

EVOLABIS

Evoposdo[®]

Evolabis Produtos Farmacêuticos Ltda
Solução Injetável
20 mg/mL

EVOPOSDO[®]
etoposídeo**I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**EVOPOSDO[®]

etoposídeo

APRESENTAÇÕESEVOPOSDO[®] solução injetável de 20 mg/mL em embalagem contendo 1 ampola de 5 mL (100 mg).**VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO INJETÁVEL POR INFUSÃO INTRAVENOSA LENTA.****USO ADULTO.****CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO.****COMPOSIÇÃO**Cada ampola de EVOPOSDO[®] 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 e macrogol 400.

I - INFORMAÇÕES AO PACIENTE**USO RESTRITO A HOSPITAIS.****1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?**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. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?EVOPOSDO[®] é um medicamento usado no tratamento do câncer.

O mecanismo de ação do etoposídeo não é exatamente conhecido; no entanto, este medicamento parece produzir efeitos citotóxicos.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?EVOPOSDO[®] não deve ser administrado a pacientes com insuficiência hepática (do fígado) 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.**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.****4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?****Gerais**EVOPOSDO[®] deve ser administrado por pessoal experiente no uso de quimioterapia antineoplásica.**Efeito Hematológico**Agentes citotóxicos, como o EVOPOSDO[®], podem produzir mielossupressão (diminuição da função da medula óssea) (incluindo, mas não limitado a leucopenia (redução de células de defesa no sangue), granulocitopenia (diminuição de um tipo de células de defesa: granulócitos), pancitopenia (diminuição de todas as células do sangue) e trombocitopenia (diminuição das células de coagulação do sangue: plaquetas)). Se radioterapia e/ou quimioterapia foi administrada previamente ao início do tratamento com EVOPOSDO[®], um intervalo adequado

deve ser proporcionado para permitir a recuperação da medula óssea. Se a contagem leucocitária cair abaixo de $2.000/\text{mm}^3$, o tratamento deve ser suspenso até que os níveis dos componentes do sangue tenham retornado a valores aceitáveis (plaquetas acima de $100.000/\text{mm}^3$ e leucócitos acima de $4.000/\text{mm}^3$), 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, podem 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 EVOPOSDO®.

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

Efeito no Sistema Imune

O médico deve estar consciente da possibilidade de ocorrência de reações anafiláticas (reações alérgicas graves), manifestadas por calafrios, febre, broncoespasmo (chiado no peito), taquicardia (aceleração dos batimentos cardíacos), dispneia (falta de ar) e hipotensão (pressão baixa); sendo usualmente responsivas à interrupção da terapia e administração de agentes pressóricos, corticoides, anti-histamínicos ou expansores de volume, conforme apropriado (vide item 8. **QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**). O risco de hipotensão pode ser reduzido com o prolongamento do tempo de infusão (vide ITEM 6. **COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**).

Leucemia Secundária

A ocorrência de leucemia aguda (tipo de câncer do sangue), 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 EVOPOSDO® 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 (toxicidade da medula óssea) é mais provável e mais grave em pacientes com disfunção hepática (do fígado). 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 (agrave ou sensibilize o organismo para o surgimento de um câncer) em seres humanos.

Extravasamento

Deve-se evitar extravasamento de EVOPOSDO®, 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. EVOPOSDO® deve ser administrado apenas por via intravenosa e não deve ser utilizado por outras vias. Caso ocorra extravasamento (vide item 6. **COMO DEVO UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO?**):

- 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 à Infecções

A administração de vacinas com antígenos vivos ou atenuados em pacientes imunocomprometidos por agentes

quimioterápicos (medicamento usado no tratamento de neoplasias), 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[®] 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 (que causa malformação no feto) e embriotóxico (tóxico ao embrião), 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 espermatozóides humanos. Portanto, homens em tratamento com EVOPOSDO[®] 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.

Interações Medicamentosas

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

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

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. 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 do produto: EVOPOSDO[®] é uma solução estéril, incolor ou levemente amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

EVOPOSDO[®] é um medicamento de Uso Restrito a Hospitais ou Ambulatórios Especializados, portanto a preparação e administração de EVOPOSDO[®] deve ser feita por um médico ou por profissionais de saúde especializados e treinados em ambiente hospitalar ou ambulatorial.

As instruções para administração, diluição e infusão estão disponibilizadas na parte destinada aos Profissionais de Saúde, pois somente um médico ou um profissional de saúde especializado poderá preparar e administrar a medicação.

EVOPOSDO[®] deve ser utilizado somente por via intravenosa (dentro da veia).

Outras informações podem ser fornecidas pelo seu médico.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Como EVOPOSDO[®] é um medicamento de uso exclusivamente hospitalar ou ambulatórios especializados, o plano de tratamento é definido pelo médico que acompanha o caso. Se você faltar a uma sessão programada de quimioterapia com esse medicamento, você deve procurar o seu médico para redefinição da programação de tratamento. O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

Em caso de dúvidas, procure orientação do seu médico.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Distúrbios dos Sistemas Sanguíneo e Linfático: mielossupressão (diminuição da função da medula óssea) é o principal e mais frequente efeito adverso limitante da dose. A mielossupressão manifesta-se geralmente pela ocorrência de leucopenia, (redução de células de defesa no sangue) (principalmente granulocitopenia (diminuição de um tipo de células de defesa: granulócitos)) e trombocitopenia (diminuição das células de coagulação do sangue: plaquetas). Anemia (diminuição da quantidade de células vermelhas do sangue: hemácias) 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 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, diarreia, anorexia (falta de apetite), mucosite (úlceras na mucosa dos órgãos do aparelho digestivo) e esofagite (inflamação do esôfago), de leve a grave. Foi reportada estomatite (inflamação da mucosa da boca) em 1-6% dos pacientes. Disfagia (dificuldade ao ingerir alimentos) foi relatada.

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

Distúrbios do Sistema Imune: reações anafilactóides (reações alérgicas graves) foram relatadas após a administração de etoposídeo. Taxas mais altas de reações anafilactóides 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, corticóides, anti-histamínicos ou expansores de

volume, conforme apropriado (Vide item 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?).

Infecções e Infestações: choque séptico (sepsis grave), sepsis (infecção generalizada no organismo), sepsis 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 (perda de cabelo) em aproximadamente 2/3 dos pacientes e usualmente reversível à cessação da terapia. *Rash* (vermelhidão da pele), distúrbio na pigmentação, prurido (coceira) e urticária (alergia na pele) foram relatados.

Sistema Nervoso Central: foi reportada neuropatia periférica (disfunção dos neurônios que pode levar a perda sensorial, atrofia e fraqueza muscular, e decréscimos nos reflexos profundos) 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 (tóxicos ao sistema nervoso), como a vincristina. Sonolência e sabor residual também foram relatados.

Distúrbios Respiratório, Torácico e Mediastinal: Observou-se uma reação aguda fatal associada à broncoespasmo (chiado no peito). Tem sido descrita apneia, com retomada espontânea da respiração após a interrupção da infusão.

Distúrbios Vasculares: hipotensão (pressão baixa) 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 fluídos ou outra terapia de apoio deverá ser instituída. No reinício da infusão, a administração deverá ser mais lenta. Foram também relatadas hipertensão (pressão alta) 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 (toxicidade do fígado) (aumento dos níveis da bilirrubina sérica e das concentrações de AST e fosfatase alcalina); estes efeitos foram transitórios e não provocaram sequelas; nefrotoxicidade (toxicidade dos rins) (manifestada pelo aumento dos níveis de ureia e por hiperuricemia (aumento do ácido úrico no sangue)) e um relato único de recidiva de dermatite (reação alérgica de pele) provocada por radioterapia.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento.

Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

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

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 uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

MS n.º 1.5980.0009

Resp. Tec. Farm. Dra. Liz Helena G. Afonso

CRF-SP n.º 8182

Fabricado por:

EVOLABIS

FARMACO URUGUAYO S.A.
Avenida Dámaso Antonio Larranãga. 4479
Montevideu – Uruguai

Registrado por:

Evolabis Produtos Farmacêuticos Ltda.

Rua Urussuí, 92 conj. 101 a 104

São Paulo – SP

CNPJ: 05.042.410/0001-19

USO RESTRITO A HOSPITAIS.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

 **0800 707 7499**
www.evolabis.com.br

©Marca Registrada de

Evolabis Produtos Farmacêuticos Ltda.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 31/01/2014.



BUP18V00

Histórico de alterações da bula

Dados da submissão eletrônica			Data da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
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
05/08/2014		10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/2012					Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário eletrônico (adequação à RDC 47/2009). Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário Eletrônico da ANVISA.	VP e VPS	*20 MG/ML SOL INJ CT AMP VC AMB X 5 ML