

Evoposdo[®]

Farmarin Indústria e Comércio Ltda.

Solução injetável

20 mg/mL

EVOPOSDO®
etoposídeo

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Evoposdo®

Nome genérico: etoposídeo

APRESENTAÇÕES

EVOPOSDO® (etoposídeo) solução injetável de 20 mg/mL em embalagem contendo 1 frasco-ampola de 5 mL (100 mg).

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO INJETAVEL POR INFUSÃO INTRAVENOSA LENTA

USO ADULTO

CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de EVOPOSDO® (etoposídeo) solução injetável, contém 100 mg de etoposídeo em 5 mL de solução; cada mL de solução contém 20 mg de etoposídeo.

Excipientes: álcool benzílico, polissorbato 80, álcool etílico, ácido cítrico e macrogol 400.

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

EVOPOSDO® (etoposídeo) está indicado para o tratamento de:

- Carcinoma de pequenas células de pulmão;
- Leucemia aguda monocítica e mielomonocítica;
- Doença de Hodgkin;
- Linfoma não-Hodgkin;
- Tumores testiculares (em esquemas quimioterápicos combinados de primeira linha, com procedimentos cirúrgicos e/ou radioterápicos adequados) e tumores testiculares refratários (em combinação com outros agentes quimioterápicos adequados, em pacientes com tumores testiculares refratários que já tenham sofrido cirurgia adequada, tratamento quimioterápico e radioterápico).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O tratamento com etoposídeo como fármaco único em 307 pacientes com câncer de pulmão de pequenas células, dos quais 51% foram pré-tratados com várias drogas induziu remissão em 38% dos pacientes, com 6% atingindo remissão completa. Estes números mostram que etoposídeo é um dos agentes mais ativos no tratamento do câncer de pulmão de pequenas células. De 250 pacientes com Linfoma não-Hodgkin, 86% dos quais eram pré-tratados, 36% responderam ao tratamento com etoposídeo, sendo que 6% alcançaram taxa de resposta completa. O tratamento com etoposídeo como único medicamento resultou em taxa de resposta de 76%, com 38% de remissões completas em pacientes com linfoma não-Hodgkin que não receberam tratamento prévio. Entretanto, em pacientes que receberam outras linhas de quimioterapia previamente, a taxa de remissão global é de apenas 29%, com somente 2 remissões completas entre 216 tratados.

Estes dados indicam que o etoposídeo é um dos mais ativos entre os agentes utilizados no tratamento de linfoma não-Hodgkin.

Mournier et al conduziram um estudo fase 3, randomizado, paralelo e aberto para comparar o regime de doxorrubicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina (ABVD) com o bleomicina, etoposídeo, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazina e regime de prednisona (BEACOPP) em 150 pacientes com Doença de Hodgkin estágios 3 a 4, de baixo risco com um IPS de 0 a 2. 68 de 77 pacientes completaram o tratamento com ABVD e 61 de 68 concluíram o regime BEACOPP. Os resultados indicaram que a taxa de resposta completa (CR) foi de 85% para ABVD e 90% para BEACOPP. O período médio de acompanhamento foi de 5,5 anos. Foram encontradas 17 recaídas, 14 no braço ABVD versus 3 no braço BEACOPP. A sobrevida livre de eventos (EFS) aos 5 anos foi de 62% (50; 71) versus 77% (65; 85), respectivamente (HR = 0,6 [0,33; 1,06], p = 0,07). A Sobrevida Livre de Progressão (PFS) aos 5 anos foi 75% (63; 83) versus 93% (83; 97), HR = 0,3 (0,12; 0,77), p = 0,007.

Taxa de remissão de 36% em 90 pacientes com câncer testicular seminomatoso e não-seminomatoso foi relatada, sendo que todos os pacientes participantes do estudo foram pré-tratados intensivamente. Entretanto a duração média da resposta, de 3 meses, foi relativamente curta.

Bamias et al realizaram um estudo retrospectivo de longo prazo para avaliar a eficácia e segurança de 2 ciclos adjuvante BEP em 142 pacientes com tumores fase 1 testicular não seminomatoso (NSGCT). Os pacientes receberam bleomicina, etoposídeo e cisplatina. Os resultados demonstraram que a mediana do tempo de seguimento foi de 79 meses e o LVI foi observado em 54% (n = 77) dos pacientes que tiveram um taxa de recaída de 1,3% (IC de 95%: 0,03-7). Houve apenas 1 recaída após um acompanhamento médio de 6,5 anos em 1 paciente.

Hansen et al realizaram um estudo de 6 anos para avaliar a eficácia do regime cisplatina / etoposídeo/bleomicina (BEP) em 26 pacientes com neoplasia de células germinativas avançada ou recorrente após tratamento inicial com cisplatina/vinblastina/ bleomicina (PVB). Os resultados demonstraram que entre os 26 pacientes, 6 atingiram resposta completa (CR) e 11 resposta parcial (PR). Oito dos 26 pacientes (31%) estavam sem doença e 7 destes (27%) ainda estavam vivos sem evidência de doença. Dezesete (17) dos 26 pacientes (65,4%) obtiveram regressão durante a terapia e 1 paciente que obteve CR morreu por leucemia não linfocítica aguda.

A leucemia mielomonocítica aguda parece ser a mais sensível ao etoposídeo do que outras formas de leucemias.

As taxas de resposta são da ordem de 35%, com 24% de remissões completas, mas, novamente, provavelmente devido ao prétratamento intensivo, o tempo de duração da remissão foi curto (duração mediana de resposta = 3 meses). Ao todo, 241 pacientes com leucemia não-linfocítica aguda puderam ser avaliados com a taxa de resposta cumulativa sendo 22% com 10% de remissão completa.

Em um ensaio randomizado multicêntrico, Zhang X avaliou 228 pacientes com Leucemia mielóide aguda refratária ou recidivada receberam regime CAG (citarabina, aclarubicina, G-CSF) de baixa dose com etoposídeo (E-CAG) ou sem etoposídeo (CAG). Foi avaliada a taxa completa de remissão (RC), sobrevida global (OS) e toxicidade. Os pacientes submetidos a E-CAG apresentaram maior taxa de RC (71,1% versus CAG 50,9%, p = 0,0002) e a tolerabilidade pareceu ser equivalente.

O etoposídeo também foi associado a boas respostas em associação com outros quimioterápicos. Estudo de Noda, 2002 mostrou que regime de quimioterapia contendo etoposídeo, cisplatina, epirrubina ciclofosfamida e cisplatina prolongou a sobrevida global (HR = 0,69, IC de 95% 0,53-0,90, P = 0,007), a sobrevida livre de progressão (HR = 0,58 IC 95% 0,44-0,77, P <0,0001) e taxa de resposta global (RR = 1,26, IC de 95% 1,05 - 1,51, P = 0,01) em pacientes com carcinoma do pulmão pequenas células. Entretanto, foi observado alto índice de toxicidade hematológica.

1. H. Schmoll. Review o etoposide single-agent activity. *Cancer Treatment Reviews*, 1982 (9, Suppl A): 21-30.
2. Mounier N, Brice P, Bologna S, et al. ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles > 4 baseline): Final results in stage III-IV low-risk Hodgkin lymphoma (IPS 0-2) of the LYSA H34 randomized trial. *Ann Oncol* 2014;25(8):1622-8.
3. Bamias A, Aravantinos G, Kastriotis I, et al. Report of the long-term efficacy of two cycles of adjuvant bleomycin/etoposide/ cisplatin in patients with stage I testicular nonseminomatous germ-cell tumors (NSGCT): A risk adapted protocol of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Urol Oncol* 2011;29(2):189-93.
4. Hansen SW, Daugaard G, Rorth M. Treatment of persistent or relapsing advanced germ cell neoplasms with cisplatin, etoposide and bleomycin. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986;22(5):595-9.
5. Zhang X, Li Y, Zhang Y, et al. Etoposide in combination with low-dose CAG (cytarabine, aclarubicin, G-CSF) for the treatment of relapsed or refractory acute myeloid leukemia: A multicenter, randomized control trial in southwest China. *Leuk Res* 2013;37(6):657-64.
6. Noda K et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:85-91.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O etoposídeo é um agente antineoplásico, derivado semissintético da podofilotoxina.

O mecanismo de ação do etoposídeo não é exatamente conhecido; no entanto, este fármaco parece produzir efeitos citotóxicos que causam alterações do DNA, inibindo ou alterando a síntese do DNA. O etoposídeo parece ser dependente do ciclo celular e da fase cíclica específica, induzindo a suspensão da fase G2 e destruindo preferencialmente as células dessa fase e de fases S tardias. Foram observadas duas respostas dose-dependentes diferentes. As concentrações elevadas (≥ 10 mcg/mL) causam lise das células em início de mitose. As baixas concentrações (0,3 a 10 mcg/mL) inibem o início da prófase celular. Os danos induzidos ao DNA pelo etoposídeo parecem estar relacionados com a citotoxicidade do fármaco. O etoposídeo parece induzir, indiretamente, rupturas na fita única do DNA.

Propriedades Farmacocinéticas

Distribuição

Após a administração intravenosa do etoposídeo, os picos das concentrações plasmáticas e as curvas da concentração plasmática vs tempo (AUC) mostram uma variação interindividual significativa. A distribuição do etoposídeo nos tecidos e fluidos corporais não foi completamente caracterizada. A administração intravenosa do etoposídeo leva a uma rápida distribuição. O volume aparente de distribuição no estado de equilíbrio é, em média, de 20 a 28% do peso corporal. Após a administração intravenosa, o etoposídeo é minimamente distribuído no fluido pleural, tendo sido detectado na saliva, fígado, baço, rins, miométrio, tecido cerebral saudável e tecido neoplásico cerebral. Os estudos realizados sugerem uma distribuição mínima na bile. Desconhe-se se o etoposídeo é excretado no leite materno. Os estudos em animais demonstraram que o etoposídeo atravessa a placenta. O etoposídeo tem pequena penetração no sistema nervoso central (SNC), com concentrações do fármaco no líquido cérebro-espinhal oscilando de valores indetectáveis até menos do que 5% das concentrações plasmáticas. Dados limitados sugerem que o etoposídeo se distribui mais rapidamente no tecido neoplásico cerebral do que no tecido cerebral saudável. As concentrações de etoposídeo se mostram mais elevadas no tecido pulmonar saudável do que em metástases pulmonares, mas aquelas detectadas nos tumores primários do miométrio foram semelhantes às encontradas no tecido saudável do miométrio. *In vitro*, a ligação do etoposídeo às proteínas séricas é cerca de 94% numa concentração de 10 mcg/mL.

Metabolismo

Estudos *in vitro* sugerem que a ativação metabólica do etoposídeo por oxidação para o derivado orto-quinona pode desempenhar um papel essencial na sua atividade contra o DNA. Aproximadamente 66% do etoposídeo é metabolizado.

Eliminação

Após a administração intravenosa, foi reportado um decréscimo bifásico das concentrações plasmáticas do etoposídeo; contudo, alguns dados indicam que o fármaco pode apresentar uma eliminação trifásica com prolongamento da fase terminal. Em adultos com funções renal e hepática normais, a meia-vida média do fármaco é de 0,6 a 2 horas na fase inicial e de 5,3 a 10,8 horas na fase terminal. Em crianças com função renal e hepática normais, a meia-vida média é de 0,6 a 1,4 horas na fase inicial e de 3 a 5,8 horas na fase terminal. Após 72 horas, 44% da dose administrada foi excretada na urina, 29% como fármaco inalterado e 15% como metabólito. A eliminação nas fezes varia entre menos de 2% a 16%, num período de 72 horas. O *clearance* plasmático total do etoposídeo foi relatado como variando de 19-28 mL/minuto/m² nos adultos e 18-39 mL/minuto/m² em crianças com funções renal e hepática normais. O *clearance* renal representa aproximadamente 30-40% do *clearance* plasmático total. Pode ser necessário um ajuste posológico em pacientes com disfunção renal ou hepática.

Dados de Segurança Pré-clínicos

A DL50 intravenosa do etoposídeo foi de 220, 82 e 49 mg/kg em camundongos, ratos e coelhos respectivamente. Em cães, a dose máxima não letal foi ≤ 20 mg/kg. Os principais alvos após uma dose única foram o sistema hemolinfopoiético, o trato gastrointestinal e os testículos. Sinais leves de toxicidades hepática e renal foram observados em cães.

Os efeitos tóxicos após administrações parenterais repetidas de etoposídeo foram investigados em ratos e cães. Os principais alvos nessas espécies foram o sistema hemolinfopoiético, o trato gastrointestinal, a bexiga urinária e os órgãos reprodutivos masculinos.

Ao contrário do que se observa na toxicidade subaguda, nenhum efeito grave no trato gastrointestinal foi observado após uso crônico de doses. A maioria das alterações regrediu durante o período de recuperação, com exceção daquelas detectadas no trato geniturinário.

O etoposídeo foi genotóxico em testes realizados *in vitro* e *in vivo* e tóxico aos órgãos reprodutivos masculinos. Apesar disso, a fertilidade não foi reduzida em ratos e etoposídeo não modificou os parâmetros gestacionais em ratas e coelhas, mesmo em doses que se provaram consideravelmente tóxicas para mães e fetos em ambas espécies e causaram malformações e anormalidades em ratos. Nenhuma toxicidade de longo prazo foi observada na geração F1 e a geração F2 não pareceu ser afetada pelo tratamento. Não existem dados disponíveis de estudos em animais sobre a carcinogenicidade do fármaco, mas etoposídeo como outros fármacos citotóxicos, deve ser considerado potencialmente carcinogênico. O fármaco foi considerado destituído de qualquer potencial antigênico. Estudos específicos em camundongos e ratos indicam que a administração de etoposídeo em qualquer cavidade corporal revestida por membrana serosa deve ser evitada.

4. CONTRAINDICAÇÕES

EVOPOSDO[®](etoposídeo) não deve ser administrado a pacientes com insuficiência hepática grave ou com hipersensibilidade ao etoposídeo ou a qualquer um dos componentes do produto. Está também contraindicado a pacientes com mielossupressão grave e infecções agudas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

EVOPOSDO[®](etoposídeo) deve ser administrado por pessoal experiente no uso de quimioterapia antineoplásica.

Efeito Hematológico

Agentes citotóxicos como o EVOPOSDO®(etoposídeo) podem produzir mielossupressão (incluindo, mas não limitado a leucopenia, granulocitopenia, pancitopenia e trombocitopenia). Se radioterapia e/ou quimioterapia foi administrada previamente ao início do tratamento com EVOPOSDO®(etoposídeo), um intervalo adequado deve ser proporcionado para permitir a recuperação da medula óssea. Se a contagem leucocitária cair abaixo de 2.000/mm³, o tratamento deve ser suspenso até que os níveis dos componentes do sangue tenham retomado a valores aceitáveis (plaquetas acima de 100.000/mm³ e leucócitos acima de 4.000/mm³). Isso acontece, geralmente, dentro de 10 dias. Hemogramas de sangue periférico devem ser monitorados periodicamente.

Consequências clínicas da mielossupressão grave incluem infecções. Infecções virais, bacterianas, fúngicas e /ou parasitárias, localizadas ou sistêmicas, podem estar associadas com o uso do etoposídeo sozinho ou em combinação com outros agentes imunossupressores. Estas infecções podem ser leves, mas podem ser graves e por vezes fatais. As infecções generalizadas devem ser controladas antes do início do tratamento com EVOPOSDO®(etoposídeo).

Efeitos Renal e Hepático

Foi demonstrado que EVOPOSDO®(etoposídeo) atinge concentrações elevadas no fígado e nos rins, apresentando assim, um potencial de acumulação em casos de insuficiência funcionais. É recomendado monitorar periodicamente as funções renais e hepáticas do paciente.

Efeito no Sistema Imune

Reações anafiláticas podem ocorrer, sendo usualmente responsivas à interrupção da terapia e administração de agentes pressóricos, corticoides, anti-histamínicos ou expansores de volume, conforme apropriado (vide item 9. Reações Adversas).

Leucemia Secundária

A ocorrência de leucemia aguda, que pode ocorrer com ou sem uma fase pré-leucêmica, foi relatada, raramente, em pacientes tratados com etoposídeo em associação a outros medicamentos antineoplásicos.

Extravasamento

O etoposídeo deve ser administrado apenas por via intravenosa e não deve ser utilizado por outras vias. Deve-se tomar cuidado para não causar extravasamento durante a infusão. Contudo, caso ocorra extravasamento (vide item 8. Posologia e Modo de Usar):

- Interrompa a infusão ao primeiro sinal de queimadura;
- Injete corticosteroide (hidrocortisona) na região subcutânea ao redor da lesão;
- Aplique pomada de hidrocortisona a 1% na área afetada até o eritema desaparecer;
- Aplique curativo seco na área afetada por 24 horas.

Efeitos Imunossupressores /Aumento da Suscetibilidade às infecções

A administração de vacinas com antígenos vivos ou atenuados em pacientes imunocomprometidos por agentes quimioterápicos, incluindo o etoposídeo, pode resultar em infecções graves ou fatais. A vacinação com antígenos vivos deve ser evitada em pacientes recebendo etoposídeo. Vacinas com antígenos mortos ou inativos podem ser administradas, no entanto a resposta à vacina pode estar diminuída.

Outros

EVOPOSDO®(etoposídeo) também contém etanol como excipiente, o que pode constituir fator de risco em pacientes portadores de doença renal, alcoolismo, epilepsia e em mulheres grávidas e crianças.

Gravidez e Lactação

Gravidez

O etoposídeo pode causar dano fetal quando administrado a mulheres grávidas. Em estudos realizados em camundongos e ratos, o etoposídeo demonstrou ser teratogênico e embriotóxico, não sendo, portanto, recomendável sua administração a mulheres grávidas. O etoposídeo não deve ser utilizado em mulheres em idade fértil a menos que os benefícios esperados se sobreponham aos riscos da terapia, ou que seja utilizado um método anticoncepcional adequado. No caso da paciente engravidar durante o tratamento com etoposídeo, ela deverá ser advertida quanto ao risco potencial para o feto.

EVOPOSDO®(etoposídeo) é um medicamento classificado na categoria D de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. A paciente deve informar imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Mutagenicidade

Considerando seu potencial mutagênico, o fármaco poderia induzir dano cromossômico em espermatozoides humanos. Portanto, homens em tratamento com EVOPOSDO® (etoposídeo) devem empregar medidas contraceptivas.

Lactação

É desconhecido se o etoposídeo é excretado no leite materno, como medida de precaução, a amamentação deve ser descontinuada durante a terapia com o fármaco.

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas

O efeito do etoposídeo na habilidade de dirigir e de operar máquinas não foi sistematicamente avaliado.

A tampa de borracha de fechamento do frasco ampola contém látex natural.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

EVOPOSDO®(etoposídeo) não deve ser fisicamente misturado com qualquer outro fármaco. A solução deve ser inspecionada quanto à presença de partículas ou descoloração antes do uso.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

EVOPOSDO®(etoposídeo) deve ser conservado sob refrigeração (temperatura entre 2° e 8°C), protegido da luz e pode ser utilizado por 24 meses a partir da data de fabricação.

As soluções diluídas a 0,4 mg/mL em glicose a 5% ou cloreto de sódio a 0,9% são estáveis química e fisicamente durante 48 horas em temperatura ambiente (25°C). 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 à temperatura ambiente a contar da diluição, quando ocorrida nas condições assépticas controladas e validadas.

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

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

Características físicas e organolépticas: EVOPOSDO®(etoposídeo) é uma solução estéril, incolor ou ligeiramente amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Monoterapia

A dose usual de EVOPOSDO[®] (etoposídeo) deve se basear na resposta clínica e hematológica e na tolerância do paciente. A dose deverá ser modificada em função dos efeitos mielodepressores de outros fármacos associados ou dos efeitos de terapia prévia com radiação ou da quimioterapia que possam ter comprometido a reserva medular. Não se deve repetir a dose de etoposídeo até que a função hematológica retome a limites aceitáveis.

EVOPOSDO[®] (etoposídeo) deve ser administrado com cautela em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. Pode ser necessário ajuste posológico em pacientes com disfunção renal, uma vez que parte do etoposídeo (cerca de 30%) é excretado inalterado pela urina (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Uso em Adultos

A posologia usual desse produto é de 50-60 mg/m²/dia por via intravenosa durante 5 dias consecutivos. A dose total não deve, normalmente, exceder 400 mg/m² por período de tratamento. A infusão deve ser administrada por um período de 30 a 60 minutos.

EVOPOSDO[®] (etoposídeo) deve ser diluído antes de sua administração. As concentrações resultantes não devem exceder 0,4 mg/mL, porque pode ocorrer precipitação. Geralmente, o etoposídeo é adicionado a 250 mL de soro fisiológico (cloreto de sódio a 0,9%) ou glicose a 5%. Contato com soluções aquosas tamponadas com pH acima de 8 deve ser evitado.

Uso em Idosos

Não é necessário ajuste da dose. Deve-se ter cautela na disfunção renal ou hepática.

Uso em Crianças

A segurança e a eficácia em crianças não foram estabelecidas.

Administração:

Foi relatado que os dispositivos plásticos de acrílico ou ABS (um polímero de acrilonitrila, butadieno e estireno) podem se romper ou vaziar quando usados com o produto **não diluído**.

O etoposídeo deve ser administrado lentamente por via intravenosa (normalmente durante um período de 30 a 60 minutos), uma vez que se verificou hipotensão após administração intravenosa rápida. Períodos de infusão mais longos podem ser necessários, de acordo com a tolerância do paciente (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e item 9. REAÇÕES ADVERSAS).

EVOPOSDO[®] (etoposídeo) não deve ser administrado por via intrapleural ou intraperitoneal, nem por infusão intravenosa rápida.

Incompatibilidades e estabilidade

EVOPOSDO[®] (etoposídeo) não deve ser fisicamente misturado com quaisquer outros fármacos. Sempre que a solução e o recipiente permitirem, os fármacos destinados à administração parenteral devem ser inspecionados quanto à possível existência de partículas e descoloração, antes de serem usados.

EVOPOSDO[®] (etoposídeo) deve ser conservado sob refrigeração (temperatura entre 2° e 8°C) e protegido da luz.

As soluções diluídas a 0,4 mg/mL em glicose a 5% ou cloreto de sódio a 0,9% são estáveis química e fisicamente durante 48 horas em temperatura ambiente (25°C). 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 à temperatura ambiente a contar da diluição, quando ocorrida nas condições assépticas controladas e validadas.

Precauções especiais de utilização e manipulação

As recomendações que se seguem devem-se a natureza tóxica do produto.

Tal como acontece com todos os agentes antineoplásicos, a preparação das soluções de etoposídeo deve ser efetuada por pessoal treinado, numa área reservada para isso (preferencialmente, uma câmara de fluxo laminar para citotóxicos). A superfície de trabalho deve ser protegida por material descartável, constituído de papel absorvente com fundo plástico.

Durante a manipulação do etoposídeo devem ser utilizadas: bata protetora, máscara, luvas e proteção adequada dos olhos. No caso de contato acidental da solução com a pele ou olhos, a área atingida deve ser imediatamente lavada com água e sabão, procurando-se cuidados médicos em seguida.

Não é recomendável a manipulação de agentes citotóxicos, como o etoposídeo, por mulheres grávidas.

Recomenda-se a utilização de seringas “Luer-Lock” ajustáveis e de largo diâmetro interno para minimizar a pressão e eventual formação de “aerosol”. A formação de “aerosol” pode ser diminuída pela utilização, durante a preparação, de agulha com vácuo.

Precauções especiais para eliminação dos materiais utilizados na preparação do produto

Os materiais utilizados na preparação das soluções de etoposídeo, ou materiais usados para proteção corporal, devem ser colocados num saco de polietileno duplamente selado e incinerados a 1100°C.

Procedimentos em caso de Extravasamento

Em caso de extravasamento, o acesso à área afetada deve ser restringido. Usar dois pares de luvas (borracha látex), uma máscara respiratória, uma bata protetora e óculos de segurança. Limitar a extensão do extravasamento utilizando uma toalha absorvente ou grânulos adsorventes. Pode-se também utilizar hidróxido de sódio a 5%. Reunir o material absorvente/adsorvente e outros resultantes do extravasamento e colocá-los num recipiente de plástico estanque, rotulando-o de acordo com o conteúdo. Os resíduos citotóxicos devem ser considerados perigosos ou tóxicos, sendo claramente rotulados “RESÍDUO CITOTÓXICO PARA INCINERAÇÃO A 1100°C”.

Estes resíduos devem ser incinerados a essa temperatura durante, pelo menos, 1 segundo. Lavar o restante da área de extravasamento com quantidade abundante de água (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Distúrbios dos Sistemas Sanguíneo e Linfático: o efeito adverso limitante da dose de etoposídeo é a mielossupressão, predominantemente leucopenia e trombocitopenia. Anemia ocorre infrequentemente. O nadir (efeito deteriorante máximo) na contagem leucocitária ocorre aproximadamente 21 dias após o tratamento.

Distúrbios Oculares: cegueira cortical transitória tem sido relatada.

Distúrbios Gastrointestinais: náuseas e vômitos são as principais toxicidades gastrointestinais e ocorrem em mais de um terço dos pacientes. Antieméticos são úteis no controle desses efeitos colaterais. Outros efeitos infrequentes incluem dor abdominal, anorexia, diarreia, esofagite e estomatite. Disfagia foi relatada.

Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração: fadiga e pirexia têm sido relatadas.

Distúrbios do Sistema Imune: reações anafilatóides foram relatadas após a administração de etoposídeo. As taxas mais altas de reações anafilatóides foram relatadas em crianças que receberam infusões em doses mais altas do que aquelas recomendadas. Essas reações usualmente responderam à cessação da terapia e à administração de agentes pressóricos, corticoides, anti-histamínicos ou expansores de volume, conforme apropriado (Vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Infecções e Infestações: choque séptico, sepse, sepse neutropênica, pneumonia e infecção.

Lesões, toxicidade e complicações processuais: fenômeno de radiação tem sido relatado.

Sistema Nervoso Central: foi reportada neuropatia periférica infrequentemente em pacientes tratados com etoposídeo. Sonolência e sabor residual também foram relatados.

Distúrbios Respiratório, Torácico e Mediastinal: tem sido descrita apneia, com retomada espontânea da respiração após a interrupção da infusão. Observou-se uma reação aguda fatal associada ao broncoespasmo.

Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo: foi observada alopecia em aproximadamente 2/3 dos pacientes e usualmente reversível à cessação da terapia. *Rash*, distúrbio na pigmentação, prurido e urticária foram relatados.

Distúrbios Vasculares: hipotensão pode ocorrer seguida de uma infusão excessivamente rápida e pode ser revertida pela desaceleração da taxa de infusão. Foram também relatadas hipertensão e/ou rubor facial. A pressão sanguínea geralmente retoma os níveis normais poucas horas após o término da infusão.

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

10. SUPERDOSE

Dados de superdose são limitados. Efeitos tóxicos hematológicos e gastrintestinais são esperados como as principais manifestações da superdose de etoposídeo. O tratamento é principalmente de suporte. Não existe antídoto conhecido.

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

III - DIZERES LEGAIS

MS - 1.1688.0015

Farmacêutico Responsável: Victor Luiz Kari Quental - CRF-SP n° 26.638

Registrado e Importado por:

Farmarin Indústria e Comércio Ltda.

Rua Pedro de Toledo, 600 - Guarulhos - SP

CNPJ: 058.635.830/0001-75

Fabricado por:

Fármaco Uruguayo S.A.

Avenida Dámaso Antonio Larrañaga, 4479 Montevideú, Uruguai

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS.

SAC: 0800 101 106

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 13/11/2017.

785LV001

B50007006/00



Histórico de Alteração 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 do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
04/06/2018		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/12/2017	2308641/17-6	11203 – SIMILAR – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	05/03/2018 (DOU de Transferência de Titularidade) e 03/06/2018 (data da vigência do registro referente ao sucessor)	Dizeres Legais	VPS e VP	20 MG/ML SOL INJ CT FA VD AMB X 5 ML