

TEVAETOPO[®]

(etoposídeo)

Teva Farmacêutica Ltda.
Solução injetável



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

TEVAETOPO®
etoposídeo
20 mg/mL

APRESENTAÇÕES

Solução injetável.

TEVAETOPO® (etoposídeo) é apresentado em embalagem contendo 10 frascos-ampola com 5 mL de solução injetável 20 mg/mL (100 mg)

USO INJETÁVEL POR INFUSÃO INTRAVENOSA LENTA

USO ADULTO

CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução injetável de TEVAETOPO® (etoposídeo) contém:

etoposídeo 20,0 mg

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

TEVAETOPO® (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 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 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, epirrubina, 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 de 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.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

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 cerebrospinal 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 $10 \mu\text{g/mL}$.

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/ m^2 nos adultos e 18-39 mL/minuto/ m^2 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 DL_{50} 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 $\leq 20 \text{ mg/kg}$. 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 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 F_1 e a geração F_2 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 antígeno. Estudos específicos em camundongos e ratos indicam que a administração de etoposídeo em qualquer cavidade corporal revestida por membrana serosa deve ser evitada.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

4. CONTRAINDICAÇÕES

TEVAETOPO® (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

Gerais

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

Efeito Hematológico

Agentes citotóxicos, como o TEVAETOPO®, 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 TEVAETOPO®, 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 sistêmica, 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 TEVAETOPO®.

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.

Efeito Renal e Hepático

Foi demonstrado que TEVAETOPO® 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 TEVAETOPO®, 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 acidental ao produto. TEVAETOPO® 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;
- Injete 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.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

Efeitos Imunossupressores / Aumento da Susceptibilidade à 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

TEVAETOPO® 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.

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.

TEVAETOPO® 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 TEVAETOPO® 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.

Efeito na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

TEVAETOPO® (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

TEVAETOPO® (etoposídeo) apresenta prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação, devendo ser armazenado em temperatura ambiente (abaixo de 25°C). O medicamento é de uso único e qualquer solução não utilizada deve ser devidamente descartada.

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: TEVAETOPO® é uma solução estéril, levemente amarelada, livre de partículas.

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 TEVAETOPO® (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.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

TEVAETOPO® 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 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 9. REAÇÕES ADVERSAS).

TEVAETOPO® não deve ser administrado por via intrapleural ou intraperitoneal, nem por infusão intravenosa rápida.

TEVAETOPO® 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

TEVAETOPO® 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 0,4 mg/mL em glicose a 5% ou cloreto de sódio a 0,9% são estáveis durante 24 horas, desde que conservadas a temperaturas entre 2°C e 8°C.

Os frascos-ampola fechados TEVAETOPO® devem ser conservados em temperaturas inferiores a 25°C.

A apresentação desse produto com 5 mL (100 mg de etoposídeo) é para uso único. 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 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 "aerossol". A formação de "aerossol" 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.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

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 infreqüentemente. O nadir (efeito deteriorante máximo) na contagem leucocitária ocorre aproximadamente 21 dias após o tratamento. A trombocitopenia ocorre com menor freqüência. Pode também se manifestar anemia. Leucopenia e leucopenia grave (menos de 1.000 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 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 infreqüentes incluem dor abdominal, diarreia, anorexia, mucosite e esofagite, de leve a grave. Foi reportada 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 reportada 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 apnéia, 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; nefrotoxicidade (manifestada pelo aumento dos níveis de ureia e por hiperuricemia) e um relato único de recidiva de dermatite provocada por radioterapia.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em 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.

DIZERES LEGAIS

MS n°: 1.5573.0007

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

Fabricado por:

Lemery S.A. de C.V.

Ciudad do México - México

Importado e distribuído por:

Teva Farmacêutica Ltda.

Av. Guido Caloi, 1935 – Prédio B – 1º Andar

São Paulo - SP

CNPJ n° 05.333.542/0001-08

® Marca registrada de Teva Pharmaceutical Industries Ltd.

Atendimento ao Consumidor:

SAC Teva 0800-777-8382

www.tevabrazil.com.br

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

Documento referência: bula do Eunades® CS.





TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bula | | |
|-------------------------------|----------------|--|--|----------------|--|-------------------|---|-------------------------------|----------------------------|
| Data do expediente | N°. expediente | Assunto | Data do expediente | N°. expediente | Assunto | Data da aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 01/05/2014 | 0331916/14-4 | Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12. | 01/05/2014 | 0331916/14-4 | Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12. | 01/05/2014 | PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? | VP - BU_04 VPS - BU_04 | 5 mL |



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

| | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | <p>O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p> <p>O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?</p> <p>INDICAÇÕES</p> <p>RESULTADOS DE EFICÁCIA</p> <p>CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS</p> <p>CONTRAINDICAÇÕES</p> <p>ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</p> <p>INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS</p> <p>CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO</p> <p>POSOLOGIA E MODO DE USAR</p> | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

| | | | | | | | REAÇÕES ADVERSAS SUPERDOSE | | |
|------------|-------------------|---|------------|-------------------|---|------------|---|-------------------------------|------|
| 22/12/2014 | NÃO DISPONÍVEL | Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12. | 22/12/2014 | NÃO DISPONÍVEL | Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12. | 22/12/2014 | DIZERES LEGAIS (ALTERAÇÃO DO ENDEREÇO DA IMPORTADORA NO BRASIL) | VP - BU_05 VPS - BU_05 | 5 mL |