

Evoxali[®]
(oxaliplatina)

Farmarin Indústria e Comércio Ltda.

Pó Liofilizado Injetável

50 mg ou 100 mg

EVOXALI®
oxaliplatina**I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO****Nome comercial:** EVOXALI®**Nome genérico:** oxaliplatina**APRESENTAÇÕES**

EVOXALI® 50mg - Cartucho com 1 frasco-ampola contendo 50,0 mg de pó liofilizado para reconstituição (infusão I.V.)

EVOXALI® 100mg - Cartucho com 1 frasco-ampola contendo 100,0 mg de pó liofilizado para reconstituição (infusão I.V.)

USO INTRAVENOSO (IV)**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

	EVOXALI® 50 mg	EVOXALI® 100 mg
oxaliplatina (mg)	50,0	100,0
excipiente* q.s.p. (mg)	500,0	1000,0

*excipiente: lactose monoidratada.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

EVOXALI® (oxaliplatina) é indicado para o tratamento de pacientes com câncer colorretal metastático e como adjuvante no tratamento de pacientes no estágio III de câncer colorretal após completa ressecção do tumor primário usado em combinação com 5-fluorouracil/leucovorin.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA.

Estudo multicêntrico comparando a associação de 5-fluorouracil/leucovorin (5-FU/FA), irinotecano e oxaliplatina em pacientes com câncer de cólon metastático nunca tratados anteriormente, mostrou que os pacientes que receberam oxaliplatina em conjunto com 5-fluorouracil e leucovorin, tiveram uma maior taxa de resposta ao tratamento e uma maior sobrevida média. Apresentaram também um maior intervalo livre de doença quando comparados ao tratamento controle.

Foram estudados 795 pacientes entre maio de 1999 e abril de 2001, separados em três grupos: 264 pacientes no grupo controle receberam irinotecano, 5-fluorouracil e leucovorin (IFL); 267 pacientes receberam oxaliplatina, 5-fluorouracil e leucovorin (FOLFOX4) e 264 pacientes receberam oxaliplatina e irinotecano (IROX).

Os regimes administrados foram os seguintes:

- IFL = 125 mg/m² de irinotecano, bolus de 5-FU 500 mg/m² e 20 mg/m² de leucovorin nos dias 1, 8, 15 e 22 a cada 6 semanas;
- FOLFOX4 = 85 mg/m² de oxaliplatina no dia 1 e bolus de 5-FU 400 mg/m² + 200 mg/m² de leucovorin seguidos de 600 mg/m² de 5-FU em após as 22 horas nos dias 1 e 2, repetidos a cada duas semanas;
- IROX = 85 mg/m² de oxaliplatina e 200 mg/m² de irinotecano a cada duas semanas.

Os resultados demonstraram que os pacientes que receberam o regime FOLFOX tiveram um intervalo maior de tempo para progressão da doença (média: 8,7 meses; p=0,0014) em relação

aos pacientes recebendo IFL (média de 6,9 meses), e também em relação aos pacientes que receberam IROX (média de 6,5 meses).

A média de sobrevida dos pacientes recebendo IFL foi de 15 meses comparado a 19,5 meses nos pacientes tratados no regime FOLFOX ($p=0,001$) e 17,4 meses para os que receberam IROX ($p=0,04$ comparado ao controle). Não houve diferença na média de sobrevida entre os pacientes recebendo FOLFOX e IROX ($p=0,09$). A taxa de resposta em pacientes recebendo FOLFOX (45%) foi maior que os pacientes que receberam IFL (32%; $p=0,002$) ou IROX (35%; $p=0,03$). A taxa de resposta não diferiu entre os pacientes dos grupos controle e IROX ($p=0,034$).

Um estudo internacional, multicêntrico, aberto, randomizado avaliou a eficácia e segurança da oxaliplatina em combinação com 5-FU/FA em comparação com 5-FU/FA isolado, em pacientes com câncer de cólon estágio II (Dukes B2) ou câncer de cólon estágio III (Dukes C) que haviam sido submetidos à ressecção completa do tumor primário. O principal objetivo do estudo foi comparar o intervalo de sobrevida livre de doença em 3 anos em pacientes recebendo oxaliplatina em associação a 5-FU/FA, com aqueles que recebem apenas 5-FU/FA. O objetivo secundário de eficácia foi a sobrevivência global. Os pacientes foram tratados por um total de 6 meses (ou seja, 12 ciclos), sendo randomizados no total 2246 pacientes, 1123 em cada grupo do estudo. Pacientes no estudo tinham idades entre 18 e 75 anos, comprovado histologicamente carcinoma de cólon estágio II (T3-T4 N0 M0; Dukes B2) ou III (qualquer T N1-2 M0; Dukes C) com o polo inferior do tumor acima da reflexão peritoneal, isto é, maior ou igual a 15 cm da margem anal e dentro de 7 semanas antes da randomização, submetidos a ressecção completa do tumor primário sem evidências macro ou microscópica da doença residual. Os pacientes não haviam recebido tratamento quimioterápico prévio. Os regimes terapêuticos foram os seguintes:

- Oxaliplatina + 5-FU/FA (FOLFOX4) (n=1123): esquema realizado a cada duas semanas por 12 ciclos no total.

Dia 1: Oxaliplatina: 85 mg/m² (infusão em 2 horas) + leucovorin: 200 mg/m² (infusão em 2 horas), seguida por 5-FU: 400 mg/m² (bolus), 600 mg/m² (infusão após as 22 horas).

Dia 2: leucovorin: 200 mg/m² (infusão em 2 horas), seguida por 5-FU: 400 mg/m² (bolus).

- 5-FU/ FA (n=1123): esquema realizado a cada duas semanas por 12 ciclos no total.

Dia 1: leucovorin: 200 mg/m² (infusão em 2 horas), seguida por 5-FU: 400 mg/m² (bolus), 600 mg/m² (infusão após as 22 horas);

Dia 2: leucovorin: 200 mg/m² (infusão em 2 horas), seguida por 5-FU: 400 mg/m² (bolus).

O intervalo de sobrevida livre de doença em 3 anos foi estatisticamente significante na população global e nos pacientes em estágio III da doença tratados com oxaliplatina em combinação com 5-FU/ FA (78,2% vs 72,9%, $p=0,002$; 72,2% vs. 65,3%, $p=0,005$) em comparação com o grupo que recebeu apenas com 5-FU/ FA. Esse achado não foi significativamente estatístico nos pacientes em estágio II da doença (87,0% vs. 84,3%, $p=0,23$).

Um estudo europeu multicêntrico de fase III avaliou a eficácia da oxaliplatina como tratamento de primeira linha no câncer colón retal metastático. Foram estudados 420 pacientes de agosto de 1995 a julho de 1997. Todos tinham diagnóstico histopatológico confirmado de adenocarcinoma de colón ou reto, metástases inoperáveis e sem tratamento quimioterápico prévio, além de ao menos uma lesão mensurável a exames de imagem (ressonância nuclear magnética ou tomografia computadorizada). Pacientes randomizados para o grupo controle foram tratados com leucovorin 200 mg/m² IV por 2 horas, seguido de 5-FU 400 mg/m² administrado como um bolus IV seguido de uma infusão após as 22 horas de 600 mg/m² nos dias 1 e 2 a cada 2 semanas. Os pacientes randomizados para o grupo experimental receberam, nos mesmos horários, 5-FU e leucovorin, com oxaliplatina 85 mg/m² IV por 2 horas em um único dia. Os pacientes foram avaliados quanto o intervalo de sobrevivência livre de doença. Como objetivo secundário, foram avaliados a taxa de resposta ao tratamento, avaliada por exame de imagem após 4 semanas, a sobrevida total, qualidade de vida e segurança dos regimes. A associação de

oxaliplatina com 5-FU/FA melhorou significativamente o intervalo de sobrevivência livre de doença quando comparada 5-FU/FA (8,2 meses vs. 6,0 meses; $p=0,0003$). Em relação à taxa de resposta avaliada radiologicamente confirmou taxa de resposta significativamente maior no grupo experimental do que no controle (50,0% vs. 21,9%; $p=0,0001$). Embora tenha sido observada uma tendência para uma maior sobrevida no grupo tratado com oxaliplatina (16,2 vs. 14,7 meses), essa diferença não alcançou significância estatística ($p=0,12$).

1. GOLDBERG, R.M. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, v. 22, n. 1, p. 23-30, 2004.

2. ANDRÉ, T. et al. Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as Adjuvant Treatment for Colon Cancer. *N Engl J Med*, v. 350, p. 2343-51, 2004.

3. de GRAMONT, A. et al. Oxaliplatin/5FU/LV in the adjuvant treatment of stage II and stage III colon cancer: Efficacy results with a median follow-up of 4 years. *Journal of Clinical Oncology*, v. 23, n. 16 S (Junho 1 Suplemento), 2005: 3501 [Abstract only].

4. ROTHENBERG, M.L. Efficacy of oxaliplatin in the treatment of colorectal cancer. *Oncology*, v.14, supl. 11, p. 9-14,2000.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A oxaliplatina pertence a uma nova classe de sais da platina, na qual o átomo central de platina é envolvido por um oxalato e um 1,2-diaminociclohexano (“dach”) em posição trans. A oxaliplatina é um estereoisômero.

Assim como outros derivados da platina, a oxaliplatina atua sobre o DNA, formando ligações alquil que levam à formação de pontes inter e intrafilamentos, inibindo a síntese e posterior formação de novas moléculas nucleicas de DNA.

A cinética de ligação da oxaliplatina com o DNA é rápida, ocorrendo no máximo em 15 minutos, enquanto que com a cisplatina essa ligação é bifásica, com uma fase tardia após 4 a 8 horas.

No homem, observou-se presença dos complexos de inclusão nos leucócitos 1 hora após a administração.

A replicação e posterior separação do DNA são inibidas, da mesma forma que, secundariamente, é inibida a síntese do RNA e das proteínas celulares.

A oxaliplatina é eficaz sobre certas linhas de tumores resistentes à cisplatina.

Farmacocinética

O pico plasmático de platina total é de $5,1 \pm 0,8$ mcg/mL e a área sob a curva de 0 a 48 horas é de 189 ± 45 mcg/mL/h, após administração por 2 horas de perfusão venosa de 130 mg/m² de oxaliplatina. Ao final da perfusão, 50% da platina estão fixados nos eritrócitos e 50% se encontram no plasma, sendo que 25% na forma livre e 75% ligados às proteínas plasmáticas. A ligação às proteínas aumenta progressivamente, estabilizando-se em 95% no quinto dia após a administração.

A eliminação é bifásica, com meia-vida terminal de cerca de 40 horas. Um máximo de 50% da dose administrada é eliminado na urina em 48 horas, e 55% ao fim de 6 dias. A excreção fecal é pequena (5% da dose ao final de 11 dias).

Não há necessidade de adaptação posológica nos pacientes com insuficiência renal moderada, pois apenas a depuração da platina ultra filtrável se mostrou diminuída nesses pacientes, não ocorrendo, portanto, aumento da toxicidade. A eliminação da platina dos eritrócitos é bastante lenta; no 22º dia o nível de platina intra-eritrocitária corresponde a 50% da concentração plasmática máxima, sendo que a maior parte da platina plasmática já foi eliminada nesse período. Ao longo do curso de ciclos sucessivos de tratamento, observou-se que não há aumento significativo dos níveis plasmáticos de platina total e ultra filtrável, enquanto que há um acúmulo nítido e precoce da platina eritrocitária.

Em animais de laboratório, oxaliplatina demonstra o perfil de toxicidade geral característica dos complexos de platina. Entretanto, nenhum órgão-alvo em particular foi identificado, a não ser a

cardiotoxicidade no cão, própria desta espécie animal. Digno de nota é que oxaliplatina não apresenta a nefrotoxicidade da cisplatina nem a mielotoxicidade da carboplatina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

A oxaliplatina é contraindicada a pacientes que apresentam antecedentes alérgicos à oxaliplatina ou a outros medicamentos contendo platina ou lactose. Não deve ser empregado em pacientes com supressão medular (neutrófilos $< 2 \times 10^9/L$ e/ou contagem de plaquetas $< 100 \times 10^9/L$) antes do primeiro ciclo de tratamento, sangramento severo ou insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina $ClCr < 30 \text{ mL/min}$). Como qualquer citostático, a oxaliplatina pode ser tóxica para o feto e para o lactente; portanto, não deve ser utilizado durante a gravidez e lactação.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes pediátricos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

EVOXALI®(oxaliplatina) deve ser utilizado em unidades especializadas na administração de medicamentos oncológicos, e deve ser administrado sob a supervisão de médico capacitado, com experiência no uso de quimioterapia antineoplásica.

A oxaliplatina não demonstrou ser nefrotóxica, entretanto, não foi estudado em pacientes com insuficiência renal grave. É, portanto, contraindicada em pacientes com insuficiência renal grave. As informações quanto à segurança em pacientes com insuficiência renal moderada são limitadas, e o uso da oxaliplatina nestes pacientes deve ser considerado após uma avaliação de risco e benefício, porém, o tratamento pode ser iniciado na dose usualmente recomendada. Nesta situação, a função renal deve ser monitorizada e a dose ajustada em função da toxicidade.

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 em decorrência do uso de EVOXALI®(oxaliplatina), deve-se interromper a infusão imediatamente e implementar tratamento sintomático apropriado. A reintrodução de EVOXALI®(oxaliplatina) nestes pacientes é contraindicada.

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

A neurotoxicidade sensorial periférica de EVOXALI®(oxaliplatina), deve ser cuidadosamente monitorada, especialmente se administrado concomitantemente com outros medicamentos com toxicidade neurológica específica. Uma avaliação neurológica deve ser realizada antes de cada administração e depois, periodicamente. No caso de ocorrer sintomas neurológicos (parestesia, disestesia), deve ser realizada a seguinte recomendação de ajuste na dose de EVOXALI®(oxaliplatina), baseada na duração e gravidade destes sintomas:

- Se os sintomas persistirem por mais de 7 dias e forem desagradáveis, ou se a parestesia sem insuficiência funcional persistir até o próximo ciclo, a dose subsequente de EVOXALI®(oxaliplatina) deve ser reduzida em 25%;
- Se a parestesia com insuficiência funcional persistir até o próximo ciclo, o tratamento com EVOXALI®(oxaliplatina) deve ser interrompido;
- Se os sintomas melhorarem após a interrupção do tratamento com EVOXALI®, a reintrodução do tratamento pode ser considerada.

Para pacientes que desenvolvem disestesia faringolaríngea aguda (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS), durante ou algumas horas após uma infusão de duas horas, a próxima infusão com EVOXALI®(oxaliplatina) deve ser administrada durante um período de seis horas.

Para prevenir disestesia, instrua o paciente a evitar exposição ao frio e a ingestão de alimentos e bebidas geladas ou frias durante ou algumas horas após a administração de EVOXALI®(oxaliplatina).

Sinais e sintomas de Síndrome de Leucoencefalopatia Posterior Reversível (RPLS, também conhecida como Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível - PRES) podem ser dor de cabeça, funcionamento mental alterado, convulsões, visão anormal, desde turva até cegueira, associados ou não com hipertensão (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS). O diagnóstico da Síndrome de Leucoencefalopatia Posterior Reversível é embasado mediante confirmação imagiológica do cérebro.

A toxicidade gastrointestinal que se manifesta, como náuseas e vômitos, permite uma terapia profilática e/ou terapêutica antiemética (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS). A desidratação, íleo paralítico, obstrução intestinal, hipocalcemia, acidose metabólica e até distúrbios renais podem estar associados com diarreia/êmetese severa, particularmente quando EVOXALI®(oxaliplatina) é utilizado em associação com 5-fluorouracil (5-FU). Casos de isquemia intestinal, incluindo desfechos fatais, foram relatados no tratamento com oxaliplatina. Em caso de isquemia intestinal, o tratamento com EVOXALI®(oxaliplatina) deve ser interrompido e medidas apropriadas adotadas (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Se ocorrer toxicidade hematológica (evidenciados por valores de contagem sanguínea no estado basal, por exemplo: neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/L$ ou plaquetas $< 75 \times 10^9/L$) 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 sanguínea retorne a níveis aceitáveis. Um hemograma completo com contagem diferencial de glóbulos brancos deve ser realizado antes de iniciar o tratamento e antes de cada ciclo subsequente.

Os pacientes devem ser adequadamente informados quanto ao risco de diarreia/êmetese e neutropenia após administração concomitante de EVOXALI®(oxaliplatina) e 5-fluorouracil (5-FU), de modo que contatem imediatamente seu médico para uma conduta apropriada.

Para administração concomitante de EVOXALI®(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 (plaquetas $< 50 \times 10^9/L$), o tratamento com EVOXALI®(oxaliplatina) deve ser descontinuado até a melhora ou a recuperação, e a dose reduzida em 25% nos ciclos subsequentes, além de quaisquer reduções necessárias na dose do 5- fluorouracil.

Caso ocorram sintomas respiratórios inexplicados, tais como: tosse não produtiva, dispneia, estertores crepitantes ou infiltrados pulmonares radiológicos, o tratamento com EVOXALI®(oxaliplatina) deve ser interrompido até que as investigações pulmonares tenham eliminado a possibilidade de doença pulmonar intersticial (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS).

No caso dos resultados de testes de função hepática anormal ou hipertensão portal que não resulte evidentemente de metástase hepática, casos muito raros de distúrbios vasculares hepáticos induzidos pelo fármaco devem ser considerados.

O prolongamento do intervalo QT pode levar a um aumento do risco de arritmias ventriculares, incluindo *torsade de pointes*, que pode ser fatal (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS). Devem ser tomadas precauções em pacientes com histórico ou predisposição para prolongamento do

intervalo QT, com aqueles que estão tomando medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT, e aqueles com distúrbios eletrolíticos, tais como hipocalemia, hipocalcemia ou hipomagnesemia. Em caso de prolongamento do intervalo QT, o tratamento com oxaliplatina deve ser interrompido (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS e item 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Incompatibilidades

Não misture com qualquer outro produto na mesma bolsa de infusão ou não administre simultaneamente pela mesma linha de infusão.

Não utilize em associação com soluções ou produtos alcalinos, em particular 5-fluorouracil (5-FU), soluções básicas, preparações de ácido fólico (FA) contendo trometamol como excipiente e sais de trometamol de outras substâncias ativas.

Soluções ou produtos alcalinos afetarão desfavoravelmente a estabilidade da oxaliplatina.

Não use agulhas ou equipamentos contendo partes de alumínio que podem entrar em contato com a solução. O alumínio pode degradar combinações de platina.

Não use solução de cloreto de sódio ou outra solução contendo cloreto para diluir oxaliplatina.

Pacientes pediátricos

A segurança e efetividade do tratamento não foram estabelecidas em pacientes pediátricos.

Pacientes idosos

Existem poucos estudos sobre a utilização do medicamento em idosos, entretanto, estes parecem ser mais susceptíveis ao medicamento.

Gravidez e lactação

Até o momento não existem dados disponíveis com relação à segurança de oxaliplatina em mulheres grávidas. Baseado em dados pré-clínicos, o uso de oxaliplatina é provavelmente letal e/ou teratogênico ao 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, medidas contraceptivas efetivas devem ser tomadas em pacientes potencialmente férteis antes do início do tratamento quimioterápico com EVOXALI®(oxaliplatina).

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

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

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, por resultar em um aumento no risco de tontura, náusea e vômito, e outros sintomas neurológicos que afetam a marcha e o equilíbrio, pode 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 descontinuação do tratamento), podem afetar a habilidade do paciente de dirigir veículos ou operar máquinas. Portanto, os pacientes devem ser prevenidos quanto ao potencial efeito destes eventos na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- Medicamento-medicamento

Não foram observadas interações medicamentosas entre oxaliplatina e outros medicamentos.

Devido à incompatibilidade com cloreto de sódio e com soluções básicas (em particular a 5-fluorouracil, leucovorin e o trometamol), o EVOXALI®(oxaliplatina) não deve ser misturado com essas substâncias ou administrado pela mesma via venosa.

Vacinas de vírus vivos ou bactérias não devem ser administradas em pacientes que recebem tratamento com agente quimioterápico.

In vitro, não foi observado deslocamento significativo da ligação da oxaliplatina às proteínas plasmáticas com os seguintes agentes: eritromicina, salicilatos, granisetrona, paclitaxel e valproato de sódio.

- Medicamento-substância química

Grave: oxaliplatina não deve ser administrada com materiais que contenham alumínio.

Efeito da interação: degradação dos componentes da platina.

- 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.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

EVOXALI®(oxaliplatina) deve ser mantido em sua embalagem original. Conservar em temperatura inferior a 25°C. Proteger da luz.

Após o preparo da reconstituição, a solução deve ser mantida a 25°C e utilizada dentro de 48 horas.

Após diluição com glicose a 5%, o produto é estável química e fisicamente por 48 horas da diluição ocorrida em condições assépticas validadas e controladas mantido em temperatura refrigerada (5°C ± 3°C) ou por 10 horas mantido em temperatura ambiente de (25°C ± 2°C) sem proteção da luz. Do ponto de vista microbiológico, a preparação da infusão deve ser utilizada imediatamente. Caso esta preparação não seja utilizada imediatamente, o tempo de armazenagem e as condições anteriores ao uso são de responsabilidade do usuário.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

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.

Características do medicamento

O produto EVOXALI® (oxaliplatina) apresenta-se como uma massa esponjosa de cor branca. Após reconstituição apresenta-se como uma solução límpida e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose recomendada é de 130 mg/m², seja em monoterapia ou em associação bevacizumabe e capecitabina. Essa dose deve ser repetida em intervalos de três semanas, caso não ocorram sinais e sintomas de toxicidade importante.

Quando em combinação com 5-FU/FA, EVOXALI® (oxaliplatina) deve ser administrado a cada duas semanas.

Para a doença metastática, o tratamento é recomendado até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A dose recomendada de EVOXALI® (oxaliplatina) para câncer de colón

retal metastático/avançado é de 85 mg/m² intravenosamente repetido a cada 2 semanas em associação com fluoropirimidinas por 12 ciclos (6 meses).

EVOXALI® (oxaliplatina) é geralmente administrado em infusão venosa de curta duração (2 a 6 horas), diluída em 250 a 500 mL de glicose a 5%. A dose pode ser modificada em função da tolerabilidade, particularmente neurológica.

EVOXALI®(oxaliplatina) deve ser administrado antes das fluoropirimidinas.

Atenção:

EVOXALI® (oxaliplatina) deve ser administrado sob a supervisão de um médico qualificado e experiente no uso de agentes quimioterápicos. Manuseio apropriado (da terapia e complicações) é possível somente quando facilidades de um tratamento adequado estão rapidamente disponíveis. Ao se manipular e reconstituir oxaliplatina, deve-se adotar precauções indispensáveis para todo agente citotóxico. Os procedimentos de manipulação e de destruição apropriados devem ser respeitados, tanto para EVOXALI® (oxaliplatina), como para todos os objetos que entrem em contato com este medicamento. Estes procedimentos devem seguir as recomendações vigentes para o tratamento dos resíduos citotóxicos.

Cuidados de administração:

Recomenda-se não administrar em injeção intravenosa direta.

Nunca utilizar solução salina como diluente.

Não misturar com outros medicamentos.

Não misturar com solução salina como 5-fluoruracila no mesmo frasco-ampola ou no mesmo frasco de infusão.

O alumínio reage com a oxaliplatina formando precipitados e levando à perda da potência; portanto, agulhas ou instrumentos de uso intravenoso contendo partes em alumínio que possam entrar em contato com o fármaco não devem ser usados para preparação ou administração do medicamento.

Como em toda preparação de solução citotóxica, certas precauções especiais devem ser seguidas para segurança no manuseio e descarte:

- A preparação do fármaco deverá ser feita em área restrita; o ideal é manipulá-lo em um fluxo laminar vertical identificado (*Biological Safety Cabinet - Class II*). A superfície de trabalho deverá estar coberta com plástico descartável revestida por papel absorvente;
- Devem ser utilizadas roupas protetoras adequadas, tais como: luvas descartáveis, óculos de segurança, vestimentas e máscaras descartáveis. Em caso de contato com os olhos, lavar com grande quantidade de água ou solução fisiológica;
- Todos os instrumentos e seringas a serem usados devem possuir acessórios Luer-Lock. Uma possível formação de aerossóis pode ser reduzida pelo uso de agulhas de largo calibre e/ou agulhas hipodérmicas com abertura de escape.

No caso de extravasamento, a infusão deve ser interrompida e instituído tratamento sintomático no local. Inutilizar solução com sinais de precipitação.

Reconstituição da oxaliplatina:

A reconstituição da solução de oxaliplatina e sua manipulação devem obedecer aos cuidados especiais indispensáveis para todos os medicamentos citotóxicos. Mulheres grávidas devem evitar o contato com agentes citotóxicos.

Os solventes a serem utilizados são água para injeção ou solução de glicose 5%. A concentração do soluto não deve ser menor que 0,2 mg/mL.

EVOXALI® (oxaliplatina) 50 mg: adicionar ao medicamento liofilizado 10 a 20 mL de solvente para obter concentração de oxaliplatina de 2,5 a 5 mg/mL.

EVOXALI®(oxaliplatina) 100 mg: adicionar ao medicamento liofilizado 20 a 40 mL de solvente para obter concentração de oxaliplatina de 2,5 a 5 mg/mL.

Para infusão venosa, essas soluções devem ser subsequentemente diluídas em 250 a 500 mL de glicose a 5%. A inutilização das sobras do medicamento e de todo o material que entre em

contato com o mesmo deve obedecer às recomendações vigentes para o tratamento de resíduos citotóxicos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A incidência das reações adversas está classificada conforme segue: Reação muito comum (> 1/10), Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10), Reação incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100), Reação rara (> 1/10.000 e ≤ 1/1.000), Reação muito rara (≤ 1/10.000) e reações sem frequência conhecida, relatadas no período pós-comercialização.

Cardiovasculares

Reação muito comum (>1/10): Edema (5% em monoterapia; 15% em terapia combinada).

Reação comum (>1/100 e ≤1/10): Taquicardia (2 a 5%).

Reação sem frequência conhecida: Vasoespasmos Coronarianos (síndrome de Kounis). Intervalo QT prolongado, *torsades de pointes*, Angioedema.

Dermatológicas

Reação muito comum (>1/10): Alopecia (3% em monoterapia; 67% terapia combinada), Síndrome mão-pé (1% monoterapia; 13% terapia combinada).

Gastrointestinais

Reação muito comum (>1/10): Dor abdominal (monoterapia, 31%; terapia combinada, até 39%), Constipação (terapia combinada, até 32%), Diarreia (monoterapia, 46%; terapia combinada, 76%), Diarreia graus 3 e 4 (monoterapia, 4%; terapia combinada, 11% a 25%), Perda de apetite (monoterapia, 20%; terapia combinada, até 35%), Náusea (monoterapia, 64%; terapia combinada 83%), Estomatite (monoterapia, 14%; terapia combinada, até 42%), Vômito (monoterapia, 37%; terapia combinada, até 64%), Leucopenia (monoterapia, 13%; terapia combinada, até 85%).

Reações sem frequência conhecida, relatadas durante período de vigilância pós comercialização: Obstrução íleo intestinal, Colite (incluindo diarreia associada ao *Clostridium difficile*), Pancreatite aguda.

Hematológicas

Reação muito comum (>1/10): Anemia (monoterapia, 64%; terapia combinada, até 81%), Neutropenia (todos os graus) (monoterapia, 7%; terapia combinada, até 81%), Neutropenia, graus 3 e 4 (pacientes adultos, terapia combinada, até 53%), Neutropenia febril (terapia combinada, até 12%), Distúrbio granulocitopênico graus 3 e 4 (39-45%), Esplenomegalia (67%), Trombocitopenia (monoterapia, 30%; terapia combinada, até 85%), Leucopenia (todos os graus) (monoterapia, 13%; terapia combinada, até 77%), Leucopenia (graus 3 ou 4) (terapia combinada, 13% a 24%).

Reação Comum (> 1/100 e ≤ 1/10): Anemia, graus 3 ou 4 (monoterapia, 1%; terapia combinada, até 3%); Trombocitopenia, graus 3 e 4 (monoterapia, 3%; terapia combinada, até 5%)

Reações sem frequência conhecida: Anemia hemolítica imunoalérgica, Trombocitopenia imunoalérgica.

Hepáticas

Reação muito comum (>1/10): Fosfatase alcalina anormal (pacientes adultos, terapia combinada, 14 a 16%), Bilirrubina anormal (monoterapia, 13%; terapia combinada, até 20%), ALT/TGP anormal (monoterapia, 36%; terapia combinada, 5 a 31%), AST/TGP anormal (monoterapia, 54%; terapia combinada, 11 a 47%), Aumento da função hepática (pacientes adultos, terapia combinada, 42 a 57%).

Reações sem frequência conhecida: hipertensão portal, doença veno-oclusiva hepática (Síndrome da obstrução sinusoidal).

Imunológicas

Reação muito comum (>1/10): Reação de hipersensibilidade: erupções cutâneas, urticária, eritema, prurido, rubor da face, diarreia associada à perfusão, falta de ar, sudorese, dor no peito, desorientação, síncope, hipotensão e broncoespasmo (monoterapia, graus 3 e 4, 1 a 3%; terapia combinada, todos os graus, 6 a 12%).

Reação sem frequência conhecida: reação à infusão.

Musculoesqueléticas

Reação muito comum (>1/10): Dor nas costas (monoterapia, 11%; terapia combinada, 19%).

Reações sem frequência conhecida: rabdomiólise.

Neurológicas

Reação muito comum (>1/10): Disestesia faringolaringeal (1 a 38%), Neuropatia aguda ou persistente

(neuropatia geral, 69 a 92%; neuropatia aguda, 56%; neuropatia persistente, 21 a 60%); - neuropatias periféricas sensitivas agravadas pelo frio, parestesia (62 a 77%).

Reação rara (>1/10.000 e ≤1/1.000): Síndrome de Leucoencefalopatia Posterior Reversível (<0,1%).

Reação sem frequência conhecida: ataque isquêmico transitório.

Respiratórias

Reação muito comum (>1/10): Tosse (monoterapia, 11%; terapia combinada, 35%), Dispneia (monoterapia, 13%; terapia combinada, 20%).

Reação incomum (>1/1.000 e ≤1/100): Fibrose pulmonar (<1%).

Reação sem frequência conhecida: Pneumonite grave.

Renais

Reação comum (>1/100 e ≤1/10): Nefrotoxicidade (5 a 10%).

Reação sem frequência conhecida: Insuficiência renal aguda, Síndrome hemolítico urêmica, Nefrite intersticial aguda, Acidose tubular renal.

Outras

Reação muito comum (>1/10): Fadiga (monoterapia, 61%; terapia combinada até 70%), Febre (monoterapia, 25%; terapia combinada, até 29%).

Reação comum (>1/100 e ≤1/10): visão anormal (5 a 6%).

Reação sem frequência conhecida: perda de visão transitória, perda de audição, Sepses.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não se conhece um antídoto específico para oxaliplatina. Deve ser esperada uma exacerbação das reações adversas, em caso de superdose. O tratamento é sintomático, e deve ser realizado o monitoramento dos parâmetros hematológicos. Nos casos de nefrotoxicidade, deve-se administrar de 3 a 4 litros de fluidos diários pela via intravenosa (normalmente salinos). Em intoxicações mais severas, o volume deve ser aumentado para 5 a 6 litros diários. Têm sido usados manitol e furosemida para melhorar a diurese. Reações alérgicas suaves a moderadas devem ser tratadas com anti-histamínicos associados ou não a beta-agonistas, corticosteroides ou epinefrina.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

MS - 1.1688.0020

Farmacêutico Responsável: Victor Luiz Kari Quental - CRF-SP nº 26.638

Registrado e Importado por:

Farmarin Indústria e Comércio Ltda.

Rua Pedro de Toledo, 600 - Guarulhos -SP

CNPJ: 58.635.830/0001-75

Fabricado por:

Fármaco Uruguayo S.A.

Avenida Dámaso Antonio Larrañaga, 4479 Montevideú, Uruguai

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS.

SAC: 0800 101 106

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 30/11/2020.

787LV003

B50007013/02



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. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/03/2021	Não disponível	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/11/2020	Não disponível	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não disponível	REAÇÕES ADVERSAS	VPS	- 50 MG PO LIOF INJ CT FA VD AMB X 500 MG - 100 MG PO LIOF INJ CT FA VD AMB X 1000 MG
23/07/2019	0644155/19-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/04/2019 e 15/02/2019	0370984/19-1 e 0143886/19-7	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Disponível	VPS/ VP: QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?/ CONTRAINDICAÇÕES O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?/ ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?/ POSOLOGIA E MODO DE USAR QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?/	VPS/VP	- 50 MG PO LIOF INJ CT FA VD AMB X 500 MG - 100 MG PO LIOF INJ CT FA VD AMB X 1000 MG

							REAÇÕES ADVERSAS		
							DIZERES LEGAIS		
05/09/2018	0869512/18-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/12/2017	2308595/17-9	11203 – SIMILAR – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	21/05/2018 (DOU de Transferência de Titularidade) e 19/08/2018 (data da vigência do registro referente ao sucessor)	DIZERES LEGAIS	VPS e VP	- 50 MG PO LIOF INJ CT FA VD AMB X 500 MG - 100 MG PO LIOF INJ CT FA VD AMB X 1000 MG

