

Ezulen® oxaliplatina

50 mg e 100 mg

Pó Liófilo Injetável

USO EXCLUSIVAMENTE INTRAVENOSO

USO ADULTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Pó liófilo injetável.

Embalagem com 1 frasco-ampola de 50 mg ou de 100 mg.

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de pó liófilo injetável de 50 mg contém:

oxaliplatina50 mg
Excipiente: manitol

Cada frasco-ampola de pó liófilo injetável de 100 mg contém:

oxaliplatina100 mg
Excipiente: manitol

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Cuidados de conservação: este medicamento deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e da umidade. Após o preparo da solução, esta deve ser conservada sob refrigeração (entre 2 e 8°C) e utilizada dentro de 48 horas.

Prazo de validade: desde que sejam observados os cuidados de conservação, EZULEN® (oxaliplatina) apresenta prazo de validade de 24 meses. Não utilize o medicamento após o vencimento do prazo de validade.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

CARACTERÍSTICAS

O EZULEN® (oxaliplatina) pertence a uma nova classe de sais da platina, na qual o átomo central de platina é envolvido por um oxalato e um 1,2-diaminociclohexano ("dach") em posição trans. A oxaliplatina é um estereoisômero. Assim como outros derivados da platina, a oxaliplatina atua sobre o DNA, formando ligações alquil que levam à formação de pontes inter e intrafilamentos, inibindo a síntese e posterior formação de novas moléculas nucleicas de DNA. A cinética de ligação da oxaliplatina com o DNA é rápida, ocorrendo no máximo em 15 minutos, enquanto que com a cisplatina essa ligação é bifásica, com uma fase tardia após 4 a 8 horas. No homem, observou-se presença dos complexos de inclusão nos leucócitos 1 hora após a administração. A replicação e posterior separação do DNA são inibidas, da mesma forma que, secundariamente, é inibida a síntese do RNA e das proteínas celulares. O EZULEN® (oxaliplatina) é eficaz sobre certas linhas de tumores resistentes à cisplatina.

FARMACOCINÉTICA

O pico plasmático de platina total é de 5,1± 0,8 mcg/mL e a área sob a curva de 0 a 48 horas é de 189±45 mcg/mL/h, após adminis-

tração 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 ultrafiltrável, enquanto que há um acúmulo nítido e precoce da platina eritrocitária.

Em animais de laboratório, o EZULEN® (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 EZULEN® (oxaliplatina) não apresenta a nefrototoxicidade da cisplatina nem a mielotoxicidade da carboplatina.

INDICAÇÕES

EZULEN® (oxaliplatina) é indicado no carcinoma metastático colorretal associado às fluoropirimidinas. Pode ser administrado em pacientes que não toleram fluoropirimidinas.

CONTRA-INDICAÇÕES

EZULEN® (oxaliplatina) é contra-indicado 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, sangramento severo ou insuficiência renal grave. Como qualquer citostático, o EZULEN® (oxaliplatina) pode ser tóxico para o feto e para o lactente; portanto, não deve ser utilizado durante a gravidez e lactação.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

EZULEN® (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 EZULEN® (oxaliplatina) é associado a outros medicamentos com potencial toxicidade neurológica. A toxicidade gastrointestinal do EZULEN® (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.

EZULEN® (oxaliplatina) não demonstrou ser nefrotóxico, entretanto, não foi estudado em pacientes com insuficiência renal grave. É, portanto, contra-indicado 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.

Gravidez: categoria D de risco na gravidez (segundo FDA).

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Devido à incompatibilidade com cloreto de sódio e com soluções básicas (em particular a 5-fluoruracila e o trometanol), o EZULEN® (oxaliplatina) não deve ser misturado com essas substâncias ou administrado pela mesma via venosa.

Deve-se evitar o uso de materiais de administração intravenosa contendo alumínio.

Não foi observada *in vitro* nenhuma alteração importante na fixação proteica da oxaliplatina com as seguintes substâncias: eritromicina, salicilatos, granisetrona, paclitaxel e valproato de sódio.

Foi constatado sinergismo *in vivo* com a 5-fluoruracila, tanto no homem como em animais de laboratório.

REAÇÕES ADVERSAS

Apesar de ter menor mielotoxicidade que a carboplatina, EZULEN® (oxaliplatina) pode provocar depressão da medula, sobretudo quando associado à 5-fluoruracila. Pode também causar sintomas digestivos às vezes graves, acentuados pela 5-fluoruracila.

Sistema hematopoiético: EZULEN® (oxaliplatina) é pouco hematotóxico. Quando em monoterapia, pode causar os seguintes efeitos indesejáveis: anemia, leucopenia, granulocitopenia e trombocitopenia (neutrófilos < 500/mm³, plaquetas < 25000/mm³, hemoglobina < 6,5 g%). A associação com a 5-fluoruracila aumenta a toxicidade quanto à neutropenia e à trombocitopenia. Foram observados raros casos de anemia hemolítica imunoalérgica.

Sistema digestório: administrado em monoterapia, EZULEN® (oxaliplatina) pode causar mucosite, dor abdominal, anorexia, náuseas, vômitos e diarreia, às vezes grave, podendo levar à desidratação, hipocalemia, acidose metabólica e comprometimento renal e hepático principalmente quando associado a 5-

220mm

150mm

fluoruaçã. Os pacientes devem ser orientados a informar imediatamente ao seu médico a ocorrência destas reações. Aconselha-se o uso profilático e/ou terapêutico de um antiemético potente.

Sistema nervoso: observa-se com frequência, neuropatias periféricas sensitivas, caracterizadas por parestesias das extremidades. Podem ser acompanhadas de câimbras, de disestesias da região perioral e laringe, podendo mesmo simular quadro clínico de espasmos de laringe sem substrato anômico, reversível espontaneamente sem seqüelas. Tais manifestações são freqüentemente provocadas ou agravadas por temperaturas baixas. As parestesias geralmente regredem entre os ciclos de tratamento, mas podem tornar-se permanentes e provocar distúrbios funcionais após dose acumulada, geralmente superior a 800 mg/m² (6 ciclos). A neurotoxicidade regride ou desaparece em mais de 3/4 dos pacientes nos meses que se seguem à interrupção do tratamento. A ocorrência de parestesias espontaneamente reversíveis não requer o ajuste da dose nos eventuais novos ciclos de tratamento. Entretanto, aconselha-se ajustar a posologia do EZULEN[®] (oxaliplatina) em função da duração e da gravidade dos sintomas neurológicos observados. O aumento do tempo de infusão nos ciclos subseqüentes ajuda a reduzir a incidência destes sintomas. Em caso de parestesias persistentes entre dois ciclos, de parestesias dolorosas e/ou início de comprometimento funcional, recomenda-se reduzir em 25% a dose de EZULEN[®] (oxaliplatina) (ou seja, 100 mg/m²); caso a sintomatologia se mantenha ou se agrave a despeito da redução da dose, aconselha-se interromper o tratamento. A critério médico, o tratamento poderá ser reiniciado na dose padrão ou com dose reduzida após regressão total ou parcial dos sintomas. Outros efeitos foram observados, em caráter excepcional: disartria, neurite óptica, surdez, febre, erupção cutânea e mal-estar geral.

Nos casos de sintomas como tosse não produtiva, dispnéia, estertores ou presença radiológica de infiltrado pulmonar ao EZULEN (oxaliplatina), a terapia deve ser descontinuada até a possibilidade de doença pulmonar ser descartada.

Não se constatou ocorrência de alopecia, nem toxicidades auditiva, renal, hepática ou cardíaca por ocasião dos estudos clínicos.

Interferência em exames laboratoriais: não se conhece, até o presente momento.

POSOLOGIA

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

EZULEN[®] (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.

EZULEN[®] (oxaliplatina) deve ser administrado antes das fluoropirimidinas.

Atenção:

EZULEN[®] (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 EZULEN[®] (oxaliplatina), deve-se adotar precauções indispensáveis para todo agente citotóxico. Os procedimentos de manipulação e de destruição apropriados devem ser respeitados, tanto para EZULEN[®] (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 EZULEN[®] (oxaliplatina) formando precipitados e levando à perda da potência; portanto, agulhas ou instrumentos de uso intravenoso contendo partes em alumínio que possam entrar em contato com o fármaco não devem ser usados para preparação ou administração do medicamento.

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

- A preparação do fármaco deverá ser feita em área restrita; o ideal é manipulá-lo em um fluxo laminar vertical identificado (Biological Safety Cabinet - Class II). A superfície de trabalho deverá estar coberta com plástico descartável revestida por papel absorvente.

- Devem ser utilizadas roupas protetoras adequadas, tais como: luvas descartáveis, óculos de segurança, vestimentas e máscaras descartáveis. Em caso de contato com os olhos, lavar com grande quantidade de água ou solução fisiológica.

- Todos os instrumentos e seringas a serem usados devem possuir acessórios Luer-Lock. Uma possível formação de aerossóis pode ser reduzida pelo uso de agulhas de largo calibre e/ou agulhas hipodérmicas com abertura de escape.

No caso de extravasamento, a infusão deve ser interrompida e instituído tratamento sintomático no local. Inutilizar soluções com sinais de precipitação.

Reconstituição da oxaliplatina:

A reconstituição da solução de EZULEN[®] (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.

EZULEN[®] (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.

EZULEN[®] (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 24 a 48 horas, sob refrigeração (entre 2 a 8°C). Para infusão venosa, essas soluções devem ser subseqüentemente diluídas em 250 mL a 500 mL de glicose a 5%. Essas novas soluções podem ser conservadas por 24 horas em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). 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.

SUPERDOSAGEM

Não se conhece um antídoto específico para o EZULEN[®] (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.

PACIENTES IDOSOS

Existem poucos estudos sobre a utilização do medicamento em idosos, entretanto, estes parecem ser mais susceptíveis ao medicamento.

USO RESTRITO A HOSPITAIS VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS - 1.1213.0215

Farmacêutico Responsável:
Alberto Jorge Garcia Guimaraes
CRF-SP nº 12.449

Nº lote, data de fabricação e validade: vide cartucho.

Produzido por:

Delta Farma S.A. - Buenos Aires, Argentina

Importado e embalado por:

BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA.

Av. das Nações Unidas, 22.428

São Paulo - SP

CNPJ nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira

