

EPÓSIDO®

Blau Farmacêutica S.A.
Solução Injetável
20 mg/mL

MODELO DE BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE RDC 47/09**EPÓSIDO®****etoposídeo****APRESENTAÇÃO**

Solução injetável 20 mg/mL em embalagem contendo 10 frascos-ampola de 5 mL (100 mg).

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO INJETÁVEL POR INFUSÃO INTRAVENOSA LENTA**USO ADULTO****CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO****COMPOSIÇÃO**

Cada mL da solução injetável contém:

etoposídeo..... 20mg

Veículo*..... q.s.p. 1mL

*Componentes não ativos: ácido cítrico, álcool benzílico, polissorbato 80, macrogol e álcool etílico.

I) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

EPÓSIDO® (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 completa¹. 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 completa¹. 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 prévio¹. 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 tratados¹. Estes dados indicam que o etoposídeo é um dos mais ativos entre os agentes utilizados no tratamento de linfoma não- Hodgkin¹.

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 curta¹.

A leucemia mielo-monocítica 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 pré-tratamento intensivo, o tempo de duração da remissão foi curto (duração mediana de resposta = 3 meses). Ao todo, 241 pacientes com leucemia não-linfocítica aguda pode ser avaliada, a taxa de resposta cumulativa sendo 22 % com 10 % de remissão completa¹.

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, epirubicina ciclofosfamida e cisplatina prolongou a sobrevida global (HR = 0,69, 95% CI 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 hematológica².

1. H. Schmoll. Review of etoposide single-agent activity. Cancer Treatment Reviews, 1982 (9, Suppl A): 21-30.

2. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, Negoro S, Sugiura T, Yokoyama A 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 semi-sintético 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 assim 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 ($\geq 10 \mu\text{g/mL}$) causam lise das células em início de mitose. As baixas concentrações (0,3 a 10 $\mu\text{g/mL}$) 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. Desconhece-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 fluido cerebroespinal 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 µg/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 funções 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 gastrintestinal 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 gastrintestinal, a bexiga urinária e os órgãos reprodutivos masculinos. Ao contrário do que se observa na toxicidade subaguda, nenhum efeito grave no trato gastrintestinal foi observado após uso crônico de doses. A maioria das alterações regrediu durante o período de recuperação, com exceção daquelas detectadas no trato genitourinário. 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

EPÓSIDO® (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.

EPÓSIDO® (etoposídeo) é um medicamento classificado na categoria D de risco de gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

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

Efeito Hematológico

Agentes citotóxicos, como o EPÓSIDO® (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 EPÓSIDO® (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 retornado 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 graves incluem infecções. Infecções virais, bacterianas, fúngicas e / ou parasitárias, localizada ou sistémica, pode estar associada 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 EPÓSIDO® (etoposídeo).

O uso de etoposídeo deve ser feito com cautela em pacientes com história de varicela ou herpes zóster.

Efeito no Sistema Imune

O médico deve estar consciente da possibilidade de ocorrência de reações anafiláticas, manifestadas por calafrios, febre, broncospasmo, taquicardia, dispneia e hipotensão; 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).

O risco de hipotensão pode ser reduzido com o prolongamento do tempo de infusão (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

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.

Efeitos Renal e Hepático

Foi demonstrado que etoposídeo atinge concentrações elevadas no fígado e nos rins, apresentando, assim, um potencial de acumulação em casos de insuficiência funcionais.

Efeito Renal

Uma vez que uma fração significativa do etoposídeo é excretada inalterada pela urina (cerca de 30% de uma dose intravenosa), pode ser necessário o ajuste posológico em pacientes com função renal prejudicada.

Efeito Hepático

Durante o tratamento com etoposídeo, a mielotoxicidade é mais provável e mais grave em pacientes com disfunção hepática. Uma disfunção hepática grave contraindica o tratamento com etoposídeo, enquanto que uma disfunção leve a moderada exige uma vigilância cuidadosa.

Carcinogênese

Não foram conduzidos testes de carcinogenicidade com etoposídeo em animais de laboratório. Devido a seu mecanismo de ação, pode ser considerado um possível carcinógeno em seres humanos.

Extravasamento

Deve-se evitar extravasamento de EPÓSIDO® (etoposídeo), uma vez que o fármaco provoca forte irritação dos tecidos vizinhos. No caso de extravasamento, deve-se suspender imediatamente a administração e qualquer porção remanescente da dose deve ser administrada em outra veia. Devem ser seguidos os procedimentos usuais de extravasamento. O etoposídeo é um produto citotóxico e, por isso, devem ser tomadas as precauções adequadas durante sua manipulação e preparo de soluções. Podem ocorrer reações da pele associadas com a exposição accidental ao produto. EPÓSIDO® (etoposídeo) deve ser administrado apenas por via intravenosa e não deve ser utilizado por outras vias. Caso ocorra extravasamento (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR):

- Interrompa a infusão ao primeiro sinal de queimadura;
- Injezte corticosteróide (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 à Infecções

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

Outros

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

Uso em Crianças

Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia em crianças. O polissorbato 80, um dos componentes do excipiente do produto, foi associado a reações adversas graves em crianças prematuras.

Uso em Idosos

Não é necessário ajuste da dose. Da mesma forma que com todos os pacientes sob tratamento com etoposídeo, a administração do produto em paciente com função renal ou hepática prejudicada deve ser feita com cautela.

Uso durante a 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.

Mutagenicidade

Considerando seu potencial mutagênico, o fármaco poderia induzir dano cromossômico em espermatozoides humanos. Portanto, homens em tratamento com EPÓSIDO® (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 contém látex natural.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

EPÓSIDO® (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

EPÓSIDO® (etoposídeo) antes de diluído deve ser conservado em temperatura ambiente entre 15 e 30°C. As solução diluídas a 0,2 mg/mL ou 0,4 mg/mL, em glicose a 5% ou cloreto de sódio a 0,9%, são física e quimicamente estáveis por 96 e 24 horas, respectivamente, quando armazenadas em recipientes de plástico ou de vidro em temperatura inferior à 30°C.

Note que, para soluções mantidas em temperatura ambiente, deve-se levar em consideração não somente a estabilidade física, mas também a esterilidade. As soluções de etoposídeo devem ser preparadas assepticamente.

O medicamento é de uso único e qualquer solução não utilizada deve ser devidamente descartada.

Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação.

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.

Características físicas e organolépticas

EPÓSIDO® (etoposídeo) é uma solução estéril, límpida, incolor a levemente 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

A dose usual de EPÓSIDO® (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 retorne a limites aceitáveis.

EPÓSIDO® (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.

Administração:

Foi relatado que os dispositivos plásticos de acrílico ou ABS (um polímero de acrilonitrila, butadieno e estireno) podem se romper ou vazar 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 9. REAÇÕES ADVERSAS).

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

EPÓSIDO® (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. A infusão deve ser administrada por um período de 30 a 60 minutos.

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.

Incompatibilidades e estabilidade

EPÓSIDO® (etoposídeo) antes de diluído deve ser conservado em temperatura ambiente entre 15 e 30°C. EPÓSIDO® (etoposídeo) não deve ser fisicamente misturado com quaisquer outros fármacos. Sempre que a solução e recipiente permitirem, os fármacos destinados à administração parenteral devem ser inspecionados quanto à possível existência de partículas e descoloração, antes de serem usados.

Deve-se evitar o contato com soluções tampão aquosas com pH superior a 8. As soluções diluídas a 0,2 mg/mL e 0,4 mg/mL em glicose a 5% ou cloreto de sódio a 0,9% são estáveis durante 96 e 24 horas, respectivamente, desde que conservadas a temperaturas inferior a 30°C.

A apresentação desse produto com 5 mL (100 mg de etoposídeo) é para uso único. Demonstrou-se estabilidade microbiológica de 24 horas em solução de cloreto de sódio 0,9% e de 96 horas em glicose a 5% após a primeira perfuração da tampa de borraha quando o produto é armazenado em temperatura inferior a 30°C e quando o preparo da diluição é realizado por procedimento asséptico. Deve-se descartar o restante da solução não utilizada.

Precauções especiais de utilização e manipulação

As recomendações que se seguem devem-se à 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 accidental 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: mielossupressão é o principal e mais frequente efeito adverso limitante da dose. A mielossupressão manifesta-se geralmente pela ocorrência de leucopenia, (principalmente granulocitopenia) e trombocitopenia.

Anemia ocorre infrequentemente. O nadir (efeito deteriorante máximo) na contagem leucocitária ocorre aproximadamente 21 dias após o tratamento. A trombocitopenia ocorre com menor frequência. Pode também se manifestar anemia. Leucopenia e leucopenia grave (menos de 1000 leucócitos/mm³) foram observadas em 60 a 91% e em 7 a 17%, respectivamente, dos pacientes tratados com etoposídeo como agente único. A mielossupressão não é cumulativa, mas pode ser mais grave em pacientes previamente tratados com outros agentes antineoplásicos ou com radioterapia. A ocorrência de leucemia aguda com ou sem fase pré-leucêmica tem sido raramente relatada em pacientes tratados com etoposídeo em combinação com outros agentes antineoplásicos.

Distúrbios Oculares: cegueira cortical transitória tem sido relatada.

Distúrbios Gastrintestinais: 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 infreqüentes incluem dor abdominal, diarreia, anorexia, mucosite e esofagite, de leve a grave. Foi relatada estomatite em 1-6% dos pacientes. Disfagia foi relatada.

Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração: fadiga e pirexia têm sido relatadas. Após a administração intravenosa do etoposídeo, em particular com soluções concentradas, pode ocorrer flebite.

Distúrbios do Sistema Imune: reações anafilactoides foram relatadas após a administração de etoposídeo. Taxas mais altas de reações anafilactoides 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.

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.

Sistema Nervoso Central: foi relatada neuropatia periférica em um pequeno grupo de pacientes tratados com etoposídeo (1-2%). Embora ainda não totalmente definido, supõe-se que o risco e/ou gravidade da neuropatia periférica aumenta quando o etoposídeo é administrado concomitantemente com outros agentes potencialmente neurotóxicos, como a vincristina. Sonolência e sabor residual também foram relatados.

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

Distúrbios Vasculares: hipotensão pode ocorrer seguida de uma infusão excessivamente rápida e pode ser revertida pela desaceleração da taxa de infusão. Esta reação não foi associada à toxicidade cardíaca ou a alterações eletrocardiográficas e não foi observado nenhum caso de hipotensão tardia. Para evitar esta reação, o etoposídeo deve ser administrado por infusão intravenosa lenta durante pelo menos 30 minutos. Se ocorrer hipotensão, esta normalmente responde à interrupção da infusão e a administração de fluidos ou outra terapia de apoio deverá ser instituída. No reinício da infusão, a administração deverá ser mais lenta. Foram também relatadas hipertensão e/ou rubor facial. A pressão sanguínea geralmente retoma os níveis normais poucas horas após o término da infusão.

Distúrbios Cardiovasculares: registrou-se um caso clínico de enfarte do miocárdio, que ocorreu em um paciente que também recebia radiação mediastinal. Houve um caso de cardiotoxicidade com risco fatal, possivelmente relacionado com o uso do produto.

Outras Reações Adversas: embora raramente, observaram-se as seguintes reações adversas: hepatotoxicidade (aumento dos níveis da bilirrubina sérica e das concentrações de AST e fosfatase alcalina); estes efeitos foram transitórios e não provocaram sequelas; nefrototoxicidade (manifestada pelo aumento dos níveis de ureia e por hiperuricemia) e um relato único de recidiva de dermatite provocada por radioterapia.

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 superdosagem de etoposídeo. O tratamento é principalmente de suporte. Não existe antídoto conhecido. A administração intravenosa de doses totais de 2,4 g/m² a 3,5 g/m² por três dias resultou em mucosite grave e mielotoxicidade. Foram relatados acidose metabólica e casos de toxicidade hepática grave em pacientes recebendo doses mais altas que as recomendadas.

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

II) DIZERES LEGAIS

Venda sob prescrição médica
Uso restrito a hospitais
Cuidado: agente citotóxico

Registrado por:
Blaū Farmacêutica S.A.
CNPJ 58.430.828/0001-60
Rodovia Raposo Tavares Km 30,5 n° 2833 - Prédio 100
CEP 06705-030 Cotia - SP
Indústria Brasileira

Fabricado por:
Blaū Farmacêutica S.A.
CNPJ 58.430.828/0002-40
Av. Ivo Mário Isaac Pires, 7602
CEP 06720-480 – Cotia – SP
Indústria Brasileira



Reg. M.S. n° 1.1637.0036
Farm. Resp.: Satoro Tabuchi
CRF-SP- 4.931



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 do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
18/03/2014	-	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	18/03/2014	Todos	VP/VPS	Todas