

TEVAOXALI® (oxaliplatina)

Teva Farmacêutica Ltda.
Solução injetável
5 mg/mL



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

TEVAOXALI®
oxaliplatina
5mg/mL

APRESENTAÇÕES

Solução Injetável

TEVAOXALI® (oxaliplatina) é apresentado em 1 frasco-ampola de solução injetável com 10 mL – 50 mg.

TEVAOXALI® (oxaliplatina) é apresentado em 1 frasco-ampola de solução injetável com 20 mL – 100 mg.

TEVAOXALI® (oxaliplatina) é apresentado em 1 frasco-ampola de solução injetável com 28 mL – 140 mg.

TEVAOXALI® (oxaliplatina) é apresentado em 1 frasco-ampola de solução injetável com 40 mL – 200 mg.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução contém:

oxaliplatina.....5,0 mg

Excipientes q.s.p.1 mL

(lactose monoidratada e água para injetáveis)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSINAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento do câncer colorretal metastático em associação às fluoropirimidinas. TEVAOXALI® (oxaliplatina) em combinação com 5-FU/FA e bevacizumabe é indicado para tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático. TEVAOXALI® está indicado em combinação com fluorouracil e ácido folínico (leucovorin) (5-FU/FA) para o tratamento adjuvante de câncer colorretal em pacientes que sofreram ressecção completa do tumor primário, reduzindo o risco de recidiva tumoral.

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

TEVAOXALI® em combinação com epirrubicina e 5-fluorouracil, ou em combinação com epirrubicina e capecitabina, é indicado para o tratamento de pacientes com câncer gástrico ou câncer da junção gastroesofágica, localmente avançado (inoperável) ou metastático, não tratado previamente.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em pacientes com câncer colorretal metastático, a eficácia de oxaliplatina (85 mg/m² repetida a cada duas semanas) em associação com 5-fluorouracil/ácido folínico foi reportada em três estudos clínicos:

- no tratamento de primeira linha, os 2 braços comparativos do estudo de fase III EFC2962 randomizou 420 pacientes para receber 5-FU/FA isolado (LV5FU2, N=210) ou para receber a associação de oxaliplatina com 5-FU/FA (FOLFOX4, N=210);

- em pacientes pré-tratados, no estudo de fase III EFC4584, comparativo, de 3 braços, randomizou 821 pacientes refratários ao tratamento com irinotecano (CPT-11) + combinação de 5-FU/FA, para receber 5-FU/FA isolado (LV5FU2, N=275), oxaliplatina como agente único (n=275) ou associação de oxaliplatina com 5-FU/FA (FOLFOX4, N=271);

- por último, no estudo EFC2964, não-controlado, de fase II, incluiu pacientes refratários a 5-FU/FA isolado, que foram tratados com a associação de oxaliplatina e 5-FU/FA (FOLFOX4, N=57).



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

Os dois estudos clínicos randomizados, EFC2962, no tratamento de primeira linha e EFC4584, em pacientes pré-tratados, demonstraram uma taxa de resposta e um aumento na sobrevida livre de progressão (PFS)/tempo para progressão (TTP) significativamente mais elevadas quando comparado com o tratamento com 5-FU/FA isolado.

Taxa de resposta com FOLFOX4 versus LV5U2

Taxa de resposta, % (IC 95%) Revisão radiológica independente Análise ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatina isolada
Tratamento de primeira linha EFC2962	22 (16-27)	49 (42-46)	NA*
Avaliação de resposta a cada 8 semanas		p= 0,0001	
Pacientes pré-tratados EFC4584 (refratário a CPT-11 + 5-FU/FA)	0,7 (0,0-2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)
Avaliação de resposta a cada 6 semanas		p < 0,0001	
Pacientes pré-tratados EFC2964 (refratário a 5-FU/FA)	NA*	23 (13-36)	NA*
Avaliação de resposta a cada 12 semanas			

*NA: não aplicável

Mediana de sobrevida livre de progressão (PFS) / Mediana do tempo para progressão (TTP) com FOLFOX4 versus LV5U2

Mediana PFS/TTP, meses (IC 95%) Revisão radiológica independente Análise ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatina isolada
Tratamento de primeira linha EFC2962 (PFS)	6 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	NA*
		Log-rank valor de p = 0,0003	
Pacientes pré-tratados EFC4584 (TTP) (refratário a CPT-11 + 5-FU/FA)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
		Log-rank valor de p < 0,0001	
Pacientes pré-tratados EFC2964 (refratário a 5-FU/FA)	NA*	5,1 (3,1-5,7)	NA*

*NA: não aplicável

Mediana de sobrevida global (OS) com FOLFOX4 versus LV5U2

Mediana de sobrevida global, meses (IC 95%) Análise ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatina em monoterapia
Tratamento de primeira linha EFC2962	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	NA*
		Log-rank valor de p= 0,12	
Pacientes pré-tratados EFC4584 (refratário a CPT-11 + 5-FU/FA)	8,8 (7,3-9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
		Log-rank valor de p= 0,09	
Pacientes pré-tratados EFC2964 (refratário a 5-FU/FA)	NA*	10,8 (9,3-12,8)	NA*

*NA: não aplicável



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

Em pacientes pré-tratados (EFC4584), que foram sintomáticos no estado basal, uma proporção mais elevada daqueles pacientes tratados com oxaliplatina e 5-FU/FA apresentaram uma melhora significativa destes sintomas relacionados à doença comparados com aqueles tratados com 5-FU/FA isolado (27,7% vs 14,6% p=0,0033).

Em pacientes não pré-tratados (EFC2962), não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento para qualquer dimensão de qualidade de vida.

Entretanto, os números de qualidade de vida foram geralmente melhores no braço controle quanto à avaliação do status de saúde e dor global e piores no braço da oxaliplatina com relação à náusea/vômito.

No cenário adjuvante, o estudo MOSAIC comparativo, de fase III (EFC3313), randomizou 2246 pacientes (899 estágio II/Duke's B2 e 1347 estágio III/ Duke's C) após ressecção completa do tumor primário do câncer de cólon para receber tanto 5-FU/FA isolado (LV5FU2, N=1123) (B2/C = 448/675) quanto à associação de oxaliplatina com 5-FU/FA (FOLFOX4, N=1123 (B2/C) = 451/672).

EFC3313: Sobrevida livre de doença em até 3 anos (análise ITT)* na população global

Braço de Tratamento	LV5FU2	FOLFOX4
Porcentagem de sobrevida livre de doença de até 3 anos IC 95%	73,3 (70,6 – 75,9)	78,7 (76,2 – 81,1)
Hazard ratio (IC 95%)	0,76 (0,64-0,89)	
Teste de log rank estratificado	p = 0,0008	

* Mediana de acompanhamento de 44,2 meses (todos os pacientes foram acompanhados por pelo menos 3 anos).

O estudo demonstrou uma vantagem significativa global na sobrevida livre de doença em 3 anos para a associação de oxaliplatina com 5-FU/FA (FOLFOX4) sobre 5-FU/FA isolado (LV5FU2).

EFC3313: Sobrevida livre de doença de até 3 anos (análise ITT)* de acordo com o estágio da doença

Estágio do paciente	Estágio II (Duke's B2)		Estágio III (Duke's C)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Porcentagem de sobrevida livre de doença de até 3 anos (IC 95%)	84,3 (80,9 – 87,7)	87,4 (84,3 – 90,5)	65,8 (62,2 – 69,5)	72,8 (69,4 – 76,2)
Hazard ratio (IC 95%)	0,79 (0,57 – 1,09)		0,75 (0,62 – 0,90)	
Teste de log rank estratificado	p = 0,151		p = 0,002	

* Mediana de acompanhamento de 44,2 meses (todos os pacientes foram acompanhados por pelo menos 3 anos).

Sobrevida global (análise ITT):

No momento da análise de sobrevida livre de doença de até 3 anos, a qual foi o *endpoint* primário do estudo MOSAIC, 85,1% dos pacientes ainda estavam vivos no braço FOLFOX4 versus 83,8% no braço LV5FU2. Isto explica uma redução global no risco de mortalidade de 10% a favor de FOLFOX4 não alcançando significância estatística (*hazard ratio* = 0,90).

Os valores foram de 92,2% versus 92,4% na subpopulação com estágio II (Duke's B2) (*hazard ratio* = 1,01) e de 80,4% versus 78,1% na subpopulação com estágio III (Duke's C) (*hazard ratio* = 0,87) para FOLFOX4 e LV5FU2, respectivamente.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

Estudos europeus comparando tanto 5-FU/LV como oxaliplatina como agente único, mostraram que a combinação de oxaliplatina com 5-FU/LV apresentaram uma taxa de resposta tumoral significativamente melhorada, maior estabilização da doença, tempo mais longo para progressão do tumor e melhoria nos sintomas relacionados ao tumor.

NCI / Estudo N9741: Comparado ao regime IFL (irinotecano/5FU/FA), o regime de FOLFOX (oxaliplatina/5FU/FA) resultou em taxa de resposta tumoral significativamente aumentada, aumento do tempo para progressão do tumor, e acima de tudo, uma melhora na sobrevida global com um perfil de toxicidade mais favorável.

Câncer colorretal metastático (oxaliplatina/5-FU/FA/bevacizumabe):

A eficácia de oxaliplatina combinada com 5-FU/FA (FOLFOX) e bevacizumabe foi avaliada em 2 estudos clínicos, como quimioterapia de primeira linha (estudo TREE) e quimioterapia de segunda linha (estudo ECOG), em pacientes com câncer colorretal metastático.

O estudo TREE, um estudo randomizado, não comparativo de fase III, avaliou a combinação de FOLFOX/bevacizumabe (utilizando a dose padrão de bevacizumabe de 5 mg/kg de peso corpóreo, a cada duas semanas) (71 pacientes) e o regime FOLFOX isolado (49 pacientes). Na população de pacientes *as-treated* (pacientes que receberam o tratamento alocado na randomização), a taxa de resposta objetiva foi 52,1% e 40,8%, respectivamente, o tempo para progressão mediano (TTP, definido como sobrevida livre de progressão, PFS) foi 9,9 meses e 8,7 meses, respectivamente e a sobrevida global mediana (OS) foi 26,0 e 19,2 meses, respectivamente.

Os resultados do estudo NO16966 foram avaliados após seguimento mediano de 27,6 meses. A análise principal consistiu na comparação dos grupos tratados com bevacizumabe (n=699), em relação aos grupos tratados com placebo (n=701). Os resultados mostraram que o endpoint primário do estudo foi alcançado. Houve aumento estatisticamente significativo de 20,5% de sobrevida livre de progressão, quando a quimioterapia baseada em oxaliplatina foi combinada ao bevacizumabe (*hazard ratio*=0,83; intervalo de confiança de 97,5% = 0,72 a 0,95; p=0,0023). A duração mediana da sobrevida livre de progressão aumentou de 8,0 meses quando a quimioterapia baseada em oxaliplatina foi combinada ao placebo, para 9,4 meses quando esse regime terapêutico foi combinado ao bevacizumabe.

O estudo ECOG 3200, um estudo randomizado, comparativo, de fase III, demonstrou na população de pacientes randomizados uma melhora significativa na taxa de resposta objetiva (22,2% vs 8,6%), sobrevida livre de progressão mediana (PFS, 7,5 vs 4,5 meses), sobrevida global mediana (OS, 13,0 vs 10,8 meses), com a combinação de FOLFOX/bevacizumabe (bevacizumabe na dose de 10 mg/kg de peso corpóreo, a cada duas semanas) (293 pacientes) comparado com o regime FOLFOX (292 pacientes).

Câncer gástrico ou da junção gastroesofágica localmente avançado ou metastático (oxaliplatina/epirrubicina/5-FU ou oxaliplatina/epirrubicina/capecitabina):

Dados de um estudo Fase 3, multicêntrico, randomizado, comparando capecitabina a 5-FU e oxaliplatina à cisplatina em pacientes com câncer gastroesofágico localmente avançado ou metastático previamente não-tratado suportam o uso de oxaliplatina para o tratamento de primeira linha de câncer gastroesofágico avançado (REAL-2). Neste estudo, 1002 pacientes foram randomizados em um desenho fatorial 2 x 2 para um dos 4 braços seguintes:

Regimes de tratamento no estudo REAL-2

Tratamento	Dose inicial	Esquema de administração
epirrubicina (E)	50 mg/m ² bolus IV	Dia 1, a cada 3 semanas
cisplatina (C)	60 mg/m ² 2 horas de infusão IV	Dia 1, a cada 3 semanas
5-fluorouracil (F)	200 mg/m ² infusão contínua através de uma linha central	Diariamente
epirrubicina (E)	50 mg/m ² bolus IV	Dia 1, a cada 3 semanas
cisplatina (C)	60 mg/m ² 2 horas de infusão IV	Dia 1, a cada 3 semanas
capecitabina (X)	625 mg/m ² via oral duas vezes ao dia	Duas vezes ao dia



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

epirrubicina (E) oxaliplatina (O) 5-fluorouracil (F)	50 mg/m ² bolus IV 130 mg/m ² 2 horas de infusão IV 200 mg/m ² infusão contínua através de uma linha central	Dia 1, a cada 3 semanas Dia 1, a cada 3 semanas Diariamente
epirrubicina (E) oxaliplatina (O) capecitabina (X)	50 mg/m ² bolus IV 130 mg/m ² 2 horas de infusão IV 625 mg/m ² via oral duas vezes ao dia	Dia 1, a cada 3 semanas Dia 1, a cada 3 semanas Duas vezes ao dia

A análise primária de eficácia na população per-protocol demonstrou não-inferioridade na sobrevida global para os regimes baseados em capecitabina versus 5-FU (hazard ratio: 0,86; IC 95%: 0,80-0,99) e para os regimes baseados em oxaliplatina versus cisplatina (hazard ratio: 0,92; IC 95%: 0,80-1,10). A sobrevida global mediana foi de 10,9 meses nos regimes baseados em capecitabina e 9,6 meses em regimes baseados em 5-FU. A sobrevida global mediana foi de 10,0 meses em regimes baseados em cisplatina e 10,4 meses em regimes baseados em oxaliplatina. Sobrevida mediana e de um ano foram maiores para o grupo EOX (epirrubicina, oxaliplatina e capecitabina) (46,8% e 11,2 meses; hazard ratio: 0,80; IC 95%: 0,66-0,97) em comparação ao grupo ECF (37,7% e 9,9 meses; p=0,02).

As taxas de resposta foram 47,9% para EOX, 42,4% para EOF (epirrubicina, oxaliplatina e 5-FU), 46,4% para ECX (epirrubicina, cisplatina e capecitabina), e 40,7% para ECF (sem diferença significativa entre os quatro braços de tratamento).

Quando comparada com cisplatina, oxaliplatina foi associada com significativamente menos ocorrências de neutropenia e alopecia Grau 3/4, porém com significativamente mais ocorrências de diarreia e neuropatia periférica Grau 3/4. Houve um pequeno aumento de ocorrência de estomatite no grupo EOF e letargia aumentada no grupo EOX, em comparação ao grupo ECF. Houve uma tendência para níveis menos elevados de creatinina durante o tratamento nos grupos tratados com oxaliplatina, em comparação aos grupos tratados com cisplatina (p=0,003). A taxa global de eventos tromboembólicos foi de 11,4% (IC 95%: 9,4-13,4) e a taxa foi significativamente mais baixa nos grupos tratados com oxaliplatina do que nos grupos cisplatina (7,6% versus 15,1%, p<0,001). Em 60 dias, as taxas de morte por qualquer causa não diferiram significativamente entre os quatro grupos de estudo.

Os regimes baseados em oxaliplatina foram, em geral, bem-tolerados, com menor incidência de neutropenia, alopecia e nefrotoxicidade severas, porém com maior incidência de neuropatia periférica e diarreia severas.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Agente citotóxico.

A oxaliplatina é um agente antineoplásico, pertencente a uma nova classe de compostos de platina, onde o átomo de platina é complexado com 1,2- diaminociclohexano (“DACH”) e um grupo oxalato. A oxaliplatina é o único enantiômero, cis-[(1R,2R)-1,2-ciclohexanediamina-N,N'] oxalato (2-)O,O'] platina.

A oxaliplatina exibe um amplo espectro da atividade citotóxica *in vitro* e atividade antitumor *in vivo* em vários sistemas de modelos tumorais, incluindo modelos de câncer colorretal nos seres humanos.

A oxaliplatina também demonstra atividades *in vitro* e *in vivo* em várias linhagens celulares resistentes à cisplatina.

Foi demonstrada atividade citotóxica sinérgica com 5-fluorouracil *in vitro* e *in vivo*.

Estudos do mecanismo de ação, embora não completamente elucidados, demonstram que os derivados hidratados resultantes da biotransformação da oxaliplatina interagem com DNA para formar ligações cruzadas na mesma fita e na fita complementar, resultando numa interrupção da síntese do DNA, levando às atividades citotóxicas e antitumorais.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética dos compostos ativos individuais não foi determinada. A farmacocinética da platina ultrafiltrável, representando uma mistura de todas as espécies de platina não-conjugada, ativa e inativa, seguida de duas horas de infusão de oxaliplatina a 130 mg/m² a cada 3 semanas por 1 a 5 ciclos e oxaliplatina a 85 mg/m² a cada 2 semanas por 1 a 3 ciclos, conforme descrito abaixo:

Resumo dos parâmetros farmacocinéticos da platina ultrafiltrável avaliada após a administração de doses múltiplas de 85 mg/m² de oxaliplatina repetida a cada 2 semanas ou 130 mg/m² de oxaliplatina repetida a cada 3 semanas

Dose	C _{máx} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC ₀₋₄₈ ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)	AUC _{0-inf} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)	T _{1/2α} (h)	T _{1/2β} (h)	T _{1/2γ} (h)	V _{ss} (L)	CL (L/h)
85 mg/m ²								
Média	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
DP	0,193	0,647	1,40	0,35	5,74	406	199	6,35
130 mg/m ²								
Média	1,21	8,20	11,9	0,28	16,3	273	582	10,1
DP	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07

Valores médios de AUC₀₋₄₈ e C_{máx} calculados no ciclo 3 (85mg/m²) ou ciclo 5 (130 mg/m²)

Valores médios de AUC, V_{ss}, CL e CLR₀₋₄₈ calculados no ciclo 1

Valores de C_{final}, C_{máx}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss} e CL calculados utilizando análise não-compartimental

T_{1/2α}, T_{1/2β} e T_{1/2γ}: calculados utilizando análise compartmental (ciclos 1-3 associados)

Ao final de uma infusão de 2 horas, 15% da platina administrada é encontrada na circulação sistêmica e o restante, 85%, é rapidamente distribuído nos tecidos ou excretados na urina. A ligação irreversível às hemácias e plasma resulta na meia-vida destas matrizes que estão próximos ao movimento de regeneração natural das hemácias e da albumina sérica. Não foi observado acúmulo de platina no plasma ultrafiltrável após a infusão de 85 mg/m² a cada 2 semanas ou 130 mg/m² a cada 3 semanas e o estado de equilíbrio foi alcançado durante o ciclo 1 desta matriz. A variabilidade inter e intra-individuais é geralmente baixa.

In vitro, os metabólitos resultam a partir da degradação não-enzimática e não há evidência de metabolismo mediado pelo citocromo P450 do anel diaminociclohexano (DACH).

A oxaliplatina sofre biotransformação extensiva e o fármaco intacto não foi detectável no plasma ultrafiltrável no final de 2 horas de infusão. Vários metabólitos citotóxicos, incluindo as formas monocloro-, dicloro- e diaquo-DACH de espécies de platina foram identificadas na circulação sistêmica junto com um número de conjugados inativos nos pontos de tempo posteriores.

A platina é principalmente excretada na urina e seu *clearance* predomina durante 48 horas após a administração.

No 5º dia, aproximadamente 54% da dose total foi recuperada na urina e menos que 3% nas fezes. Foi observada uma redução significativa no *clearance*, de $17,6 \pm 2,18 \text{ L/h}$ para $9,95 \pm 1,91 \text{ L/h}$ nos pacientes com insuficiência renal junto com uma redução estatisticamente significativa no volume de distribuição de $330 \pm 40,9$ para $241 \pm 36,1 \text{ L}$. Não foi avaliado o efeito da insuficiência renal severa no *clearance* da platina.

Pacientes com insuficiência renal

A disposição da oxaliplatina foi estudada em pacientes com variados níveis de função renal. A eliminação da oxaliplatina está significativamente correlacionada com o *clearance* de creatinina. O *clearance* total corpóreo da platina plasmática ultrafiltrável foi reduzido em pacientes com insuficiência renal, em 34% para insuficiência renal leve (CLcr = 50 a 80 mL/min), 57% para insuficiência renal moderada (CLcr = 30 a 49 mL/min) e 79% para insuficiência renal severa (CLcr < 30 mL/min), em comparação a pacientes com função renal normal (CLcr > 80 mL/min). Houve uma tendência de meias-vidas beta e gama



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

aumentadas de platina plasmática ultrafiltrável com grau aumentado de insuficiência renal e principalmente no grupo com insuficiência renal severa.

Entretanto, os resultados não foram conclusivos devido à ampla variabilidade interpacientes e o pequeno número (4) de pacientes com insuficiência renal severa. A excreção urinária de platina e o *clearance* renal de platina plasmática ultrafiltrável também diminuíram com insuficiência renal (vide Posologia e Modo de usar e Advertência e Precauções).

Dados de segurança pré-clínica

Os órgãos alvos identificados nas espécies utilizadas durante os estudos pré-clínicos (camundongos, ratos, cães e/ou macacos) após doses únicas e repetidas, abrangeram medula óssea, sistema gastrintestinal, rins, testículos, sistema nervoso e coração. As toxicidades nos órgãos alvos observados em animais foram semelhantes àqueles observados com outros agentes de platina e com outras drogas citotóxicas interagindo com DNA e utilizados para tratar cânceres nos seres humanos, com a exceção dos efeitos provocados no coração. Os efeitos no coração, incluindo anormalidades eletrofisiológicas com fibrilação ventricular letal, foram somente observados nos cães.

A toxicidade cardíaca foi considerada como sendo específica para os cães, não apenas porque esta toxicidade foi somente observada nestes animais, mas também porque as doses semelhantes às doses letais nos cães (150 mg/m^2) foram bem toleradas nos seres humanos. Os estudos pré-clínicos realizados nos sensores dos neurônios no rato sugeriram que os sintomas neurosensoriais agudos causados pela oxaliplatina poderiam estar ligados a uma interação com canais de sódio dependente de voltagem.

A oxaliplatina é mutagênica e clastogênica nas células de mamíferos e foi demonstrada toxicidade embrio-fetal no rato. Embora os estudos referentes ao potencial carcinogênico não tenham sido realizados, a oxaliplatina é considerada como sendo provavelmente carcinogênica.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso de TEVAOXALI® (oxaliplatina) é contraindicado nos pacientes:

- que estejam amamentando;
- com histórico de hipersensibilidade à oxaliplatina e a outros derivados de platina;
- com mielossupressão (neutrófilos $< 2 \times 10^9/\text{L}$ e/ou contagem de plaquetas $< 100 \times 10^9/\text{L}$) antes do primeiro ciclo de tratamento;
- neuropatia sensorial periférica com insuficiência funcional antes do primeiro ciclo de tratamento.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes pediátricos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

TEVAOXALI® (oxaliplatina) 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.

Devido à informação limitada de segurança em pacientes com insuficiência renal severa, a administração deve ser considerada após uma avaliação apropriada do risco/benefício para o paciente. Neste caso, a função renal deve ser rigorosamente monitorada e a dose inicial recomendada de TEVAOXALI® é 65 mg/m^2 (vide Advertências e Precauções – Pacientes com insuficiência renal).

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 de TEVAOXALI® deve-se interromper a infusão imediatamente e implementar tratamento sintomático apropriado. A reintrodução de TEVAOXALI® nestes pacientes é contraindicada.

No caso de extravasamento de TEVAOXALI®, 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 TEVAOXALI®.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

A neurotoxicidade sensorial periférica de TEVAOXALI® deve ser cuidadosamente monitorada, especialmente se administrada 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 TEVAOXALI®, 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 TEVAOXALI® deve ser reduzida em 25%;
- se a parestesia com insuficiência funcional persistir até o próximo ciclo, o tratamento com TEVAOXALI® deve ser interrompido;
- se os sintomas melhorarem após a interrupção do tratamento com TEVAOXALI®, 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 TEVAOXALI® 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 TEVAOXALI®.

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 imaginológica do cérebro.

A toxicidade gastrintestinal, que se manifesta como náuseas e vômitos, permite uma terapia profilática e/ou terapêutica antiemética (vide Reações Adversas). A desidratação, feto paralítico, obstrução intestinal, hipocalêmia, acidose metabólica e até distúrbios renais podem estar associadas com diarreia/êmese severa, particularmente quando TEVAOXALI® 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 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 TEVAOXALI® e 5-fluorouracil (5-FU), de modo que contatem imediatamente seu médico para uma conduta apropriada.

Para administração concomitante de TEVAOXALI® 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 TEVAOXALI® deve ser descontinuado até a melhora ou a recuperação, e a dose de TEVAOXALI® deve ser reduzida em 25% nos ciclos subsequentes, além de quaisquer reduções necessárias na dose do 5-fluorouracil.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

Sepse, sepse neutropênica e choque séptico foram relatados em pacientes tratados com oxaliplatina, incluindo desfechos fatais (vide Reações Adversas). Se qualquer um desses eventos ocorrer, TEVAOXALI® deve ser descontinuado.

A coagulação intravascular disseminada (CID), incluindo casos fatais, foi relatada em associação com o tratamento com oxaliplatina. Se ocorrer a CID, o tratamento com TEVAOXALI® deve ser descontinuado e tratamento apropriado deve ser administrado (vide Reações Adversas).

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

Síndrome hemolítica urêmica (SHU) é uma reação adversa com risco de vida (vide “Reações Adversas”). A oxaliplatina deve ser descontinuada aos primeiros sinais de qualquer evidência de anemia hemolítica microangiopática, como a queda rápida de hemoglobina com concomitante trombocitopenia, elevação da bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrogênio ureico no sangue, ou LDH. A insuficiência renal pode não ser reversível com a descontinuação da terapia e diálise pode ser necessária.

No caso dos resultados de testes de função hepática anormais ou hipertensão portal que não resulte evidentemente de metástases 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 história ou predisposição para prolongamento do intervalo QT, aqueles que estão tomando medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT, e aqueles com distúrbios eletrolíticos tais como hipocalcemia, hipocalcemia ou hipomagnesemia. Em caso de prolongamento do intervalo QT, o tratamento com oxaliplatina deve ser interrompido (vide Interações Medicamentosas e Reações Adversas).

A rabdomiólise foi relatada em pacientes tratados com oxaliplatina, incluindo desfechos fatais. No caso de dores musculares e inchaço, em combinação com fraqueza, febre ou urina escurecida, o tratamento com oxaliplatina deve ser descontinuado. Se a rabdomiólise for confirmada, devem ser tomadas as medidas adequadas. Recomenda-se precaução se medicamentos associados à rabdomiólise são administrados concomitantemente com TEVAOXALI® (vide Interações Medicamentosas e Reações Adversas).

O tratamento com oxaliplatina pode causar úlcera duodenal (UD) e potenciais complicações, como úlcera duodenal hemorrágica e perfuração, as quais podem ser fatais. No caso de úlcera duodenal, o tratamento com TEVAOXALI® deve ser interrompido e medidas apropriadas dever ser adotadas (vide Reações Adversas).

Não use TEVAOXALI® por via intraperitoneal. Pode ocorrer hemorragia peritoneal quando TEVAOXALI® é administrado por via intraperitoneal (via de administração não registrada).

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

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.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

- 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 oxaliplatina como agente único foi avaliada em 2 estudos de fase I (69 pacientes) e 2 estudos de fase II (166 pacientes). Um total de 235 pacientes pediátricos (7 meses – 22 anos de idade) com tumores sólidos foram tratados.

Num estudo de fase I/II, oxaliplatina foi administrada por infusão IV durante 2 horas nos dias 1, 8 e 15 a cada 4 semanas (ciclo 1), por um máximo de 6 ciclos, em 43 pacientes com tumores sólidos malignos refratários ou recaídos, principalmente neuroblastoma e osteossarcoma. Vinte e oito (28) pacientes pediátricos foram tratados no estudo de fase I com 6 níveis de dosagem iniciando a 40 mg/m² e até 110 mg/m². A toxicidade da dose-limitante (TDL) foi neuropatia sensorial periférica observada em 2 pacientes dos 3 pacientes tratados com 110 mg/m². Deste modo, a dose recomendada (DR) foi estabelecida como 90 mg/m² administrada por via IV nos dias 1, 8 e 15 a cada 4 semanas. Quinze (15) pacientes foram tratados com a dose recomendada de 90 mg/m² por via IV obtidos a partir de um estudo de fase I e os principais eventos adversos observados foram: parestesia (60%, G3/4: 6,7%), febre (40%, G3/4: 6,7%) e trombocitopenia (40%, G3/4: 26,7%).

Num segundo estudo de fase I, oxaliplatina foi administrada em 26 pacientes pediátricos por infusão IV durante 2 horas no dia 1 a cada 3 semanas (ciclo 1) em 5 níveis de dosagem iniciando a 100 mg/m² e até 160 mg/m², por um máximo de 6 ciclos. No último nível de dosagem, oxaliplatina 85 mg/m² foi administrada no dia 1 a cada 2 semanas, por um máximo de 9 doses. Os pacientes apresentavam tumores sólidos metastáticos ou irressecáveis principalmente neuroblastoma e ganglioneuroblastoma, para o qual o tratamento padrão não existe ou não é mais eficaz. A TDL foi neuropatia sensorial periférica observada em 2 pacientes tratados com 160 mg/m² de oxaliplatina. A DR foi 130 mg/m² a cada 3 semanas. Uma dose de 85 mg/m² a cada 2 semanas também foi estabelecida como tolerável. Baseado nestes estudos, oxaliplatina 130 mg/m² por infusão IV durante 2 horas no dia 1 a cada 3 semanas (ciclo 1) foi utilizada nos estudos de fase II subsequentes.

Em um estudo de fase II, 43 pacientes pediátricos com tumores do SNC embrionários recorrentes ou refratários foram tratados por um máximo de 12 meses na ausência de doença progressiva ou toxicidade inaceitável. Em pacientes < 10 Kg, a dose de oxaliplatina utilizada foi 4,3 mg/Kg. Os eventos adversos mais comuns relatados foram: leucopenia (67,4%, G3/4: 11,6%), anemia (65,1%, G3/4: 4,7%), trombocitopenia (65,1%, G3/4: 25,6%), vômito (65,1%, G3/4: 7,0%), neutropenia (58,1%, G3/4: 16,3%) e neuropatia sensorial periférica (39,5%, G3/4: 4,7%). Foi observada uma única resposta parcial (taxa de resposta objetiva: 2,3%).

Num segundo estudo de fase II, 123 pacientes pediátricos foram tratados por tumores sólidos recorrentes, sarcoma de Ewing ou PNET (tumor neuro-ectodérmico primitivo) periférico, osteossarcoma, rabdomiossarcoma e neuroblastoma, por um máximo de 12 meses ou 17 ciclos. Nos pacientes com idade inferior a 12 meses, a dose de oxaliplatina utilizada foi 4,3 mg/Kg. Os eventos adversos mais comuns relatados foram: neuropatia sensorial periférica (53,2%, G3/4: 14,9%), trombocitopenia (40,4%, G3/4: 25,5%), anemia (40,4%, G3/4: 14,9%), vômito (31,9%, G3/4: 0%), náusea (29,8%, G3/4: 2,1%) e TGO aumentada (25,5%, G3/4: 4,3%). Não foram observadas respostas. Os parâmetros farmacocinéticos da platina ultrafiltrável foram avaliados em 105 pacientes pediátricos durante o primeiro ciclo. O clearance médio nos pacientes pediátricos, estimado pela análise da população farmacocinética da população, foi 4,70 L/h. A variabilidade inter-paciente do clearance da platina nos pacientes pediátricos com câncer foi 40,9%. Os parâmetros farmacocinéticos médios da platina ultrafiltrável foram Cmáx de 0,75 + 0,24 mcg/mL, AUC0-48 de 7,52 + 5,07 mcg.h/mL e AUCinf de 8,83 + 1,57 mcg.h/mL com 85 mg/m² de oxaliplatina e Cmáx de 1,10 + 0,43 mcg/mL, AUC0-48 de 9,74 + 2,52 mcg.h/mL e AUCinf de 17,30 + 5,34 mcg.h/mL com 130 mg/m² de oxaliplatina.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

As análises farmacocinética/farmacodinâmica foram realizadas em 43 pacientes pediátricos que foram avaliáveis pelos estudos farmacocinéticos de fase II. Os resultados não sugeriram qualquer relação entre AUC e parâmetros de segurança testados como distúrbios gastrintestinais, distúrbios do sistema nervoso, distúrbios renal e urinário ou distúrbios hematológicos para esta população de pacientes pediátricos.

Não foi estabelecida a efetividade de oxaliplatina como agente único nas populações pediátricas descritas acima. A inclusão de pacientes em ambos os estudos de fase II foi interrompida devido à falta de resposta do tumor.

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 TEVAOXALI®.

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

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.

Pacientes idosos

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

Pacientes com insuficiência renal

Em pacientes com câncer gastrointestinal com variados níveis de insuficiência renal, tratados com oxaliplatina (infusão intravenosa de duas horas, a cada duas semanas, por um máximo de 12 ciclos) em associação com 5-FU/FA (FOLFOX4), oxaliplatina demonstrou impacto clínico mínimo na função renal, conforme avaliado através do *clearance* médio de creatinina (vide Características Farmacológicas).

Os resultados de segurança foram similares entre os grupos de pacientes. Entretanto, a duração da exposição foi mais curta para pacientes com insuficiência renal. A exposição mediana foi de 4, 6 e 3 ciclos para pacientes com insuficiência renal leve, moderada e severa, respectivamente. Em pacientes com função renal normal, a exposição mediana foi de 9 ciclos. Mais pacientes descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos em grupos com insuficiência renal. A dose inicial de oxaliplatina já foi reduzida para 65 mg/m² para pacientes com insuficiência renal severa.

Em pacientes com função renal normal ou insuficiência renal leve a moderada, a dose recomendada de TEVAOXALI® é 85 mg/m². Em pacientes com insuficiência renal severa, a dose inicial recomendada deve ser reduzida para 65 mg/m².

Pacientes com insuficiência hepática

Um estudo de fase I com oxaliplatina em monoterapia por infusão IV durante 2 horas a cada 3 semanas, incluiu pacientes adultos com câncer com diferentes graus de insuficiência hepática (nenhuma severa).

A dose inicial de oxaliplatina foi baseada no grau da disfunção hepática, e foi então aumentada até 130 mg/m² para qualquer grau de insuficiência hepática (nenhuma severa). De maneira geral, a gravidade e os tipos de toxicidade observados foram toxicidades esperadas com o uso de oxaliplatina (vide Reações Adversas). Não foi observada correlação entre o aumento da toxicidade total e a piora da função hepática. Não houve diferenças nas frequências dos eventos entre os diferentes grupos de tratamentos baseados no grau de insuficiência hepática.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

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

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Nenhum estudo sobre os efeitos na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas foi realizado. Entretanto, o tratamento com oxaliplatina resultando em um aumento no risco de tontura, náusea e vômito e outros sintomas neurológicos que afetam a marcha e o equilíbrio podem levar a uma influência pequena ou moderada na habilidade de dirigir e operar máquinas.

As anormalidades na visão, em particular perda de visão transitória (reversível após a 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.

Este medicamento contém LACTOSE.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- medicamento-medicamento

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

Aconselha-se precaução quando oxaliplatina é coadministrado com outros medicamentos conhecidos por causar prolongamento do intervalo QT. Em caso de associação com estes medicamentos, o intervalo QT deve ser cuidadosamente monitorado (vide Advertências e Precauções).

Aconselha-se precaução quando oxaliplatina for administrada concomitantemente com outros medicamentos conhecidos por estarem associados à rabdomiólise (vide Advertências e Precauções).

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-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

TEVAOXALI® (oxaliplatina) deve ser conservado em temperatura ambiente inferior a 25°C.

Após diluição em glicose 5%, foi demonstrada estabilidade química e física em uso por 24 horas entre + 2°C e + 8°C e por 24 horas a + 25°C por 6 horas.

Do ponto de vista microbiológico, a preparação para infusão deve ser utilizada imediatamente.

Caso não seja utilizada imediatamente, as condições e tempo de armazenagem em uso antes da utilização são de responsabilidade do manipulador e normalmente não seria mais que 24 horas entre + 2°C e + 8°C a menos que a diluição tenha sido realizada em condições assépticas controladas e validada (não exceder 48 horas).

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.

Após preparado manter entre +2°C e +8°C por até 24 horas ou manter a +25°C por 6 horas.

Características físicas e organolépticas

TEVAOXALI® (oxaliplatina) apresenta-se como uma solução límpida, incolor a quase incolor, isenta de material estranho.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Somente deve ser administrado em adultos.

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

A dose recomendada de TEVAOXALI® para o tratamento do câncer colorretal metastático/avançado é de 85 mg/m² intravenosamente repetido a cada 2 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

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

A dose administrada deve ser ajustada de acordo com a tolerabilidade de cada paciente (vide Advertências e Precauções).

TEVAOXALI® deve ser sempre administrado antes das fluoropirimidinas (5-FU).

TEVAOXALI® é administrado por infusão intravenosa (IV).

InSTRUÇÕES PARA ADMINISTRAÇÃO:

Assim como com outros agentes citotóxicos, deve-se ter cautela ao manusear e preparar as soluções de TEVAOXALI®.

O manuseio de agentes citotóxicos por profissionais de saúde capacitados requer todas as precauções para garantir a proteção do manipulador e das pessoas que o cercam.

A preparação de soluções injetáveis de agentes citotóxicos deve ser realizada por pessoas especializadas e treinadas, com conhecimento do medicamento utilizado, em condições de garantir a proteção do ambiente e em particular a proteção do manipulador. É necessária uma área reservada para a preparação. É proibido fumar, comer ou beber nesta área. As pessoas devem estar com os equipamentos de segurança para manuseio apropriado, avental de manga longa, máscara de proteção, touca, óculos de proteção, luvas estéreis descartáveis, revestimento de proteção para a área de trabalho e sacos e contêineres para coleta dos resíduos.

Os excrementos e vômitos devem ser manuseados com cuidado.

Mulheres grávidas devem ser prevenidas a evitar o manuseio de agentes citotóxicos.

Qualquer frasco quebrado deve ser tratado com as mesmas precauções e deve ser considerado como resíduo contaminado. O resíduo contaminado deve ser incinerado em contêineres rígidos adequadamente rotulados.

Caso o concentrado de TEVAOXALI®, ou a solução para infusão entrar em contato com a pele, lave imediatamente e cuidadosamente com água.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

Modo de usar:

TEVAOXALI® deve ser sempre administrado antes das fluoropirimidinas (5-FU).

TEVAOXALI® deve ser utilizado por via intravenosa (IV).

A administração de TEVAOXALI® não requer hiperhidratação.

TEVAOXALI® diluído em 250 a 500 mL de solução de glicose a 5% (para que a concentração não seja inferior a 0,2 mg/mL) deve ser infundido por veia periférica ou linha central venosa ao mesmo tempo que a infusão intravenosa de ácido folínico em solução de glicose 5%, durante 2 a 6 horas, utilizando uma linha em Y colocada imediatamente antes do local da infusão. Estes dois medicamentos não devem ser combinados na mesma bolsa de infusão. O ácido folínico (leucovorin) não deve conter trometamol como excipiente e deve apenas ser diluído utilizando solução isotônica de glicose 5%, nunca em soluções alcalinas ou soluções que contenham cloreto de sódio ou cloreto.

Faça uma inspeção visual antes da infusão. Apenas soluções límpidas sem partículas devem ser utilizadas.

A infusão de TEVAOXALI® deve sempre preceder a de 5-FU.

No caso de extravasamento, a administração deve ser interrompida imediatamente (vide Advertências e Precauções).

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

Não há estudos dos efeitos de TEVAOXALI® administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via intravenosa.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As frequências das reações adversas são definidas utilizando-se a seguinte convenção: muito comum ≥ 10%; comum ≥ 1% e < 10%; incomum ≥ 0,1% e < 1%; raro ≥ 0,01% e < 0,1%; muito raro < 0,01%, desconhecidos (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

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

Investigações:

Muito comum

- Elevação da atividade das transaminases e fosfatases alcalinas de leve a moderada.

- Infecções e infestações

Comum

- Sepse neutropênica, incluindo desfechos fatais.

Incomum

- Sepse, incluindo desfechos fatais.

- Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático:

Muito comum

- Anemia, neutropenia, trombocitopenia (vide Advertências e Precauções).

- A frequência aumenta quando oxaliplatina é administrada (85 mg/m² a cada 2 semanas) em combinação com 5-fluorouracil +/- ácido folínico, quando comparado com monoterapia (130 mg/m² a cada 3



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

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

- Anemia severa (hemoglobina < 8,0 g/dL) ou trombocitopenia (plaquetas < 50 x 10⁹/L) ocorrem com frequência similar (< 5% dos pacientes) quando oxaliplatina é administrada em monoterapia ou em combinação com 5-fluorouracil (5-FU).

- Neutropenia severa (neutrófilos < 1,0 x 10⁹/L) ocorre com maior frequência quando oxaliplatina é administrada em combinação com 5-fluorouracil (5-FU) do que em monoterapia (40% vs < 3% dos pacientes).

Comum

- Neutropenia febril.

Raro

- Anemia hemolítica imunoalérgica e trombocitopenia.
- Coagulação intravascular disseminada (CID), incluindo desfechos fatais (vide Advertências e Precauções)

- Distúrbios do sistema nervoso

Muito comum

- Sintomas neurossensoriais agudos.

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

Estes são usualmente caracterizados por parestesia transitória, disestesia e hipoestesia. Uma síndrome aguda de disestesia faringolaríngea ocorre em 1-2% dos pacientes e é caracterizada por sensações subjetivas de disfagia ou dispneia/sensação de asfixia, sem qualquer evidência de insuficiência respiratória (sem cianose ou hipóxia) ou de laringoespasmo ou broncoespasmo (sem estridor ou sibilos).

Outros sintomas ocasionalmente observados, particularmente de disfunção de nervos cranianos ou podem estar associados com eventos mencionados acima, ou ocorrer também isoladamente, tais como: ptose, diplopia, afonia/disfonia/rouquidão, algumas vezes descrito como paralisia nas cordas vocais, sensação anormal na língua ou disartria, alguma vezes descrito como afasia, dor ocular/dor facial/neuralgia do trigêmeo, redução da acuidade visual, distúrbios no campo visual.

Além disso, foram observados os seguintes sintomas: espasmo mandibular/ espasmo muscular/contrações musculares involuntárias/ contração espasmódica muscular/ mioclonia, coordenação anormal/ marcha anormal/ ataxia/ distúrbios de equilíbrio/ rigidez no tórax ou garganta/presão/desconforto/dor.

- Disestesia/ parestesia de extremidades e neuropatia periférica.

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

A duração desses sintomas, que geralmente regredem entre os ciclos de tratamento, aumenta conforme o número de ciclos de tratamento. O início da dor e/ou distúrbio funcional e sua duração são indicações para ajuste na dose ou até mesmo a interrupção do tratamento (vide Advertências e Precauções). Esse distúrbio funcional, que inclui dificuldade na execução de movimentos delicados, é uma possível consequência de dano sensorial. O risco de ocorrência de distúrbio funcional para uma dose cumulativa de aproximadamente 800 mg/m² (por exemplo, 10 ciclos) é menor ou igual a 15%. Na maioria dos casos, os sinais e sintomas neurológicos melhoram quando o tratamento é interrompido.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

- Disgeusia.

Raro

- Disartria.
- Perda do reflexo do tendão profundo.
- Sinal de *Lhermitte's*.
- Síndrome de Leucoencefalopatia Posterior Reversível (vide Advertências e Precauções).

- Distúrbios oculares

Raro

- Acuidade visual reduzida transitoriamente, distúrbios do campo visual, neurite óptica.
- Perda de visão transitória, reversível após descontinuação do tratamento.

- Distúrbios auditivos e do labirinto

Raro

- Surdez.

- Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais

Muito comum

- Tosse.

Comum

- Soluço.

Raro

- Doença pulmonar intersticial aguda, algumas vezes fatal, fibrose pulmonar (vide Advertências e Precauções).

- Distúrbios gastrintestinais

Muito comum

- Náusea, vômito, diarreia.

Desidratação, hipocalemia, acidose metabólica, fíleo paralítico, obstrução intestinal e distúrbios renais podem estar associados à diarreia/vômitos severos, particularmente quando oxaliplatina é combinada com 5-fluorouracil (5-FU) (vide Advertências e Precauções).

- Estomatite, mucusite.
- Dor abdominal.

Comum

- Hemorragia gastrintestinal.

Raro

- Colite, incluindo diarreia por *Clostridium difficile*.
- Pancreatite.

- Distúrbios urinário e renal

Muito raro

- Necrose tubular aguda, nefrite intersticial aguda e insuficiência renal aguda.

- Distúrbios nos tecidos cutâneo e subcutâneo

Comum

- Alopecia (< 5% dos pacientes, em monoterapia).



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

- Distúrbios músculo-esquelético e tecido conjuntivo

Muito comum

- Dor nas costas. No caso de tal reação adversa, hemólise, que tem sido raramente relatada, deve ser investigada.

Comum

- Artralgia.

- Distúrbios metabólicos e nutricionais

Muito comum

- Anorexia.

- Distúrbios vasculares

Muito comum

- Epistaxe.

Comum

- Trombose venosa profunda.
- Eventos tromboembólicos.
- Hipertensão.

- Distúrbios gerais e condições no local da aplicação

Muito comum

- Fadiga.
- Febre, rigidez (tremores), devido à infecção (com ou sem neutropenia febril) ou possivelmente do mecanismo imunológico.
- Astenia.
- Reações no local da injeção.

Foram relatadas reações no local da injeção incluindo dor local, rubor, edema e trombose.

O extravasamento também pode resultar em dor local e inflamação, que podem ser severas e conduzir a complicações incluindo necrose, especialmente quando oxaliplatina é infundida através de uma veia periférica.

- Distúrbios do sistema imunológico

Muito comum

- Reações alérgicas como: rash cutâneo (particularmente urticária), conjuntivite, rinite.

Comum

- Reações anafiláticas incluindo broncoespasmo, angioedema, hipotensão, sensação de dor no peito e choque anafilático.

- Distúrbios hepatobiliares

Muito raro

- Síndrome de obstrução hepática sinusoidal, também conhecida como doença veno-oclusiva do fígado ou manifestações patológicas relacionadas como distúrbio hepático, incluindo peliose hepática, hiperplasia regenerativa nodular, fibrose perisinusoidal. As manifestações clínicas podem ser hipertensão portal e/ou elevação das transaminases.

Experiência pós-comercialização com frequência desconhecida:

- Infecções e infestações

- Choque séptico, incluindo desfechos fatais.

- Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático

- Síndrome hemolítica urêmica.

- Distúrbios do sistema nervoso

- Convulsão.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

- Distúrbios cardíacos

- Prolongamento do intervalo QT, que pode levar a arritmias ventriculares incluindo Torsades de Pointes, que podem ser fatais (vide Advertências e Precauções).

- Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais

- Laringoespasmus.

- Distúrbios gastrointestinais

- Isquemia intestinal, incluindo desfechos fatais (vide Advertências e Precauções).
- Úlcera duodenal e complicações, como úlcera duodenal hemorrágica ou perfuração, que podem ser fatais (vide Advertências e Precauções).

- Distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conjuntivo

- Rabdomiólise, incluindo desfechos fatais (vide Advertências e Precauções).

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

A segurança do tratamento de primeira linha de oxaliplatina combinada com 5-FU/FA e bevacizumabe foi avaliada em 71 pacientes com câncer colorretal metastático (estudo TREE).

Além dos eventos adversos esperados com o regime de tratamento FOLFOX, os eventos adversos relatados com a combinação de FOLFOX/bevacizumabe incluíram hemorragia (45,1%; G3/4: 2,8%), proteinúria (11,3%, G3/4: 0%), disfunção de cicatrização de ferida (5,6%), perfuração gastrintestinal (4,2%) e hipertensão (1,4%; G3/4: 1,4%).

No estudo TREE, o regime mFOLFOX levou a uma maior incidência de neutropenia grau 3 e 4, porém uma menor incidência de toxicidade gastrintestinal em relação aos outros dois regimes. A incidência de neutropenia de graus 3/4 no estudo TREE-2 foi de 10% e de 49%, conforme a fluoropirimidina associada à oxaliplatina e ao bevacizumabe (capecitabina ou 5FU, respectivamente).

Ocorreram poucos casos de neutropenia febril observados nos braços (de 0 – 2% para o regime semanal e a cada 3 semanas até 4% e 3% para o regime mFOLFOX e mFOLFOX + bevacizumabe, respectivamente).

Os resultados deste estudo demonstraram a incidência de parestesia ou disestesia de graus 3/4 de 11% com a quimioterapia baseada em oxaliplatina associada ao bevacizumabe, tanto para os pacientes que receberam 5FU, quanto para os pacientes que receberam capecitabina.

De acordo com os resultados do estudo NO16966, entre os eventos adversos de qualquer grau cuja incidência foi menor nos braços com bevacizumabe, em relação aos braços tratados com placebo (> 5% de diferença absoluta), incluíram-se: neutropenia (37% contra 43%) e trombocitopenia (13% contra 21%). O estudo NO16966 não reportou separadamente as taxas de neuropatia periférica observadas com o uso de quimioterapia baseada em oxaliplatina combinada ao bevacizumabe.

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

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

- Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático

Muito comum

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

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

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

Neutropenia febril (EOF: 11,5%).



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

Comum

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

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

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

- Distúrbios do sistema nervoso

Muito comum

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

Comum

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

- Distúrbios vasculares

Comum

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

- Distúrbios gastrintestinais

Muito comum

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

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

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

Comum

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

- Distúrbios nos tecidos cutâneo e subcutâneo

Muito comum

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

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

Comum

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

- Distúrbios gerais e condições no local da aplicação

Muito comum

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

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

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

10. SUPERDOSE

Não se conhece antídoto específico para TEVAOXALI® (oxaliplatina). Pode ser esperada uma exacerbação dos efeitos colaterais, em caso de superdose. Deve ser iniciado o monitoramento dos parâmetros hematológicos e deve ser administrado tratamento sintomático.

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

DIZERES LEGAIS

MS n°: 1.5573.0005

Farm. Resp.: Mônica Riyoko Nekozuka – CRF-SP n°: 16.970

Fabricado por:

Pharmachemie BV
Haarlem - Holanda

Importado e distribuído por:

Teva Farmacêutica Ltda.
Av. Guido Caloi, 1935 – Prédio B – 1º Andar
São Paulo - SP
CNPJ nº 05.333.542/0001-08

Atendimento ao Consumidor:

SAC Teva 0800-777-8382

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA – USO RESTRITO A HOSPITAIS

Lote, fabricação e validade: vide cartucho.

Documento referência: bula do Eloxatin®.





TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

Anexo B

Histórico de Alteração para a 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 expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
02/08/2013	0634740/13-1	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	02/08/2013	0634740/13-1	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	02/08/2013	DIZERES LEGAIS	VP - BU_03 VPS - BU_03	5 mg X 10 mL X 20 mL X 28 mL X 40 mL
22/12/2014	11451631/4-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/12/2014	11451631/4-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/12/2014	DIZERES LEGAIS (ALTERAÇÃO DO ENDEREÇO DA IMPORTADORA NO BRASIL)	VP - BU_04 VPS - BU_04	5 mg X 10 mL X 20 mL X 28 mL X 40 mL
22/01/2015	NÃO DISPONÍVEL	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/01/2015	NÃO DISPONÍVEL	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/01/2015	1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO / 1. INDICAÇÕES 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? / 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 4 O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? / 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP - BU_05 VPS - BU_05	5 mg X 10 mL X 20 mL X 28 mL X 40 mL



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

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 expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
							6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?/ 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR. 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? / 9. REAÇÕES ADVERSAS		