



# Uxalun™ oxaliplatina



## FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Pó líofilo para infusão intravenosa.

Uxalun™ 50 mg. Embalagem contendo 1 frasco-ampola com 50 mg de oxaliplatina.  
Uxalun™ 100 mg. Embalagem contendo 1 frasco-ampola com 100 mg de oxaliplatina.

## USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de 50 mg contém:  
oxaliplatina ..... 50,0 mg  
lactose q.s.p. .... 500,0 mg

Cada frasco-ampola de 100 mg contém:  
oxaliplatina ..... 100,0 mg  
lactose q.s.p. .... 1000,0 mg

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Farmacodinâmica

A 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 os outros derivados de platina, a oxaliplatina atua sobre o DNA, formando ligações alquil que levam a formação de pontes inter e intrafilamentos, inibindo a síntese e a formação posterior de novas moléculas 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 uma 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. A oxaliplatina é eficaz sobre certas linhas de tumores resistentes à cisplatina.

#### Farmacocinética

O pico plasmático de platina total é de 5,1 ± 0,8 µg e a área sob a curva de 1 a 48 horas é de 189 ± 45 µg/mL/h, após administração por 2 horas de perfusão venosa de 130 mg/m<sup>2</sup> 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 eliminada

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, pois apenas a depuração da platina ultrafiltrável 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, a oxaliplatina demonstra o perfil de toxicidade geral característica dos complexos da platina. Entretanto, nenhum órgão-olvo em particular foi identificado, a não ser a cardiotoxicidade no cão, própria desta espécie de animal. Digno de nota é que a oxaliplatina não apresenta a nefrotoxicidade da cisplatina nem a mielotoxicidade da carboplatina.

### INDICAÇÕES

**Uxalun™** (oxaliplatina) é indicado no tratamento do câncer colorretal metastático em associação às fluoropirimidinas. **Uxalun™** (oxaliplatina) pode também ser administrada a pacientes que não toleram fluoropirimidinas.

### CONTRA-INDICAÇÕES

**Uxalun™** (oxaliplatina) é *contra-indicado* nos seguintes casos:

- Pacientes com história de hipersensibilidade a derivados de platina;
- Pacientes que apresentam histórico de mielosupressão antes da primeira administração de oxaliplatina;
- Pacientes que apresentam neuropatia periférica sensitiva com problemas funcionais antes da primeira administração do oxaliplatina;
- Pacientes que estejam grávidas ou amamentando. Não existem dados clínicos consistentes sobre a segurança do uso da oxaliplatina em mulheres grávidas ou em período de amamentação. Como qualquer citostático, a oxaliplatina pode ter efeito tóxico para o feto e para a lactente e, portanto, está contra-indicada durante a gravidez e a lactação.

### MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

A reconstituição da solução de **Uxalun™** (oxaliplatina) e a sua manipulação devem obedecer aos cuidados especiais preconizados para todos os medicamentos citotóxicos. **Uxalun™** (oxaliplatina) deve ser reconstituído e diluído antes do uso. A preparação da solução deve ser feita por um especialista treinado, em condições que garantam a proteção do ambiente bem como o manuseio pessoal de fármacos.

A reconstituição da solução deve ser realizada somente com água para injetáveis ou solução de glicose a 5%:

- **Uxalun™** (oxaliplatina) 50mg: adicionar ao produto liofilizado 10 mL a 20 mL de solvente para obter uma concentração final de 5,0mg/mL a 2,5 mg/mL de oxaliplatina, respectivamente;
- **Uxalun™** (oxaliplatina) 100mg: adicionar ao produto liofilizado 20 mL a 40 mL de solvente para obter uma concentração final de 5,0mg/mL a 2,5 mg/mL de oxaliplatina, respectivamente;

As soluções reconstituídas podem ser conservadas no frasco original por 48 horas no frasco original em uma temperatura controlada (temperatura entre 2º a 8°C). Para infusão do produto, as soluções reconstituídas devem ser subsequentemente diluídas em 250 mL ou 500 mL de solução de glicose 5%. Essas novas soluções podem ser estocadas por 24 horas em temperatura inferior a 25°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.

### Recomendações especiais

Qualquer solução reconstituída mostrando evidência de precipitação não deve ser usada e deve ser descartada seguindo os procedimentos descritos para o descarte de resíduos citotóxicos.

Caso o concentrado de oxaliplatina ou a solução reconstituída para infusão entrem em contato com a pele ou com membranas mucosas, deve-se lavar e enxaguar a região atingida imediatamente com água corrente em abundância.

**Uxalun™** (oxaliplatina) não deve ser usado em associação com drogas, soluções alcalinas ou cloretos, incluindo cloreto de sódio, em qualquer concentração.

**Uxalun™** (oxaliplatina) não deve ser misturado com outros medicamentos.

**Uxalun™** (oxaliplatina) pode ser degradado, caso entre em contato com alumínio.

### POSOLOGIA

A dose recomendada de **Uxalun™** (oxaliplatina) é de 130mg/m<sup>2</sup>, seja em monoterapia ou em associação com outro quimioterápico. Essa dose deve ser repetida a intervalos de três semanas, caso não ocorram sinais e sintomas de toxicidade importante. **Uxalun™** (oxaliplatina) é geralmente administrado em infusão intravenosa de curta duração (duas a seis horas), diluído em 250 mL a 500mL de solução de glicose 5%.

A dosagem pode ser modificada em função da tolerabilidade, particularmente neurológica. **Uxalun™** (oxaliplatina) deve ser sempre administrado antes das fluoropirimidinas, em caso de terapia combinada.

### ADVERTÊNCIAS

**Uxalun™** (oxaliplatina) deve ser administrado somente em centros médicos especializados no uso de agentes antineoplásicos e sob supervisão de um médico capacitado, com experiência na utilização de quimioterapia antineoplásica.

A tolerabilidade neurológica a oxaliplatina deve ser monitorada cuidadosamente, especialmente quando **Uxalun™** (oxaliplatina) for associada a outros medicamentos com toxicidade neurológica potencial.

A neuropatia periférica sensorial é caracterizada por disestesia e/ou parestesia das extremidades com ou sem câmbrias, frequentemente desencadeada pelo frio. A duração destes sintomas, os quais usualmente regredem entre os intervalos de tratamento, aumenta com o número de ciclos de tratamento.

O aparecimento de um princípio de dor e/ou distúrbios funcionais são indicativos, dependendo da duração dos sintomas, da necessidade de ajustes de dose, ou mesmo da descontinuidade do tratamento.

Os distúrbios funcionais incluem dificuldades em realizar movimentos delicados e possível consequência da ocorrência de problemas sensoriais. Sinais e sintomas neurológicos aumentam, na maioria dos casos, quando o tratamento é descontinuado. O risco de ocorrência de distúrbio funcional para doses cumulativas de aproximadamente 800 mg/m<sup>2</sup> (i.e. 10 ciclos) é de 15% ou menos.

Se a parestesia persistir durante o intervalo de dois ciclos de tratamento ou se problemas funcionais estiverem presentes, é recomendada uma redução de 25% na dose (i.e. 100 mg/m<sup>2</sup>). Se estes sintomas ainda persistirem ou piorarem, é recomendada a descontinuação da administração da oxaliplatina.

A toxicidade gastrointestinal da oxaliplatina (náuseas e vômitos) justifica o uso de terapia profilática e/ou terapêutica com antieméticos.

Caso ocorra toxicidade hematológica (leucócitos < 2000/mm<sup>3</sup> ou plaquetas < 50.000/mm<sup>3</sup>), a administração do próximo ciclo terapêutico deve ser adiada até que os valores hematológicos retornem a níveis aceitáveis. Proceder a avaliação do hemograma antes de iniciar o tratamento e antes de cada novo ciclo. Realizar exame neurológico antes do tratamento e repetir periodicamente.

Pacientes com histórico de reações alérgicas aos compostos de platina devem ser monitorados. No caso de uma reação do tipo anafilática a oxaliplatina, a infusão deve ser imediatamente descontinuada e

o tratamento apropriado deve ser iniciado. Uma nova administração de oxaliplatina é contra-indicada nestes casos.

**Gravidez:** Os estudos realizados não fornecem informações sobre a segurança do uso da oxaliplatina em mulheres grávidas. Baseado em dados clínicos, a oxaliplatina parece ser letal e/ou teratogênica ao feto humano nas doses terapêuticas recomendadas, e portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento. A oxaliplatina somente deverá ser considerada após um rigorosa avaliação do paciente e o do risco para o feto.

**Lactação:** A excreção da oxaliplatina no leite materno não foi estudada. Portanto, a amamentação é contra-indicada durante a terapia com oxaliplatina.

#### **Dados de segurança pré-clínicos:**

Os órgãos alvo identificados em estudos pré-clínicos (conduzidos em camundongos, ratos, cães e/ou macacos) com a administração de doses únicas ou múltiplas de **Uxalun™** (oxaliplatina), incluíram a medula óssea, o sistema gastrointestinal, o fígado, o sistema nervoso e o coração. A toxicidade do **Uxalun™** (oxaliplatina), observada nos órgãos alvos de animais, é consistente com a toxicidade produzida por outras drogas contendo platina e danificadoras de DNA e drogas citotóxicas usadas no tratamento de cânceres humanos, com exceção dos efeitos produzidos no coração. Os eventos cardíacos foram observados somente em cães e incluem a ocorrência de distúrbios eletrofisiológicos como fibrilação ventricular letal. A ocorrência de cardiotoxicidade é considerada específica do cão, não somente porque isso foi observado somente em cães, mas também porque doses similares aque-las que produziram cardiotoxicidade letal em cães (150 mg/m<sup>2</sup>) foram bem toleradas em humanos.

#### **Mutagenicidade, carcinogenicidade:**

A oxaliplatina foi mutagênica e clastogênica em sistemas de testes com mamíferos e produziu toxicidade embrio-fetal em ratos. A oxaliplatina é considerada um carcinógeno provável, embora estudos carcinogênicos não tenham sido realizados.

#### **USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**

**Pacientes idosos:** os estudos realizados com oxaliplatina em pacientes idosos não encontraram diferença entre os efeitos da droga em pacientes idosos, quando em comparação com pacientes jovens.

**Uso em Crianças:** até o dado momento, a eficácia e segurança do uso de oxaliplatina em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

**Gravidez e lactação:** não existem dados disponíveis sobre a segurança do uso de oxaliplatina em mulheres grávidas ou em período de amamentação. Como qualquer citostático, oxaliplatina pode ter efeito tóxico para o feto e para o lactente, e, portanto está contra-indicada durante a gravidez e a lactação.

#### **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Devido à incompatibilidade com cloreto de sódio e com soluções básicas (em particular a 5-fluoruracila e o trometanol), a oxaliplatina não deve ser misturada com estas substâncias ou administrada pela mesma via venosa. Deve-se evitar o uso de materiais de administração intravenosa contendo alumínio. Não se observa in vitro deslocamento da oxaliplatina de suas ligações protéicas por ação das seguintes substâncias: eritromicina, salicilatos, granisetrona, paclitaxel e valproato de sódio. Foi constatada sinergia in vivo com a 5-fluorouracila, tanto no homem como em animais de laboratório.

Os efeitos da oxaliplatina na farmacocinética da fluoruracila (na presença do ácido folínico) são

incônsistentes. Enquanto uma infusão de oxaliplatina 85 mg/m<sup>2</sup> por duas horas não afeta os parâmetros farmacocinéticos de fluoruracila, outro estudo descreveu aumento significativo dos níveis plasmáticos de fluoruracila quando oxaliplatina 130 mg/m<sup>2</sup> foi adicionada no regime. Um terceiro estudo relatou que o padrão de eliminação linear foi aumentado e a AUC de fluoruracila diminuiu (p = 0,05 para ambos parâmetros), na presença de oxaliplatina. As propriedades farmacocinéticas da oxaliplatina não foram afetadas pelo fluoruracila.

Não foram relatadas interações farmacocinéticas entre oxaliplatina 85 ou 110 mg/m<sup>2</sup> e irinotecano 150 a 250 mg/m<sup>2</sup>, durante a co-administração. De modo semelhante, a farmacocinética da oxaliplatina 85 mg/m<sup>2</sup> e da topotecana 0,5 mg/m<sup>2</sup> não foram afetadas quando estes agentes foram administradas em conjunto. Doses elevadas de raltitrexede (3 a 3,75 mg/m<sup>2</sup>) parecem não afetar as propriedades farmacocinéticas da oxaliplatina 130 mg/m<sup>2</sup>. Todavia, em outro estudo, o clearance de oxaliplatina pareceu aumentar e a meia-vida terminal diminuiu em aproximadamente 87% e 36%, respectivamente, durante a co-administração com raltitrexede.

#### **REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS**

**Sistema hematopoiético:** oxaliplatina é pouco hematotóxica. Quando em monoterapia, pode causar os seguintes efeitos indesejáveis: anemia, leucopenia, granulocitopenia e trombocitopenia, às vezes de graus 3 ou 4 (grau 4: neutrófilos < 500/mm<sup>3</sup>, plaquetas < 25.000/mm<sup>3</sup>, hemoglobinas < 6,5 g%). A associação com 5-fluorouracila aumenta a toxicidade quanto neutropenia e à trombocitopenia.

**Sistema digestivo:** administrada em monoterapia, oxaliplatina pode causar náuseas, vômitos e diarreia, às vezes graves. A associação com 5-fluorouracila aumenta claramente a frequência desses efeitos. 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 câibras, de disestesias da região perioral e laringe, podendo mesmo simular quadro clínico de espasmos de laringe sem substrato anatômico, reversível espontaneamente e 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 distúrbio funcional após dose acumulada, geralmente superior a 800 mg/m<sup>2</sup> (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 adaptação da dose nos eventuais novos ciclos de tratamento. Entretanto, aconselha-se adaptar a posologia da oxaliplatina em função da duração e da gravidade dos sintomas neurológicos observados. Em caso de parestesias persistentes entre dois ciclos, de parestesias dolorosas e/ou de início de comprometimento funcional, recomenda-se reduzir em 25% a dose de oxaliplatina; 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 a regressão total ou parcial dos sintomas. Outros efeitos foram observados, em caráter excepcional: episódios de febre, erupção cutânea e mal-estar. Não se constatou ocorrência de alopecia ou toxicidade auditiva, renal, hepática ou cardíaca, por ocasião dos estudos clínicos.

#### **SUPERDOSE**

Não se conhece antídoto específico para a oxaliplatina. Em casos de superdose, deve-se esperar uma exacerbação dos efeitos adversos. O monitoramento dos parâmetros hematológicos deve ser iniciado juntamente com o tratamento sintomático de outras manifestações de toxicidade.

#### **ARMAZENAGEM**

Conservar este medicamento em sua embalagem original até o uso. Conservar em temperatura inferior a 25°C. Proteger da luz.

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

**“Para sua segurança, não descarte a bula e o cartucho até o uso total deste medicamento”.**

Lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.

Reg. M.S.: 1.0047.0418

Farm. Resp.: Luciana A. Perez Bonilha  
CRF-PR nº 16.006

TM = Marca depositada em nome de Novartis AG, Basileia, Suíça

Fabricado por:

**Sandoz S.A.**  
Rua Crámer 4130  
Buenos Aires - Argentina  
Uma empresa  
do grupo Novartis.

Importado por:

**Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.**  
Rod. Celso Garcia Cid (PR-445), Km 87, Cambé-PR  
CNPJ: 61.286.647/0001-16 - Indústria Brasileira



Uma decisão saudável

Código: 5152805844

Laetus: 1025

Dimensões: 360 x 150mm