

BIOEZULEN

Biosintética Farmacêutica Ltda.
Pó liófilo injetável
50 mg e 100 mg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

BIOEZULEN
oxaliplatina

APRESENTAÇÕES

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

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de 50 mg contém:

oxaliplatina..... 50 mg

Excipiente: manitol.

Cada frasco-ampola de 100 mg contém:

oxaliplatina..... 100 mg

Excipiente: manitol.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Bioezulen (oxaliplatina para injeção) é destinado ao tratamento de pacientes com câncer colón retal metastático e como adjuvante no tratamento de pacientes no estágio III de câncer colón retal após completa ressecção do tumor primário usado em combinação com 5-flouracil/leucovorin.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

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

Os regimes administrados foram os seguintes:

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

Os resultados demonstraram que os pacientes que receberam o regime FOLFOX tiveram um intervalo maior entre o tempo de progressão da doença (média, 8,7 meses; p=0,0014) em relação aos pacientes recebendo IFL (média de 6,9 meses). Em relação aos pacientes que receberam IROX também foi significante (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 receberem IROX (p=0,04 comparado ao controle). Não houve diferença na média de sobrevida entre os pacientes recebendo FOLFOX e IROX (p=0,09). A taxa de resposta em pacientes recebendo FOLFOX (45%) foi maior que os pacientes que receberam IFL (32% p=0,002) ou IROX (35% p=0,03). A taxa de resposta não diferiu entre os pacientes dos grupos controle e IROX (p=0,034).

Um estudo internacional, multicêntrico, aberto, randomizado comparou a eficácia e avaliou a segurança da oxaliplatina em combinação com 5-FU/LV em comparação com 5-FU/LV isolado, em pacientes com

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

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

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

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

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

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

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

O intervalo de sobrevida livre de doença em 3 anos foi estatisticamente significante na população global e nos pacientes em estágio III da doença tratados com oxaliplatina em combinação com 5-FU/LV (78.2% vs. 72.9% p=0,002; 72.2% vs. 65.3% p=0,005) em comparação com o grupo que recebeu apenas com 5-FU/LV. 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 colônico metastático. Foram estudados 420 pacientes de agosto de 1995 a julho de 1997. Todos tinham diagnóstico histopatológico confirmado de adenocarcinoma de colônio 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 leucovorina, com oxaliplatina 85 mg/m² IV por 2 horas em um único dia. Os pacientes foram avaliados quanto o intervalo de sobrevida livre de doença. Como objetivo secundário, foram avaliados a taxa de resposta ao tratamento, avaliada por exame de imagem após 4 semanas, a sobrevida total, qualidade de vida e segurança dos regimes. A associação de oxaliplatina com 5-FU/LV melhorou significativamente o intervalo de sobrevida livre de doença quando comparada 5-FU/LV (8,2 meses vs 6,0 meses; p = 0,0003). Em relação à taxa de resposta avaliada radiologicamente confirmou taxa de resposta significativamente maior no grupo experimental do que no controle, 50,0% vs 21,9%; p = 0,0001. Embora tenha sido observada uma tendência para uma maior sobrevida no grupo tratados com

Oxaliplatina, 16,2 vs 14,7 meses, essa diferença não alcançou significância estatística (p = 0,12).

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 1 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

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

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 nucléicas de DNA.

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

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

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

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

Farmacocinética

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

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

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

Em animais de laboratório, o Bioezulen (oxaliplatina) demonstra o perfil de toxicidade geral característica dos complexos de platina. Entretanto, nenhum órgão-alvo em particular foi identificado, a não ser a cardiotoxicidade no cão, própria desta espécie animal. Digno de nota é que Bioezulen (oxaliplatina) não apresenta a nefrotoxicidade da cisplatina nem a mielotoxicidade da carboplatina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Bioezulen (oxaliplatina) 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 $< 2 \times 10^9/L$ e/ou contagem de plaquetas $< 100 \times 10^9/L$) antes do primeiro ciclo de tratamento, sangramento severo ou insuficiência renal grave (clearance de creatinina ClCr < 30 mL/min), neutrófilos $< 2 \times 10^9/L$ e/ou contagem de plaquetas $< 100 \times 10^9/L$) antes do primeiro ciclo de tratamento. Como qualquer citostático, o Bioezulen (oxaliplatina) 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

Bioezulen (oxaliplatina) deve ser administrado sob a supervisão de médico capacitado, com experiência no uso de quimioterapia antineoplásica. A tolerabilidade neurológica deve ser objeto de especial atenção, sobretudo quando o Bioezulen (oxaliplatina) é associado a outros medicamentos com potencial toxicidade neurológica. A toxicidade gastrintestinal do Bioezulen (oxaliplatina) justifica o uso profilático e/ou terapêutico de antieméticos.

Proceder à avaliação do hemograma antes de iniciar o tratamento e antes de cada novo ciclo. A depressão da medula aumenta em pacientes que tenham recebido terapia anterior, especialmente terapias incluindo derivados de platina.

Em caso de reação hematológica (neutrófilos < 1,5 X 10⁹/L ou plaquetas < 75 X 10⁹/L), o início do ciclo seguinte de tratamento deve ser adiado até recuperação.

Bioezulen (oxaliplatina) 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 monitorizada e a dose ajustada em função da toxicidade.

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 suscetíveis ao medicamento.

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.

Durante o período de amamentação o risco ao lactente não pode ser descartado. Devem-se pesar os benefícios potenciais do tratamento contra os riscos potenciais antes de prescrever esse medicamento durante a amamentação. A amamentação não é recomendada durante o período de tratamento com oxaliplatina, devido ao risco potencial ao lactente.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interação Medicamento-Medicamento

Não foram observadas interações medicamentosas entre a Oxaliplatina com outros medicamentos. Devido à incompatibilidade com cloreto de sódio e com soluções básicas (em particular a 5-fluoruracil, leucovorin e o trometanol), o 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

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

Bioezulen é um pó liofilizado branco, que forma uma solução límpida e incolor após reconstituição.

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.

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

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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

Quando em combinação com 5-FU/LV, 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 colón retal metastático/avançado é de 85 mg/m² intravenosamente repetido a cada 2 semanas em associação com fluoropirimidinas por 12 ciclos (6 meses).

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

Bioezulen (oxaliplatina) deve ser administrado antes das fluoropirimidinas.

Atenção:

Bioezulen (oxaliplatina) para injeção 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 (oxaliplatina) deve-se adotar precauções indispensáveis para todo agente citotóxico. Os procedimentos de manipulação e de destruição apropriados devem ser respeitados, tanto para Bioezulen (oxaliplatina), como para todos os objetos que entrem em contato com este medicamento. Estes procedimentos devem seguir as recomendações vigentes para o tratamento dos resíduos citotóxicos.

Cuidados de administração:

Recomenda-se não administrar em injeção intravenosa direta.

Nunca utilizar solução salina como diluente.

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

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

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

- A preparação do fármaco deverá ser feita em área restrita; o ideal é manipulá-lo em um fluxo laminar vertical identificado (Biologycal 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 (oxaliplatina) e sua manipulação devem obedecer aos cuidados especiais indispensáveis para todos os medicamentos citotóxicos. Mulheres grávidas devem evitar o contato com agentes citotóxicos.

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

Bioezulen (oxaliplatina) 50 mg: adicionar ao medicamento liofilizado 10 a 20 ml de solvente, para obter concentração de oxaliplatina de 2,5 a 5,0 mg/ml.

Bioezulen (oxaliplatina) 100 mg: adicionar ao medicamento liofilizado 20 a 40 ml de solvente, para obter concentração de oxaliplatina de 2,5 a 5,0 mg/ml.

As soluções assim reconstituídas podem ser conservadas no frasco original por até 48 horas, sob refrigeração (entre 2°C a 8°C). Para infusão venosa, essas soluções devem ser subseqüentemente 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

Cardiovasculares

Reação Muito Comum (>1/10): Edema (5% monoterapia), Taquicardia (2% a 5%).

Reação Comum (> 1/100 e < 1/10): Edema (15% terapia combinada).

Reação sem frequência conhecida: Vasoespasma Coronariano (síndrome de Kounis).

Dermatológicas

Reação Muito Comum (>1/10): Alopecia (67% terapia combinada), Síndrome mão-pé (13% terapia combinada).

Reação Comum (> 1/100 e < 1/10): Alopecia (3%monoterapia), Síndrome mão-pé (1% monoterapia).

Gastrointestinais

Reação Muito Comum (>1/10): Dor abdominal (monoterapia, 31%; terapia combinada, até 39%), Constipação (terapia combinada, até 32%), Diarreia (monoterapia, 46%; terapia combinada, 76%), Diarreia graus 3 e 4 (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%).

Reação Comum (Reação Comum (> 1/100 e < 1/10): Diarreia graus 3 e 4 (monoterapia, 4%).

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

Hematológicas

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

Reações sem frequência conhecida: Anemia hemolítica imuno-alérgica.

Hepáticas

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

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

Imunológicas

Reação Comum (> 1/100 e < 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%).

Músculo-esqueléticas

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

Neurológicas

Reação muito comum (>1/10): Disestesia faringolaringeal (1 a 38%), Neuropatia aguda ou persistente (neuropatia geral, 69 a 92%; neuropatia aguda, 56%; neuropatia persistente, 21 a 60%) – neuropatias periféricas sensitivas agravadas pelo frio, parestesia (62 a 77%).

Reação rara (> 1/10.000 e < 1/1.000): Síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível (< 0,1%).

Reação sem frequência conhecida: Ataque isquêmico transitório.

Respiratórias

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

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

Reação sem frequência conhecida: Pneumonite grave.

Renais

Reação comum (>1/100 e < 1/10): nefrotoxicidade(5 a 10%).

Reação sem frequência conhecida: relatadas durante vigilância pós cormercialização – Insuficiência renal aguda, Síndrome hemolítico urêmica, nefrite intersticial aguda, acidose tubular renal.

Outras

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

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

Reação sem frequência conhecida: Perda de visão transitória, Perda de audição, Angioedema.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não se conhece um antídoto específico para o Bioezulen (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, corticosteróides ou epinefrina.

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

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.1213. 0215

Farmacêutico Responsável: Alberto Jorge Garcia Guimarães - CRF-SP n° 12.449

Fabricado por:

Delta Farma S.A.

Buenos Aires, Argentina

Importado, embalado e registrado por:

Biosintética Farmacêutica Ltda.

Av. das Nações Unidas, 22.428

São Paulo - SP

CNPJ 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA USO RESTRITO A HOSPITAIS

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 30/06/2014.

 **CAC**
Central de
atendimento
à clientes
0800 701 6900 
cac@ache.com.br
8:00 h às 17:00 h (seg. a sex.)

