



Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A.

VEPESID

Cápsulas

50 mg



Vepesid®
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 TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Tumores testiculares refratários¹

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

Tumores anaplásicos de pequenas células do pulmão²

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 Hodgkin³

Linfomas malignos (não Hodgkin)⁴

Especialmente da variedade histiocítica.

Leucemia aguda não-linfocítica⁵

¹ CID: C62 – Neoplasia maligna dos testículos

² CID: C34 – Neoplasia maligna dos brônquios e dos pulmões

³ CID: C81 – Doença de Hodgkin

⁴ CID: C82 – Linfoma não - Hodgkin, folicular (nodular); C83 - Linfoma não- Hodgkin difuso; C85 - Linfoma não- Hodgkin de outros tipos e de tipo não especificado

⁵ CID: C92.0 – Leucemia mieloide aguda

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Tumores de testículo refratários

Em um estudo de fase II envolvendo 30 pacientes com doença refratária a pelo menos dois esquemas quimioterápicos prévios, o etoposídeo oral, utilizado como droga isolada na dose de 175 mg/m² diariamente por 3 dias consecutivos, semanalmente por pelo menos 6 semanas, produziu resposta em 20% dos pacientes com duração mediana de 3,5 meses (Tabela 1).

Outro estudo de fase II avaliou o uso de etoposídeo oral na dose de 50 mg/m² diária em 22 pacientes com doença refratária. A taxa de resposta parcial foi de 14% com 38% dos pacientes evoluindo com estabilização de doença; a mediana de tempo para progressão de 13,8 semanas e sobrevida mediana de 20,5 semanas (Tabela 1).

Um artigo de revisão mostrou que, para 21 pacientes refratários a pelo menos dois esquemas de quimioterapia prévia, incluindo quimioterapia em altas doses seguida de transplante de medula, o emprego de etoposídeo oral na dose de 50 mg/m² por 3 dias a cada 4 semanas, produziu taxa de resposta de 33%, sendo que dois pacientes obtiveram resposta completa.

VEPESID também foi avaliado para terapia de manutenção em pacientes com doença refratária, politratados, em estudo fase II com 34 pacientes. Estes pacientes receberam etoposídeo oral na dose de 50 mg/m² por dia por 21 dias consecutivos a cada 28 dias. No início do tratamento de manutenção haviam 11 pacientes com resposta parcial e 23 pacientes com resposta completa após tratamento quimioterápico prévio. Após seguimento mediano de 36 meses, 74% dos pacientes em resposta completa permaneciam livres de doença e 3 pacientes com resposta parcial ao início da manutenção atingiram resposta completa com o tratamento com etoposídeo oral.

Tabela 1 – Estudos com uso do VEPESID em tumores testiculares refratários

Estudo / n	Método	Desfecho	Tratamento	Resultado
Miller 1990 n = 22 (2)	Fase II	Duração de resposta (meses)	VP-16 oral	3,5 m
Cavalli 1981 n = 30 (1)	Fase II	Sobrevida mediana (semanas)	VP-16 oral	20,5 s

VP-16 = etoposídeo.

Tumores anaplásicos de pulmão de pequenas células (SCLC)

De acordo com duas meta-análises, a poliquimioterapia com os medicamentos cisplatina e etoposídeo é considerada o tratamento padrão para o tratamento do SCLC, uma doença limitada e extensa.

A eficácia do etoposídeo oral em relação ao etoposídeo intravenoso foi comprovada em um estudo de fase III com 306 pacientes, que comparou esquema padrão com cisplatina e etoposídeo intra-venoso com cisplatina e

etoposídeo oral na dose de 50 mg/m²/dia por 21 dias a cada 28 dias, com resultados sobreponíveis de taxa de resposta e sobrevida (Tabela 2).

Um outro estudo fase III com 436 pacientes comparou a eficácia de esquema baseado em cisplatina e etoposídeo em relação a esquema composto por ciclofosfamida, epirrubicina e vincristina. O etoposídeo foi administrado na dose de 100 mg/m² intra-venoso no primeiro dia, seguido de 200 mg/m² oral do segundo ao quarto dia e os resultados mostraram aumento de sobrevida mediana gerado pelo tratamento com cisplatina e etoposídeo – em análise de subgrupo, o benefício em sobrevida pareceu restrito ao grupo de pacientes com doença limitada (Tabela 2).

A quimioterapia de manutenção/consolidação em pacientes com SCLC produz aumento de sobrevida. Um estudo fase III com 144 pacientes com doença extensa, com resposta após tratamento de primeira linha, mostrou que a consolidação com etoposídeo oral na dose de 50 mg/m² por 21 dias a cada 4 semanas produziu aumento na chance de controle da doença em relação à não manutenção (Tabela 2).

O papel do etoposídeo oral em pacientes com doença recidivada/refratária foi analisado em estudo fase II com 22 pacientes na dose de 50 mg/m² oral por 21 dias e produziu taxa de resposta de 45,5% com duração mediana de resposta de 4 meses. Outro estudo fase II incluindo 26 pacientes com as mesmas características e a mesma dose de etoposídeo oral, mostrou 23% de taxa de resposta com duração de até 20 semanas .

Tabela 2 – Estudos com VEPESID nos tumores de pequenas células de pulmão

Estudo/ n	Método	Desfecho	Tratamento	Resultado
Sunstron 2002 n = 436 (8)	Fase III	Sobrevida mediana (meses)	EP vs CEV	10,2 m vs 7,8 m p = 0,0004
Miller 1995 n = 306 (7)	Fase III	Sobrevida mediana (meses)	VP-16 oral vs VP-16 IV	9,9 m vs 9,5 m NS
Hanna 2002 n = 144 (10)	Fase III	SLP	VIP vs VIP→VP-16 oral	6,5 m vs 8,23 m p = 0,0018

SLP = sobrevida livre de progressão;

EP = etoposídeo oral e cisplatina;

CEV = ciclofosfamida, epirrubicina e vincristina;

VIP = etoposídeo, ifosfamida e cisplatina

VP-16 = etoposídeo.

Doença de Hodgkin

Um estudo fase III, envolvendo 807 pacientes com doença avançada em tratamento de primeira linha, demonstrou que nos dois esquemas poliquimioterápicos testados (um com etoposídeo oral na dose de 75 mg/m² por 5 dias associado a clorambucil, vinblastina, procarbazona, prednisolona, vincristina e doxorubicina e outro com etoposídeo oral na dose de 200 mg/m² por 3 dias associado a clorambucil, vinblastina, prednisolona, procarbazona, doxorubicina, bleomicina e vincristina; ambos com ciclos a cada 28 dias), em comparação a ABVD, a sobrevida livre de eventos (75%) e global (88%) foram semelhantes às observadas no esquema padrão ABVD (Tabela 3).

Outro estudo fase III recrutou 282 pacientes para tratamento de 1ª linha com dois esquemas contendo etoposídeo oral (ambos na dose de 75 - 100 mg/m² por 5 dias). Os pacientes foram randomizados entre dois braços de tratamento: um braço conhecido como VAPEC-B, contendo etoposídeo, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, bleomicina e prednisolona e outro chamado ChIVPP/EVA híbrido contendo etoposídeo, doxorrubicina, clorambucil, vincristina, bleomicina e prednisolona. A sobrevida global em cinco anos favoreceu os pacientes tratados sob o esquema ChIVPP/EVA (89% vs 79% p = 0,04).

Um estudo fase II, incluindo 31 pacientes em terceira linha de tratamento, avaliou esquema quimioterápico contendo etoposídeo oral, na dose de 100 mg/m² por 5 dias a cada 28 dias, produzindo taxas de resposta de 42% com duração mediana de 10 meses. Outro estudo fase II, com 83 pacientes com contra indicação para tratamento intensivo, mostrou taxa de resposta de 52% para etoposídeo oral na dose de 50 mg/m² por 21 dias.

Tabela 3 – Estudos com o uso de VEPESID na Doença de Hodgkin

Estudo/n	Método	Desfecho	Tratamento	Resultado
Johnson 2005 n = 807 (13)	Fase III	Sobrevida global (3 anos)	ABVD vs MDRs	90% (95% CI, 87% a 93%) vs 88% (95% CI, 84% a 91%) (HR - 1,22; 95% CI, 0,84 to 1,77)
Radford 2002 n = 282 (14)	Fase III	Sobrevida global (5 anos)	VAPEC-B Vs ChIVPP/EVA	79% vs 89% p = 0,04

ABVD = doxorrubicina, bleomicina, vinblastina, prednisolona;

MDRs = multi drug regimens;

VAPEC-B = doxorrubicina, ciclofosfamida, etoposídeo, vincristina, bleomicina e prednisolona;

ChIVPP/EVA = clorambucil, vinblastina, procarbazona e prednisolona;

EVA = etoposídeo, vincristina e doxorrubicina.

Linfoma não Hodgkin

Um estudo de fase III incluindo 80 pacientes portadores de linfoma não Hodgkin (LNH) de alto grau foram randomizados entre tratamento com VAPEC-B (doxorrubicina, ciclofosfamida, etoposídeo oral, vincristina, bleomicina e prednisolona) com ou sem fator estimulador de colônia de granulócitos (G-CSF) mostrou aproximadamente 50% de sobrevida global em 10 anos para ambas as intervenções avaliadas (Tabela 4).

O etoposídeo oral foi avaliado em estudo fase II, envolvendo 25 pacientes com doença refratária, na dose de 50 mg/m² por 21 dias a cada 4 ou 5 semanas, gerando 60% de taxa de resposta e duração mediana de resposta de 8 meses para tumores de baixo grau e de 3 meses para os de graus intermediário ou alto.

Outra série, incluindo 20 pacientes com doença refratária, tratados com etoposídeo oral na dose de 100 mg ao dia por 3 semanas a cada 29 dias, mostrou taxa de resposta de 62%.

Um artigo de revisão avaliou tratamento de 75 pacientes, portadores de doença refratária, com quimioterapia metronômica incluindo etoposídeo 50 mg/dia (associado a prednisona, ciclofosfamida e procarbazina), mantida até que a contagem de leucócitos atingisse nível $< 3.0 \times 10^9/L$, observando taxa de resposta de 69% sendo 36% de respostas completas.

O etoposídeo oral foi também avaliado em pacientes idosos em um estudo fase II com 29 pacientes que receberam dose de 50 mg/m² por dia até contagem de leucócitos atingir valor $\leq 2,000/\text{microL}$ ou de plaquetas atingir nível $\leq 5 \times 10^4/\text{microL}$ resultando em 65% de taxa de resposta sendo 20% de respostas completas.

Um estudo fase II incluindo 49 pacientes com linfoma não Hodgkin relacionados à AIDS, sem tratamento prévio, avaliou etoposídeo oral na dose de 100 mg/m² por 3 dias (associado a lomustina, ciclofosfamida e procarbazina) a cada 6 semanas e mostrou 78% de taxa de resposta com sobrevida global de 12,3 meses.

Tabela 4 – Estudo com VEPESID no Linfoma não-Hodgkin

Estudo/n	Método	Desfecho	Tratamento	Resultado
Clamp 2008 n = 80 (17)	Fase III	Sobrevida global (10 anos)	VAPEC-B VS VAPEC-B→G- CSF	51% Vs 46% p = 0,64

VAPEC-B = VAPEC-B = doxorrubicina, ciclofosfamida, etoposídeo, vincristina, bleomicina e prednisolona;
G-CSF = fator estimulador de colônia de granulócitos

Leucemia Aguda não Linfocítica

Um estudo randomizado, recrutando 92 pacientes idosos, comparou dois esquemas de indução, sendo um composto por etoposídeo oral na dose de 80 mg/m² e tioguanina 100 mg/m² duas vezes ao dia por cinco dias (ETI), e o outro contendo tioguanina, citarabina e idarrubicina (TAI). Foram observadas taxas de respostas sobreponíveis para ambos os esquemas, com taxa de remissão de 70% com redução de tempo de hospitalização para o esquema de indução contendo etoposídeo oral (20 *versus* 41 dias, p = 0,010) (Tabela 5).

Um estudo fase II envolvendo 21 pacientes idosos, incluindo portadores de doença refratária ou de LMA *de novo*, não elegíveis para tratamento padrão, avaliou tratamento de indução com citarabina e etoposídeo oral observando 43% de taxa de remissão.

Tabela 5 – Estudo com o uso de VEPESID na Leucemia aguda não-linfocítica

Estudo/n	Método	Desfecho	Tratamento	Resultado
Ruutu 2004 n = 92 (23)	Fase III	Taxa de remissão	ETI vs TAI	67% vs 72%

ETI = etoposídeo oral, tioguanina e epirrubicina;

TAI = citarabina, idarrubicina e tioguanina.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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 $C_{29}H_{32}O_{13}$.

Farmacodinâmica

O principal efeito de VEPESID parece ser no final da fase S e no início da fase G2 do ciclo celular nas células de mamífero. O efeito macromolecular predominante de VEPESID parece ser a indução à ruptura da alça dupla do DNA em virtude de uma interação com a enzima DNA-topoisomerase II ou a formação de radicais livres.

Farmacocinética

- Absorção

Depois da administração da infusão intravenosa ou da cápsula oral, os valores de $C_{máx}$ e ASC exibiram notável variação em um mesmo indivíduo e entre indivíduos. Isto resulta em variabilidade ao estimar a biodisponibilidade oral das cápsulas de etoposídeo.

Os valores de $C_{máx}$ e ASC para o etoposídeo cápsulas administrado oralmente para doses até aproximadamente 250 mg caem constantemente no mesmo intervalo dos valores de $C_{máx}$ e ASC para uma dose intravenosa equivalente à metade da dose oral. O valor da média geral da biodisponibilidade média da cápsula oral é de aproximadamente 50% (intervalo entre 25% – 76%). Um estudo recente concluiu que a biodisponibilidade média de uma dose oral de 100 mg foi de $76 \pm 22\%$. Uma dose de 400 mg de VEPESID cápsulas provou ser biodisponível em $48 \pm 18\%$.

- Distribuição

O volume médio de distribuição no *steady-state* (estado de equilíbrio) varia de 18 a 29 litros ou de 7 a 17 L/m².

Na administração intravenosa, durante o mesmo intervalo de doses, as áreas sob as curvas de concentração plasmática versus tempo (ASC) 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 céfalo-raquidiano. Embora o etoposídeo seja encontrado no líquido céfalo-raquidiano e tumores intracerebrais, as concentrações são mais baixas do que em tumores extracerebrais e plasma. 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. Em um 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 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

- Metabolismo

O metabólito hidroxilado [4'-dimetil-ácido epipodofílico-9-(4,6-O-etilideno-β-D-glicopiranosídeo)], formado pela abertura do anel lactona, é encontrado na urina de adultos e crianças. Este metabólito está presente também no plasma humano, provavelmente na forma de isômero trans. Os conjugados glicuronídeos e/ou sulfato de etoposídeo são também excretados na urina humana. Adicionalmente, o-desmetilação do anel de dimetoxifenol ocorre através do caminho da isoenzima CYP450 3A4 para produzir o correspondente catecol. Não há evidência de efeito de primeira passagem. Por exemplo, não existe correlação entre a biodisponibilidade oral absoluta de etoposídeo cápsula e *clearance* não-renal.

Não há evidências de qualquer outra diferença no metabolismo e excreção do etoposídeo depois da administração oral por cápsulas quando comparado a infusão intravenosa.

- Eliminação

Após a administração intravenosa de etoposídeo ¹⁴C (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, ASC aumentada e volume de distribuição maior no estado de equilíbrio (vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

- Insuficiência hepática

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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/mm³ 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, corticosteroides, anti-histamínicos ou expansores de volume, a critério médico.

O médico deve avaliar o benefício e a necessidade da droga ponderando o risco de reações adversas. A maioria das reações adversas 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.

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.

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.

Gravidez – Categoria de risco D

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

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.

Carcinogênese, teratogenecidade, mutagênese e reprodução

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. Nem o risco cumulativo, nem os fatores de predisposição relacionados ao desenvolvimento de leucemia secundária são conhecidos. O papel dos esquemas de administração e das doses cumulativas do etoposídeo tem sido sugeridos, mas não foram ainda claramente definidos.

Uma anormalidade cromossomal 11q23 foi observada em alguns casos de leucemia secundária em pacientes que receberam epipodofilotoxinas. Esta anormalidade também foi encontrada em pacientes que desenvolveram leucemia secundária após serem tratados com regimes de quimioterapia não contendo epipodofilotoxinas e na leucemia *de novo*. Outra característica que foi associada com leucemia secundária em

pacientes que receberam epipodofilotoxinas parece ser um curto período de latência, com tempo médio de desenvolvimento da leucemia sendo aproximadamente 32 meses.

Em um estudo teratológico em ratos SPF em doses de 0,13 mg/kg/dia, 0,4 mg/kg/dia, 1,2 mg/kg/dia e 3,6 mg/kg/dia administrado por via intravenosa nos dias 6 a 15 da gestação, VEPESID foi associado com toxicidade materna, embriotoxicidade e teratogenicidade relacionados à dose, em doses de 0,4 mg/kg/dia ou mais. Reabsorções embriônicas foram 90% e 100% nas duas doses mais altas. Nas doses de 0,4 mg/kg e 1,2 mg/kg, o peso fetal foi reduzido e ocorreram anormalidades fetais incluindo anormalidades importantes do esqueleto, exencefalia, encefalocele e anoftalmia. Na dose de 1,2 mg/kg, foi observada mortalidade pré-natal de 92% com 50% dos fetos implatados sendo anormais. Até na dose mais baixa testada, 0,13 mg/kg, foi observado um aumento significativo na ossificação retardada.

Um estudo com camundongos Swiss-Albino que receberam injeções intraperitoneais diárias de VEPESID nas doses 1,0 mg/kg, 1,5 mg/kg e 2 mg/kg nos dias 6, 7 e 8 da gestação mostraram embriotoxicidade relacionada à dose, várias anormalidades cranianas, malformações importantes do esqueleto e aumento da incidência de morte intrauterina e diminuição significativa da média do peso dos fetos. O ganho de peso materno não foi afetado.

VEPESID induziu aberrações no número e estrutura dos cromossomos em células murinas embriônicas.

Uso pediátrico

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

Uso geriátrico

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 um 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 (vide **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações medicamento – medicamento

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 (ASC), 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.

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 antraciclinas 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. (vide **5 ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**)

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

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.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Não há estudos dos efeitos de VEPESID cápsulas administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e eficácia 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/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 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 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 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 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 antineoplásicas 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, VEPESID cápsulas não deve ser administrado por vias não recomendadas. A administração deve ser somente pela via oral.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

Toxicidade hematológica

Mielodepressão fatal foi relatada após administração de etoposídeo (veja **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

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 **5. ADVERTÊNCIAS E 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.

Alopécia

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

Reações alérgicas

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: pneumonite 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.

Complicações metabólicas

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

A tabela abaixo inclui todos os eventos adversos citados acima agrupados de acordo com a frequência, seguindo as seguintes categorias:

- **Muito comum:** $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)
- **Comum (frequente):** $\geq 1/100$ e $< 1/10$ ($\geq 1\%$ e $< 10\%$)
- **Incomum (Infrequente):** $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$)
- **Rara:** $\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$ ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$)
- **Muito rara:** $< 1/10.000$ ($< 0,01\%$)
- **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

* Mielosupressão fatal foi relatada

**Convulsão é normalmente associada a reações alérgicas

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações da Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal

10. SUPERDOSE

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.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

REFERÊNCIAS

1. Cavalli F, Klepp O, Renard J, Rohrt M, Alberto P. A phase II study of oral VP-16-213 in non-seminomatous testicular cancer. Eur J Cancer. 1981 Feb;17(2):245-9.
2. Miller JC, Einhorn LH. Phase II study of daily oral etoposide in refractory germ cell tumors. Semin Oncol. 1990 Feb;17(1 Suppl 2):36-9.

3. Porcu P, Bhatia S, Sharma M, Einhorn LH. Results of treatment after relapse from high-dose chemotherapy in germ cell tumors. *J Clin Oncol*. 2000 Mar;18(6):1181-6.
4. Cooper MA, Einhorn LH. Maintenance chemotherapy with daily oral etoposide following salvage therapy in patients with germ cell tumors. *J Clin Oncol*. 1995 May;13(5):1167-9.
5. Mascaux C, Paesmans M, Berghmans T, Branle F, Lafitte JJ, Lemaitre F, et al. A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. *Lung Cancer*. 2000 Oct;30(1):23-36.
6. Amarasena IU, Walters JA, Wood-Baker R, Fong K. Platinum versus non-platinum chemotherapy regimens for small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(4):CD006849.
7. Miller AA, Herndon JE, 2nd, Hollis DR, Ellerton J, Langleben A, Richards F, 2nd, et al. Schedule dependency of 21-day oral versus 3-day intravenous etoposide in combination with intravenous cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: a randomized phase III study of the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol*. 1995 Aug;13(8):1871-9.
8. Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S, Aasebo U, Hatlevoll R, Dahle R, et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *J Clin Oncol*. 2002 Dec 15;20(24):4665-72.
9. Bozcuk H, Artac M, Ozdogan M, Savas B. Does maintenance/consolidation chemotherapy have a role in the management of small cell lung cancer (SCLC)? A metaanalysis of the published controlled trials. *Cancer*. 2005 Dec 15;104(12):2650-7.
10. Hanna NH, Sandier AB, Loehrer PJ, Sr., Ansari R, Jung SH, Lane K, et al. Maintenance daily oral etoposide versus no further therapy following induction chemotherapy with etoposide plus ifosfamide plus cisplatin in extensive small-cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group randomized study. *Ann Oncol*. 2002 Jan;13(1):95-102.
11. Johnson DH, Greco FA, Strupp J, Hande KR, Hainsworth JD. Prolonged administration of oral etoposide in patients with relapsed or refractory small-cell lung cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol*. 1990 Oct;8(10):1613-7.
12. Einhorn LH, Pennington K, McClean J. Phase II trial of daily oral VP-16 in refractory small cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group study. *Semin Oncol*. 1990 Feb;17(1 Suppl 2):32-5.
13. Johnson PW, Radford JA, Cullen MH, Sydes MR, Walewski J, Jack AS, et al. Comparison of ABVD and alternating or hybrid multidrug regimens for the treatment of advanced Hodgkin's lymphoma: results of the United Kingdom Lymphoma Group LY09 Trial (ISRCTN97144519). *J Clin Oncol*. 2005 Dec 20;23(36):9208-18.
14. Radford JA, Rohatiner AZ, Ryder WD, Deakin DP, Barbui T, Lucie NP, et al. ChlVPP/EVA hybrid versus the weekly VAPEC-B regimen for previously untreated Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 2002 Jul 1;20(13):2988-94.
15. Cartoni C, Cimino G, Anselmo AP, Amadori S, Mandelli F. Third-line chemotherapy with CAVP (CCNU, melphalan, etoposide and prednisone) in refractory Hodgkin's disease. *Haematologica*. 1989 May-Jun;74(3):273-7.
16. Masaoka T. [Etoposide 21 therapy for malignant lymphoma]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 1996 Dec;23(14):1936-40.
17. Clamp AR, Ryder WD, Bhattacharya S, Pettengell R, Radford JA. Patterns of mortality after prolonged follow-up of a randomized controlled trial using granulocyte colony-stimulating factor to maintain chemotherapy dose intensity in non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer*. 2008 Jul 22;99(2):253-8.
18. Hainsworth JD. Chronic administration of etoposide in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 1993;10 Suppl:65-72.
19. Haim N, Ben-Shahar M, Epelbaum R. Prolonged daily administration of oral etoposide in lymphoma following prior therapy with adriamycin, an ifosfamide-containing salvage combination, and intravenous etoposide. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1995;36(4):352-5

20. Coleman M, Martin P, Ruan J, Furman R, Niesvizky R, Elstrom R, et al. Prednisone, etoposide, procarbazine, and cyclophosphamide (PEP-C) oral combination chemotherapy regimen for recurring/refractory lymphoma: low-dose metronomic, multidrug therapy. *Cancer*. 2008 May 15;112(10):2228-32.
21. Niitsu N, Umeda M. Evaluation of long-term daily administration of oral low-dose etoposide in elderly patients with relapsing or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Clin Oncol*. 1997 Jun;20(3):311-4.
22. Mwanda WO, Orem J, Fu P, Banura C, Kakembo J, Onyango CA, et al. Dose-modified oral chemotherapy in the treatment of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma in East Africa. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 20;27(21):3480-8.
23. Ruutu T, Koivunen E, Nousiainen T, Pelliniemi TT, Almqvist A, Anttila P, et al. Oral treatment of acute myeloid leukaemia with etoposide, thioguanine, and idarubicin (ETI) in elderly patients: a prospective randomised comparison with intravenous cytarabine, idarubicin, and thioguanine in the second and third treatment cycle. *Eur J Haematol*. 2004 Jan;72(1):38-44.
24. Horikoshi A, Takei K, Hosokawa Y, Sawada S. The value of oral cytarabine ocfosfate and etoposide in the treatment of refractory and elderly AML patients. *Int J Hematol*. 2008 Mar;87(2):118-25.
25. 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.
26. 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.
27. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. *Am J Health-Syst Pharm*. 2006;63:1172-1193.
28. Polovich M, White JM, Kelleher LO, eds. 2005. Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice. 2nd ed. Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society.

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

Venda sob prescrição médica

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



Rev1014

Histórico de alteração para a bula

VEPESID

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				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
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 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR Dizeres Legais Melhorias no Texto	VPS	Cápsulas 50 mg
13/11/2014		10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Cápsulas 50 mg