



**Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A.**

## VEPESID

Cápsulas

50 mg



# Vepesid<sup>®</sup> etoposídeo

## APRESENTAÇÃO

VEPESID (etoposídeo) é apresentado na forma farmacêutica de cápsulas gelatinosas na concentração de 50 mg em frascos âmbar contendo 20 cápsulas.

## USO ORAL

## USO ADULTO

## COMPOSIÇÃO

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

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

## INFORMAÇÕES AO PACIENTE

### 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Este medicamento é destinado ao tratamento dos seguintes tipos de câncer:

#### **Tumores testiculares refratários**

Em combinação com outros medicamentos 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 medicamentos quimioterápicos aprovados em pacientes com tumores anaplásicos de pequenas células do pulmão (Evidências preliminares 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**

**2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?**

O efeito predominante de VEPESID parece ser a indução à ruptura da alça dupla do DNA, destruição do DNA, como resultado de uma interação com a enzima DNA-topoisomerase II ou a formação de radicais livres.

**3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

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

**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

VEPESID deve ser administrado sob a supervisão de médicos especialistas e experientes no uso de medicamentos quimioterápicos. Pode ocorrer mielodepressão grave (redução na produção de células do sangue pela medula óssea, incluindo as células de defesa e as que controlam o sangramento) 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 o tratamento. A toxicidade mais significativa associada ao tratamento com VEPESID é a depressão da medula óssea (mielodepressão) limitante à dose. Os seguintes exames deverão ser realizados no início do tratamento e antes de cada dose subsequente de VEPESID: contagem de plaquetas, hemoglobina, contagem de leucócitos (células de defesa) totais e diferencial (neutrófilos, linfócitos, entre outros). 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 interromper o tratamento até que a contagem sanguínea esteja suficientemente recuperada.

Os médicos deverão estar atentos à possível ocorrência de reação anafilática (reação alérgica) que se manifesta por calafrios, febre, taquicardia, broncoespasmo, dispnéia 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.

O médico deve avaliar o benefício do medicamento ponderando o risco de reações adversas. A maioria das reações adversas é reversível se detectada no início da ocorrência. Se ocorrerem reações graves, o medicamento deverá ter sua dose reduzida ou suspensa. O reinício do tratamento 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 (proteína no sangue) podem ter um aumento do risco de toxicidades associadas ao etoposídeo.

VEPESID pode causar dano no feto quando administrado a mulheres grávidas. VEPESID demonstrou ser teratogênico (provoca danos ao feto) 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 o tratamento, ela deverá estar ciente do risco potencial sobre o feto. As mulheres com potencial de engravidar devem ser aconselhadas a não fazê-lo.

Dado o potencial mutagênico de VEPESID, a contracepção efetiva é requerida para pacientes homens e mulheres durante o tratamento e até 6 meses depois do término do tratamento. Recomenda-se consulta genética para pacientes que querem ter filhos após o término do tratamento. Como VEPESID pode diminuir a fertilidade masculina, a preservação do esperma pode ser considerada para paternidade posterior ao tratamento.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

#### **Uso durante a amamentação**

Não se sabe se este medicamento é excretado no leite materno; no entanto, como muitos medicamentos o são e pelo potencial de VEPESID em provocar graves reações adversas em lactentes, deve-se optar por interromper a amamentação ou o medicamento, levando-se em conta a importância do medicamento para a mãe.

#### **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 outros medicamentos antineoplásicos.

#### **Uso em crianças**

A segurança e a eficácia em crianças não foram sistematicamente estudadas.

#### **Uso em idosos**

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

#### **Vacinações**

O uso concomitante de VEPESID com vacinas de vírus vivo pode potencializar a replicação do vírus da vacina e/ou pode aumentar a reação adversa do vírus da vacina porque os mecanismos de defesas normais podem ser suprimidos pelo VEPESID. A vacinação com vacinas vivas em uma paciente tomando VEPESID pode resultar em infecções severas. A resposta de anticorpos do paciente a vacinas pode estar diminuída. O uso de vacinas vivas deve ser evitado e o aconselhamento individual deve ser procurado.

#### **Interações medicamento – medicamento**

Altas doses de ciclosporina, a uma concentração acima de 2.000 ng/mL administradas juntamente com etoposídeo via oral levaram a um aumento de 80% na exposição do etoposídeo (ASC), com uma diminuição de 38% no *clearance* corpóreo total do etoposídeo quando comparado ao etoposídeo administrado isoladamente.

O tratamento com cisplatina concomitante é associada a um reduzido *clearance* corpóreo total de etoposídeo.

A terapia concomitante com fenitoína está associada com o *clearance* aumentado e eficácia reduzida de VEPESID, e outras terapias antiepiléticas podem estar associadas com o *clearance* aumentado e eficácia reduzida do VEPESID.

### **Efeito do VEPESID em outros medicamentos**

A co-administração de drogas antiepiléticas e VEPESID pode levar a um decréscimo no controle das crises devido às interações farmacocinéticas entre os medicamentos.

A terapia concomitante com varfarina pode resultar na elevação da razão normalizada internacional (RNI). É recomendado o monitoramento de perto da RNI.

### **Outras interações**

Resistência cruzada entre antraciclina e etoposídeo foram reportadas em experimentos pré-clínicos.

Há um risco aumentado de doenças fatais sistêmicas de vacinas com o uso concomitante de vacinas vivas. Vacinas vivas não são recomendadas para pacientes imunossuprimidos.

**Informe ao seu médico 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?**

Conservar o produto em temperatura entre 15°C e 30°C e proteger da luz.

**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:**

VEPESID apresenta-se como cápsulas de gelatina mole, oblongas, rosadas e opacas.

**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?**

Não há estudos dos efeitos de VEPESID cápsulas administrado por vias não recomendadas (por vias que não sejam por via oral). Portanto, por segurança e eficácia (melhores resultados) desta apresentação, a administração deve ser somente pela via oral.

O tempo de duração do seu tratamento deve estar de acordo com a orientação médica.

A dose oral habitual de VEPESID é de 100-200 mg/m<sup>2</sup>/dia, nos dias 1 a 5, ou 200 mg/m<sup>2</sup>/dia, nos dias 1, 3 e 5, a cada 3 a 4 semanas, em combinação com outros medicamentos aprovados 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 intrapaciente 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 da medula óssea.

Um esquema posológico alternativo de VEPESID cápsulas consiste em 50 mg/m<sup>2</sup> 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 ingeridas com o estômago vazio.

**Insuficiência renal:**

O ajuste de dose é recomendado para pacientes com clearance de creatinina de 50 ml/min ou menos. Em pacientes com função renal prejudicada, a seguinte modificação da dose inicial deve ser considerada, baseada na medida do *clearance* de creatinina:

<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, porém a 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.

Para minimizar o risco de exposição dérmica, deve-se sempre utilizar luvas impermeáveis quando manusear VEPESID cápsulas. Isto se aplica para o manuseio das atividades clínicas, farmacêuticas, de armazenamento, e cuidados domésticos, incluindo esvaziamento do frasco e inspeção, transporte dentro de uma instalação, e preparação da dose e administração.

Para segurança e eficácia desta apresentação, o VEPESID cápsulas não deve ser administrado por vias não recomendadas. A administração deve ser somente pela via oral.

**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.**

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

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

Se você se esqueceu de tomar VEPESID no horário pré-estabelecido, por favor, procure seu médico.

**Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico.**

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

Nos parágrafos abaixo, as ocorrências de reações adversas apresentadas em média percentual, são derivadas de estudos que utilizaram VEPESID como medicamento único.

### **Toxicidade hematológica (no sangue)**

Mielodepressão fatal foi relatada após ingestão de etoposídeo (veja **4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**).

Mielodepressão é a reação dose-limitante mais frequente, com a diminuição (medida mais baixa das células do sangue após e em decorrência da quimioterapia) de granulócitos ocorrendo entre 7 a 14 dias e a diminuição de plaquetas ocorrendo entre 9 a 16 dias, após a administração do medicamento. 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/mm<sup>3</sup>) foram observadas em 60% - 91% e em 7% - 17%, respectivamente, dos pacientes tratados com VEPESID como agente único. Trombocitopenia (redução no número de plaquetas no sangue) e trombocitopenia grave (menos de 50.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>) 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 medicamentos contra o câncer (vide **4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**).

### **Toxicidade gastrointestinal**

Náuseas (enjôos) 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 tratamento antiemético (que combate os vômitos). Anorexia (perda do apetite) foi observada em 10% - 13% dos pacientes e estomatites (inflamação/infecção dentro da boca) em 1% - 6% dos pacientes que receberam VEPESID por via intravenosa. Mucosite/esofagite (inflamação da mucosa da boca e do esôfago), de leve a grave, podem ocorrer. Diarreia foi observada em 1% - 13% destes pacientes.

### **Alopécia**

Alopécia (queda de cabelo) reversível, às vezes progredindo até a calvície total, foi observada em até 66% dos pacientes.

### **Reações alérgicas**

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

### **Neuropatia**

Foi relatada neuropatia periférica (inflamação nos nervos) em 0,7% dos pacientes.

### **Outras toxicidades**

Os seguintes eventos adversos têm sido raramente registrados: pneumonite intersticial/fibrose pulmonar (inflamação nos pulmões que pode levar ao aparecimento de cicatrizes nos pulmões dificultando a

respiração), convulsões (ocasionalmente relacionada a reações alérgicas), toxicidade do sistema nervoso central (sonolência e fadiga), hepatotoxicidade (toxicidade no fígado), persistência de sabor, febre, síndrome de Stevens-Johnson (reação alérgica gravíssima com aparecimento de bolhas pelo corpo), necrólise epidérmica tóxica (um caso fatal foi relatado), erupções (feridas), pigmentação (alteração da cor da pele), prurido (coceira), urticária (coceira com aparecimento de placas avermelhadas pelo corpo), dermatite semelhante à causada por radiações, dor abdominal, constipação (prisão de ventre), disfagia (dificuldade para engolir os alimentos), astenia, indisposição, cegueira cortical temporária e neurite óptica (inflamação no nervo óptico).

### Complicações metabólicas

Síndrome da lise tumoral (algumas vezes fatais) foi reportada após o uso de VEPESID em associação com outros medicamentos quimioterápicos.

A tabela a seguir mostra os eventos adversos associados ao uso de VEPESID, agrupados de acordo com a frequência, seguindo as seguintes categorias:

- **Muito comum:** ocorre em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento
- **Comum (frequente):** ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento
- **Incomum (infrequente):** ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento
- **Rara:** ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento
- **Muito rara:** ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento
- **Não conhecida:** Não pode ser estimada pelos dados disponíveis

### Frequência reportada das reações adversas

Classe de sistemas orgânico	Frequência	Eventos adversos
Neoplasias benignas e malignas (incluindo cistos e pólipos)	Não conhecida	Leucemia aguda
Desordens do sangue e sistema linfático*	Muito comum	Leucopenia, trombocitopenia
Desordens do sistema imune	Rara	Reações do tipo anafiláticas
Desordens metabólicas e nutricionais	Não conhecida	Síndrome da lise tumoral
Desordens do sistema nervoso	Incomum	Neuropatia periférica
	Rara	Convulsões**, neurite óptica, cegueira cortical temporária, neurotoxicidades (por exemplo sonolência, fadiga)
Desordens respiratórias, torácicas e mediastinais	Rara	Fibrose pulmonar, pneumonite intersticial
Desordens gastrointestinais	Muito comum	Náusea, vômito, anorexia
	Comum	Mucosite (incluindo estomatite e esofagite), diarreia
	Rara	Dor abdominal, constipação, disfagia, disgeusia
Desordens hepato-biliares	Rara	Hepatotoxicidade
Desordens da pele e tecidos subcutâneos	Muito comum	Alopécia
	Rara	Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, dermatite semelhante à causada por radiações, urticária, erupção

		cutânea, pigmentação, prurido
Desordens gerais	Rara	Astenia, indisposição extravasamento reação no local da injeção

\* Mielosupressão fatal foi relatada

\*\*Convulsão é normalmente associada a reações alérgicas

**Informe ao seu médico 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?**

Doses totais de 2,4 g/m<sup>2</sup> a 3,5 g/m<sup>2</sup> 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.

**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.**

Reg. MS – 1.0180.0135

Responsável Técnico: Dra. Elizabeth M. Oliveira  
CRF-SP nº. 12.529

Fabricado por: Catalent Germany Eberbach GmbH  
Gammelsbacher Strasse 2  
Eberbach - Alemanha

Embalado por: Corden Pharma Latina S. p. A.  
Via Del Murillo, km 2800  
Sermoneta (Latina) – Itália

Importado por: Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A.  
Rua Verbo Divino, 1711 - Chácara Santo Antônio - São Paulo - SP  
CNPJ 56.998.982/0001-07 - Indústria Brasileira

**Venda sob prescrição médica**

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em (dia/mês/ano).**



RECICLÁVEL

Rev1014

Histórico de alteração para a bula

VEPESID

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas			Dados das alterações de bulas
Data do expediente	No. do expediente	Assunto	Data do expediente	No. do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas	Apresentações relacionadas
18/09/2013	0788754130	10458-MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Mudanças estruturais no texto devido a adequação à RDC 47/2009 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? Dizeres Legais Melhorias no Texto	VP	Cápsulas 50 mg	Cápsulas 50 mg
13/11/2014		10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	Cápsulas 50 mg	Cápsulas 50 mg