

EVOLABIS

Evoxali[®]

**Evolabis Produtos Farmacêuticos Ltda.
Pó Liofilizado Injetável
50 e 100 mg**

Evoxali[®]
oxaliplatina**I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Evoxali[®]
oxaliplatina

APRESENTAÇÕES

Evoxali[®] 50mg – Cartucho com 1 frasco-ampola contendo 50,0 mg de pó liofilizado para reconstituição (infusão I.V.)

Evoxali[®] 100mg – Cartucho com 1 frasco-ampola contendo 100,0 mg de pó liofilizado para reconstituição (infusão I.V.)

USO INTRAVENOSO (IV).**USO ADULTO.****COMPOSIÇÃO**

| | Evoxali[®] 50 mg | Evoxali[®] 100 mg |
|-------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| oxaliplatina (mg) | 50,0 | 100,0 |
| excipiente* q.s.p. (mg) | 500,0 | 1000,0 |

*excipiente: Lactose

II – INFORMAÇÕES AO PACIENTE**1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?**

Este medicamento é destinado ao tratamento do câncer intestinal (colorretal) metastático (com metástase) em associação às fluoropirimidinas. Evoxali[®] (oxaliplatina) em combinação com 5-FU/FA e bevacizumabe é indicado para tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático. Evoxali[®] em combinação com epirrubicina e 5-fluorouracil, ou em combinação com epirrubicina e capecitabina, é indicado para o tratamento de pacientes com câncer gástrico (no estômago) ou câncer da junção gastroesofágica (porção terminal do esôfago até o começo do estômago), localmente avançado (inoperável) ou metastático, não tratado previamente. Evoxali[®] está indicado, em combinação com fluorouracil e ácido folínico (leucovorin) (5-FU/FA) para o tratamento adjuvante de câncer colorretal em pacientes que retiraram completamente o tumor primário, reduzindo o risco de reincidência do tumor.

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

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Evoxali[®] é um medicamento quimioterápico utilizado no tratamento do câncer de cólon e reto. Inibe o crescimento tumoral por ligar-se ao material genético das células (DNA), portanto impedindo sua multiplicação e proliferação.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Evoxali[®] não deve ser utilizado nos seguintes casos:

- período de amamentação;
- história de hipersensibilidade (alergia) à oxaliplatina e a outros derivados de platina.
- pacientes com mielossupressão (anulação da função da medula óssea) (neutrófilos < 2 x 10⁹/L e/ou contagem de plaquetas < 100 x 10⁹/L) antes do primeiro ciclo de tratamento;

- neuropatia sensorial periférica (doença que causa mal funcionamento dos nervos) com insuficiência renal (redução da função dos rins) antes do primeiro ciclo de tratamento.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes pediátricos.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Evoxali[®] somente deve ser utilizado em unidades especializadas na administração de medicamentos utilizados no tratamento de câncer e deve ser administrado sob a supervisão de um médico capacitado, com experiência no uso de medicamentos antitumorais.

Devido à informação limitada de segurança em pacientes com insuficiência renal severa (redução severa da função dos rins), a administração deve ser considerada após uma avaliação apropriada do risco/benefício para o paciente. Neste caso, a função dos rins deve ser rigorosamente monitorada e a dose inicial recomendada de oxaliplatina é 65 mg/m² (vide O que devo saber antes de usar este medicamento? – Pacientes com função reduzida dos rins).

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 (de natureza alérgica grave) em decorrência do uso de Evoxali[®], deve-se interromper a infusão imediatamente e implementar tratamento para alívio dos sintomas. A reintrodução de Evoxali[®] nestes pacientes é contraindicada.

No caso de extravasamento de Evoxali[®], a infusão deve ser interrompida imediatamente e deve ser implementado tratamento sintomático local padrão (para alívio dos sintomas). Evite o uso de compressas frias em caso de extravasamento de Evoxali[®].

A neuropatia sensorial periférica de Evoxali[®] (potencial tóxico à parte sensorial do sistema nervoso periférico) deve ser cuidadosamente monitorada, especialmente se administrado concomitantemente com outros medicamentos com toxicidade específica ao sistema nervoso periférico. Uma avaliação neurológica (do sistema nervoso) deve ser realizada antes de cada administração e depois periodicamente. No caso de ocorrer sintomas do sistema nervoso [parestesia (sensação anormal de ardor), disestesia (formigamento ou coceira, percebidos nas extremidades e sem motivo aparente)], deve ser realizada a seguinte recomendação de ajuste na dose de Evoxali[®], baseado na duração e gravidade destes sintomas:

- Se os sintomas persistirem por mais de 7 dias e forem desagradáveis, ou se a sensação anormal de ardor, formigamento ou coceira, percebida nas extremidades e sem motivo aparente sem redução da função persistir até o próximo ciclo, a dose subsequente de Evoxali[®] deve ser reduzida em 25%;
- Se a sensação anormal de ardor, formigamento ou coceira, percebida nas extremidades e sem motivo aparente com redução da função persistir até o próximo ciclo, o tratamento com Evoxali[®] deve ser interrompido;
- Se os sintomas melhorarem após a interrupção do tratamento com Evoxali[®], a reintrodução do tratamento pode ser considerada.

Para pacientes que desenvolvem disestesia faringolaríngea aguda (sensação aguda anormal de ardor ou formigamento na faringe e na laringe) (vide Quais os males que este medicamento pode me causar?), durante ou algumas horas após uma infusão de duas horas, a próxima infusão com Evoxali[®] deve ser administrada durante um período de seis horas. Para prevenir disestesia, deve-se evitar exposição ao frio e evitar a ingestão de alimentos e bebidas geladas ou frias durante ou algumas horas após a administração de Evoxali[®].

Sinais e sintomas de Síndrome de Leucoencefalopatia Posterior Reversível (RPLS, também conhecida como Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível - PRES) podem ser caracterizados por dor de cabeça, funcionamento mental alterado, convulsões, visão anormal desde turva (borrada) até cegueira, associados ou não com hipertensão (pressão alta) (vide Quais os males que este medicamento pode me causar?). O

diagnóstico da Síndrome de Leucoencefalopatia Posterior Reversível é embasado mediante confirmação por imagem do cérebro.

A toxicidade gastrointestinal (do aparelho digestivo), que se manifesta como náuseas (enjoo), sensação desagradável no estômago e vômitos, permite uma terapia de prevenção e/ou terapia antiemética (para evitar vômitos) (vide Quais os males que este medicamento pode me causar?). A desidratação, íleo paralítico (obstrução funcional dos intestinos), hipocalcemia (concentração anormalmente baixa de potássio no sangue), acidose metabólica (acúmulo de ácido no organismo) e até distúrbios nos rins podem estar associadas com diarreia/vômito severos, particularmente quando Evoxali[®] é utilizado em associação com 5-fluorouracil (5-FU).

Se ocorrer toxicidade hematológica (no sangue) (evidenciados por valores de contagem das células do sangue 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 adiado até que a contagem das células do sangue retorne a níveis aceitáveis. Um exame de sangue completo com contagem diferencial de glóbulos brancos (das células brancas do sangue) deve ser realizado antes de iniciar o tratamento e antes de cada ciclo subsequente.

Existe risco de ocorrência de diarreia/vômito e neutropenia (diminuição do número de neutrófilos no sangue) após administração concomitante de oxaliplatina e 5-fluorouracil (5-FU) Nesses casos, deve-se contatar imediatamente o médico para uma conduta apropriada.

Para administração concomitante de oxaliplatina 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 (diminuição severa no número de plaquetas sanguíneas) (plaquetas $< 50 \times 10^9/L$), o tratamento com Evoxali[®] deve ser interrompido até a melhora ou a recuperação, e a dose de Evoxali[®] 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 (sem catarro), dispneia (dificuldade respiratória), estertores crepitantes (ruídos respiratórios ou líquidos pulmonares) radiológicos, o tratamento com oxaliplatina deve ser interrompido até que as investigações nos pulmões tenham eliminado a possibilidade de doença pulmonar intersticial (vide Quais os males que este medicamento pode me causar?).

No caso dos resultados anormais de testes hepáticos (função do fígado) ou hipertensão portal (pressão alta na veia porta) que não resulte evidentemente de metástases hepáticas, casos muito raros de distúrbios das veias hepáticas induzidos pelo fármaco devem ser considerados.

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

Incompatibilidades

- Evoxali[®] **NÃO** deve ser misturado com qualquer outro produto na mesma bolsa de infusão ou **NÃO** deve ser administrado simultaneamente pela mesma linha de infusão.
- Evoxali[®] **NÃO** deve ser utilizado em associação com soluções ou produtos de pH básico, 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 de pH básico afetarão desfavoravelmente a estabilidade da oxaliplatina.
- **NÃO** se deve utilizar agulhas ou equipamentos contendo partes de alumínio que podem entrar em contato com a solução. O alumínio pode degradar combinações de platina.

- **NÃO** se deve utilizar solução de cloreto de sódio ou outra solução contendo cloreto para diluir oxaliplatina.

Pacientes pediátricos

Não foi estabelecida a efetividade de oxaliplatina como agente único nas populações pediátricas que foram avaliadas em estudos clínicos.

Gravidez e lactação

Até o momento não existem dados disponíveis com relação à segurança de oxaliplatina em mulheres grávidas. Baseado em dados de estudos pré-clínicos, o uso de oxaliplatina é provavelmente letal e/ou teratogênico (causa malformação do 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 (agentes utilizados no tratamento quimioterápico contra o câncer), medidas efetivas (para evitar gravidez) devem ser tomadas em pacientes potencialmente férteis antes do início do tratamento quimioterápico com Evoxali[®].

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

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

Pacientes idosos

Não foi observado aumento de toxicidade severa quando oxaliplatina 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 função reduzida dos rins

Estudos realizados em pacientes com função renal normal e função renal reduzida, tratados com oxaliplatina (infusão intravenosa de duas horas, a cada duas semanas, por um máximo de 12 ciclos) em associação com 5-fluorouracil e leucovorin, demonstraram que a taxa de descontinuação do tratamento foi maior no grupo de pacientes com função renal reduzida, em função de maior incidência de eventos adversos.

Portanto, em pacientes com função renal normal ou redução leve a moderada da função renal, a dose recomendada de Evoxali[®] é 85 mg/m². Em pacientes com redução severa da função renal, a dose inicial recomendada deve ser reduzida para 65 mg/m².

Pacientes com função reduzida do fígado

Durante o desenvolvimento clínico, não foram realizados ajustes de dose específicos para pacientes com testes da função do fígado 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, enjoo, sensação desagradável no estômago e vômito e outros sintomas do sistema nervoso que afetam a locomoção 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 interrupção do tratamento), podem afetar sua habilidade de dirigir e operar máquinas. Portanto, deve-se ter cuidado com o potencial efeito destes eventos na habilidade de dirigir ou operar máquinas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamento-medicamento

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

O uso de oxaliplatina conjuntamente com eritromicina, salicilatos, granisetrona, paclitaxel e valproato de sódio não modifica a disponibilidade do medicamento ao paciente, conforme estudos de laboratório *in vitro*.

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.

Informe ao seu médico ou cirurgião dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Evoxali[®] deve ser mantido em sua embalagem original.

Conservar em temperatura inferior a 25°C. Proteger da luz. Após o preparo da reconstituição, esta deve ser mantida a 25°C e utilizada dentro de 48 horas.

Após diluição com glicose a 5%, o produto é estável química e fisicamente por 48 horas se mantido em temperatura ambiente. 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 maior que 48 horas a temperatura ambiente a contar da diluição (reconstituição) ocorrida nas condições assépticas validadas e controlada. O prazo de validade de Evoxali[®] é de 24 meses

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após preparado, manter em temperatura ambiente por até 48 horas .

Características do medicamento

O produto Evoxali[®] reconstituído e diluído apresenta-se como uma solução límpida e incolora.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Somente deve ser administrado em adultos.

Evoxali[®] deve ser utilizado por via intravenosa (IV).

Por ser um medicamento de manipulação e administração exclusivas por profissionais especializados, as orientações para manipulação, preparo da infusão intravenosa, administração do medicamento e descarte

estão contidas no texto de bula destinado aos profissionais de saúde. Em caso de dúvidas, consulte o seu médico.

A dose recomendada de Evoxali[®] 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 Evoxali[®] 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 Evoxali[®] 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 O que devo saber antes de usar este medicamento?).

Quando utilizado em combinação com 5-FU/FA e bevacizumabe, Evoxali[®] deve ser administrado após o bevacizumabe, mas antes da administração de 5-FU.

Não há estudos dos efeitos de Evoxali[®] administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via intravenosa, conforme recomendado pelo médico.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico, ou cirurgião dentista.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Seu médico terá as instruções de quando administrar este medicamento para você.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

As frequências das reações adversas são definidas utilizando-se a seguinte convenção: muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento), comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento), incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento), raro (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento), muito raro (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento), 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 (enzimas) de leve a moderada.

• Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático:

Muito comum

- Anemia (diminuição do número de células vermelhas no sangue), neutropenia, trombocitopenia (vide O que devo saber antes de usar este medicamento?).

oA frequência aumenta quando a oxaliplatina é administrado (85 mg/m² a cada 2 semanas) em combinação com 5-fluorouracil +/- ácido folínico, quando comparado à monoterapia (administração isolada de oxaliplatina) (130 mg/m² a cada 3 semanas), ex. anemia (80% vs 60% dos pacientes),

neutropenia (70% vs 15%), trombocitopenia (80% vs 40%).

- o Neutropenia severa (hemoglobina < 8,0 g/dL) ou diminuição do número de plaquetas sanguíneas (plaquetas < $50 \times 10^9/L$) ocorrem com frequência similar (< 5% dos pacientes) quando a oxaliplatina é administrado isoladamente ou em combinação com 5-fluorouracil (5-FU).

- Diminuição do número de células vermelhas no sangue, diminuição do número de neutrófilos no sangue, diminuição no número de plaquetas sanguíneas (vide O que devo saber antes de usar este medicamento?).

- o A frequência aumenta quando a oxaliplatina é administrado (85 mg/m^2 a cada 2 semanas) em combinação com 5-fluorouracil +/- ácido folínico, quando comparado à administração isolada de oxaliplatina (130 mg/m^2 a cada 3 semanas), ex. diminuição do número de células vermelhas no sangue (80% vs 60% dos pacientes), diminuição do número de neutrófilos no sangue (70% vs 15%), diminuição do número de plaquetas sanguíneas (80% vs 40%).
- o Diminuição severa do número de células vermelhas no sangue (hemoglobina < 8,0 g/dL) ou diminuição do número de plaquetas sanguíneas (plaquetas < $50 \times 10^9/L$) ocorre com frequência similar (< 5% dos pacientes) quando oxaliplatina é administrado isoladamente ou em combinação com 5-fluorouracil (5-FU).
- o Diminuição severa do número de neutrófilos no sangue (neutrófilos < $1,0 \times 10^9/L$) ocorre com maior frequência quando a oxaliplatina é administrado em combinação com 5-fluorouracil (5-FU) do que quando administrado isoladamente (40% vs < 3% dos pacientes).

Raro

- Anemia hemolítica imunoalérgica e trombocitopenia (diminuição do número de células vermelhas e plaquetas no sangue em decorrência do aumento da velocidade de destruição destas células, devido a reações imunoalérgicas.)

• Distúrbios do sistema nervoso

Muito comum

- Sintomas neurossensoriais agudos (da função da sensibilidade do sistema nervoso periférico).

Estes sintomas normalmente se desenvolvem ao final de 2 horas da administração de oxaliplatina ou após algumas horas, diminuem 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 (sensação anormal, e por vezes transitória, de ardor), disestesia e hipoestesia (diminuição de várias formas de sensibilidade).

Uma síndrome aguda com disestesia faringolaríngea (sensação anormal de ardor ou formigamento na faringe e na laringe) ocorre em 1-2% dos pacientes e é caracterizada por sensações subjetivas de disfagia (dificuldade para engolir) ou dispneia ou laringoespasma (de espasmos da laringe) broncoespasma (contração dos brônquios e bronquíolos, sem ruídos respiratórios).

Outros sintomas ocasionalmente observados, particularmente de disfunção de nervos do crânio ou podem estar associados com os eventos mencionados acima, ou ocorrer também isoladamente, tais como: ptose (queda da pálpebra), diplopia (visão dupla), afonia (perda da fala)/disfonia (dificuldade ou dor durante a fala/rouquidão), algumas vezes descrito como paralisia nas cordas vocais, sensação anormal na língua ou disartria (dificuldade de articular as palavras), alguma vez descrito como afasia (dificuldade em compreender ou expressar a linguagem falada), dor ocular (nos olhos)/dor facial/neuralgia do trigêmeo (dor aguda no nervo trigêmeo), redução da acuidade visual (percepção visual), distúrbios no campo visual. Além disso, foram observados os seguintes sintomas: espasmo mandibular (da mandíbula)/ espasmo muscular/ contrações musculares involuntárias/ contração espasmódica muscular (contração com

espasmos)/mioclonia (contrações involuntárias e de ritmo e amplitude irregulares, seguidas por relaxamento de um músculo ou grupo de músculos), coordenação anormal/ marcha anormal/ ataxia (falta de coordenação dos movimentos)/ distúrbios de equilíbrio/ rigidez no tórax ou garganta/pressão/desconforto/dor.

- Disestesia, parestesia de extremidades (formigamento ou coceira, percebida nas extremidades e sem motivo aparente) e neuropatia periférica.

A toxicidade limitante de oxaliplatina é neurológica. Isto envolve doença 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 regridem 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 O que devo saber antes de usar este medicamento?). 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 no sistema nervoso melhoram quando o tratamento é interrompido.

- **Disgeusia (distúrbio do sentido gustativo)**

Raro

- Disartria
- Perda do reflexo do tendão profundo.
- Sinal de *Lhermitte's* (sensação de choques pelo corpo que surge quando a pessoa flexiona o pescoço).
- Síndrome de Leucoencefalopatia Posterior Reversível (vide O que devo saber antes de usar este medicamento?).

- **Distúrbios da visão**

Raro

- Acuidade visual reduzida transitoriamente, distúrbios do campo visual, neurite óptica (inflamação do nervo óptico).
- Perda de visão transitória, reversível após interrupção do tratamento.

- **Distúrbios auditivos e do labirinto**

Raro

- Surdez.

- **Distúrbios respiratórios, do tórax e do mediastino**

Muito comum

- Tosse.

Comum

- Soluço.

Raro

- Doença pulmonar intersticial aguda, algumas vezes fatal, fibrose pulmonar (vide O que devo saber antes de usar este medicamento?).

- **Distúrbios do aparelho digestivo**

Muito comum

- Náusea (enjoo), sensação desagradável no estômago, vômito, diarreia.

Desidratação, hipocalcemia, acidose metabólica, íleo paralítico e distúrbios dos rins podem estar associados à diarreia/vômitos severos, particularmente quando ELOXATIN é combinado com 5-fluorouracil (5-FU) (vide O que devo saber antes de usar este medicamento?).

- Estomatite (inflamação da mucosa da boca), mucosite (inflamação dos tecidos moles da boca).
- Dor abdominal.

Comum

- Hemorragia gastrointestinal

Raro

- Colite (inflamação do intestino grosso), incluindo diarreia pela bactéria *Clostridium difficile* (colite).
- Pancreatite (inflamação do pâncreas).

- **Distúrbios da urina e dos rins**

Muito raro

- Necrose tubular aguda (morte aguda das células dos túbulos dos rins), nefrite intersticial aguda (inflamação aguda dos rins) e insuficiência renal aguda (redução aguda das funções dos rins).

- **Distúrbios da pele**

Comum

- Alopecia (perda de cabelo) (< 5% dos pacientes, quando ELOXATIN é utilizado isoladamente).

- **Distúrbios músculo-esquelético e das cartilagens**

Muito comum

- Dor nas costas. No caso de tal reação adversa, hemólise (destruição das células vermelhas do sangue), que tem sido raramente relatada, deve ser investigada.

Comum

- Artralgia.

- **Distúrbios metabólicos e nutricionais**

Muito comum

- Anorexia (diminuição ou perda da fome acompanhada por uma aversão à comida e incapacidade para comer).

- **Distúrbios vasculares**

Muito comum

- Epistaxe (sangramento nasal).

Comum

- Trombose venosa profunda (formação ou presença de um coágulo sanguíneo dentro de uma veia).
- Eventos tromboembólicos (relacionados à obstrução de um vaso sanguíneo devido a um coágulo de sangue na corrente sanguínea).
- Hipertensão.

- **Distúrbios gerais e condições no local da aplicação**

Muito comum

- Fadiga (cansaço).
- Febre, rigidez (tremores), devido à infecção [com ou sem neutropenia febril (diminuição do número de neutrófilos no sangue, acompanhada de febre)] ou possivelmente do mecanismo imunológico (de defesa do

organismo).

- Astenia (fraqueza).

- Reações no local da injeção.

Foram relatadas reações no local da injeção incluindo dor local, rubor (vermelhidão), edema (inchaço) e trombose (formação de coágulos sanguíneos).

O extravasamento também pode resultar em dor local e inflamação, que podem ser severas e levar à complicações incluindo necrose (morte celular), especialmente quando ELOXATIN é administrado através de uma veia periférica.

- **Distúrbios do sistema de defesa do organismo**

Muito comum

- Reações alérgicas como: rash cutâneas (vermelhidão na pele), particularmente urticária (erupções na pele que causam coceira), conjuntivite, rinite.

Comum

- Reações anafilática (alérgicas) incluindo broncoespasmo, angioedema (inchaço em região subcutânea ou em mucosas), hipotensão, sensação de dor no peito e choque anafilático.

- **Distúrbios do fígado e da bile**

Muito raro

- Síndrome de obstrução hepática sinusoidal (doença oclusiva das veias do fígado), também conhecida como doença veno-oclusiva do fígado ou manifestações patológicas relacionadas como distúrbio hepático, incluindo peliose hepática (doença vascular do fígado), hiperplasia regenerativa nodular (alteração que ocorre no fígado), fibrose perisinusoidal (cicatrizes no fígado). As manifestações clínicas podem ser hipertensão portal e/ou elevação das transaminases (enzimas).

Experiência pós-comercialização com frequência desconhecida:

- **Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático**

- Síndrome hemolítica urêmica (doença caracterizada por anemia e insuficiência do rim).

- **Distúrbios do sistema nervoso**

- Convulsão.

- Laringoespasmo (espasmos da laringe).

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

Além dos efeitos colaterais esperados com o regime de tratamento FOLFOX, os efeitos colaterais relatados com a combinação de FOLFOX/bevacizumabe foram hemorragia (sangramento) (45,1%; formas graves: 2,8%), proteinúria (presença de proteína aumentada na urina) (11,3%; formas graves: 0%), comprometimento de dificuldade de cicatrização de ferida (5,6%), perfuração gastrointestinal (4,2%) e hipertensão (1,4%; formas graves: 1,4%).

Neste mesmo estudo, o regime mFOLFOX levou a uma maior incidência de neutropenia de formas graves, porém uma menor incidência de toxicidade gastrointestinal em relação aos outros dois regimes. 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, disestesia, de formas graves de 11% com o tratamento utilizando oxaliplatina associada ao bevacizumabe, tanto para os pacientes que receberam 5-FU, quanto para os pacientes que receberam capecitabina.

De acordo com os resultados do estudo NO16966, os efeitos colaterais ocorridos com o tratamento em combinação com o bevacizumabe foram: neutropenia (37%) e trombocitopenia (13%). O estudo NO16966 não reportou separadamente as taxas de neuropatia periférica observadas com o uso de tratamento com oxaliplatina combinada ao bevacizumabe.

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

3) Terapia combinada de oxaliplatina, epirrubicina e 5-FU (EOF) ou oxaliplatina, epirrubicina e capecitabina (EOX) – reações adversas todos os graus e Graus 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 sanguínea (EOF: 7,7%; EOX: 7,5%)

- **Distúrbios gastrintestinais**

Muito comum

Nausea 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 (Síndrome mão-pé) (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**



EVOLABIS

Muito comum

Letargia (sonolência aumentada) (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, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Não se conhece antídoto específico para Evoxali[®]. Pode ser esperado um aumento da intensidade dos efeitos colaterais, em caso de superdose. Deve ser iniciado o monitoramento dos parâmetros sanguíneos e deve ser administrado tratamento para alívio dos sintomas.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

MS nº 1.5980.0005

Resp. Tec. Farm. Dra. Liz Helena Gouveia Afonso

CRF-SP nº 8182

Fabricado por:

Fármaco Uruguayo S.A.

Av. Dámaso Antonio Larrañaga, 4479

Montevideu – Uruguai

Registrado, importado e distribuído por:

Evolabis Produtos Farmacêuticos Ltda.

Rua Urussuí, 92 conj. 101 a 104

São Paulo – SP

CNPJ: 05.042.410/0001-19

**USO RESTRITO A HOSPITAIS.
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

 **0800 707 7499**
www.evolabis.com.br

® Marca Registrada de:

Evolabis Produtos Farmacêuticos Ltda.





BUP33V02

Histórico de alterações da bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|----------------|---|--|----------------|---------|-------------------|--|------------------------|--|
| Data do expediente | No. expediente | Assunto | Data do expediente | No. expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens da bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 11/03/2014 | | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | | | | | Paciente: 3.Quando não devo usar este medicamento? 4.O que devo saber antes de usar este medicamento? 8.Quais os males que este medicamento pode me causar? Profissional: 4.Contraindicações 5.Advertências e Precauções | BUP33V02/ BUPS33V02 | *50MG PO LIOF INJ CT FA VD AMB X 500MG *100MG PO LIOF INJ CT FA VD AMB X 1000MG |
| 05/08/2013 | 0640315/13-8 | 10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/2012 | | | | | Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário eletrônico (adequação à RDC 47/2009). Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário Eletrônico da ANVISA. | BUP33V01/ BUPS33V01 | *50MG PO LIOF INJ CT FA VD AMB X 500MG *100MG PO LIOF INJ CT FA VD AMB X 1000MG |