

O-PLAT®

oxaliplatina

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

O-PLAT®

oxaliplatina

APRESENTAÇÃO

Pó líófilo injetável

50 mg: embalagem com 1 frasco-ampola

100 mg: embalagem com 1 frasco-ampola.

USO INTRAVENOSO. USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de 50 mg contém:

Oxaliplatina 50,0 mg

Excipientes: lactose monoidratada, ácido clorídrico, hidróxido de sódio, água para injetáveis (evapora durante a fabricação).

Cada frasco-ampola de 100 mg contém:

Oxaliplatina 100,0 mg

Excipientes: lactose monoidratada, ácido clorídrico, hidróxido de sódio, água para injetáveis (evapora durante a fabricação).

INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Tratamento do câncer colorretal metastático em associação às fluoropirimidinas. Oxaliplatina em combinação com 5-FU/FA e bevacizumabe é indicado para tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático. Oxaliplatina 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. Oxaliplatina 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.

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).

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 EFC296 Avaliação de reposta a cada 8 semanas	22 (16-27)	49 (42-46)	NA*
	p=0,0001		
Pacientes pré-tratados EFC4584 (refratário a CPT-11 + 5-FU/FA) Avaliação de resposta a cada 6 semanas	0,7 (0,0-2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)
	p<0,0001		
Pacientes pré-tratados EFC2964 (refratário a 5-FU/FA) Avaliação de resposta a cada 12 semanas	NA*	23 (13-36)	NA*

*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)	6,0 (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%)	LV5FU2	FOLFOX4	oxaliplatina
---	--------	---------	--------------

Análise ITT			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

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 a 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)
----------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------

Braço de tratamento	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 LV5FU. Isto explica uma redução global no risco de mortalidade de 10% a favor de FOLFOX4 não alcançar significância estatística (hazard ratio = 0,90).

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

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 O-Plat® combinado 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) cisplatina (C) 5-fluorouracil (F)	50 mg/m ² bolus IV 60 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) cisplatina (C) capecitabina (X)	50 mg/m ² bolus IV 60 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
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. Sobrevidas 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.

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} (µg/mL)	AUC ₀₋₄₈ (µg.h/mL)	AUC _{0-inf} (µg.h/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 compartimental (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 monoclóro-, 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 ± 2,18 L/h para 9,95 ± 1,91 L/h nos pacientes com insuficiência renal junto com uma redução estatisticamente

significativa no volume de distribuição de $330 \pm 40,9$ para $241 \pm 36,1$ 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 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 gastrointestinal, 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 neurossensoriais 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 O-Plat® é contraindicado nos pacientes:

- que estejam amamentando;
- com histórico de hipersensibilidade à oxaliplatina e a outros derivados de platina;

- com mielossupressão (neutrófilos $< 2 \times 10^9/L$ e/ou contagem de plaquetas $< 100 \times 10^9/L$) 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.

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.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O-Plat® 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 oxaliplatina 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 do O-Plat®, deve-se interromper a infusão imediatamente e implementar tratamento sintomático apropriado. A reintrodução de O-Plat® nestes pacientes é contraindicada.

No caso de extravasamento de O-Plat®, 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 O-Plat®.

A neurotoxicidade sensorial periférica de O-Plat® 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 O-Plat®, 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 O-Plat® deve ser reduzida em 25%;
- se a parestesia com insuficiência funcional persistir até o próximo ciclo, o tratamento com O-Plat® deve ser interrompido;

– se os sintomas melhorarem após a interrupção do tratamento com O-Plat[®], 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 O-Plat[®] 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 O-Plat[®].

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 gastrointestinal, que se manifesta como náuseas e vômitos, permite uma terapia profilática e/ou terapêutica antiemética (vide Reações Adversas). A desidratação, íleo paralytico, obstrução intestinal, hipocalemia, acidose metabólica e até distúrbios renais podem estar associadas com diarreia/êmetese severa, particularmente quando O-Plat[®] é utilizado em associação com 5-fluorouracil (5-FU).

Se ocorrer toxicidade hematológica (evidenciados por valores de contagem sanguínea no estado basal, por exemplo: neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/L$ ou plaquetas $< 75 \times 10^9/L$) após um ciclo de tratamento, ou se mielossupressão estiver presente antes do início da terapia (1º ciclo), a administração do próximo ciclo ou do primeiro ciclo de tratamento deve ser adiada até que a contagem sanguínea retorne a níveis aceitáveis. Um hemograma completo com contagem diferencial de glóbulos brancos deve ser realizado antes de iniciar o tratamento e antes de cada ciclo subsequente.

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

Para administração concomitante de O-Plat[®] e 5-fluorouracil (com ou sem ácido folínico), os ajustes de dose usuais para as toxicidades associadas ao 5-fluorouracil devem ser aplicados.

Se ocorrer diarreia severa/com risco de vida, neutropenia severa (neutrófilos $< 1,0 \times 10^9/L$) e trombocitopenia severa (plaquetas $< 50 \times 10^9/L$), o tratamento com O-Plat[®] deve ser descontinuado até a melhora ou a recuperação, e a dose de O-Plat[®] deve ser reduzida em 25% nos ciclos subsequentes, além de quaisquer reduções necessárias na dose do 5-fluorouracil.

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

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

Para os detalhes de ajuste de dose de bevacizumabe, consulte as informações 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.
- 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

O-Plat® como agente único foi avaliado 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.

Em um estudo de fase I/II, O-Plat® foi administrado 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%).

Em um segundo estudo de fase I, O-Plat® foi administrado 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, O-Plat® 85 mg/m² foi administrado no dia 1 a cada 2 semanas, por um máximo de 9 doses. Os pacientes apresentavam tumores sólidos metastáticos ou irresssecáveis 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 O-Plat®. 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, O-Plat® 130 mg/m² por infusão IV durante 2 horas no dia 1 a cada 3 semanas (ciclo 1) foi utilizado 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 O-Plat® 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 O-Plat® 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, 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 C_{máx} de 0,75 + 0,24 mcg/mL, AUC₀₋₄₈ de 7,52 + 5,07 mcg.h/mL e AUC_{inf} de 8,83 + 1,57 mcg.h/mL com 85 mg/m² de O-Plat® e C_{máx} de 1,10 + 0,43 mcg/mL, AUC₀₋₄₈ de 9,74 + 2,52 mcg.h/mL e AUC_{inf} de 17,30 + 5,34 mcg.h/mL com 130 mg/m² de O-Plat®.

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 O-Plat® como agente único nas populações pediátricas descrita 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 O-Plat® 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 O-Plat®.

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

Pacientes idosos

Não foi observado aumento de toxicidade severa quando O-Plat® foi utilizado 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 O-Plat® (infusão intravenosa de duas horas, a cada duas semanas, por um máximo de 12 ciclos) em associação com 5-FU/FA (FOLFOX4), O-Plat® demonstrou impacto clínico mínimo na função renal, conforme avaliado através do clearance médio de creatinina.

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 O-Plat® 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 O-Plat® 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 O-Plat® 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 O-Plat® 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 O-Plat® (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.

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.

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 O-Plat® imediatamente antes da administração de 5-fluorouracil.

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

Cuidados de armazenamento

O-Plat® deve ser conservado em temperatura ambiente entre 15 e 30°C, proteger da luz e umidade.

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

Caso esta preparação não seja utilizada imediatamente, o tempo de armazenagem e as condições anteriores ao uso são de responsabilidade do usuário 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 validadas (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.

Características físicas e organolépticas

O-Plat® apresenta-se como pó liofilizado branco, contido em frasco-ampola âmbar.

Após reconstituição, O-Plat® apresenta-se como uma solução límpida e incolor.

Após reconstituição: A solução pode ser utilizada em até 24 a 48 horas, se mantida na sua embalagem original e à temperatura entre 2º e 8ºC.

Após diluição: Após a preparação da solução para infusão, mantida na temperatura ambiente, a solução poderá ser administrada em até 24 horas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

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 O-Plat® 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 O-Plat® 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 O-Plat® 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).

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

O-Plat® 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 oxaliplatina.

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 apropriados, 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 containeres 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 containeres rígidos adequadamente rotulados.

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

Caso o concentrado de oxaliplatina ou a solução para infusão entrar em contato com membranas mucosas, lave imediatamente e cuidadosamente com água.

Modo de usar:

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

O-Plat® deve ser utilizado por via intravenosa (IV).

A administração de O-Plat® não requer hiperhidratação.

O-Plat® 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 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 O-Plat® 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, O-Plat® deve ser administrado após o bevacizumabe, mas antes da administração de 5-FU.

Não há estudos dos efeitos de O-Plat® 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 ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), muito raro ($< 1/10000$), não conhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

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

Investigações:

Muito comum

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

- Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático:

Muito comum

- Anemia, neutropenia, trombocitopenia (vide Advertências e Precauções).
- A frequência aumenta quando O-Plat® é administrado (85 mg/m^2 a cada 2 semanas) em combinação com 5-fluorouracil +/- ácido folínico, quando comparado com monoterapia (130 mg/m^2 a cada 3 semanas), ex. anemia (80% vs 60% dos pacientes), neutropenia (70% vs 15%), trombocitopenia (80% vs 40%).
- Anemia severa (hemoglobina $< 8,0 \text{ g/dL}$) ou trombocitopenia (plaquetas $< 50 \times 10^9/\text{L}$) ocorrem com frequência similar ($< 5\%$ dos pacientes) quando O-Plat® é administrado em monoterapia ou em combinação com 5-fluorouracil (5-FU).
- Neutropenia severa (neutrófilos $< 1,0 \times 10^9/\text{L}$) ocorre com maior frequência quando O-Plat® é administrado em combinação com 5-fluorouracil (5-FU) do que em monoterapia (40% vs $< 3\%$ dos pacientes).

Raro

- Anemia hemolítica imunoalérgica e trombocitopenia.

- Distúrbios do sistema nervoso:

Muito comum

- Sintomas neurosensoriais agudos.

Estes sintomas normalmente se desenvolvem ao final de 2 horas da infusão de O-Plat® ou após algumas horas, diminui espontaneamente dentro das próximas horas ou dias e frequentemente ocorrem 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 laringoespasma ou broncoespasma (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/ mioclono, coordenação anormal/ marcha anormal/ ataxia/ distúrbios de equilíbrio/ rigidez no tórax ou garganta/pressão/desconforto/dor.

- Disestesia/ parestesia de extremidades e neuropatia periférica.

A toxicidade limitante de O-Plat® é neurológica. Isto envolve neuropatia sensorial periférica, caracterizada por disestesia periférica e/ou parestesia acompanhada ou não por câibras, 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. 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.

- 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

- Solução.

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, íleo paralítico, obstrução intestinal e distúrbios renais podem estar associados à diarreia/vômitos severos, particularmente quando O-Plat® é combinado com 5-fluorouracil (5-FU) (vide Advertências e Precauções).

- Estomatite, mucosite.
- 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).

- 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 O-Plat® é infundido 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:

- Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático:

- Síndrome hemolítica urêmica.

- Distúrbios do sistema nervoso:

- Convulsão.
- Laringoespasmo.

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 gastrointestinal (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 gastrointestinal 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, epirrubicina e 5-FU (EOF) ou oxaliplatina, epirrubicina 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%).

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 dos produtos.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica e nova forma farmacêutica 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.

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

10. SUPERDOSE

Não se conhece antídoto específico para 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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Lote, fabricação e validade: vide cartucho.

Reg. MS - 1.2214.0033

Resp. Téc.: Alexandre Endringer Ribeiro

CRF-SP nº 43.987

Fabricado por:

Eurofarma Laboratórios LTDA

Av. Vereador José Diniz, 3465

São Paulo - SP

Registrado por:

ZODIAC PRODUTOS FARMACÊUTICOS S/A.,

Rodovia Vereador Abel Fabrício Dias, 3400

Pindamonhangaba - SP

C.N.P.J. 55.980.684/0001-27 - Indústria Brasileira

SAC: 0800-166575



Código da bula BU 349011.13

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em (06/05/2013).