

OXALIPLATINA

Glenmark Farmacêutica Ltda.

Pó liófilo para solução injetável
50 mg e 100 mg

oxaliplatina

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999.

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

APRESENTAÇÕES

Pó liófilo injetável 50 mg e 100 mg: embalagem com 1 frasco-ampola.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de 50 mg contém:

oxaliplatina 50 mg
excipiente: manitol

Cada frasco-ampola de 100 mg contém:

oxaliplatina 100 mg
excipiente: manitol

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento 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-fluouracil/leucovorin.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudo multicêntrico comparando a associação de 5-fluouracil / leucovorin (5-FU/FA), irinotecano e oxaliplatina em pacientes com câncer de colón metastático nunca tratados anteriormente, mostrou que os pacientes que receberam oxaliplatina em conjunto com 5-fluouracil 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, que foram separados em três grupos:

264 pacientes no grupo controle receberam irinotecano, 5-fluouracil e leucovorin (IFL); 267 pacientes receberam oxaliplatina, 5-fluouracil 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 500mg/m² e 20 mg/m² de leucovorin nos dias 1, 8,15, 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 LV 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 entre o tempo de progressão da doença (média, 8,7 meses; p = 0,0014) em relação

aos pacientes recebendo IFL (média de 6,9 meses). Em relação aos pacientes que receberam IROX também foi significativa (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 comparou a eficácia e avaliou a segurança de oxaliplatina em combinação com 5-FU/FA em comparação com 5-FU/FA isolado, em pacientes com câncer cólon estágio II (Dukes B2) ou câncer de cólon 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). Foram randomizados no total 2246 pacientes, 1123 em cada grupo do estudo.

Os 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/LV ($n = 1123$): 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: LV: 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 significativo 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 de oxaliplatina como tratamento de primeira linha no câncer colorretal metastático. Foram estudados 420 pacientes de agosto de 1995 a julho de 1997. Todos tinham diagnóstico histopatológico confirmado de adenocarcinoma de cólon 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-se uma taxa 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 ($p = 0,12$).

Referências:

1. GOLDBERG, R.M. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatina 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 apresentem antecedentes alérgicos à oxaliplatina ou a outros medicamentos contendo platina ou manitol.

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, 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

Este medicamento somente deve ser utilizado em unidades especializadas na administração de medicamentos oncológicos, e deve ser administrada sob a supervisão de médico capacitado, com experiência no uso de quimioterapia antineoplásica.

A oxaliplatina não demonstrou ser nefrotóxica, entretanto, não foi estudada 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 considerada 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 oxaliplatina,

deve-se interromper a infusão imediatamente e implementar tratamento sintomático apropriado. A reintrodução de 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 de oxaliplatina.

A neurotoxicidade sensorial periférica de 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 oxaliplatina, baseado 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 oxaliplatina deve ser reduzida em 25%;
- Se a parestesia com insuficiência funcional 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 (vide Reações Adversas), 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, 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 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 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 Reações Adversas). A desidratação, íleo paralítico, obstrução intestinal, hipocalemia, acidose metabólica e até distúrbios renais podem estar associados com diarreia/êmetese severa, particularmente quando 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 oxaliplatina deve ser interrompido e medidas apropriadas adotadas (vide 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 oxaliplatina e 5-fluorouracil (5-FU), de modo que contatem imediatamente seu 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 (plaquetas $< 50 \times 10^9/L$), o tratamento com 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 oxaliplatina deve ser interrompido até que as investigações pulmonares tenham eliminado a possibilidade de doença pulmonar intersticial (vide Reações Adversas).

No caso dos resultados de testes de função hepática anormais 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 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 Interações Medicamentosas e 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 folínico (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 oxaliplatina.

Não foi estudada a passagem da oxaliplatina para o leite materno. A amamentação é contraindicada durante o tratamento com 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 ou operar máquinas. Portanto, os pacientes devem ser prevenidos quanto ao potencial efeito destes eventos na habilidade de dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interação 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-fluoruracil, leucovorin e o trometanol), a oxaliplatina não deve ser misturada com essas substâncias ou administrada 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.

Interação Medicamento - Substância Química

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

Efeito da interação: degradação dos componentes da platina.

Interação Medicamento - Exame Laboratorial

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

Interação Medicamento - Alimento

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Oxaliplatina deve ser mantida em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz.

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

A solução reconstituída pode ser conservada durante 6 horas em temperatura ambiente menor que 25°C ou durante 24 horas entre 2 e 8°C.

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

Oxaliplatina apresenta-se como pó liofilizado branco a quase branco. Após reconstituição apresenta-se como solução clara, incolor a levemente amarelada.

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, oxaliplatina deve ser administrada a cada duas semanas.

Para a doença metastática, o tratamento é recomendado até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A dose recomendada de oxaliplatina para câncer de colorretal metastático/avançado é de 85 mg/m² intravenosamente repetido a cada 2 semanas em associação com fluoropirimidinas por 12 ciclos (6 meses).

Oxaliplatina é geralmente administrada 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.

Oxaliplatina deve ser administrada antes das fluoropirimidinas.

Atenção:

A oxaliplatina deve ser administrada 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 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 na mesma ampola ou no mesmo frasco de infusão.

O alumínio reage com 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 soluções 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 a água para preparações injetáveis ou a solução de glicose a 5%. A concentração do soluto não deve ser menor que 0,2 mg/mL.

Oxaliplatina 50 mg: adicionar ao medicamento liofilizado 10 a 20 mL de solvente, para obter concentração de oxaliplatina de 2,5 a 5,0 mg/mL.

Oxaliplatina 100 mg: adicionar ao medicamento liofilizado 20 a 40 mL de solvente, para obter concentração de oxaliplatina de 2,5 a 5,0 mg/mL.

As soluções assim reconstituídas podem ser conservadas no frasco original por até 6 horas em temperatura ambiente menor que 25°C ou durante 24 horas entre 2 e 8°C. Para infusão venosa, essas soluções devem ser subsequentemente diluídas em 250 mL 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 $\leq 1/10$), Reação incomum ($> 1/1.000$ e $\leq 1/100$), Reação rara ($> 1/10.000$ e ≤ 1.000), Reação muito rara ($\leq 1/10.000$) e reações sem frequência conhecida, relatadas no período pós-comercialização.

Cardiovasculares

- Reação muito comum ($>1/10$): edema (5% monoterapia, 15% terapia combinada).
- Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$): taquicardia (2% a 5%).
- Reação sem frequência conhecida: vasoespasma coronariano (síndrome de Kounis), intervalo QT prolongado, torsades de pointes, angioedema.

Dermatológicas

- Reação muito comum ($>1/10$): alopecia (3% 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 (grau 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.

Músculo-esqueléticas

- 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 faringolaríngea (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%), dispnéia (monoterapia, 13%; terapia combinada, até 20%).
- Reação incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): fibrose pulmonar.
- 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, sepse.

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

10. SUPERDOSE

Não se conhece 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

Registro: 1.1013.0237

- **Oxaliplatina 50 mg e 100 mg:**

Fabricado por:

Laboratórios IMA S.A.I.C.
Buenos Aires - Argentina

Embalado por:

Glenmark Generics S.A.
Buenos Aires - Argentina

Registrado por:

Glenmark Farmacêutica Ltda.
São Paulo/SP
CNPJ nº 44.363.661/0001-57

Importado e distribuído por:

Glenmark Farmacêutica Ltda
Rua Edgar Marchiori, 255
Distrito Industrial - Vinhedo/SP
CNPJ nº 44.363.661/0005-80

- **Oxaliplatina 100 mg:**

Fabricado por:

Glenmark Generics S.A.
Buenos Aires - Argentina

Registrado por:

Glenmark Farmacêutica Ltda.
São Paulo/SP
CNPJ nº 44.363.661/0001-57

Importado e distribuído por:

Glenmark Farmacêutica Ltda
Rua Edgar Marchiori, 255
Distrito Industrial - Vinhedo/SP
CNPJ nº 44.363.661/0005-80



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE.

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

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da submissão/petição que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões	Apresentações relacionadas
10/12/2014	1106129/14-4	Genérico - Inclusão Inicial de Texto de Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	Inclusão inicial de Texto de Bula, conforme Bula Padrão.	VP e VPS	50 MG PO LIOF P/ SOL INJ IV CT FA VD AMB X 50 ML 100 MG PO LIOF P/ SOL INJ IV CT FA VD AMB X 50 ML
12/12/2017	2278973/17-1	10452 - Genérico - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	09/02/2017	0220125/17-1	7148 - Medicamentos e Insumos Farmacêuticos - (Alteração na AFE) de Indústria do produto - Endereço da sede	17/04/2017	Identificação do medicamento; Quais os males que este medicamento pode me causar?; Dizeres Legais	VP e VPS	50 MG PO LIOF P/ SOL INJ IV CT FA VD AMB X 50 ML 100 MG PO LIOF P/ SOL INJ IV CT FA VD AMB X 50 ML
27/06/2018	0513672/18-5	10452 - Genérico - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	07/02/2018	0100446/18-8	7115 - Alteração na AFE/AE - Responsável Técnico (automático)	07/02/2018	Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?; Cuidados de armazenamento do medicamento; Dizeres Legais	VP e VPS	50 MG PO LIOF P/ SOL INJ IV CT FA VD AMB X 50 ML 100 MG PO LIOF P/ SOL INJ IV CT FA VD AMB X 50 ML
19/06/2019	0540305/19-7	10452 - Genérico - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	19/02/2019	0143886/19-7	10450 - Similar - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	19/02/2019	Quando não devo usar este medicamento?; O que devo saber antes de usar este medicamento?; Como devo usar este medicamento?; Quais os males que este medicamento pode me causar?; Contraindicações Advertências e precauções; Interações medicamentosas; Reações adversas	VP e VPS	50 MG PO LIOF P/ SOL INJ IV CT FA VD AMB X 50 ML 100 MG PO LIOF P/ SOL INJ IV CT FA VD AMB X 50 ML

12/03/2021	Versão atual	10452 - Genérico - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	06/10/2020	3430349/20-6	70698 - AFE/AE - Alteração - Responsável Técnico (Automático) - Exceto Farmácia e Drogaria	06/10/2020	Identificação do medicamento; O que devo saber antes de usar este medicamento?; Quais os males que este medicamento pode me causar?; O que devo saber antes de usar este medicamento?; quais os males este medicamento pode causar?; Indicação; Resultados de eficácia; Advertências e precauções; Reações Adversas; Superdose; Dizeres legais	VP e VPS	50 MG PO LIOF P/ SOL INJ IV CT FA VD AMB X 50 ML 100 MG PO LIOF P/ SOL INJ IV CT FA VD AMB X 50 ML
10/04/2024	Versão Atual	10452 - Genérico - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	10/04/2024	0905349/23-2	RDC 73/2016 - GENÉRICO - Inclusão de local de fabricação de medicamento estéril	04/03/2024	Dizeres legais	VP e VPS	50 MG PO LIOF P/ SOL INJ IV CT FA VD AMB X 50 ML 100 MG PO LIOF P/ SOL INJ IV CT FA VD AMB X 50 ML