

TEVAOXALI[®]
(oxaliplatina)

Teva Farmacêutica Ltda.
Solução injetável
5 mg/mL



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

TEVAOXALI®
oxaliplatina
5 mg/mL

APRESENTAÇÕES

Solução Injetável de 5 mg/mL

Embalagem contendo 1 frasco-ampola de solução injetável com 10 mL – 50 mg.

Embalagem contendo 1 frasco-ampola de solução injetável com 20 mL – 100 mg.

Embalagem contendo 1 frasco-ampola de solução injetável com 28 mL – 140 mg.

Embalagem contendo 1 frasco-ampola de solução injetável com 40 mL – 200 mg.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução contém:

oxaliplatina.....5,0 mg

Excipientes q.s.p.1 mL

(lactose monohidratada e água para injeção)

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. TEVAOXALI® (oxaliplatina) em combinação com 5-FU/FA e bevacizumabe é indicado para tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático. TEVAOXALI® em combinação com epirrubicina e 5-fluorouracil, ou em combinação com epirrubicina e capecitabina, é indicado para o tratamento de pacientes com câncer gástrico (no estômago) ou câncer da junção gastroesofágica (porção terminal do esôfago até o começo do estômago), localmente avançado (inoperável) ou metastático, não tratado previamente. TEVAOXALI® está indicado, em combinação com fluorouracil e ácido fólico (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?

TEVAOXALI® (oxaliplatina) 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?

TEVAOXALI® (oxaliplatina) não deve ser utilizado nos seguintes casos:

- período de amamentação;
- história de alergia à oxaliplatina e a outros derivados de platina;
- pacientes com supressão da função da medula óssea (neutrófilos $< 2 \times 10^9/L$ e/ou contagem de plaquetas $< 100 \times 10^9/L$) antes do primeiro ciclo de tratamento;
- doença dos nervos periféricos com redução da função antes do primeiro ciclo de tratamento.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes pediátricos.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

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



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

TEVAOXALI® (oxaliplatina) 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 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/m^2 (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 de natureza alérgica graves em decorrência do TEVAOXALI®, deve-se interromper a infusão imediatamente e implementar tratamento para alívio dos sintomas. A reintrodução de TEVAOXALI® nestes pacientes é contraindicada.

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

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

- se os sintomas persistirem por mais de 7 dias e forem desagradáveis, ou se a 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 TEVAOXALI® 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 TEVAOXALI® deve ser interrompido;
- se os sintomas melhorarem após a interrupção do tratamento com TEVAOXALI®, a reintrodução do tratamento pode ser considerada.

Para pacientes que desenvolvem 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 TEVAOXALI® deve ser administrada durante um período de seis horas. Para prevenir tais sensações, deve-se evitar exposição ao frio e a ingestão de alimentos e bebidas geladas ou frias durante ou algumas horas após a administração de TEVAOXALI®.

Sinais e sintomas de Síndrome de Leucoencefalopatia Posterior Reversível (*RPLS*, também conhecida como Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível - *PRES*) podem ser dor de cabeça, funcionamento mental alterado, convulsões, visão anormal desde borrada até cegueira, associados ou não com 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 ao aparelho digestivo, que se manifesta como enjoo, sensação desagradável no estômago e vômitos, permite uma terapia de prevenção e/ou terapia para evitar vômitos (vide Quais os males que este medicamento pode me causar?). A desidratação, obstrução funcional dos intestinos, concentração anormalmente baixa de potássio no sangue, acúmulo de ácido no organismo e até distúrbios nos rins podem estar associadas com diarreia/vômito severos, particularmente quando TEVAOXALI® é utilizado em associação com 5-fluorouracil (5-FU).

Se ocorrer toxicidade no sangue (evidenciados por valores de contagem das células do sangue no estado basal, por exemplo: neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/\text{L}$ ou plaquetas $< 75 \times 10^9/\text{L}$) após um ciclo de tratamento, ou se supressão da função da medula óssea 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 das células brancas do sangue deve ser realizado antes de iniciar o tratamento e antes de cada ciclo subsequente.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

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

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

Se ocorrer diarreia severa/com risco de vida, diminuição severa do número de neutrófilos no sangue (neutrófilos $< 1,0 \times 10^9/L$) e diminuição severa no número de plaquetas sanguíneas (plaquetas $< 50 \times 10^9/L$), o tratamento com TEVAOXALI® deve ser interrompido até a melhora ou a recuperação, e a dose de TEVAOXALI® deve ser reduzida em 25% nos ciclos subsequentes, além de quaisquer reduções necessárias na dose do 5-fluorouracil.

Caso ocorram sintomas respiratórios inexplicados, tais como: tosse sem catarro, dificuldade respiratória, ruídos respiratórios ou líquidos pulmonares radiológicos, o tratamento com TEVAOXALI® deve ser interrompido até que as investigações do pulmão tenham eliminado a possibilidade de doença intersticial dos pulmões (vide Quais os males que este medicamento pode me causar?).

No caso dos resultados de testes de função do fígado anormais ou pressão alta na veia porta que não resulte evidentemente de metástases no fígado, 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

- TEVAOXALI® **NÃO** deve ser misturado com qualquer outro produto na mesma bolsa de infusão ou **NÃO** deve ser administrado simultaneamente pela mesma linha de infusão.

- TEVAOXALI® **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 TEVAOXALI® 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 TEVAOXALI® é provavelmente letal e/ou 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 utilizados no tratamento quimioterápico contra o câncer, medidas efetivas para evitar gravidez devem ser tomadas em pacientes potencialmente férteis antes do início do tratamento do câncer com TEVAOXALI®.

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

Pacientes idosos

Não foi observado aumento de toxicidade severa quando TEVAOXALI® 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



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

Estudos realizados em pacientes com função renal normal e função renal reduzida, tratados com TEVAOXALI® (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 TEVAOXALI® 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 a habilidade de dirigir ou 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 TEVAOXALI® (oxaliplatina) imediatamente antes da administração de 5-fluorouracil.

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

- 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 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?

TEVAOXALI® (oxaliplatina) deve ser conservado em temperatura ambiente inferior a 25°C. TEVAOXALI® apresenta prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação, desde que conservado em sua embalagem original.

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

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

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

Características do medicamento

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

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.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Somente deve ser administrado em adultos.

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

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

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

A dose administrada deve ser ajustada de acordo com a tolerabilidade de cada paciente (vide O que devo saber antes de usar este medicamento?).

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

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

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 enzimas transaminases e fosfatases alcalinas de leve a moderada.

- Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático:

Muito comum

- 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?).

- A frequência aumenta quando TEVAOXALI® (oxaliplatina) é administrado (85 mg/m² a cada 2 semanas) em combinação com 5-fluorouracil +/- ácido folínico, quando comparado à administração



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

isolada de TEVAOXALI® (130 mg/m² 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%).

- Diminuição severa do número de células vermelhas no sangue (hemoglobina < 8,0 g/dL) ou diminuição do número de plaquetas sanguíneas (plaquetas < 50 x 10⁹/L) ocorrem com frequência similar (< 5% dos pacientes) quando TEVAOXALI® é administrado isoladamente ou em combinação com 5-fluorouracil (5-FU).

- Diminuição severa do número de neutrófilos no sangue (neutrófilos < 1,0 x 10⁹/L) ocorre com maior frequência quando TEVAOXALI® é administrado em combinação com 5-fluorouracil (5-FU) do que quando administrado isoladamente (40% vs < 3% dos pacientes).

Raro

- 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 agudos da função da sensibilidade do sistema nervoso periférico.

Estes sintomas normalmente se desenvolvem ao final de 2 horas da administração de TEVAOXALI® 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 sensação anormal (e por vezes transitória) de ardor, formigamento ou coceira, percebida nas extremidades e sem motivo aparente e diminuição de várias formas de sensibilidade. Uma síndrome aguda com sensação anormal de ardor ou formigamento na faringe e na laringe ocorre em 1-2% dos pacientes e é caracterizada por sensações subjetivas de dificuldade para engolir ou dificuldade respiratória /sensação de asfixia, sem qualquer evidência de insuficiência respiratória (sem descoloração azulada da pele e membranas mucosas ou deficiência de oxigênio) ou de espasmos da laringe ou 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: queda da pálpebra, visão dupla, perda da fala/dificuldade ou dor durante a fala/rouquidão, algumas vezes descrito como paralisia nas cordas vocais, sensação anormal na língua ou dificuldade de articular as palavras, alguma vez descrito como dificuldade em compreender ou expressar a linguagem falada, dor nos olhos/dor facial/dor aguda no nervo trigêmeo, redução da percepção visual, distúrbios no campo visual. Além disso, foram observados os seguintes sintomas: espasmo da mandíbula/ espasmo muscular/ contrações musculares involuntárias/ contração muscular com espasmos/ contrações involuntárias e de ritmo e amplitude irregulares, seguidas por relaxamento de um músculo ou grupo de músculos, coordenação anormal/ marcha anormal/ falta de coordenação dos movimentos/ distúrbios de equilíbrio/ rigidez no tórax ou garganta/pressão/desconforto/dor.

- Sensação anormal de ardor, formigamento ou coceira, percebida nas extremidades e sem motivo aparente e doença que afeta os nervos periféricos.

A toxicidade limitante de TEVAOXALI® se dá no sistema nervoso. Isto envolve doença que afeta a parte sensorial dos nervos periféricos, caracterizada por sensação anormal de ardor, formigamento ou coceira, percebida nas extremidades e sem motivo aparente e 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 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.

- Distúrbio do sentido gustativo.

Raro

- Dificuldade de articular as palavras.
- Perda do reflexo do tendão profundo.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

- Sinal de Lhermitte's.
- Síndrome de Leucoencefalopatia Posterior Reversível (vide O que devo saber antes de usar este medicamento?).

- Distúrbios da visão

Raro

- Percepção visual reduzida transitoriamente, distúrbios do campo visual, 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

- Solução.

Raro

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

- Distúrbios do aparelho digestivo

Muito comum

- Enjoo, sensação desagradável no estômago, vômito, diarreia.

Desidratação, concentração anormalmente baixa de potássio no sangue, acúmulo de ácido no organismo, obstrução funcional dos intestinos e distúrbios dos rins podem estar associados à diarreia/vômitos severos, particularmente quando TEVAOXALI® é combinado com 5-fluorouracil (5- FU) (vide O que devo saber antes de usar este medicamento?).

- Inflamação da mucosa da boca, inflamação dos tecidos moles da boca.
- Dor abdominal.

Comum

- Hemorragia do aparelho digestivo.

Raro

- Inflamação do intestino grosso, incluindo diarreia pela bactéria *Clostridium difficile* (colite).
- Inflamação do pâncreas (pancreatite).

- Distúrbios da urina e dos rins

Muito raro

- Morte aguda das células dos túbulos dos rins, inflamação aguda dos rins e redução aguda das funções dos rins.

- Distúrbios da pele

Comum

- Perda de cabelo (< 5% dos pacientes, quando TEVAOXALI® é utilizado isoladamente).

- Distúrbios músculo-esquelético e das cartilagens

Muito comum

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

Comum

- Dor nas articulações.

- Distúrbios metabólicos e nutricionais

Muito comum

- Diminuição ou perda da fome acompanhada por uma aversão à comida e incapacidade para comer.

- Distúrbios vasculares

Muito comum

- Sangramento nasal.

Comum

- Formação ou presença de um coágulo sanguíneo dentro de uma veia.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

- Eventos relacionados à obstrução de um vaso sanguíneo devido a um coágulo de sangue na corrente sanguínea.
- Pressão alta.

- Distúrbios gerais e condições no local da aplicação

Muito comum

- Cansaço.
- Febre, rigidez (tremores), devido à infecção (com ou sem diminuição do número de neutrófilos no sangue, acompanhada de febre) ou possivelmente do mecanismo de defesa do organismo.
- Fraqueza.
- Reações no local da injeção.
- Foram relatadas reações no local da injeção incluindo dor local, vermelhidão, inchaço e formação de coágulos sanguíneos.

O extravasamento também pode resultar em dor local e inflamação, que podem ser severas e conduzir a complicações incluindo morte celular, especialmente quando TEVAOXALI® é administrado através de uma veia periférica.

- Distúrbios do sistema de defesa do organismo

Muito comum

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

Comum

- Reações alérgicas incluindo contração dos brônquios e bronquíolos, inchaço em região subcutânea ou em mucosas, pressão baixa, sensação de dor no peito e choque anafilático.

- Distúrbios do fígado e da bile

Muito raro

- Doença oclusiva das veias do fígado ou manifestações como distúrbio do fígado, incluindo doença vascular do fígado, hiperplasia regenerativa nodular, fibrose perisinusoidal. As manifestações clínicas podem ser pressão alta da veia porta e/ou elevação das enzimas transaminases.

Experiência pós-comercialização com frequência desconhecida:

- Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático

- Síndrome hemolítica urêmica.

- Distúrbios do sistema nervoso

- Convulsão.
- Laringoespasma (espasmos da laringe).

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

A segurança do primeiro tratamento dos pacientes com câncer colorretal com metástases com a combinação de oxaliplatina, 5-FU/FA e bevacizumabe foi avaliada em 71 pacientes (estudo TREE).

Além dos efeitos colaterais esperados com o regime de tratamento FOLFOX, os efeitos colaterais relatados com a combinação de FOLFOX/bevacizumabe foram sangramento (45,1%; formas graves: 2,8%), presença de proteína aumentada na urina (11,3%; formas graves: 0%), dificuldade de cicatrização de ferida (5,6%), perfuração no aparelho digestivo (4,2%) e pressão alta (1,4%; formas graves: 1,4%).

Neste mesmo estudo, o regime mFOLFOX levou a uma maior incidência de diminuição do número de neutrófilos no sangue de formas graves, porém uma menor incidência de toxicidade no aparelho digestivo em relação aos outros dois regimes. Ocorreram poucos casos de diminuição do número de neutrófilos no sangue, acompanhada de febre 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 sensação anormal de ardor, formigamento ou coceira, percebida nas extremidades e sem motivo aparente, 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: diminuição do número de neutrófilos no sangue (37%) e diminuição no número de plaquetas sanguíneas (13%).



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

O estudo NO16966 não reportou separadamente as taxas de doença afetando os nervos periféricos observadas com o uso de tratamento com 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 Graus 3/4:

- Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático

Muito comum

Diminuição do número de neutrófilos no sangue (EOF: 68,4%, G3/4: 29,9%; EOX: 62,9%, G3/4: 27,6%)

Diminuição do número de células vermelhas no sangue (EOF: 65,8%; EOX: 64,2%)

Diminuição do número de plaquetas no sangue (EOF: 13,4%; EOX: 21,1%)

Diminuição do número de neutrófilos no sangue, acompanhada de febre (EOF: 11,5%)

Comum

Diminuição do número de células vermelhas no sangue (EOF G3/4: 6,5%; EOX G3/4: 8,6%)

Diminuição do número de plaquetas no sangue (EOF G3/4: 4,3%; EOX G3/4: 5,2%)

Diminuição do número de neutrófilos no sangue, acompanhada de febre (EOF G3/4: 8,5%; EOX: 9,8%, G3/4: 7,8%)

- Distúrbios do sistema nervoso

Muito comum

Doença dos nervos periféricos (EOF: 79,6%; EOX: 83,7%)

Comum

Doença dos nervos periféricos (EOF G3/4: 8,4%; EOX G3/4: 4,4%)

- Distúrbios vasculares

Comum

Obstrução de vasos sanguíneos por um coágulo de sangue na corrente sanguínea (EOF: 7,7%; EOX: 7,5%)

- Distúrbios gastrintestinais

Muito comum

Enjoo 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%)

Inflamação da mucosa da boca (EOF: 44,4%; EOX: 38,1%)

Comum

Inflamação da mucosa da boca (EOF G3/4: 4,4%; EOX G3/4: 2,2%)

- Distúrbios nos tecidos cutâneo e subcutâneo

Muito comum

Perda de cabelo (EOF: 75,4%, G2: 27,7%; EOX: 74,2%, G2: 28,8%)

Síndrome mão-pé (EOF: 28,9%; EOX: 39,3%)

Comum

Síndrome mão-pé (EOF G3/4: 2,7%; EOX G3/4: 3,1%).

- Distúrbios gerais e condições no local da aplicação

Muito comum

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 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, informe seu médico.

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



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

Não se conhece antídoto específico para TEVAOXALI® (oxaliplatina). 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.

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

DIZERES LEGAIS

Reg MS n°: 1.5573.0005

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

Fabricado por:

Pharmachemie BV

Swensweg 5, 2031 GA

Haarlem - Holanda

Importado e distribuído por:

Teva Farmacêutica Ltda

R. Mota Pais, 471B

São Paulo – SP

CNPJ n° 05.333.542/0001-08

® Marca registrada de Teva Pharmaceutical Industries Ltd

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA – USO RESTRITO A HOSPITAIS

Atendimento ao consumidor :

SAC Teva 0800-777-8382

Lote, Fabricação e Validade: vide cartucho





TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Número do Expediente	Nome do Assunto	Data da Notificação/Petição	Data de Aprovação da Petição	Itens Alterados
0543873/12-0	10272 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – Adequação à RDC 47/2009	02/07/2012	-	Dizeres legais