

MODELO DE BULA DO PRODUTO VEPESID 50 mg CÁPSULAS

VEPESID®

etoposídeo

APRESENTAÇÃO

VEPESID 50 mg cápsulas gelatinosas é apresentado em frascos âmbar contendo 20 cápsulas.

USO ADULTO

USO ORAL

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de VEPESID 50 mg contém 50 mg de etoposídeo.

Os ingredientes inativos incluem: ácido cítrico, glicerol, água purificada, macrogol, gelatina, propilparabeno, etilparabeno, dióxido de titânio e pigmento de óxido de ferro.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: VEPESID atua sobre certos tipos de tumores (vide **INDICAÇÕES**).

Cuidados de armazenamento: Conservar o produto em local com temperatura entre 10°C e 25°C. Nestas temperaturas, VEPESID cápsulas permanecerá estável até a data de validade indicada na embalagem externa.

Prazo de validade: Vide cartucho. **Este medicamento não deve ser utilizado se o seu prazo de validade estiver vencido.**

Gravidez e lactação: Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. A paciente deverá ser aconselhada a não engravidar durante a terapia com este produto. Informe ao seu médico se está amamentando.

Cuidados de administração: Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Interrupção do tratamento: Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas: Informe ao seu médico o aparecimento de reações desagradáveis como: náuseas, vômitos, queda de cabelos ou reações alérgicas.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias: As cápsulas deverão ser administradas com o estômago vazio (vide **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Contraindicações: VEPESID é contraindicado em pacientes que demonstram hipersensibilidade prévia à droga ou a qualquer outro componente da fórmula.

Precauções: Este medicamento deve ser usado com cautela em pacientes com histórico de varicela, herpes zoster, disfunções hepática e renal. Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

VEPESID não deve ser usado durante a amamentação. O medicamento deve ser descontinuado ou a amamentação interrompida.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS

VEPESID (etoposídeo, comumente conhecido por VP-16-213 ou VP-16) é utilizado no tratamento de determinados tipos de neoplasia.

É muito solúvel em metanol e clorofórmio, pouco solúvel em etanol e levemente solúvel em água e éter. Torna-se mais miscível com água em meio contendo solventes orgânicos. Tem peso molecular de 588,58 e a seguinte fórmula molecular $C_{29}H_{32}O_{13}$.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O efeito macromolecular predominante de VEPESID parece ser a indução à ruptura da alça dupla do DNA em virtude de uma interação com a DNA-topoisomerase II ou a formação de radicais livres.

Farmacocinética

Distribuição

Na administração intravenosa, as áreas sob as curvas de concentração plasmática versus tempo (AUC) e os valores máximos de concentração plasmática ($C_{máx}$) aumentam linearmente com a dose. O etoposídeo não se acumula no plasma após administração diária de 100 mg/m² por 4 a 6 dias. O etoposídeo atravessa pouco para o líquido cérebro-espinal. As concentrações de etoposídeo são maiores em pulmões normais do que em metástases pulmonares, e são similares em tumores primários e tecidos normais do miométrio. *In vitro*, o etoposídeo liga-se fortemente (97%) às proteínas do plasma humano. Uma relação inversa entre os níveis de albumina no plasma e o *clearance* renal do etoposídeo é encontrada em crianças. Num estudo dos efeitos de outros agentes terapêuticos sobre a ligação *in vitro* do etoposídeo ¹⁴C a proteínas séricas humanas, apenas a fenilbutazona, o salicilato de sódio e o ácido acetilsalicílico deslocaram o etoposídeo ligado às proteínas a concentrações geralmente atingidas *in vivo*. A taxa de ligação do etoposídeo relaciona-se diretamente à albumina sérica em pacientes com câncer e voluntários normais. A fração não-ligada do etoposídeo relaciona-se significativamente com a bilirrubina em pacientes com câncer. Parece haver significativa relação inversa entre a concentração de albumina sérica e a fração de etoposídeo livre (vide **PRECAUÇÕES**).

Eliminação

Após a administração intravenosa de etoposídeo ^{14}C (100 – 124 mg/m²), a recuperação média da radioatividade na urina foi de 56% da dose a 120 horas, 45% da qual foi excretada como etoposídeo. A recuperação fecal da radioatividade foi de 44% da dose a 120 horas.

A excreção biliar da droga inalterada e/ou de seus metabólitos é uma importante via de eliminação do etoposídeo, já que a recuperação fecal da radioatividade é de 44% da dose intravenosa.

Em adultos, o *clearance* corpóreo total do etoposídeo está correlacionado ao *clearance* de creatinina, à baixa concentração de albumina sérica e ao *clearance* não-renal.

Populações especiais

Insuficiência renal

Pacientes com função renal prejudicada recebendo etoposídeo exibiram *clearance* corpóreo total reduzido, AUC aumentada e volume de distribuição maior no estado de equilíbrio (vide **POSOLOGIA**).

Insuficiência hepática

Em pacientes adultos com câncer e disfunção hepática, o *clearance* corpóreo total do etoposídeo não é reduzido.

Crianças e adolescentes

Em crianças, aproximadamente 55% da dose é excretada na urina como etoposídeo em 24 horas. O etoposídeo é eliminado por processo renal e não-renal, isto é, por metabolismo e excreção biliar. O efeito de doenças renais sobre o *clearance* plasmático do etoposídeo é desconhecido em crianças.

Em crianças, os níveis séricos elevados da TGP estão associados ao *clearance* corpóreo total reduzido da droga. O uso anterior de cisplatina também pode resultar em diminuição do *clearance* corpóreo total do etoposídeo em crianças.

INDICAÇÕES

Tumores testiculares refratários

Em combinação com outros agentes quimioterápicos aprovados, em pacientes com tumores testiculares refratários que já receberam tratamento cirúrgico, quimioterápico e radioterápico apropriados.

Tumores anaplásicos de pequenas células do pulmão

Em combinação com outros agentes quimioterápicos aprovados em pacientes com tumores anaplásicos de pequenas células do pulmão. (Evidências demonstraram que VEPESID pode ser eficaz também em outros tipos celulares de carcinoma do pulmão.)

Doença de Hodgkin

Linfomas malignos (não Hodgkin)

Especialmente da variedade histiocítica.

Leucemia aguda não-linfocítica

CONTRAINDICAÇÕES

VEPESID é contraindicado em pacientes que demonstraram hipersensibilidade anterior ao etoposídeo ou a qualquer outro componente da formulação.

ADVERTÊNCIAS

VEPESID deve ser administrado sob a supervisão de médicos especialistas e experientes no uso de agentes quimioterápicos. Pode ocorrer mielodepressão grave resultando em infecção ou hemorragia.

Mielodepressão fatal foi relatada após administração de etoposídeo. Os pacientes em tratamento com VEPESID devem ser observados com relação à mielodepressão cuidadosa e frequentemente durante e após a terapia. A toxicidade mais significativa associada à terapia com VEPESID é a depressão da medula óssea limitante à dose. Os seguintes exames deverão ser realizados no início da terapia e antes de cada dose subsequente de VEPESID: contagem de plaquetas, hemoglobina, contagem e diferencial de leucócitos. Na ocorrência de uma contagem de plaquetas

menor que $50.000/\text{mm}^3$ ou de uma contagem absoluta de neutrófilos menor que $500/\text{mm}^3$, é aconselhável descontinuar a terapia até que a contagem sanguínea esteja suficientemente recuperada.

Os médicos deverão estar atentos à possível ocorrência de reação anafilática que se manifesta por calafrios, febre, taquicardia, broncoespasmo, dispneia e hipotensão. O tratamento é sintomático. A administração de VEPESID deverá ser interrompida imediatamente, sendo seguida pela administração de agentes pressores, corticosteróides, anti-histamínicos ou expansores de volume, a critério médico.

Gravidez

VEPESID pode causar dano fetal quando administrado a mulheres grávidas. VEPESID demonstrou ser teratogênico em camundongos e ratos. Entretanto, não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Se a droga for usada durante a gravidez ou se a paciente engravidar durante a terapia, ela deverá estar ciente do risco potencial sobre o feto. As mulheres com potencial de engravidar devem ser aconselhadas a não fazê-lo.

PRECAUÇÕES

Gerais

O médico deve avaliar o benefício da droga ponderando o risco de reações adversas. A maioria delas é reversível se detectada no início da ocorrência. Se ocorrerem reações graves, a droga deverá ter sua dose reduzida ou suspensa. O restabelecimento da terapia com VEPESID deverá ser efetuado com cautela e considerando-se a necessidade da droga com atenção à possível recorrência da toxicidade. Pacientes com baixo nível de albumina sérica podem ter um aumento do risco de toxicidades associadas ao etoposídeo.

Carcinogênese Os testes de carcinogenicidade com VEPESID não foram conduzidos em animais de laboratório. Dado o seu mecanismo de ação, pode ser considerado um possível carcinógeno em seres humanos.

A ocorrência de leucemia aguda com ou sem fase pré-leucêmica, foi relatada raramente em pacientes tratados com VEPESID associado com outras drogas antineoplásicas.

Uso na lactação

Não se sabe se esta droga é excretada no leite materno; no entanto, como muitas drogas o são e pelo potencial de VEPESID em provocar graves reações adversas em lactentes, deve-se optar por interromper a amamentação ou descontinuar a droga, levando-se em conta a importância da droga para a mãe.

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia em pacientes pediátricos não foram sistematicamente estudadas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Altas doses de ciclosporina, resultando em concentrações acima de 2.000 ng/mL administradas com etoposídeo oral levaram a um acréscimo de 80% na exposição do etoposídeo (AUC), com um decréscimo de 38% no *clearance* corpóreo total do etoposídeo comparado ao etoposídeo isolado.

A terapia com cisplatina concomitante é associada a um reduzido *clearance* corpóreo total de etoposídeo.

REAÇÕES ADVERSAS

Nos parágrafos abaixo, a incidência de reações adversas apresentada em média percentual, é derivada de estudos que utilizaram VEPESID como agente único.

Toxicidade hematológica

Mielodepressão fatal foi relatada após administração de etoposídeo (veja **ADVERTÊNCIAS**).

Mielodepressão é a reação dose-limitante mais frequente, com o nadir de granulócitos ocorrendo entre 7 a 14 dias e o nadir de plaquetas ocorrendo entre 9 a 16 dias, após a administração da droga. A recuperação da medula óssea completa-se normalmente por volta do 20º dia e não há informes de toxicidade cumulativa. Leucopenia e leucopenia grave (menos de 1.000 leucócitos/mm³) foram observadas em 60%-91% e em 7%-17%, respectivamente, dos pacientes tratados com VEPESID como agente único. Trombocitopenia e trombocitopenia grave (menos de 50.000 plaquetas/mm³) foram observadas em 28%-41% e em 4%-20%, respectivamente, neste mesmo grupo de pacientes. A ocorrência de leucemia aguda com ou sem fase pré-leucêmica foi

relatada em pacientes tratados com VEPESID em combinação com outros agentes antineoplásicos (vide **PRECAUÇÕES**).

Toxicidade gastrointestinal

Náuseas e vômitos são as toxicidades gastrointestinais mais importantes. Foram observadas em 31%-43% dos pacientes tratados com VEPESID intravenoso. Náuseas e vômitos podem ser normalmente controlados com terapia antiemética. Anorexia foi observada em 10%-13% dos pacientes e estomatites em 1%- 6% dos pacientes que receberam VEPESID por via intravenosa. Mucosite/esofagite, de leve a grave, podem ocorrer. Diarreia foi observada em 1%-13% destes pacientes.

Alopecia

Alopécia reversível, às vezes progredindo até a calvície total, foi observada em até 66% dos pacientes.

Reações alérgicas

Reações de tipo anafiláticas caracterizadas por calafrios, febre, taquicardia, broncoespasmo, dispnéia e/ou hipotensão, foram relatadas em 0,7%- 2% dos pacientes, durante ou imediatamente após a administração intravenosa de VEPESID. Foram relatados índices mais altos de reações de tipo anafiláticas em crianças que receberam infusões em concentrações mais altas que as recomendadas. A influência que a concentração ou a taxa de infusão exerce no desenvolvimento de reações anafiláticas é incerta.

As reações de tipo anafiláticas normalmente respondem de pronto à suspensão da administração do etoposídeo e à administração subsequente de agentes pressores, corticosteróides, anti-histamínicos ou expansores de volume, conforme necessário. Observaram-se reações agudas fatais associadas com broncoespasmo. Hipertensão e/ou rubor facial e/ou vertigem também têm sido relatados.

A pressão arterial geralmente se normaliza em poucas horas após o término da infusão. Reações do tipo anafiláticas podem ocorrer com a dose inicial de VEPESID.

A ocorrência de reações de tipo anafiláticas em pacientes tratados com cápsulas por via oral tem sido muito rara.

Neuropatia

Foi relatada neuropatia periférica em 0,7% dos pacientes.

Outras toxicidades

Os seguintes eventos adversos têm sido raramente registrados: pneumonia intersticial/fibrose pulmonar, convulsões (ocasionalmente relacionada a reações alérgicas), toxicidade do sistema nervoso central (sonolência e fadiga), hepatotoxicidade, persistência de sabor, febre, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (um caso fatal foi relatado), erupções, pigmentação, prurido, urticária, dermatite semelhante à causada por radiações, dor abdominal, constipação, disfagia, astenia, indisposição, cegueira cortical temporária e neurite óptica.

POSOLOGIA

A dose oral habitual de VEPESID é de 100-200 mg/m²/dia, nos dias 1 a 5, ou 200 mg/m²/dia, nos dias 1, 3 e 5, a cada 3 a 4 semanas em combinação com outras drogas aprovadas para uso na doença a ser tratada. A dose de VEPESID cápsulas está baseada na dose intravenosa recomendada, considerando-se a biodisponibilidade dependente da dose de VEPESID cápsulas. Uma dose oral de 100 mg seria comparável a uma dose de 75 mg por via intravenosa; uma dose oral de 400 mg seria comparável a uma dose de 200 mg por via intravenosa. A biodisponibilidade também varia de paciente para paciente após qualquer dose oral. Isto deve ser levado em consideração ao se prescrever este medicamento. Em vista da variabilidade intra-paciente significativa, o ajuste de dose pode ser necessário para atingir o efeito terapêutico desejado.

A dose deverá ser modificada em função dos efeitos mielodepressores de outras drogas administradas em associação ou dos efeitos de radioterapia prévia ou quimioterapia, que possam ter comprometido a reserva medular.

Um esquema posológico alternativo de VEPESID cápsulas consiste em 50 mg/m² por dia durante 2 a 3 semanas, com a repetição dos ciclos após um intervalo de uma semana ou mediante a recuperação da mielodepressão.

Doses diárias superiores a 200 mg devem ser administradas em doses divididas (duas vezes ao dia).

As cápsulas devem ser administradas com o estômago vazio.

Insuficiência renal:

O ajuste de dose é recomendado para pacientes com *clearance* de creatina igual ou menor que 50 mL/min. A seguinte modificação da dose inicial deve ser considerada:

<i>Medida do Clearance da Creatinina</i>	<i>Dose de etoposídeo</i>
> 50 mL/min	100% da dose
15–50 mL/min	75% da dose

As doses subsequentes devem ser baseadas na tolerância do paciente e nos efeitos clínicos. Não há dados disponíveis em pacientes com *clearance* de creatinina < 15 mL/min, e redução adicional da dose deve ser considerada nesses pacientes.

Instruções para uso, manuseio e descarte

Procedimentos para o manuseio e descarte adequados das drogas anti-câncer devem ser seguidos.¹⁻⁴

Deve-se tomar cuidado ao manusear um produto citostático. Sempre tomar as precauções necessárias para evitar a exposição. Isto inclui a utilização de equipamentos adequados, assim como o uso de luvas e lavagem das mãos com água e sabão após o manuseio destes produtos.

SUPERDOSAGEM

Doses totais de 2,4 g/m² a 3,5 g/m² administradas intravenosamente por três dias resultaram em mucosite grave e mielotoxicidade.

Acidose metabólica e casos de toxicidade hepática grave foram relatadas em pacientes que receberam doses intravenosas de etoposídeo mais altas que as recomendadas.

PACIENTES IDOSOS

Apesar de terem sido observadas algumas diferenças nos parâmetros farmacocinéticos em pacientes com mais de 65 anos, estas não são consideradas clinicamente significantes.

REFERÊNCIAS

1. NIOSH Alert: Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. 2004. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2004-165.
2. OSHA Technical Manual. TED 1-0.15A, Section VI: Chapter 2. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. OSHA, 1999.
http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html.
3. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. Am J Health-Syst Pharm. 2006;63:1172-1193.
4. Polovich M, White JM, Kelleher LO, eds. 2005. Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice. 2nd ed. Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society.

nº do lote, data de fabricação e validade: vide cartucho.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. MS – 1.0180.0135

Responsável Técnico: Dra. Elizabeth M. Oliveira

CRF-SP nº. 12.529

Fabricado por: R.P.SCHERER GmbH & Co.KG

Gammelsbacher Strasse 2 - Eberbach – Alemanha

Embalado por: Corden Pharma Latina S.p.A. .
Vial del Murillo, Km 2800 - Sermoneta (Latina) - Itália

Importado por: Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A.
Rua Carlos Gomes, 924 - Santo Amaro - São Paulo - SP
CNPJ 56.998.982/0001-07



Rev1111