

achē

BIOEZULEN oxaliplatina

APRESENTAÇÕES

Pó liofilizado para solução injetável de 50 mg: embalagem com 1 frasco-ampola.

Pó liofilizado para solução injetável de 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.

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-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, 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 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 a dos 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.

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 microscópicas 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 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 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 ao intervalo de sobrevivência livre de doença. Como objetivo secundário, foram avaliadas 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 ao 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:

- 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.
- ANDRÉ, T. et al. Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as Adjuvant Treatment for Colon Cancer. N Engl J Med, v. 350, p. 2343-51, 2004.
- 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 I Suplemento), 2005: 3501 [Abstract only].
- ROTHENBERG, M.L. Efficacy of oxaliplatin in the treatment of colorectal cancer. Oncology, v.14, supl. 11, p. 9-14, 2000.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O Bioezulen 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 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.

Bioezulen (oxaliplatina) é eficaz sobre certas linhas de tumores resistentes à cisplatina.

Farmacocinética

O pico plasmático de platina total é de 5,1 ± 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 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 ultrafiltrável 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 intraeritrocitária 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 ultrafiltrável, enquanto que há um acúmulo nítido e precoce da platina eritrocitária.

Em animais de laboratório, a oxaliplatina demonstra perfil de toxicidade geral característico 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 a oxaliplatina não apresenta a nefrotoxicidade da cisplatina nem a mielotoxicidade da carboplatina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Bioezulen é contraindicado 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 x 10⁹/L e/ou contagem de plaquetas < 100 x 10⁹/L) antes do primeiro ciclo de tratamento, sangramento severo ou insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina CICr < 30 mL/min).

Como qualquer citostático, Bioezulen pode ser tóxico 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 administrado sob a supervisão de um médico capacitado, com experiência no uso de quimioterapia antineoplásica.

Bioezulen não demonstrou ser nefrotóxico, entretanto, não foi estudado em pacientes com insuficiência renal grave. É, portanto, contraindicado 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 monitorada 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 Bioezulen, deve-se interromper a infusão imediatamente e implementar tratamento sintomático apropriado. A reintrodução de Bioezulen 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 Bioezulen.

A neurotoxicidade sensorial periférica de Bioezulen 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 Bioezulen, 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 Bioezulen deve ser reduzida em 25%;

- Se a parestesia com insuficiência funcional persistir até o próximo ciclo, o tratamento com Bioezulen deve ser interrompido;

- Se os sintomas melhorarem após a interrupção do tratamento com Bioezulen, 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 Bioezulen 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 Bioezulen.

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, hipocalemia, acidose metabólica e até distúrbios renais podem estar associados com diarreia/êmese severa, particularmente quando Bioezulen 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 Bioezulen 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 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 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/êmese e neutropenia após administração concomitante de Bioezulen e 5-fluorouracil (5-FU), de modo que contatem imediatamente seu médico para uma conduta apropriada. Para administração concomitante de Bioezulen 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 x 10⁹/L), neutropenia febril (febre de origem desconhecida sem infecção clinicamente ou microbiologicamente documentada com uma contagem absoluta de neutrófilos < 1,0 x 10⁹ /L, uma única temperatura > 38,3°C ou uma temperatura constante > 38°C durante mais de uma hora), ou trombocitopenia severa (plaquetas < 50 x 10⁹/L), o tratamento com Bioezulen 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, dispnea, estertores crepitantes ou infiltrados pulmonares radiológicos, o tratamento com Bioezulen deve ser interrompido até que as investigações pulmonares tenham eliminado a possibilidade de doença pulmonar intersticial (vide item “9. Reações Adversas”).

PH 4588 BU 02b VPS SAP 4969101 02/21

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 *torsades 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 hipocalcemia, hipocalcemia ou hipomagnesemia. Em caso de prolongamento do intervalo QT, o tratamento com oxaliplatina deve ser interrompido (vide itens “6. Interações Medicamentosas” e “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 Bioezulen.

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

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 veículos 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

Interação medicamento-medicamento

- Não foram observadas interações medicamentosas entre a oxaliplatina e outros medicamentos.

- Devido à incompatibilidade com cloreto de sódio e com soluções básicas (em particular a 5-fluorouracil, leucovorin e o trometamol), Bioezulen (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, gransetrona, paclitaxel e valproato de sódio.

Interação medicamento-substância química

Grave: Bioezulen não deve ser administrado 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

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

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

Após preparo, manter sob refrigeração (entre 2 e 8°C) por até 48 horas.

Características físicas e organolépticas

Este medicamento se apresenta na forma de pó liofilizado branco, que forma uma solução límpida e incolor após reconstituição.

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 com 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, Bioezulen 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 Bioezulen 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).

Bioezulen geralmente é 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.

Bioezulen deve ser administrado antes das fluoropirimidinas.

Atenção: Bioezulen 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 Bioezulen deve-se adotar precauções indispensáveis para todo agente citotóxico. Os procedimentos de manipulação e de destruição apropriados devem ser respeitados, tanto para Bioezulen, 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 com 5-fluorouracil na mesma ampola ou no mesmo frasco de infusão.

O alumínio reage com o Bioezulen 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 Bioezulen 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.

Bioezulen 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.

Bioezulen 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 48 horas, sob refrigeração (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 ≤ 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% monoterapia; 15% terapia combinada).

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

Reação sem frequência conhecida: vasoespasm coronariano (síndrome de Kounis), intervalo QT prolongado, *torsades de pointes* e angioedema.

Dermatológicas: Reação muito comum (>1/10): alopecia (3% monoterapia; 67% terapia combinada) e síndrome mão-pé (1% monoterapia; 13% terapia combinada).

Gastrintestinais: 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%) e 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*) e 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%) e 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%) e trombocitopenia, graus 3 e 4 (monoterapia, 3%; terapia combinada, até 5%).

Reações sem frequência conhecida: anemia hemolítica imunoalérgica e 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%) e 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 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 e 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%) e dispneia (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 e acidose tubular renal.

Outras: Reação muito comum (>1/10): fadiga (monoterapia, 61%; terapia combinada, até 70%) e 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 e sepse.

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

10. SUPERDOSE

Não se conhece um antídoto específico para a 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.

DIZERES LEGAIS

MS - 1.0573.0585

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann - CRF-SP nº 30.138

Registrado por: **Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.**

Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 - 20º andar - São Paulo - SP

CNPJ 60.659.463/0029-92 - Indústria Brasileira

Fabricado por: Laboratórios IMA S.A.I.C.

Buenos Aires - Argentina

Importado e embalado por: **Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.**

Av. das Nações Unidas, 22.428 - São Paulo - SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 30/11/2020.



PH 4588 BU 02b VPS SAP 4969101 02/21