazadas durante el tratamiento con oxaliplatino y deben utilizar un método anticonceptivo eficaz. Puede producirse hemorragia peritoneal cuando se administra oxaliplatino por vía intraperitoneal (vía de administración fuera de etiqueta).

Efectos indeseables:

Resumen del perfil de seguridad

Los efectos adversos más frecuentes del oxaliplatino en combinación con 5 fluorouracilo/ácido folínico (5-FU/AF) fueron gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos y mucositis), hematológicos (neutropenia, trombocitopenia) y neurológicos (neuropatía sensitiva periférica aguda y acumulada por dosis). En general, estos efectos adversos

fueron más frecuentes y graves con la combinación de oxaliplatino y 5-FU/AF que con 5-FU/AF solo.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias informadas en la tabla a continuación se derivan de ensayos clínicos en los entornos metastásico y adyuvante (que incluyeron 416 y 1108 pacientes respectivamente en el grupo de tratamiento con oxaliplatino + 5-FU/FA) y de la experiencia posterior a la comercialización.

Las frecuencias en esta tabla se definen utilizando la siguiente convención:

muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100, < 1/10$) poco común ($\geq 1/1000, < 1/100$), rara ($\geq 1/10000, < 1/1000$), muy rara ($< 1/10000$), desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por	Muy comunes	Comunes	Poco	Raras
Organos y Sistemas del MedDRA			comunes	
Infecciones e infestaciones *	Infección	Rinitis Infección en el tracto respiratorio superior -Sepsis neutropénica	Sepsis*	
Trastornos de la sangre y del Sistema linfático*	- Anemia - Neutropenia Trombocitopenia - Leucopenia - Linfopenia	- Neutropenia febril		Trombocitopenia inmunoalérgica - Anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmune	Alergia/reacción alérgica **			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	- Anorexia - Hiperglucemia - Hipopotasemia - Hipernatremia	-Deshidratación - Hipocalcemia	-Acidosis metabólica	
Trastornos psiquiátricos		- Depresión - Insomnio	Nerviosismo	
Trastornos del sistema nervioso*	Neuropatía sensorial periférica Trastorno sensorial - Disgeusia - Cefalea	-Mareos -Neuritis motora -Meningismo		Disartria -Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR o SEPR)

Enfermedades de los ojos		Conjuntivitis - Trastorno visual		- Disminución de la Agudeza visual transitoria - Alteraciones del Campo visual- Neuritis óptica- Pérdida de visión transitoria, reversible después de la interrupción de la terapia
Trastornos del oído y del laberinto:			Ototoxicidad	- Sordera
Trastornos Vasculares		Hemorragia- Sofocos Trombosis venosa profunda - Hipertensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	- Disnea - Tos - Epistaxis	- Hipo Embolia pulmonar		Enfermedad pulmonar intersticial, a veces mortal Fibrosis pulmonar**
Trastornos gastrointestinales	- Náuseas - Diarrea - Vómitos - Estomatitis/ mucositis Dolor abdominal - Estreñimiento	Dispepsia Reflujo gastroesofágico Hemorragia digestiva Hemorragia recto	- íleo Obstrucción intestinal	Colitis, incluida la diarrea causada por <i>Clostridium difficile</i> - Pancreatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Trastornos de la piel Alopecia	Exfoliación cutánea (p. ej., síndrome mano-pie) Erupción eritematosa Erupción - Hiperhidrosis - Alteraciones en las uñas		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido subcutáneo	- Dolor de espalda-	Artralgia - Dolor de huesos		

Trastornos renales y urinario		- Hematuria - Disuria - Frecuencia de micción anómala		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	- Fatiga - Fiebre *** - Astenia - Dolor - Reacción en el lugar de inyección****			

Exploraciones complementarias	- Aumento de enzimas hepáticas - Aumento de fosfatasa alcalina en sangre	- Aumento de creatinina en sangre - Pérdida de peso (en el contexto metastásico)		
	- Aumento de Bilirrubina en sangre - Aumento de lactato deshidrogenasas en sangre - Aumento de peso (en el contexto adyuvante)			
Lesión, envenenamiento y complicaciones en el procedimiento		- Caídas		

* Consulte la sección detallada a continuación.

** Consulte la sección Advertencias y precauciones especiales de uso

* Incluidos desenlaces mortales.

** Alergias/reacciones alérgicas muy comunes que aparecen principalmente durante la infusión, a veces mortales. Las reacciones alérgicas comunes incluyen erupción cutánea, especialmente urticaria, conjuntivitis y rinitis. Las reacciones anafilácticas o anafilactoides comunes incluyen broncoespasmo, angioedema, hipotensión, sensación de dolor en el pecho y choque anafiláctico. También se ha reportado hipersensibilidad tardía con oxaliplatino horas o incluso días después de la infusión.

***Fiebre muy común, escalofríos (temblores), ya sea por infección (con o sin neutropenia febril) o posiblemente por mecanismo inmunológico.

**** Se han reportado reacciones en el lugar de inyección, incluido dolor local, enrojecimiento, inflamación y trombosis. La extravasación también puede causar dolor e inflamación local, que puede ser grave y derivar en complicaciones, incluida la necrosis, especialmente cuando el oxaliplatino se inyecta a través de una vena periférica (consulte la sección Advertencias y Precauciones Especiales de uso).

Posología y modo de administración:

La preparación de soluciones inyectables de agentes citotóxicos debe ser realizada por personal especializado capacitado y con conocimiento de los medicamentos utilizados, en condiciones que garanticen la integridad del medicamento, la protección del medio ambiente y la salud humana.

En particular, la protección del personal que manipula medicamentos, de acuerdo con la política del hospital, requiere una zona de preparación reservada para este fin. Está prohibido fumar, comer o beber en esta zona.

SOLO PARA ADULTOS

La dosis recomendada de oxaliplatino en el contexto adyuvante es de 85 mg/m² administrados por vía intravenosa cada dos semanas durante 12 ciclos (6 meses). La dosis recomendada de oxaliplatino para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico es de 85 mg/m² administrados por vía intravenosa cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. La dosis administrada debe ajustarse en función de la tolerabilidad.

El oxaliplatino siempre debe administrarse antes de las fluoropirimidinas, es decir, 5-fluorouracilo. El oxaliplatino se administra como una infusión intravenosa de 2 a 6 horas de duración en 250 a 500 ml de solución de glucosa al 5%, para lograr una concentración de entre 0,2 mg/ml y 0,70 mg/ml; 0,70 mg/ml es la concentración más alta utilizada en la práctica clínica para una dosis de oxaliplatino de 85 mg/m². El oxaliplatino se ha utilizado principalmente en combinación con regímenes basados en infusión continua de 5-fluorouracilo. En el esquema de tratamiento quincenal, se emplearon regímenes de 5-fluorouracilo que combinan bolo e infusión continua.

Poblaciones Especiales

Insuficiencia renal:

El oxaliplatino no debe administrarse a pacientes con insuficiencia renal grave (consulte las secciones Propiedades farmacocinéticas y Contraindicaciones). En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, la dosis recomendada de oxaliplatino es de 85 mg/m².

Insuficiencia hepática:

En un estudio de fase I que incluyó a pacientes con diversos niveles de insuficiencia hepática, la frecuencia y gravedad de los trastornos hepatobiliares parecían estar relacionados con la progresión de la enfermedad y las alteraciones de las pruebas de la función hepática iniciales. No se realizó ningún ajuste específico de la dosis en pacientes con pruebas de función hepática anómalas durante el desarrollo clínico.

Pacientes geriátricos:

No se observó un aumento de toxicidades graves al utilizar oxaliplatino como agente único o en simultáneo con 5-fluorouracilo en pacientes mayores de 65 años. En consecuencia, no se requiere una adaptación específica de la dosis para los pacientes geriátricos.

Pacientes pediátricos:

El oxaliplatino no está indicado de forma específica en niños. No se ha determinado la efectividad del oxaliplatino como agente único en poblaciones pediátricas con tumores sólidos.

Adulto: Ver Posología

Niños: Ver Posología

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Interacciones Farmacológicas

No se ha observado ningún cambio en el nivel de exposición al 5-fluorouracilo en pacientes que han recibido una dosis única de 85 mg/m² de oxaliplatino inmediatamente antes de la administración de 5-fluorouracilo.

In vitro, no se ha observado un desplazamiento significativo de la unión del oxaliplatino a proteínas plasmáticas con los siguientes agentes: eritromicina, salicilatos, granisetron, paclitaxel y valproato sódico. Se debe tener precaución cuando el tratamiento con oxaliplatino se administre en simultáneo con otros medicamentos conocidos por causar prolongación del intervalo QT. Si se usa de manera concomitante con tales medicamentos, se debe vigilar de cerca el intervalo QT (consulte la sección Advertencias y precauciones especiales de uso). Se debe tener precaución cuando el tratamiento con oxaliplatino se administre de manera concomitante con otros medicamentos conocidos por estar asociados con rabdomiólisis (consulte la sección Advertencias y precauciones especiales de uso). Se debe evitar la vacunación con vacunas vivas o atenuadas en pacientes que reciban oxaliplatino.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

A la fecha, no hay información disponible sobre la seguridad de uso en mujeres embarazadas. Se observó toxicidad reproductiva en estudios en animales. En consecuencia, no se recomienda el uso de oxaliplatino durante el embarazo ni en mujeres en edad reproductiva que no estén usando métodos anticonceptivos. El uso de oxaliplatino debe considerarse únicamente después de informar adecuadamente a la paciente sobre el riesgo para el feto y tras obtener su consentimiento. Deben tomarse medidas anticonceptivas adecuadas durante y después de la interrupción del tratamiento, durante 4 meses para las mujeres y 6 meses para los hombres.

Lactancia

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

Fertilidad

El oxaliplatino puede tener un efecto antifertilidad (consulte la sección Advertencias y precauciones especiales de uso).

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No se han estudiado los efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinaria. No obstante, el tratamiento con oxaliplatino que derive en un aumento del riesgo de mareos, náuseas y vómitos y demás síntomas neurológicos que afecten la marcha y el equilibrio pueden producir efectos leves o moderados sobre la capacidad de conducir y operar maquinaria. Las anomalías de la visión, especialmente la pérdida de visión transitoria (reversible después de la interrupción de la terapia) pueden afectar a la capacidad de los pacientes para conducir y operar maquinaria. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes sobre los posibles efectos de estos eventos sobre la capacidad de conducir y operar maquinaria.

Sobredosis:

No existe un antídoto conocido para la sobredosis de oxaliplatino. En casos de sobredosis, se puede esperar una exacerbación de los eventos adversos. Se debe comenzar a vigilar

los parámetros hematológicos y proporcionar tratamiento sintomático.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L01XA03.

Grupo farmacoterapéutico: L: Agentes antineoplásicos e Inmunomoduladores, L01: Agentes antineoplásicos, L01X: Otros Agentes antineoplásicos, L01XA: Compuestos del platino.

Mecanismo de acción

El oxaliplatino es un principio activo antineoplásico que pertenece a una nueva clase de compuestos a base de platino, en el que el átomo de platino ha formado un complejo con 1,2-diaminociclohexano («DACH») y un grupo oxalato. El oxaliplatino es un enantiómero único, (SP-4-2)-[(1R,2R)-Ciclohexano-1,2-diamina-kN, kN'] [etanodioato(2-) 1 2 kO, kO] platino. El oxaliplatino muestra un amplio espectro de actividad citotóxica in vitro y de actividad antitumoral in vivo en una variedad de sistemas de modelos tumorales, incluidos modelos de cáncer colorrectal en humanos. El oxaliplatino demuestra también actividad in vitro e in vivo en diversos modelos resistentes al cisplatino. Se ha observado una acción citotóxica sinérgica con el 5-fluorouracilo (5-FU), tanto in vitro como in vivo. Los estudios sobre el mecanismo de acción del oxaliplatino, a pesar de no haberse definido completamente, muestran que los derivados acuosos producto de la biotransformación del oxaliplatino interaccionan con el ADN formando puentes intra e intercatenarios que provocan una interrupción de la síntesis de ADN, lo que deriva en su actividad citotóxica y antitumoral.

Eficacia y seguridad clínica.

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

En el tratamiento de primera línea, el estudio comparativo, de dos grupos, de fase III EFC2962 asignó de manera aleatoria a 420 pacientes para recibir o bien 5-FU/AF solo (LV5FU2, N=210) o una combinación de oxaliplatino con 5-FU/AF (FOLFOX4, N=210). - En pacientes tratados previamente, el estudio comparativo, de tres grupos, de fase III EFC4584 asignó de manera aleatoria a 821 pacientes refractarios a una combinación de irinotecán (CPT-11) + 5-FU/AF para recibir o bien 5-FU/AF solo (LV5FU2, N=275), oxaliplatino como agente único (N=275) o una combinación de oxaliplatino con 5-FU/AF (FOLFOX4, N=271).

Por último, el estudio de fase II no controlado EFC2964, que incluyó a pacientes refractarios al 5-FU/AF solo tratados con una combinación de oxaliplatino y 5-FU/AF (FOLFOX4, N=57). Los dos ensayos clínicos aleatorizados, EFC2962 como terapia de primera línea y EFC4584 en pacientes tratados previamente, demostraron una tasa de respuesta significativamente más elevada y una prolongación de la supervivencia sin progresión (SSP)/tiempo transcurrido hasta la progresión (TTP) comparado con el tratamiento con 5-FU/AF solo. En el estudio EFC4584 llevado a cabo en pacientes tratados previamente y refractarios al tratamiento, la diferencia en la mediana de supervivencia global (SG) entre la combinación de oxaliplatino y 5 FU/AF no resultó estadísticamente significativa.

Tasa de respuesta con FOLFOX4 frente a LV5FU2

Tasa de respuesta con FOLFOLFOX4 en el grupo de LV5FU2			
Tasa de respuesta, % (IC del 95 %) análisis de revisión radiológica independiente por intención de tratar (IT)	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatino como Agente Unico
Tratamiento de primera línea EFC2962 Evaluación de respuesta cada 8 semanas	22 (16-27)	49 (42-56)	N/A*
	Valor de p = 0,0001		

Pacientes tratados previamente EFC4584 (refractarios a CPT-11 + 5-FU/AF) Evaluación de respuesta cada 6 semanas	0,7 (0,0- 2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)
	Valor de p <0,0001		
Pacientes tratados previamente EFC2964 (refractarios a 5-FU/AF) Evaluación de respuesta cada 12 semanas	N/A*	23 (13-36)	N/A*

*N/A: No Aplicable

Mediana de Supervivencia Sin Progresión (SSP)/Mediana de Tiempo Transcurrido Hasta la Progresión (TTP) FOLFOX4 frente a LV5FU2

Mediana de SSP/TTP, meses (IC del 95 %) Análisis de revisión radiológica independiente por intención de tratar	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatino como Agente Unico
Tratamiento de primera línea EFC2962 (SSP)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	N/A*
	Rango logarítmico de p = 0,0003		
Pacientes tratados previamente EFC4584 (TTP) (refractarios a CPT-11 + 5-FU/AF)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
	Rango logarítmico de p < 0,0001		
Pacientes tratados previamente EFC2964 (refractarios a 5-FU/AF)	N/A*	5.1 (3.1-5.7)	N/A*

*N/A: No Aplicable

Mediana de Supervivencia Global (SG) con FOLFOX4 frente a LV5FU2

Mediana de SG, meses (IC del 95 %)	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatino como Agente Unico
Tratamiento de primera línea EFC2962	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	N/A*
	Rango logarítmico de p = 0,12		
Pacientes tratados previamente EFC4584 (refractarios a CPT-11 + 5-FU/AF)	8,8 (7,3-9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
	Rango logarítmico de p = 0,09		
Pacientes tratados previamente EFC2964 (refractarios a 5-FU/AF)	N/A*	10,8 (9,3-12,8)	N/A*

*N/A: No Aplicable

En pacientes tratados previamente (EFC4584), que eran sintomáticos al inicio del tratamiento, una mayor proporción de aquellos tratados con oxaliplatino y 5-FU/AF experimentaron una mejora significativa de los síntomas relacionados con su enfermedad en comparación con aquellos tratados con 5-FU/AF solo (27,7 % frente a 14,6 %, p = 0,0033). En pacientes no tratados previamente (EFC2962), no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de tratamiento para ninguna de las dimensiones de calidad de vida. Sin embargo, las puntuaciones de calidad de vida fueron generalmente mejores en el grupo de control en cuanto a la medición del estado de salud

global y el dolor y peores en el grupo de oxaliplatino en cuanto a náuseas y vómitos. En el contexto adyuvante, el estudio comparativo de fase III MOSAIC (EFC3313) asignó de manera aleatoria a 2246 pacientes (899 en estadio II/B de Dukes y 1347 en estadio III/C de Dukes) tras completar la resección del tumor primario de cáncer de colon, para recibir o bien 5-FU/AF solo {LV5FU2, N=1123 (B2/C = 448/675)} o la combinación de oxaliplatino y 5-FU/AF (FOLFOX4, N=1123 {B2/C = 451/672}).

Supervivencia sin enfermedad a 3 años (análisis por IT)* para la población general en el estudio EFC 3313.

Grupo de tratamiento	LV5FU2	FOLFOX4
Porcentaje de supervivencia sin progresión a 3 años (IC del 95 %)	73,3 (70,6-75,9)	78,7 (76,2-81,1)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95 %)	0,76 (0,64-0,89)	
Prueba de rangos logarítmicos estratificada	P=0,0008	

* Mediana de seguimiento de 44,2 meses (se dio seguimiento a todos los pacientes durante al menos 3 años) El estudio demostró una ventaja significativa en la supervivencia sin enfermedad a 3 años para la combinación de oxaliplatino y 5-FU/AF (FOLFOX4) frente a 5-FU/FA solo (LV5FU2).

Supervivencia sin enfermedad a 3 años (análisis por IT)* según el estadio de la enfermedad

Estadio del paciente	Estadio II (B2 de Duke)		Estadio III (C de Duke)	
Grupo de tratamiento	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Porcentaje de supervivencia sin enfermedad a 3 años (IC del 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)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95 %)	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62-0,90)	
Prueba de rangos logarítmicos	P=0,151		P=0,002	

* Mediana de seguimiento de 44,2 meses (se dio seguimiento a todos los pacientes durante al menos 3 años)

Supervivencia Global (análisis por IT):

Al momento del análisis de la supervivencia sin enfermedad a 3 años, que fue el objetivo primario del ensayo MOSAIC, el porcentaje de pacientes que seguían vivos en el grupo FOLFOX4 fue del 85,1 %, frente al 83,8 % en el grupo LV5FU2. Esto implicó una reducción general del 10 % en el riesgo de mortalidad a favor de FOLFOX4, aunque no resultó estadísticamente significativa (cociente de riesgos instantáneos = 0,90). Las cifras fueron 92,2 % frente a 92,4 % en la subpoblación de estadio II (B2 de Dukes) (cociente de riesgos instantáneos = 1,01) y 80,4 % frente a 78,1% en la subpoblación de estadio III (C de Dukes) (cociente de riesgos instantáneos = 0,87) para FOLFOX4 y LV5FU2, respectivamente.

Población pediátrica

Se ha evaluado el oxaliplatino como agente único en la población pediátrica en 2 estudios de Fase I (69 pacientes) y en 2 de Fase II (166 pacientes). Se ha tratado a un total de 235

pacientes pediátricos (7 meses-22 años de edad) con tumores sólidos. No se ha determinado la efectividad del oxaliplatino como agente único en poblaciones pediátricas tratadas. Se suspendió la inscripción de pacientes en ambos estudios de Fase II debido a la falta de respuesta tumoral.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

No se ha determinado la farmacocinética de los compuestos activos individuales. La farmacocinética del platino ultrafiltrable, que representa una mezcla de todas las especies de platino no unidas, activas e inactivas, tras una infusión de oxaliplatino de dos horas de 130 mg/m² cada tres semanas durante 1 a 5 ciclos y de 85 mg/m² cada dos semanas durante 1 a 3 ciclos, es la siguiente:

Resumen de las Estimaciones de los Parámetros Farmacocinéticos del Platino en Ultrafiltrado Tras Dosis Múltiples de Oxaliplatino de 85 mg/m² Cada Dos Semanas o de 130 mg/m² Cada Tres Semanas

Dosis	C _{max} µg/m	ABC ₀₋₄₈ µg.h/mL	ABC µg.h/mL	t _{1/2α} h	t _{1/2β} h	t _{1/2γ} h	V _{ss} L	CL L/h
85 mg/m Mediana SD	0,814 0,193	4,19 0,647	4,68 1,40	0,43 0,35	16,8 5,74	391 406	440 199	17,4 6,35
130 mg/m Mediana SD	1,21 0,10	8,20 2,40	11,9 4,60	0,28 0,06	16,3 2,90	273 19,0	582 261	10,1 3,07

Los valores promedio de ABC_{0,48}, y C_{max} se determinaron en el Ciclo 3 (85 mg/m) o en el ciclo 5 (130 mg/m). 0-48 max Los valores promedio de ABC, V_{ss} y CL se determinaron en el Ciclo 1. Los valores de C_{max}, ABC, ABC_{0,48}, V_{ss} y CL max 0-48 se determinaron mediante un análisis no compartimental. Los valores de t_{1/2α}, t_{1/2β}, y t_{1/2γ} se determinaron mediante un análisis compartimental (Ciclos 1-3 combinados).

Al final de una infusión de 2 horas, el 15 % del platino administrado está presente en la circulación sistémica, el 85 % restante se distribuye rápidamente en los tejidos o se elimina en la orina. La unión irreversible a los glóbulos rojos y al plasma deriva en semividas en estas matrices que están próximas al recambio natural de los glóbulos rojos y de la albúmina sérica. No se observó acumulación en el ultrafiltrado plasmático tras administrar 85 mg/m² cada dos semanas o 130 mg/m² cada tres semanas y se alcanzó el estado estacionario en esta matriz desde el primer ciclo. La variabilidad inter e intrasujeto es generalmente baja.

Se considera que la biotransformación in vitro se debe a un proceso de degradación no enzimática y no hay evidencia de que el anillo diaminociclohexano (DACH) experimente un metabolismo mediado por el citocromo P450. El oxaliplatino experimenta una biotransformación extensa en los pacientes y no se detectó principio activo inalterado en el ultrafiltrado plasmático al final de la infusión de 2 horas. Se han identificado varios productos de biotransformación citotóxicos, incluidas las especies de platino monoclorado, diclorado y diaquo-DACH, en la circulación sistémica, junto con varios conjugados inactivos en intervalos de tiempo posteriores.

El platino se excreta principalmente en la orina, produciéndose la mayor parte de la depuración en las 48 horas posteriores a la administración.

Para el día 5, aproximadamente el 54 % de la dosis total se recuperó en la orina y 80 ml/min, n=12) y en pacientes con insuficiencia renal leve (CLcr = 50 a 80 ml/min, n=13) y moderada (CLcr = 30 a 49 ml/min, n=11), y a una dosis de 65 mg/m² en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr<30 ml/min, n=5). La mediana de exposición fue de 9, 4, 6 y 3 ciclos, respectivamente, y los datos farmacocinéticos del ciclo 1 se obtuvieron en 11, 13, 10 y 4 pacientes, respectivamente. Hubo un aumento en el ABC del platino en el ultrafiltrado plasmático (PUF), el ABC/dosis y una disminución en el CL y Vss total y renal con aumento de la insuficiencia renal, especialmente en el (pequeño) grupo de pacientes con insuficiencia renal grave: la estimación puntual (IC del 90 %) de las proporciones medias estimadas por el estado renal frente a la función renal normal para ABC/dosis fue 1,36 (1,08, 1,71), 2,34 (1,82, 3,01) y 4,81 (3,49, 6,64) para los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente.

La eliminación del oxaliplatino se corresponde significativamente con la depuración de creatinina. El CL total del platino en PUF fue 0,74 (0,59, 0,92), 0,43 (0,33, 0,55) y 0,21 (0,15, 0,29), respectivamente, y su Vss fue 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 y grave, respectivamente. La depuración total en el organismo del platino en PUF se redujo respectivamente en un 26 % en casos de insuficiencia renal leve, 57 % en casos moderados y 79 % en casos graves en comparación con los pacientes con función renal normal. La depuración renal del platino en PUF se redujo en pacientes con insuficiencia renal un 30 % en casos leves, 65 % en casos moderados y 84 % en casos graves en comparación con los pacientes con función renal normal. Se produjo un aumento en la semivida beta del platino en PUF al incrementarse el grado de deterioro renal, principalmente en el grupo de insuficiencia renal grave. A pesar del pequeño número de pacientes con disfunción renal grave, estos datos son preocupantes en pacientes con insuficiencia renal grave y se deben tener en cuenta al recetar oxaliplatino en pacientes con deterioro renal (consulte las secciones Contraindicaciones, Advertencias y precauciones especiales de uso y Dosificación y Administración).

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 11 de mayo de 2026