



OXALIPLATINA

Blau Farmacêutica S.A.
Solução Injetável
5 mg/mL

MODELO DE BULA PACIENTE RDC 47/09

oxaliplatina

Medicamento Genérico Lei n° 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

Solução injetável.

Embalagem com 1 frasco-ampola ou 10 frascos-ampola contendo 50 mg ou 100 mg de oxaliplatina.

USO INTRAVENOSO (IV)

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de oxaliplatina contém:

oxaliplatina	5,0 mg
excipiente* q.s.p.	1,0 mL

*(lactose monoidratada e água para injetáveis).

I) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Este medicamento é destinado ao tratamento do câncer intestinal (colorretal) metastático (com metástase) em associação às fluoropirimidinas. Oxaliplatina em combinação com 5-FU/FA e bevacizumabe é indicada para tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático.

Oxaliplatina está indicada, em combinação com fluorouracil e ácido folínico (leucovorin) (5-FU/FA) para o tratamento adjuvante de câncer colorretal em pacientes que retiraram completamente o tumor primário, reduzindo o risco de reincidente do tumor.

Não fica indicado para os pacientes em estágio II sem características de alto risco.

Oxaliplatina em combinação com epirrubicina e 5-fluorouracil, ou em combinação com epirrubicina e capecitabina, é indicada para o tratamento de pacientes com câncer gástrico (no estômago) ou câncer da junção gastroesofágica (porção terminal do esôfago até o começo do estômago), localmente avançado (inoperável) ou metastático, não tratado previamente.

Oxaliplatina em combinação com leucovorin, irinotecano e 5-fluorouracil é indicada para tratamento de primeira linha de tratamento de pacientes com adenocarcinoma de pâncreas metastático.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Oxaliplatina é um medicamento quimioterápico utilizado no tratamento do câncer de cólon e reto, câncer gástrico ou câncer da junção gastroesofágica e adenocarcinoma de pâncreas metastático. Inibe o crescimento tumoral por ligar-se ao material genético das células (DNA), portanto impedindo sua multiplicação e proliferação.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Oxaliplatina não deve ser utilizada nos seguintes casos:

- período de amamentação;
- história de hipersensibilidade (alergia) à oxaliplatina e a outros derivados de platina.
- pacientes com mielossupressão (anulação da função da medula óssea) (neutrófilos < 2 x 10⁹/L e/ou contagem de plaquetas < 100 x 10⁹/L) antes do primeiro ciclo de tratamento;
- neuropatia sensorial periférica (doença que causa mal funcionamento dos nervos) com insuficiência funcional (dificuldade para realizar as funções dos membros afetados) antes do primeiro ciclo de tratamento.

Fale com seu médico ou farmacêutico se você recebeu recentemente ou planeja receber alguma vacina. Durante o tratamento com oxaliplatina, você não deve ser vacinado com vacinas de vírus vivo ou vírus vivo atenuado, como a vacina contra a febre amarela.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes pediátricos.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

BlaU Farmacêutica S/A.

Oxaliplatina somente deve ser utilizada em unidades especializadas na administração de medicamentos utilizados no tratamento de câncer e deve ser administrada sob a supervisão de um médico capacitado, com experiência no uso de medicamentos antitumoriais.

Devido à informação limitada de segurança em pacientes com insuficiência renal severa (redução severa da função dos rins), a administração deve ser considerada após uma avaliação apropriada do risco/benefício para o paciente. Neste caso, a função dos rins deve ser rigorosamente monitorada e a dose inicial recomendada de oxaliplatina é 65 mg/m² (vide item 6. Como devo usar este medicamento? – Pacientes com função reduzida dos rins).

Os pacientes com histórico de reações alérgicas a produtos contendo platina devem ser monitorados quanto aos sintomas alérgicos. Reações alérgicas podem ocorrer durante qualquer ciclo. No caso de ocorrer reações do tipo anafilactoides (de natureza alérgica grave) em decorrência do uso de oxaliplatina, deve-se interromper a infusão imediatamente e implementar tratamento para alívio dos sintomas. A reintrodução de oxaliplatina nestes pacientes é contraindicada.

No caso de extravasamento de oxaliplatina, a infusão deve ser interrompida imediatamente e deve ser implementado tratamento sintomático local padrão (para alívio dos sintomas). Evite o uso de compressas frias em caso de extravasamento de oxaliplatina.

A neuropatia sensorial periférica de oxaliplatina (potencial tóxico à parte sensorial do sistema nervoso periférico) deve ser cuidadosamente monitorada, especialmente se administrado concomitantemente com outros medicamentos com toxicidade específica ao sistema nervoso periférico. Uma avaliação neurológica (do sistema nervoso) deve ser realizada antes de cada administração e depois periodicamente. No caso de ocorrer sintomas do sistema nervoso [parestesia (sensação anormal de ardor), disestesia (formigamento ou coceira, percebidos nas extremidades e sem motivo aparente)], deve ser realizada a seguinte recomendação de ajuste na dose de oxaliplatina, baseado na duração e gravidade destes sintomas:

- se os sintomas persistirem por mais de 7 dias e forem desagradáveis, ou se a sensação anormal de ardor, formigamento ou coceira, percebida nas extremidades e sem motivo aparente, sem redução da função, persistir até o próximo ciclo, a dose subsequente de oxaliplatina deve ser reduzida em 25%;
- se a sensação anormal de ardor, formigamento ou coceira, percebida nas extremidades e sem motivo aparente com redução da função persistir até o próximo ciclo, o tratamento com oxaliplatina deve ser interrompido;
- se os sintomas melhorarem após a interrupção do tratamento com oxaliplatina, a reintrodução do tratamento pode ser considerada.

Para pacientes que desenvolvem disestesia faringolaríngea aguda (sensação aguda anormal de ardor ou formigamento na faringe e na laringe) (vide item 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?), durante ou algumas horas após uma infusão de duas horas, a próxima infusão com oxaliplatina deve ser administrada durante um período de seis horas. Para prevenir disestesia, deve-se evitar exposição ao frio e evitar a ingestão de alimentos e bebidas geladas ou frias durante ou algumas horas após a administração de oxaliplatina.

Sinais e sintomas de Síndrome de Leucoencefalopatia Posterior Reversível (RPLS, também conhecida como Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível - PRES) podem ser caracterizados por dor de cabeça, funcionamento mental alterado, convulsões, visão anormal desde turva (borrada) até cegueira, associados ou não com hipertensão (pressão alta) (vide item 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?). O diagnóstico da Síndrome de Leucoencefalopatia Posterior Reversível é embasado mediante confirmação por imagem do cérebro.

A toxicidade gastrintestinal (do aparelho digestivo), que se manifesta como náuseas (enjoo), sensação desagradável no estômago e vômitos, permite uma terapia de prevenção e/ou terapia antiemética (para evitar vômitos) (vide item 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?). A desidratação, fleo paralítico (obstrução funcional dos intestinos), hipocalêmia (concentração anormalmente baixa de potássio no sangue), acidose metabólica (acúmulo de ácido no organismo) e até distúrbios nos rins podem estar associados com diarreia/vômito severos, particularmente quando oxaliplatina é utilizada em associação com 5-fluorouracil (5-FU).

Casos de isquemia (falta de suprimento sanguíneo) intestinal, incluindo desfechos fatais, foram relatados no tratamento com oxaliplatina. Em caso de isquemia intestinal, o tratamento com oxaliplatina deve ser interrompido e medidas apropriadas adotadas (vide item 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?).

Se ocorrer toxicidade hematológica (no sangue) (evidenciada por valores de contagem das células do sangue no estado basal, por exemplo: neutrófilos < 1,5 x 10⁹/L ou plaquetas < 75 x 10⁹/L) após um ciclo de tratamento, ou se mielossupressão estiver presente antes do início da terapia (1º ciclo), a administração do próximo ciclo ou do primeiro ciclo de tratamento deve ser adiada até que a contagem das células do sangue retorne a níveis aceitáveis. Um exame de sangue completo com contagem diferencial de glóbulos brancos (das células brancas do sangue) deve ser realizado antes de iniciar o tratamento e antes de cada ciclo subsequente.

Existe risco de ocorrência de diarreia/vômito e neutropenia (diminuição do número de neutrófilos no sangue) após administração concomitante de oxaliplatina e 5-fluorouracil (5-FU). Nesses casos, deve-se contatar imediatamente o médico para uma conduta apropriada.

Para administração concomitante de oxaliplatina e 5-fluorouracil (com ou sem ácido folínico), os ajustes de dose usuais para as toxicidades associadas ao 5-fluorouracil devem ser aplicados.

Se ocorrer diarreia severa/com risco de vida, neutropenia severa (neutrófilos $< 1,0 \times 10^9/L$), neutropenia febril (febre de origem desconhecida sem infecção clinicamente ou microbiologicamente documentada com uma contagem absoluta de neutrófilos $< 1,0 \times 10^9/L$, uma única temperatura $> 38,3^\circ C$ ou uma temperatura constante $> 38^\circ C$ durante mais de uma hora), ou trombocitopenia severa (diminuição severa no número de plaquetas sanguíneas) (plaquetas $< 50 \times 10^9/L$), o tratamento com oxaliplatina deve ser interrompido até a melhora ou a recuperação, e a dose de oxaliplatina deve ser reduzida em 25% nos ciclos subsequentes, além de quaisquer reduções necessárias na dose do 5-fluorouracil.

Sepse (infecção grave e generalizada do corpo), sepse neutropênica e choque séptico (infecção grave e generalizada do corpo com diminuição no número de neutrófilos e falência de múltiplos órgãos) foram relatados em pacientes tratados com oxaliplatina, incluindo desfechos fatais (vide item 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?). Se qualquer um desses eventos ocorrer, oxaliplatina deve ser descontinuada.

A coagulação intravascular disseminada (CID) (doença na qual coágulos de sangue se disseminam na corrente sanguínea, obstruindo os pequenos vasos do sangue e consumindo os fatores de coagulação), incluindo casos fatais, foi relatada em associação com o tratamento com oxaliplatina. Se ocorrer a CID, o tratamento com oxaliplatina deve ser descontinuado e tratamento apropriado deve ser administrado (vide item 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?).

Caso ocorram sintomas respiratórios inexplicados, tais como tosse não produtiva (sem catarro), dispneia (dificuldade respiratória), estertores crepitantes (ruídos respiratórios) ou líquidos pulmonares radiológicos, o tratamento com oxaliplatina deve ser interrompido até que as investigações nos pulmões tenham eliminado a possibilidade de doença pulmonar intersticial (vide item 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?).

Síndrome hemolítica urêmica (SHU) (destruição dos glóbulos vermelhos do sangue e prejuízo no funcionamento dos rins) é uma reação adversa com risco de vida (vide item 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?). A oxaliplatina deve ser descontinuada aos primeiros sinais de qualquer evidência de anemia hemolítica (diminuição do número de glóbulos vermelhos do sangue em decorrência da destruição prematura dos mesmos) microangiopática, como a queda rápida de hemoglobina com concomitante trombocitopenia, elevação da bilirrubina (pigmento amarelo produto da degradação da hemoglobina) sérica, creatinina sérica, nitrogênio ureico no sangue, ou LDH (frações do colesterol). A insuficiência renal pode não ser reversível com a descontinuação da terapia e diálise pode ser necessária.

No caso dos resultados anormais de testes hepáticos (função do fígado) ou hipertensão portal (pressão alta na veia porta) que não resulte evidentemente de metástases hepáticas, casos muito raros de distúrbios das veias hepáticas induzidos pelo fármaco devem ser considerados.

O prolongamento do intervalo QT (intervalo medido no eletrocardiograma, que, quando aumentado, associa-se ao aumento do risco de arritmias e até morte súbita) pode levar a um aumento do risco de arritmias ventriculares, incluindo Torsade de Pointes (tipo de alteração grave nos batimentos cardíacos), que pode ser fatal (vide item 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?). Devem ser tomadas precauções em pacientes com história ou predisposição para prolongamento do intervalo QT, aqueles que estão tomando medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT, e aqueles com distúrbios eletrolíticos tais como hipocalcemia (redução dos níveis de potássio no sangue), hipocalcemia (redução dos níveis de cálcio no sangue), ou hipomagnesemia (redução dos níveis de magnésio no sangue). Em caso de prolongamento do intervalo QT, o tratamento com oxaliplatina deve ser interrompido (vide item 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? - Interações Medicamentosas e item 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?).

Os relatórios de pós-comercialização com uso de oxaliplatina incluem síndrome coronariana aguda (incluindo infarto do miocárdio, espasmo arterial coronário e parada cardíaca). Em caso de síndrome coronariana aguda, o tratamento com oxaliplatina deve ser interrompido ou descontinuado com base na avaliação benefício-risco individual (ver seção 11). 13

Os relatórios de pós-comercialização de oxaliplatina incluem arritmias cardíacas (batimentos cardíacos irregulares), incluindo bradiarritmia (diminuição dos batimentos cardíacos), taquicardia (aceleração dos batimentos cardíacos) e fibrilação atrial (arritmia cardíaca crônica). Em caso de arritmias cardíacas, o tratamento com oxaliplatina deve ser interrompido ou descontinuado com base na avaliação benefício-risco individual (vide item 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?)

A rabdomiólise (lesão muscular que pode levar a insuficiência renal aguda) foi relatada em pacientes tratados com oxaliplatina, incluindo desfechos fatais. No caso de dores musculares e inchaço, em combinação com fraqueza, febre ou urina escurecida, o tratamento com oxaliplatina deve ser descontinuado. Se a rabdomiólise for confirmada, devem ser tomadas as medidas adequadas. Recomenda-se precaução se medicamentos associados à rabdomiólise são administrados concomitantemente com oxaliplatina (vide item 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? - Interações Medicamentosas e item 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?).

O tratamento com oxaliplatina pode causar úlcera duodenal (UD) (lesão localizada no duodeno) e potenciais complicações, como úlcera duodenal hemorrágica e perfuração, as quais podem ser fatais. No caso de úlcera duodenal, o tratamento com oxaliplatina deve ser interrompido e medidas apropriadas devem ser adotadas (vide item 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?).

Não use oxaliplatina por via intraperitoneal (administração através da cavidade abdominal). (Pode ocorrer hemorragia peritoneal (sangramento na cavidade abdominal) quando oxaliplatina é administrada por via intraperitoneal (via de administração não registrada).

Para os detalhes de ajuste de dose de bevacizumabe, consulte as informações contidas na bula deste produto.

Este medicamento pode aumentar o risco de alteração grave nos batimentos cardíacos, que pode ser potencialmente fatal (morte súbita).

Não tome este medicamento se você tiver uma alteração no coração chamada síndrome congenital de prolongamento do intervalo QT (ou síndrome do QT longo), ou se você já teve algum episódio de ritmo cardíaco anormal, porque pode ser perigoso e provocar alterações do ritmo do coração, inclusive com risco de morte.

Avise seu médico se você tiver bradicardia (diminuição da frequência cardíaca), insuficiência cardíaca ou outras doenças do coração, ou se você souber que tem baixo nível de potássio ou de magnésio no sangue.

Avise seu médico se você estiver utilizando outros medicamentos, especialmente medicamentos que causam prolongamento do intervalo QT (alteração do ritmo do coração no eletrocardiograma), medicamentos para arritmia (para corrigir o ritmo do coração) ou medicamentos diuréticos (remédios para eliminar água do corpo).

Ao utilizar oxaliplatina em combinação com leucovorin, irinotecano e 5-fluorouracil deve ser observado além das informações contidas na bula da oxaliplatina, também deve ser verificado informações nas bulas de cada um dos outros medicamentos que fazem parte da terapia combinada.

Incompatibilidades

- Oxaliplatina **NÃO** deve ser misturada com qualquer outro produto na mesma bolsa de infusão ou **NÃO** deve ser administrada simultaneamente pela mesma linha de infusão.
- Oxaliplatina **NÃO** deve ser utilizada em associação com soluções ou produtos de pH básico, em particular 5-fluorouracil (5-FU), soluções básicas, preparações de ácido folínico (FA) contendo trometamol como excipiente e sais de trometamol de outras substâncias ativas. Soluções ou produtos de pH básico afetarão desfavoravelmente a estabilidade da oxaliplatina.
- **NÃO** se deve utilizar agulhas ou equipamentos contendo partes de alumínio que podem entrar em contato com a solução. O alumínio pode degradar combinações de platina.
- **NÃO** se deve utilizar solução de cloreto de sódio ou outra solução contendo cloreto para diluir oxaliplatina.

Pacientes pediátricos

Não foi estabelecida a efetividade de oxaliplatina como agente único nas populações pediátricas que foram avaliadas em estudos clínicos.

Gravidez e lactação

Até o momento não existem dados disponíveis com relação à segurança de oxaliplatina em mulheres grávidas. Baseado em dados de estudos pré-clínicos, o uso de oxaliplatina é provavelmente letal e/ou teratogênico (causa malformação do feto humano) na dose terapêutica recomendada e, portanto, não é recomendado durante a gravidez e deve ser somente considerado depois que a paciente for informada apropriadamente sobre os riscos ao feto e com consentimento da paciente.

Assim como com outros agentes citotóxicos (agentes utilizados no tratamento quimioterápico contra o câncer), medidas contraceptivas (para evitar gravidez) efetivas devem ser tomadas em pacientes potencialmente férteis antes do início do tratamento quimioterápico com oxaliplatina.

Você não deve engravidar durante o tratamento com oxaliplatina e deve usar um método contraceptivo eficaz. Pacientes do sexo feminino devem tomar medidas contraceptivas apropriadas durante e após a interrupção da terapia, continuando por 15 meses.

Se estiver grávida ou planeja engravidar, é muito importante que discuta isto com o seu médico antes de receber qualquer tratamento.

Fertilidade em homens e mulheres

A oxaliplatina pode ter um efeito anti-fertilidade, que pode ser irreversível. Pacientes do sexo masculino devem procurar aconselhamento sobre conservação de esperma antes do tratamento.

Pacientes do sexo masculino são aconselhados a não ter filhos durante o tratamento e até 12 meses após o tratamento, e a usar medidas contraceptivas apropriadas durante esse período.

Pacientes do sexo feminino devem usar medidas contraceptivas apropriadas durante e após o término da terapia, continuando por 15 meses.

Após o tratamento com oxaliplatina, as pacientes que planejam engravidar são aconselhadas a procurar aconselhamento genético.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Não foi estudada a passagem da oxaliplatina para o leite materno. A amamentação é contraindicada durante o tratamento com oxaliplatina.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Nenhum estudo sobre os efeitos na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas foi realizado. Entretanto, o tratamento com oxaliplatina resultando em um aumento no risco de tontura, enjoo, sensação desagradável no estômago e vômito e outros sintomas do sistema nervoso que afetam a locomoção e o equilíbrio podem levar a uma influência pequena ou moderada na habilidade de dirigir e operar máquinas.

As anormalidades na visão, em particular perda de visão transitória (reversível após a interrupção do tratamento), podem afetar sua habilidade de dirigir e operar máquinas. Portanto, deve-se ter cuidado com o potencial efeito destes eventos na habilidade de dirigir ou operar máquinas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- medicamento-medicamento

Não foi observada alteração no nível de exposição ao 5-fluorouracil (5-FU) nos pacientes que receberam dose única de 85 mg/m² de oxaliplatina imediatamente antes da administração de 5-fluorouracil.

Aconselha-se precaução quando oxaliplatina é coadministrada com outros medicamentos conhecidos por causar prolongamento do intervalo QT. Em caso de associação com estes medicamentos, o intervalo QT deve ser cuidadosamente monitorado (vide item 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?).

Aconselha-se precaução quando oxaliplatina for administrada concomitantemente com outros medicamentos conhecidos por estarem associados à rabdomiólise (vide item 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?).

O uso de oxaliplatina conjuntamente com eritromicina, salicilatos, granisetron, paclitaxel e valproato de sódio não modifica a disponibilidade do medicamento ao paciente, conforme estudos laboratório in vitro.

A vacinação com vacinas de vírus vivo ou vírus vivo atenuado deve ser evitada em pacientes recebendo oxaliplatina (vide 3. Quando não devo usar este medicamento?).

- medicamento-exame laboratorial

Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência da oxaliplatina em exames laboratoriais.

- medicamento-alimento

Não há dados disponíveis até o momento sobre a interação entre alimentos e a oxaliplatina.

Informe ao seu médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

O medicamento oxaliplatina deve ser conservado em temperatura ambiente (abaixo de 25°C), protegido da luz e umidade.

A preparação para infusão deve ser realizada em condições assépticas para a manutenção da esterilidade do produto. Sob o ponto de vista microbiológico, o produto deve ser administrado imediatamente após a sua diluição.

Após diluição com solução de glicose 5%, foi demonstrada estabilidade física e química por 24 horas desde que conservado em temperatura abaixo de 25°C e por 48 horas desde que conservado em temperatura entre 2°C e 8°C (não exceder 48 horas).

Prazo de validade: 18 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem, desde que o frasco-ampola seja mantido em sua embalagem original até o momento do uso.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original até o momento do uso.

Características físicas e organolépticas

Oxaliplatina antes da diluição apresenta-se como uma solução límpida, incolor a levemente amarelada e isenta de partículas. Após a diluição, o produto é límpido, incolor a levemente amarelado e isento de partículas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Somente deve ser administrado em adultos.

Oxaliplatina deve ser utilizada por via intravenosa (IV).

Por ser um medicamento de manipulação e administração exclusivas por profissionais especializados, as orientações para manipulação, preparo da infusão intravenosa, administração do medicamento e descarte estão contidas no texto de bula destinado aos profissionais de saúde. Em caso de dúvidas, consulte o seu médico.

A dose recomendada de oxaliplatina para câncer de cólon no cenário adjuvante é de 85 mg/m² intravenosamente repetido a cada 2 semanas em associação com fluoropirimidinas por 12 ciclos (6 meses).

A dose recomendada de oxaliplatina para o tratamento do câncer colorretal metastático/avançado é de 85 mg/m²intravenosamente repetido a cada 2 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

A dose recomendada de oxaliplatina para o tratamento do câncer gástrico ou câncer gastroesofágico, localmente avançado ou metastático, não tratado previamente, é de 130 mg/m² intravenosamente, repetido a cada 3 semanas, em associação com epirrubicina e 5-fluorouracil, ou em associação com epirrubicina e capecitabina. O tratamento é administrado por um máximo de 8 ciclos, até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

A dose recomendada de oxaliplatina para o tratamento de adenocarcinoma de pâncreas metastático é de oxaliplatina 85 mg/m² em infusão intravenosa por 2 horas, seguido imediatamente por leucovorin (400 mg/m² em infusão intravenosa por 2 horas), com a adição após 30 minutos de irinotecano (180 mg/m² em infusão intravenosa por 90 minutos através de um conector Y) e seguido imediatamente de 5-fluorouracil (400 mg/m² em bolus seguido de 2.400 mg/m² em infusão contínua por 46 horas) em ciclos de 2 semanas, por até 6 meses.

A dose administrada deve ser ajustada de acordo com a tolerabilidade de cada paciente (vide item 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?).

Quando utilizado em combinação com 5-FU/FA e bevacizumabe, oxaliplatina deve ser administrada após o bevacizumabe, mas antes da administração de 5-FU.

Oxaliplatina em combinação com leucovorin, irinotecano e 5-fluorouracil somente deve ser administrada para pacientes menores que 76 anos, com performance status ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 a 1, que não apresentam isquemia cardíaca e que possuem nível de bilirrubina normal ou quase normal.

Populações especiais

Blaū Farmacêutica S/A.

Pacientes idosos

Não foi observado aumento de toxicidade severa quando oxaliplatina foi utilizada como agente único ou em associação com 5-fluorouracil (5-FU), em pacientes com idade superior a 65 anos. Consequentemente, não é necessário um ajuste na dose específico para pacientes idosos.

Pacientes com função reduzida dos rins

Estudos realizados em pacientes com função renal normal e função renal reduzida, tratados com oxaliplatina (infusão intravenosa de duas horas, a cada duas semanas, por um máximo de 12 ciclos) em associação com 5-fluorouracil e leucovorin, demonstraram que a taxa de descontinuação do tratamento foi maior no grupo de pacientes com função renal reduzida, em função de maior incidência de eventos adversos.

Portanto, em pacientes com função renal normal ou redução leve a moderada da função renal, a dose recomendada de oxaliplatina é 85 mg/m^2 . Em pacientes com redução severa da função renal, a dose inicial recomendada deve ser reduzida para 65 mg/m^2 .

Pacientes com função reduzida do fígado

Durante o desenvolvimento clínico, não foram realizados ajustes de dose específicos para pacientes com testes da função do fígado anormais.

Não há estudos dos efeitos de oxaliplatina administrada por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via intravenosa, conforme recomendado pelo médico.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Seu médico terá as instruções de quando administrar este medicamento para você.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Frequência não conhecida: não podem ser estimados com os dados disponíveis.

1 - Terapia combinada de oxaliplatina com 5-FU/FA (FOLFOX):

- Investigações:

Muito comum

Elevação da atividade das transaminases e fosfatases alcalinas (enzimas) de leve a moderada.

Aumento da bilirrubina (pigmento amarelo produto da degradação da hemoglobina).

- Infecções e infestações:

Comum

Sepse neutropênica, incluindo desfechos fatais.

Incomum

Sepse, incluindo desfechos fatais.

- Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático:

Muito comum

Anemia (diminuição do número de células vermelhas no sangue), neutropenia, trombocitopenia (vide item 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?).

- A frequência aumenta quando oxaliplatina é administrada (85 mg/m^2 a cada 2 semanas) em combinação com 5-fluorouracil +/- ácido folínico, quando comparado à monoterapia (administração isolada de oxaliplatina) (130 mg/m^2 a

cada 3 semanas), ex. anemia (80% vs 60% dos pacientes), neutropenia (70% vs 15%), trombocitopenia (80% vs 40%).

- Neutropenia severa (hemoglobina < 8,0 g/dL) ou diminuição do número de plaquetas sanguíneas (plaquetas < 50 x 10⁹/L) ocorrem com frequência similar (< 5% dos pacientes) quando oxaliplatina é administrada isoladamente ou em combinação com 5-fluorouracil (5-FU).

- Diminuição severa do número de neutrófilos no sangue (neutrófilos < 1,0 x 10⁹/L) ocorre com maior frequência quando oxaliplatina é administrada em combinação com 5-fluorouracil (5-FU) do que quando administrada isoladamente (40% vs < 3% dos pacientes).

Comum

Neutropenia febril.

Raro

Anemia hemolítica imunoalérgica e trombocitopenia (diminuição do número de células vermelhas e plaquetas no sangue em decorrência do aumento da velocidade de destruição destas células, devido a reações imunoalérgicas).

Coagulação intravascular disseminada (CID), incluindo desfechos fatais (vide item 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?).

- Distúrbios do metabolismo e nutrição

Comum

Hipocalcemia (redução dos níveis de cálcio no sangue).

- Distúrbios do sistema nervosa

Muito comum

Sintomas neurossensoriais agudos (da função da sensibilidade do sistema nervoso periférico).

Estes sintomas normalmente se desenvolvem ao final de 2 horas da administração de oxaliplatina ou após algumas horas, diminuem espontaneamente dentro das próximas horas ou dias e frequentemente recorrem em ciclos subsequentes. Eles podem ser precipitados ou exacerbados pela exposição a temperaturas ou objetos frios.

Estes são usualmente caracterizados por parestesia transitória (sensação anormal, e por vezes transitória, de ardor), disestesia e hipoestesia (diminuição de várias formas de sensibilidade).

Uma síndrome aguda com disestesia faringolaríngea (sensação anormal de ardor ou formigamento na faringe e na laringe) ocorre em 1-2% dos pacientes e é caracterizada por sensações subjetivas de disfagia (dificuldade para engolir) ou dispneia ou laringoespasmo (de espasmos da laringe) broncoespasmo (contração dos brônquios e bronquíolos, sem ruídos respiratórios).

Outros sintomas ocasionalmente observados, particularmente de disfunção de nervos do crânio ou podem estar associados com os eventos mencionados acima, ou ocorrer também isoladamente, tais como: ptose (queda da pálpebra), diplopia (visão dupla), afonia (perda da fala)/disfonia (dificuldade ou dor durante a fala/rouquidão), algumas vezes descrito como paralisia nas cordas vocais, sensação anormal na língua ou disartria (dificuldade de articular as palavras), algumas vezes descrito como afasia (dificuldade em compreender ou expressar a linguagem falada), dor ocular (nos olhos)/dor facial/neuralgia do trigêmeo (dor aguda no nervo trigêmeo), redução da acuidade visual (percepção visual), distúrbios no campo visual. Além disso, foram observados os seguintes sintomas: espasmo mandibular (da mandíbula)/ espasmo muscular/ contrações musculares involuntárias/ contração espasmódica muscular (contração com espasmos)/mioclonia (contrações involuntárias e de ritmo e amplitude irregulares, seguidas por relaxamento de um músculo ou grupo de músculos), coordenação anormal/ marcha anormal/ ataxia (falta de coordenação dos movimentos)/ distúrbios de equilíbrio/ rigidez no tórax ou garganta/pressão/desconforto/dor.

Disestesia, parestesia de extremidades (formigamento ou coceira, percebida nas extremidades e sem motivo aparente) e neuropatia periférica.

A toxicidade limitante de oxaliplatina é neurológica. Isto envolve doença neuropatia sensorial periférica caracterizada por disestesia periférica e/ou parestesia acompanhada ou não por cãibras, geralmente precipitadas pelo frio (85 a 95% dos pacientes).

A duração desses sintomas, que geralmente regredem entre os ciclos de tratamento, aumenta conforme o número de ciclos. O início da dor e/ou distúrbio funcional e sua duração são indicações para ajuste na dose ou até mesmo a interrupção do tratamento (vide item 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?). Esse distúrbio funcional, que inclui dificuldade na execução de movimentos delicados, é uma possível consequência de dano sensorial. O risco de ocorrência de distúrbio funcional para uma dose cumulativa de aproximadamente 800 mg/m² (por exemplo, 10 ciclos) é menor ou igual a 15%. Na maioria dos casos, os sinais e sintomas no sistema nervoso melhoram quando o tratamento é interrompido.

Disgeusia (distúrbio do sentido gustativo).

Raro

Disartria.

Perda do reflexo do tendão profundo.

Sinal de Lhermitte's (sensação de choques pelo corpo que surge quando a pessoa flexiona o pescoço).

Síndrome de Leucoencefalopatia Posterior Reversível (vide item 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?).

- Distúrbios da visão

Raro

Acuidade visual reduzida transitoriamente, distúrbios do campo visual, neurite óptica (inflamação do nervo óptico).

Perda de visão transitória, reversível após interrupção do tratamento.

- Distúrbios auditivos e do labirinto

Raro

Surdez.

- Distúrbios respiratórios, do tórax e do mediastino

Muito comum

Tosse.

Comum

Soluço.

Raro

Doença pulmonar intersticial aguda, algumas vezes fatal, fibrose pulmonar (vide item 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?).

- Distúrbios do aparelho digestivo

Muito comum

Náusea (enjoo), sensação desagradável no estômago, vômito, diarreia.

Desidratação, hipocalêmia, acidose metabólica, íleo paralítico e distúrbios dos rins podem estar associados à diarreia/vômitos severos, particularmente quando oxaliplatina é combinada com 5-fluorouracil (5-FU) (vide item 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?).

Estomatite (inflamação da mucosa da boca), mucosite (inflamação dos tecidos moles da boca).

Dor abdominal.

Comum

Hemorragia gastrintestinal.

Raro

Colite (inflamação do intestino grosso), incluindo diarreia pela bactéria Clostridium difficile (colite).

Pancreatite (inflamação do pâncreas).

- Distúrbios da urina e dos rins

Muito raro

Necrose tubular aguda (morte aguda das células dos túbulos dos rins), nefrite intersticial aguda (inflamação aguda dos rins) e insuficiência renal aguda (redução aguda das funções dos rins).

- Distúrbios da pele

Comum

Alopecia (perda de cabelo) (< 5% dos pacientes, quando oxaliplatina é utilizada isoladamente).

- Distúrbios musculoesquelético e das cartilagens

Muito comum

Dor nas costas. No caso de tal reação adversa, hemólise (destruição das células vermelhas do sangue), que tem sido raramente relatada, deve ser investigada.

Comum

Artralgia.

- Distúrbios metabólicos e nutricionais

Muito comum

Anorexia (diminuição ou perda da fome acompanhada por uma aversão à comida e incapacidade para comer).

Hiperglicemia (alta taxa de açúcar no sangue).

- Distúrbios vasculares

Muito comum

Epistaxe (sangramento nasal).

Comum

Trombose venosa profunda (formação ou presença de um coágulo sanguíneo dentro de uma veia).

Eventos tromboembólicos, incluindo embolia pulmonar (relacionados à obstrução de um vaso sanguíneo devido a um coágulo de sangue na corrente sanguínea).

Hipertensão (pressão alta).

- Distúrbios gerais e condições no local da aplicação

Muito comum

Fadiga (cansaço).

Febre, rigidez (tremores), devido à infecção [com ou sem neutropenia febril (diminuição do número de neutrófilos no sangue, acompanhada de febre)] ou possivelmente do mecanismo imunológico (de defesa do organismo).

Astenia (fraqueza).

Reações no local da injeção:

Foram relatadas reações no local da injeção incluindo dor local, rubor (vermelhidão), edema (inchaço) e trombose (formação de coágulos sanguíneos).

O extravasamento também pode resultar em dor local e inflamação, que podem ser severas e levar a complicações incluindo necrose (morte celular), especialmente quando oxaliplatina é administrada através de uma veia periférica.

- Distúrbios do sistema de defesa do organismo

Muito comum

Reações alérgicas como: rash cutâneas (vermelhidão na pele), particularmente urticária (erupções na pele que causam coceira), conjuntivite, rinite.

Comum

Reações anafilática (alérgicas) incluindo broncoespasmo, angioedema (inchaço em região subcutânea ou em mucosas), hipotensão, sensação de dor no peito e choque anafilático (reação alérgica grave).

- Distúrbios do fígado e da bile

Muito raro

Síndrome de obstrução hepática sinusoidal (doença oclusiva das veias do fígado), também conhecida como doença veno-oclusiva do fígado ou manifestações patológicas relacionadas como distúrbio hepático, incluindo peliose hepática (doença vascular do fígado), hiperplasia regenerativa nodular (alteração que ocorre no fígado), fibrose perisinusoidal (cicatrizes no fígado). As manifestações clínicas podem ser hipertensão portal e/ou elevação das transaminases (enzimas).

Experiência pós-comercialização com frequência não conhecida:

- Infecções e infestações

Choque séptico (infecção generalizada grave), incluindo desfechos fatais.

- Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático

Síndrome hemolítica urêmica (doença caracterizada por anemia e insuficiência do rim).

Pancitopenia autoimune (diminuição global de elementos celulares do sangue, glóbulos brancos, vermelhos e plaquetas, causada por falha no funcionamento do sistema imunológico).

Pancitopenia (diminuição global de elementos celulares do sangue, glóbulos brancos, vermelhos e plaquetas).

Leucemia aguda.

- Distúrbios do sistema nervoso

Convulsão.

Isquemia (deficiência ou ausência de suprimento sanguíneo e, consequentemente, de oxigênio, em determinado tecido ou órgão) e distúrbio cerebrovascular hemorrágico (derrame cerebral).

- Distúrbios cardíacos

Prolongamento do intervalo QT, que pode levar a arritmias (descompasso dos batimentos do coração) ventriculares incluindo Torsades de Pointes, que podem ser fatais (vide item 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?).

Síndrome coronariana aguda incluindo infarto do miocárdio, espasmo arterial coronário e parada cardíaca.

Arritmias cardíacas (batimentos cardíacos irregulares) incluindo bradiarritmia (diminuição dos batimentos cardíacos), taquicardia (aceleração dos batimentos cardíacos) e fibrilação auricular (arritmia cardíaca crônica).

- Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais

Laringoespasmo (espasmos da laringe).

Pneumonia e broncopneumonia, incluindo desfechos fatais.

- Distúrbios gastrointestinais

Isquemia intestinal, incluindo desfechos fatais (vide item 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?).

Esofagite (inflamação do esôfago).

Úlcera duodenal e complicações, como úlcera duodenal hemorrágica ou perfuração, que podem ser fatais (vide item 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?).

- Distúrbios hepatobiliares

Nódulos anormais não cancerosos no fígado (hiperplasia nodular focal).

- Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo

Rabdomiólise, incluindo desfechos fatais (vide item 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?).

- Distúrbios do sistema imunológico

Hipersensibilidade tardia (alergia ou intolerância tardia).

- Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

Vasculite por hipersensibilidade (inflamação da parede do vaso sanguíneo).

- Lesão, envenenamento e complicações processuais

Queda e lesões causadas por queda.

2 - Terapia combinada de oxaliplatina com 5-FU/FA (FOLFOX) e bevacizumabe:

A segurança do primeiro tratamento dos pacientes com câncer colorretal com metástases com a combinação de oxaliplatina, 5-FU/FA e bevacizumabe foi avaliada em 71 pacientes (estudo TREE).

Além dos efeitos colaterais esperados com o regime de tratamento FOLFOX, os efeitos colaterais relatados com a combinação de FOLFOX/bevacizumabe foram hemorragia (sangramento) (45,1%; formas graves: 2,8%), proteinúria (presença de proteína aumentada na urina) (11,3%; formas graves: 0%), comprometimento de dificuldade de cicatrização de ferida (5,6%), perfuração gastrintestinal (4,2%) e hipertensão (1,4%; formas graves: 1,4%).

Neste mesmo estudo, o regime mFOLFOX levou a uma maior incidência de neutropenia de formas graves, porém uma menor incidência de toxicidade gastrintestinal em relação aos outros dois regimes. Ocorreram poucos casos de neutropenia febril observados nos braços (de 0 – 2% para o regime semanal e a cada 3 semanas até 4% e 3% para o regime mFOLFOX e mFOLFOX + bevacizumabe, respectivamente).

Os resultados deste estudo demonstraram a incidência de parestesia, disestesia, de formas graves de 11% com o tratamento utilizando oxaliplatina associada ao bevacizumabe, tanto para os pacientes que receberam 5-FU, quanto para os pacientes que receberam capecitabina.

De acordo com os resultados do estudo NO16966, os efeitos colaterais ocorridos com o tratamento em combinação com o bevacizumabe foram: neutropenia (37%) e trombocitopenia (13%).

O estudo NO16966 não reportou separadamente as taxas de neuropatia periférica observadas com o uso de tratamento com oxaliplatina combinada ao bevacizumabe.

Para informações mais detalhadas sobre a segurança de bevacizumabe, consulte a bula correspondente do produto.

3 - Terapia combinada de oxaliplatina, epirubicina e 5-FU (EOF) ou oxaliplatina, epirubicina e capecitabina (EOX) – reações adversas todos os graus e Graus 3/4:

- Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático

Muito comum

Neutropenia (EOF: 68,4%, G3/4: 29,9%; EOX: 62,9%, G3/4: 27,6%)

Anemia (EOF: 65,8%; EOX: 64,2%)

Trombocitopenia (EOF: 13,4%; EOX: 21,1%)

Neutropenia febril (EOF: 11,5%)

Comum

Anemia (EOF G3/4: 6,5%; EOX G3/4: 8,6%)

Trombocitopenia (EOF G3/4: 4,3%; EOX G3/4: 5,2%)

Neutropenia febril (EOF G3/4: 8,5%; EOX: 9,8%, G3/4: 7,8%)

- Distúrbios do sistema nervoso

Muito comum

Neuropatia periférica (EOF: 79,6%; EOX: 83,7%)

Comum

Neuropatia periférica (EOF G3/4: 8,4%; EOX G3/4: 4,4%)

- Distúrbios vasculares

Comum

Tromboembolismo sanguínea (EOF: 7,7%; EOX: 7,5%)

- Distúrbios gastrintestinais

Muito comum

Náusea e vômitos (EOF: 83,1%, G3/4: 13,8%; EOX: 78,9%, G3/4: 11,4%)

Diarreia (EOF: 62,7%, G3/4: 10,7%; EOX: 61,7%, G3/4: 11,9%)

Estomatite (EOF: 44,4%; EOX: 38,1%)

Comum

Estomatite (EOF G3/4: 4,4%; EOX G3/4: 2,2%)

- Distúrbios nos tecidos cutâneo e subcutâneo

Muito comum

Alopecia (EOF: 75,4%, G2: 27,7%; EOX: 74,2%, G2: 28,8%)

Eritrodisestesia palmo-plantar (Síndrome mão-pé) (EOF: 28,9%; EOX: 39,3%)

Comum

Eritrodisestesia palmo-plantar (EOF G3/4: 2,7%; EOX G3/4: 3,1%).

- Distúrbios gerais e condições no local da aplicação

Muito comum

Letargia (sonolência aumentada) (EOF: 90,2%, G3/4: 12,9%; EOX: 96,1%, G3/4: 24,9%).

Para informações mais detalhadas sobre a segurança de epirrubicina, 5-FU e capecitabina, consulte as bulas dos produtos.

4 - Terapia combinada de oxaliplatina com leucovorin, irinotecano e 5-fluorouracil (FOLFIRINOX) - reações adversas Graus 3 e 4:

- Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático

Muito comum

Neutropenia (diminuição do número de neutrófilos no sangue (45,7%)

Comum

Trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas no sangue) (9,1%)

Anemia (7,8%)

Neutropenia febril (diminuição do número de neutrófilos no sangue, acompanhada de febre) (5,4%)

- Distúrbios vasculares

Comum

Tromboembolismo (obstrução de um vaso sanguíneo por um coágulo de sangue na corrente sanguínea) (6,6%)

- Distúrbios metabólicos e nutricionais

Muito comum

Fadiga (cansaço) (23,6%)

- Distúrbios gastrintestinais

Muito comum

Vômitos (14,5%)

Diarreia (12,7%)

- Distúrbios do sistema nervoso

Comum

Neuropatia sensorial (doença que afeta um ou vários nervos) (9%)

- Distúrbios hepatobiliares (do fígado e da bile)

Comum

Aumento da alanina aminotransferase (uma enzima presente nas células do fígado) (7,3%)

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Não se conhece antídoto específico para oxaliplatina. Pode ser esperado um aumento da intensidade dos efeitos colaterais, em caso de superdose. Deve ser iniciado o monitoramento dos parâmetros sanguíneos e deve ser administrado tratamento para alívio dos sintomas.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

II) DIZERES LEGAIS

Registrado por:

Blaū Farmacêutica S.A.

CNPJ 58.430.828/0001-60

Rodovia Raposo Tavares, Km 30,5, nº 2833.

CEP: 06705-030. Cotia, SP.

www.blau.com

Produzido por:

Blaū Farmacêutica S.A.

CNPJ 58.430.828/0002-40

Avenida Ivo Mário Isaac Pires, nº 7602.

CEP: 06720-480. Cotia, SP.

Registro: 1.1637.0163

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO
USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE**



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	VP 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS VPS 5. ADVERTENCIAS E PRECAUS DE 9. REAERTENCIAS E P DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Todas
01/07/2020	-	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	28/02/2019	0193374/19-4	155 - GENERICO - Registro de Medicamento	25/05/2020	Todos	VP/VPS	Todas