



**Eunades® CS
(etoposídeo)**

PARTE I

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

Nome: Eunades® CS

Nome genérico: etoposídeo

Forma farmacêutica e apresentações:

Eunades® CS solução estéril 20 mg/mL em embalagem contendo 10 frascos-ampola de 5 mL (100 mg).

USO ADULTO

USO INJETÁVEL POR INFUSÃO INTRAVENOSA LENTA

CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO

Composição:

Cada frasco-ampola de Eunades® CS solução estéril, contém 100 mg de etoposídeo em 5 mL de solução; cada mL de solução contém 20 mg de etoposídeo.

Excipientes: polissorbato 80, ácido cítrico anidro, macrogol 300 e etanol absoluto.



PARTE II

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Este produto é de uso restrito a hospitais ou ambulatórios especializados, com emprego específico em neoplasias malignas e deve ser manipulado apenas por pessoal treinado. As informações ao paciente serão fornecidas pelo médico assistente, conforme necessário.

Eunades® CS (etoposídeo) deve ser conservado em temperatura ambiente (abaixo de 25°C), protegido da luz. 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. O medicamento é de uso único e qualquer solução não utilizada deve ser devidamente descartada.

O prazo de validade está indicado na embalagem externa do produto. Não use medicamento com o prazo de validade vencido, pode ser perigoso para a saúde.



PARTE III

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O etoposídeo é um agente antineoplásico, derivado semi-sintético da podofilotoxina. Eunades® CS (etoposídeo) é uma solução estéril, amarelada, com pH entre 3,0 e 4,0, e deve ser administrada por infusão intravenosa lenta.

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. Ao contrário da podofilotoxina, o etoposídeo não interfere no conjunto microtubular. 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, ou seja, 18-29 L ou 7-17 L/m² nos adultos e 5-10 L/m² nas crianças. 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 concomitantes. 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 $10 \mu\text{g/mL}$. Fenilbutazona, salicilato de sódio e ácido acetilsalicílico em concentrações terapêuticas deslocam *in vivo* o etoposídeo ligado às proteínas.

Biotransformação

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. A biotransformação é responsável por cerca de 66% da depuração não-renal do



etoposídeo. Após a administração intravenosa ou oral do etoposídeo, o metabolismo e excreção parecem ser idênticos.

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. O etoposídeo e seus metabólitos são excretados principalmente pela urina; a excreção fecal é variável. Aproximadamente 40-60% de uma dose é excretada na urina como fármaco inalterado e metabólitos, dentro de 48-72 horas. 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 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.

INDICAÇÕES

Eunades® CS (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).

CONTRAINDICAÇÕES

Eunades® CS (etoposídeo) não deve ser administrado a pacientes com disfunção hepática grave ou com hipersensibilidade ao etoposídeo ou a qualquer um dos componentes do produto. Está também contraindicado a pacientes com mielossupressão grave (contagem de leucócitos abaixo de $2.000/\text{mm}^3$ ou número de plaquetas inferior a $75.000/\text{mm}^3$) não devido a doença maligna.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

Eunades® CS (etoposídeo) deve ser administrado por pessoal experiente no uso de quimioterapia antineoplásica e apenas quando os benefícios potenciais da terapêutica com etoposídeo superarem os riscos envolvidos. A maioria das reações adversas é reversível se detectada no início da ocorrência. Se ocorrerem reações graves, o fármaco deverá ter sua dose reduzida ou suspensa. O restabelecimento da terapia com etoposídeo deverá ser efetuado com cautela. Devem estar disponíveis os meios adequados para o controle de eventuais complicações que possam surgir.

Deve-se prevenir o paciente sobre a possibilidade de ocorrência de náuseas e alopecia reversível durante o tratamento com etoposídeo.

Foi reportada hiperuricemia na sequência do primeiro período de tratamento com etoposídeo.

O etoposídeo não deve ser administrado por via intrapleural ou intraperitoneal, nem por infusão intravenosa rápida. O etoposídeo deve ser administrado apenas por infusão intravenosa lenta (normalmente durante um período de 30 a 60 minutos), uma vez que relatou-se hipotensão como efeito adverso resultante de administração rápida da infusão intravenosa.

A mielossupressão pode aumentar o risco de septicemia. Se radioterapia e/ou quimioterapia foi administrada previamente ao início do tratamento com Eunades® CS, 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.

As infecções bacterianas devem ser controladas antes do início do tratamento com Eunades® CS.

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



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.

Eunades® CS 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.

Os pacientes tratados com etoposídeo devem ser cuidadosa e frequentemente observados durante e após a terapia.

Toxicidade: o etoposídeo tem um baixo índice terapêutico e não é provável uma resposta terapêutica sem evidência de toxicidade.

Função Hematológica: deve ser frequente e cuidadosamente monitorada durante e após a terapia com etoposídeo, uma vez que a toxicidade mais significativa associada ao tratamento com o produto é a depressão da medula óssea, dose-limitante. Devem ser realizadas determinações sanguíneas (contagem de leucócitos com diferenciais, plaquetas e hemoglobina) antes do início da terapia com etoposídeo, em intervalos adequados durante o período de tratamento (ex: duas vezes por semana) e antes de cada tratamento subsequente com o produto. O tratamento com etoposídeo deve ser suspenso no caso de contagens plaquetárias inferiores a $50.000/\text{mm}^3$, contagem absoluta de neutrófilos inferior a $500/\text{mm}^3$, ou se a contagem de glóbulos brancos for inferior a $3.000/\text{mm}^3$.

Anafilaxia: o médico deve estar consciente da possibilidade de ocorrência de reações anafiláticas, manifestadas por calafrios, febre, broncospasmo, taquicardia, dispnéia e hipotensão; sendo usualmente responsivas à interrupção da terapia e administração de agentes pressóricos, corticóides, anti-histamínicos ou expansores de volume, conforme apropriado (vide "Reações Adversas"). O risco de hipotensão pode ser reduzido com o prolongamento do tempo de infusão (vide "Posologia e Administração").

Função 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. Recomenda-se monitoramento durante e após o tratamento com o fármaco de função renal e de uricemia.

Função Hepática: 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.

Distúrbio da Fertilidade: considerando seu potencial mutagênico, o fármaco poderia induzir dano cromossômico em espermatozoides humanos. Portanto, homens em tratamento com Eunades® CS devem empregar medidas contraceptivas.

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

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.

Uso durante a Lactação

É desconhecido se o etoposídeo é excretado no leite materno, portanto devido ao potencial do etoposídeo provocar graves reações adversas no lactente, como medida de precaução, a amamentação deve ser descontinuada durante a terapia com o fármaco.

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas

Não ocorreram relatos de eventos adversos relacionados a efeitos do tratamento com etoposídeo na habilidade de dirigir ou operar máquinas.

Extravasamento

Deve-se evitar extravasamento de Eunades® CS, 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. Eunades® CS deve ser administrado apenas por via intravenosa. Caso ocorra extravasamento (vide "Precauções Especiais de utilização e Manipulação - Procedimentos em caso de Extravasamento"):

- 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.

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.



INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

REAÇÕES ADVERSAS

Reações mais frequentes:

Hematológico: mielossupressão é o principal e mais frequente efeito adverso limitante da dose. A mielossupressão manifesta-se geralmente pela ocorrência de leucopenia, principalmente granulocitopenia. 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.

Gastrintestinal: náuseas e vômitos ocorrem frequentemente e podem ser tratados sintomaticamente. Antieméticos são úteis no controle desses efeitos colaterais. Outros efeitos infrequentes incluem dor abdominal, diarreia, anorexia, mucosite e esofagite, de leve a grave. Foi reportada estomatite em 1-6% dos pacientes.

Alopecia: foi observada alopecia reversível algumas vezes progressiva até calvície total, em até 66% dos pacientes. O grau de alopecia está relacionado com a dose.

Hipotensão: pode ocorrer hipotensão após administração intravenosa rápida, que pode ser revertida com a diminuição da velocidade de infusão do fármaco. 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.

Reações anafilactóides 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.

Reações Menos Comuns:

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.



Reações Alérgicas: foram reportadas reações do tipo anafilático, durante ou após a administração de etoposídeo, caracterizadas por calafrios, febre, taquicardia, broncoespasmo, dispneia e hipotensão. Estas reações são, de forma geral, rapidamente reversíveis quando se suspende a infusão e se procede à administração adequada de agentes vasoconstritores, corticosteróides, anti-histamínicos ou expansores de volume. Observou-se uma reação aguda fatal associada a broncoespasmo. Foram também relatadas hipertensão e/ou rubor facial; no entanto, a pressão sanguínea geralmente retoma os níveis normais poucas horas após o término da infusão. Registra-se altas taxas de choque anafilático em crianças que recebem infusões com concentrações mais altas do que a recomendada. A influência da concentração ou velocidade de infusão no desenvolvimento de reações anafiláticas é incerta. Reações do tipo anafilático podem ocorrer com a dose inicial de etoposídeo. Tem sido descrita apneia, com retomada espontânea da respiração após a interrupção da infusão.

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.

Efeitos Locais: após a administração intravenosa do etoposídeo, em particular com soluções concentradas, pode ocorrer flebite.

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); septicemia, durante a administração de regimes de altas doses, disfagia, persistência de sabor, febre, erupções, pigmentação, prurido, urticária, dor abdominal, constipação, toxicidade do sistema nervoso central (sonolência e fadiga), cegueira cortical temporária e um relato único de recidiva de dermatite provocada por radioterapia.

POSOLOGIA

A dose usual de Eunades® CS (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.

Eunades® CS 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 "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 "Precauções" e "Reações Adversas").

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

Eunades® CS 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

Eunades® CS 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 e 8°C.

Os frascos-ampola fechados de Eunades® CS devem ser conservados em temperaturas inferiores a 25°C, protegidos da luz.

A apresentação desse produto com 5 mL (100 mg de etoposídeo) é para uso único. Demonstrou-se estabilidade microbiológica de pelo menos 16 horas após a primeira perfuração da tampa de borracha quando o produto é armazenado em temperatura inferior a 25° C. Deve-se descartar o restante da solução não utilizada.

SUPERDOSAGEM

Não existem informações disponíveis relacionadas à superdosagem de etoposídeo em humanos. 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.

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 mucosas, 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.

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 "Advertências e Precauções – Extravasamento").



PARTE IV

MS - 1.0216.0215

Farmacêutico Responsável: José Cláudio Bumerad – CRF-SP nº 43746

Fabricado e Embalado por:

Pfizer (Perth) Pty Ltd

Bentley – Austrália

Registrado, Importado e Distribuído por:

LABORATÓRIOS PFIZER LTDA.

Av. Presidente Tancredo de Almeida Neves, 1555

CEP 07112-070 – Guarulhos – SP

CNPJ nº 46.070.868/0001-69

Fale Pfizer 0800-7701575

www.pfizer.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

USO RESTRITO A HOSPITAIS.

CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO

Número do lote e data de fabricação: vide embalagem externa.



EUN03