

## **Anexo I**

### **Lista de medicamentos e apresentações**

<b>Estado Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Áustria	Bristol-Myers Squibb GesmbH Rivergate / Gate 1 / 5.OG, Handelskai 92, 1200 Vienna, Austria	Vepesid	100 mg	Cápsula	Via oral
Bélgica	Bristol-Myers Squibb Belgium S.A. Chaussée De La Hulpe, 185, 1170 Bruxelles, Belgium	Vepesid	100 mg	Cápsula mole	Via oral
Croácia	Bristol-Myers Squibb spol. s.r.o. Budějovická 778/3, Michle, 140 00 Prague, Czech Republic	Vepesid	100 mg	Cápsula mole	Via oral
Dinamarca	Bristol-Myers Squibb AB BOX 1172, 171 23 Solna, Sweden	Vepesid	50 mg	Cápsula mole	Via oral
Estónia	Bristol-Myers Squibb Gyogyszerkereskedelmi Kft. Lövház u. 39, 1024 Budapest, Hungary	Vepesid	100 mg	Cápsula mole	Via oral
Finlândia	Bristol-Myers Squibb AB BOX 1172, 171 23 Solna, Sweden	Vepesid	50 mg	Cápsula mole	Via oral
Alemanha	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstrasse 29, München, 80636, Germany	Vepesid K	50 mg	Cápsula	Via oral

<b>Estado Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Alemanha	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstrasse 29, München, 80636, Germany	Vepesid K	100 mg	Cápsula	Via oral
Irlanda	Bristol-Myers Squibb Holdings Limited t/a Bristol-Myers Pharmaceuticals, Swords, County Dublin, Ireland	Vepesid	50 mg	Cápsulas moles	Via oral
Irlanda	Bristol-Myers Squibb Holdings Limited t/a Bristol-Myers Pharmaceuticals, Swords, County Dublin, Ireland	Vepesid	100 mg	Cápsulas moles	Via oral
Itália	Bristol-Myers Squibb S.R.L. Via Virgilio Maroso, 50, 00142 Rome, Italy	Vepesid	50 mg	Cápsula mole	Via oral
Itália	Bristol-Myers Squibb S.R.L. Via Virgilio Maroso, 50, 00142 Rome, Italy	Vepesid	100 mg	Cápsula mole	Via oral
Luxemburgo	Bristol-Myers Squibb Belgium S.A. Chaussée De La Hulpe, 185, 1170 Bruxelles, Belgium	Vepesid	100 mg	Cápsula mole	Via oral
Países Baixos	Bristol-Myers Squibb B.V. Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, The Netherlands	Vepesid	50 mg	Cápsula mole	Via oral

<b>Estado Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Países Baixos	Bristol-Myers Squibb B.V. Orteliuslaan 1000, Utrecht, 3528 BD, The Netherlands	Vepesid	100 mg	Cápsula mole	Via oral
Noruega	Bristol-Myers Squibb AB BOX 1172, 171 23 Solna, Sweden	Vepesid	50 mg	Cápsula mole	Via oral
Roménia	Bristol-Myers Squibb Gyogyszerkereskedelmi Kft. Lövéház u. 39, 1024 Budapest, Hungary	Vepesid	50 mg	Cápsula mole	Via oral
Roménia	Bristol-Myers Squibb Gyogyszerkereskedelmi Kft. Lövéház u. 39, 1024 Budapest, Hungary	Vepesid	100 mg	Cápsula mole	Via oral
Eslovénia	Bristol-Myers Squibb spol. s.r.o. Budějovická 778/3, Michle 140 00 Prague 4, Czech Republic	Vepesid	100 mg	Cápsula mole	Via oral
Espanha	Bristol-Myers Squibb S.A. C/Quintanavides, 15, 28050 Madrid, Espanha	Vepesid	50 mg	Cápsula mole	Via oral
Espanha	Bristol-Myers Squibb S.A. C/Quintanavides, 15, 28050 Madrid, Spain	Vepesid	100 mg	Cápsula mole	Via oral

<b>Estado Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Suécia	Bristol-Myers Squibb AB BOX 1172, 171 23 Solna, Sweden	Vepesid	50 mg	Cápsula mole	Via oral
Reino Unido	Bristol-Myers Squibb Holdings Limited t/a Bristol-Myers Pharmaceuticals Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, UB8 1 DH, United Kingdom	Vepesid	50 mg	Cápsula mole	Via oral
Reino Unido	Bristol-Myers Squibb Holdings Limited t/a Bristol-Myers Pharmaceuticals Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, UB8 1 DH, United Kingdom	Vepesid	100 mg	Cápsula mole	Via oral

**Anexo II**  
**Conclusões científicas**

## Conclusões científicas

O Vepesid contém etoposido, um derivado semissintético da podofilotoxina, que quebra o ADN de cadeia dupla através de uma interação com a topoisomerase de ADN II ou através da formação de radicais livres. O Vepesid encontra-se disponível na forma de cápsulas de 50 mg e 100 mg para administração por via oral. O etoposido é utilizado no tratamento de várias doenças neoplásicas. A primeira aprovação europeia foi nos Países Baixos em 29 de maio de 1981. O medicamento foi subsequentemente aprovado nos seguintes países: AT, BE, DE, DK, EE, ES, FI, HR, IE, IT, LU, NO, RO, SE, SI e UK.

O Vepesid e nomes associados foi incluído na lista de medicamentos para harmonização do Resumo das Características do Medicamento (RCM), redigida pelo CMDh, nos termos do artigo 30.º, n.º 2, da Diretiva 2001/83/CE.

Devido a decisões nacionais divergentes dos Estados-Membros relativas à autorização do medicamento supramencionado, a Comissão Europeia notificou o CHMP/a Agência Europeia de Medicamentos, em 14 de outubro de 2015, relativamente a um procedimento de consulta nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE para o Vepesid e nomes associados, com vista a resolver as divergências entre as informações dos medicamentos autorizados a nível nacional e, assim, harmonizar a informação do medicamento em toda a UE.

## Resumo da avaliação científica pelo CHMP

As indicações revistas na secção 4.1 do Resumo das Características do Medicamento (RCM) são:

- Cancro testicular recorrente ou refratário
- Cancro do pulmão de pequenas células
- Linfoma Hodgkin
- Linfoma não-Hodgkin
- Leucemia mieloide aguda
- Cancro dos ovários: cancro dos ovários não epitelial e cancro dos ovários epitelial resistente/refratário à platina

Relativamente à posologia, todos os 17 RCM referem na secção 4.2 que a dose oral de cápsulas de etoposido é baseada na dose intravenosa (IV) recomendada e mencionam a necessidade de considerar a biodisponibilidade ao efetuar a prescrição, pois esta varia de doente para doente. A secção relativa à posologia para adultos contém detalhes sobre monoterapia, terapêutica de associação, esquema posológico alternativo e ajustes posológicos em caso de baixas contagens de neutrófilos. A segurança e a eficácia do Vepesid e nomes associados em crianças com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas.

Com base nos dados relativos à biodisponibilidade<sup>[1][2]</sup>, a dose oral recomendada é de 100 a 200 mg/m<sup>2</sup>/dia nos dias 1-5 num ciclo de 21 ou 28 dias; ou 200 mg/m<sup>2</sup>/dia em três dias (mais frequentemente os dias 1-3 ou os dias 1, 3 e 5) num ciclo de 21 ou 28 dias.

Os dados de eficácia disponíveis relativos ao etoposido nas diferentes indicações são baseados na sua maioria em estudos nos quais o etoposido foi utilizado por via intravenosa. Verificou-se que, com a administração por via oral, a variabilidade de exposição intradoente (ou seja, entre ciclos) é significativamente maior do que após a administração por via intravenosa. O coeficiente de variação é de cerca de 30

---

<sup>1</sup> Hande KR, Krozely MG, Greco FA et al. Bioavailability of Low-Dose Oral Etoposide. J Clin Oncol 1993;11:374-377

<sup>2</sup> Johnson DH, Hainsworth JD, Hande KR, et al. Cancer 1999;67:231-244.

O aumento da variabilidade de exposição intradoente poderá levar a uma maior variabilidade na relação dose-resposta, ou seja, conduzir a uma maior variabilidade na sensibilidade dos doentes para sofrerem toxicidade relacionada com o tratamento de ciclo a ciclo, e afetar potencialmente a eficácia global do tratamento em alguns doentes. Por este motivo, é crítico que as vantagens da administração por via oral sejam cuidadosamente ponderadas face às desvantagens da maior variabilidade de exposição intradoente após administração por via oral, que devem ser avaliadas numa base individual. Isto é particularmente relevante quando os doentes são tratados no cenário curativo (p. ex. para o cancro testicular). Assim sendo, o CHMP concordou em incluir informação adicional nas secções 4.2 e 4.4 para informar os médicos sobre as potenciais desvantagens da administração por via oral *versus* a administração por via intravenosa do etoposido.

Em doentes com insuficiência renal, o CHMP concordou em não recomendar uma redução da dose quando a depuração da creatinina é > 50 ml/min, conforme sustentado pela literatura disponível<sup>[3][4][5][6][7]</sup>. Na insuficiência renal (depuração da creatinina [CrCl] de 15-50 ml/min), é recomendada uma redução da dose de 25 %. O titular da AIM também discutiu uma redução da dose para doentes com doença renal terminal (CrCl < 15 ml/min). Os dados da literatura para doentes com CrCl inferior a 15 ml/min e sob diálise sugerem fortemente que é necessária uma maior redução da dose nestes doentes, tal como revisto por Inoue et al. (2004)<sup>[8]</sup>. Isto foi abordado através de uma advertência na secção 4.2 do RCM.

Na secção 4.3 «Contraindicações» do RCM, as inclusões de hipersensibilidade e do uso concomitante de vacinas vivas foram acordadas, pois estão de acordo com as diretrizes dos RCM. Especificamente, para o uso concomitante de vacinas vivas, a imunossupressão é um efeito secundário frequente do etoposido, indicado como muito frequente no RCM. O aleitamento foi incluído como uma contra-indicação, pois as mulheres a amamentar podem substituir a amamentação por produtos lácteos para alimentar o seu bebé.

As seguintes advertências e precauções especiais de utilização foram harmonizadas na secção 4.4, estando já incluídas em alguns ou na maioria dos RCM nacionais: variabilidade intradoente, mielossupressão, leucemia secundária, hipersensibilidade, reação no local da injeção, baixa albumina sérica, insuficiência renal e hepática, síndrome de lise tumoral e potencial mutagénico.

Na secção 4.5 do RCM, as interações que foram documentadas na maioria dos RCM nacionais atuais foram mantidas no texto harmonizado.

No que respeita à fertilidade, gravidez e aleitamento (secção 4.6 do RCM), foi incluída informação dirigida a mulheres em idade fértil relativamente à contraceção em homens e mulheres. A secção relativa à gravidez foi revista de acordo com a diretriz relevante<sup>[9]</sup>. No que respeita ao aleitamento, o etoposido é excretado no leite (Medications and Mothers' Milk [medicamentos e leite materno]: Thomas W. Hale) e foi incluído como uma contra-indicação. O texto relativo à amamentação foi alterado em conformidade. O CHMP também observou que o etoposido poderá diminuir a fertilidade masculina. Foi incluído nesta secção um texto para se considerar a conservação de esperma.

---

<sup>3</sup> Kreuzer W, Herrmann R, Tschope W, et al. Nephrological complications of cancer therapy. *Contr Nephrol.* 1982; 33: 223-238.

<sup>4</sup> Arbuck SG, Douglass HO, Crom WR et al. Etoposide Pharmacokinetics in Patients With Normal and Abnormal Organ Function. *Journal of Clinical Oncology* 1986; 4(11): 1690-1695.

<sup>5</sup> Toffoli G, Corona G, Basso B et al. Pharmacokinetic Optimisation of Treatment with Oral Etoposide. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43 (7): 441-446.

<sup>6</sup> Kintzel PE, Dorr RT. Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treatment Reviews* 1995; 21: 33-64.

<sup>7</sup> Fissell WH, IV, Earl M. Pharmacokinetics of Anti-cancer Chemotherapy in Renal Insufficiency and Dialysis. *Renal Disease in Cancer Patients* 2014, Chapter 15, pp.251-269.

<sup>8</sup> Inoue, A. et al, Pharmacokinetic analysis of combination chemotherapy with carboplatin and etoposide in small-cell lung cancer patients undergoing hemodialysis. *Ann. Oncol.* 15, 51–54 (2004).

<sup>9</sup> Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling – Appendix 3 (EMA/CHMP/203927/2005).

Foram incluídas alterações menores nas restantes secções do RCM. As alterações introduzidas no RCM foram refletidas consistentemente na rotulagem, quando relevantes. Porém, a maioria das secções foi deixada para preenchimento a nível nacional. As alterações no RCM, quando relevantes para o utilizador, foram também refletidas no FI e aprovadas pelo CHMP.

### **Fundamentos para o parecer do CHMP**

Considerando o seguinte:

- O âmbito da consulta foi a harmonização da informação do medicamento.
- A informação do medicamento proposta pelos titulares da Autorização de Introdução no Mercado foi avaliada com base na documentação apresentada e na discussão científica em sede do Comité.
- O Comité teve em conta o procedimento de consulta realizado nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE.
- O Comité considerou as divergências identificadas na notificação de Vepesid e nomes associados, bem como nas restantes secções da informação do medicamento.
- O Comité analisou a totalidade dos dados apresentados pelo titular da AIM em apoio à harmonização proposta da informação do medicamento.
- O Comité aprovou a informação do medicamento harmonizada para o Vepesid e nomes associados.

O CHMP recomendou a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado para as quais a informação do medicamento se encontra estabelecida no Anexo III para o Vepesid e nomes associados (ver Anexo I).

Por conseguinte, o CHMP concluiu que a relação benefício-risco de Vepesid e nomes associados permanece favorável, sob reserva das alterações acordadas à informação do medicamento.

### **Anexo III**

#### **Resumo das características do medicamento, Rotulagem e folheto informativo**

Nota:

Esta informação do medicamento é o resultado do procedimento de arbitragem relacionado com a desta decisão da Comissão.

A informação do medicamento pode ser subseqüentemente atualizada pelas autoridades competentes do Estado Membro, em articulação com o Estado Membro de Referência, conforme adequado, de acordo com os procedimentos descritos no Capítulo 4 do Título III da Diretiva 2001/83/EC.

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO,  
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

VEPESID e nomes associados (ver Anexo 1) 50 mg cápsula mole  
VEPESID e nomes associados (ver Anexo 1) 100 mg cápsula mole

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 50 mg de etoposido  
Cada cápsula contém 100 mg de etoposido

Excipientes com efeito conhecido:

Cada cápsula mole de 50 mg, contém:

- 0,93 mg de para-hidroxibenzoato de etilo e-sódio (E215) e
- 0,47 mg de para-hidroxibenzoato de propilo e sódio (E217).

Cada cápsula mole de 100 mg, contém:

- 1,22 mg de para-hidroxibenzoato de etilo e sódio (E215) e
- 0,61 mg de para-hidroxibenzoato de propilo e sódio (E217).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

[A ser completado nacionalmente]

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

#### **Cancro testicular recorrente ou refratário**

VEPESID e nomes associados é indicado, em combinação com outros agentes quimioterapêuticos aprovados, para o tratamento de cancro testicular recorrente ou refratário em adultos.

#### **Cancro do pulmão de pequenas células**

VEPESID e nomes associado é indicado, em combinação com outros agentes quimioterapêuticos aprovados, para o tratamento de cancro do pulmão de pequenas células em adultos.

#### **Linfoma de Hodgkin**

VEPESID e nomes associados é indicado, em combinação com outros agentes quimioterapêuticos aprovados, para o tratamento de segunda linha do linfoma Hodgkin em adultos.

#### **Linfoma não-Hodgkin**

VEPESID e nomes associados é indicado, em combinação com outros agentes quimioterapêuticos aprovados, para o tratamento de linfoma não-Hodgkin recidivante ou refratário em adultos.

## **Leucemia mieloide aguda**

VEPESID e nomes associados é indicado, em combinação com outros agentes quimioterapêuticos aprovados, para o tratamento de leucemia mieloide aguda recidivante ou refratária em adultos.

## **Cancro no ovário**

VEPESID e nomes associado é indicado, em combinação com outros agentes quimioterapêuticos aprovados, para o tratamento de cancro no ovário não epitelial em adultos.

VEPESID e nomes associados é indicado para o tratamento de cancro no ovário epitelial resistente/refratário a platina em adultos.

## **4.2 Posologia e modo de administração**

VEPESID e nomes associados em cápsulas só deve ser administrado e monitorizado sob a supervisão de um médico qualificado com experiência na utilização de medicamentos antineoplásicos (ver secção 4.4).

### Posologia

A dose de VEPESID e nomes associados em cápsulas baseia-se na dose intravenosa recomendada, tendo em consideração a biodisponibilidade dependente da dose de VEPESID e nomes associados em cápsulas. Uma dose oral de 100 mg seria comparável a uma dose intravenosa de 75 mg; uma dose oral de 400 mg seria comparável a uma dose intravenosa de 200 mg. A variabilidade intra-doentes na exposição (*isto é*, entre ciclos) é maior com a administração oral do que após a administração intravenosa (ver secção 4.4 e 5.2).

### *Monoterapia*

A dose normal de VEPESID e nomes associados administrada por via oral é de 100 a 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. As doses diárias superiores a 200 mg devem ser divididas e administradas duas vezes por dia.

### *Terapêutica de combinação*

A dose normal de VEPESID e nomes associados administrada por via oral é de 100 a 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 utilização na doença a ser tratada.

A posologia deve ser alterada para ter em consideração os efeitos mielossupressores de outros medicamentos na combinação ou efeitos de radioterapia ou quimioterapia anterior (ver secção 4.4), que pode ter comprometido a reserva de medula óssea. Após a dose inicial, as doses devem ser ajustadas caso a contagem de neutrófilos seja inferior a 500 células/mm<sup>3</sup> durante mais de 5 dias. Adicionalmente, a dose deverá ser ajustada em caso de ocorrência de febre, infeções ou contagem de trombócitos inferior a 25.000 células/mm<sup>3</sup>, o que não é provocado pela doença. As doses de seguimento devem ser ajustadas em caso de ocorrência de toxicidades de grau 3 ou 4 ou se a depuração de creatinina renal estiver abaixo de 50 ml/min. Em caso de diminuição da depuração de creatinina de 15 para 50 ml/min, é recomendada uma redução da dose em 25%.

### *Posologia alternativa*

Uma posologia alternativa para o VEPESID e nomes associados em cápsula é de 50 mg/m<sup>2</sup>/dia durante 2 a 3 semanas, com ciclos repetidos após um período de repouso de uma semana ou após recuperação de mielossupressão.

### ***Neutropenia e trombocitopenia***

Os doentes não deverão iniciar um novo ciclo de tratamento com VEPESID e nomes associados se a contagem de neutrófilos for inferior a 1500 células/mm<sup>3</sup> ou se a contagem de plaquetas for inferior a 100.000 células/mm<sup>3</sup>, exceto quando causado por doença maligna.

### ***População idosa***

Não é necessário ajustamento posológico em doentes idosos (idade > 65 anos de idade), além do ajustamento baseado na função renal (ver secção 5.2).

### ***População pediátrica***

A segurança e eficácia de VEPESID e nomes associados em crianças com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.2 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

### ***Compromisso renal***

Em doentes com insuficiência renal, deverá ser considerada a seguinte alteração à dose inicial com base na depuração de creatinina medida.

<b><u>Depuração de creatinina medida</u></b>	<b><u>Dose de etoposido</u></b>
> 50 ml/min	100% da dose
15-50 ml/min	75% da dose

Em doentes com depuração de creatinina inferior a 15 ml/min e em diálise, é provável que seja necessária uma redução adicional na dose, pois a depuração de etoposido é ainda mais reduzida nestes doentes. A posologia posterior na insuficiência renal moderada a grave deverá então basear-se na tolerância do doente e efeito clínico (ver secção 4.4). Como o etoposido e os seus metabolitos não são dialisáveis, pode ser administrado antes ou depois da hemodiálise (ver secção 4.9).

### **Modo de administração**

As cápsulas devem ser tomadas em jejum.

## **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

A utilização concomitante da vacina para a febre amarela ou outras vacinas vivas é contraindicada em doentes imunocomprometidos (ver secção 4.5).

Aleitamento (ver secção 4.6)

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

VEPESID e nomes associados só deve ser administrado e monitorizado sob a supervisão de um médico qualificado com experiência na utilização de medicamentos antineoplásicos. Em todas as situações em que a utilização do VEPESID e nomes associados é considerada para quimioterapia, o médico deve avaliar a necessidade e utilidade do medicamento em relação ao risco de reações adversas. A maioria destas reações adversas são reversíveis se detetadas em fase inicial. Caso ocorram reações adversas, a dose do medicamento deverá ser reduzida ou interrompida e devem ser tomadas as medidas corretivas adequadas, de acordo com o parecer clínico do médico. A reinstituição da

terapêutica com VEPESID e nomes associados deverá ser realizada com cuidado e com as devidas considerações em relação a necessidade adicional do medicamento e acompanhamento atento em relação a possível recorrência de toxicidade.

### ***Variabilidade intra-doentes***

Os dados de eficácia disponíveis para o etoposido nas diferentes indicações são geralmente baseados em estudos em que o etoposido foi usado de forma intravenosa. A variabilidade intra-doentes na exposição (*isto é*, entre ciclos) é maior com a administração oral do que após a administração intravenosa. O coeficiente de variação é de cerca de 30% após administração oral em comparação com 10% após administração intravenosa (a variabilidade inter-doentes é similar após administração intravenosa ou oral, *isto é* 30% a 40%). A maior variabilidade intra-doentes na exposição pode levar a maior variabilidade na relação dose-resposta, *isto é*, levando a maior variabilidade na sensibilidade dos doentes para observarem toxicidade relacionada com o tratamento de ciclo para ciclo e afetando potencialmente a eficácia geral do tratamento em alguns doentes. Por este motivo, é fundamental que as vantagens da administração por via oral sejam cuidadosamente ponderadas em relação às desvantagens de variabilidade maior intra-doentes na exposição após administração oral. Em caso de intenção curativa, deve ser usada a formulação intravenosa (ver secção 5.2).

### ***Mielossupressão***

A supressão de medula óssea limitadora da dose é a toxicidade mais significativa associada à terapêutica com VEPESID e nomes associados. Foi notificada mielossupressão fatal após administração de etoposido. Os doentes a serem tratados com VEPESID e nomes associados devem ser observados atentamente em relação à mielossupressão e, frequentemente, tanto durante como após a terapêutica. Os seguintes parâmetros hematológicos devem ser medidos no início da terapêutica e antes de cada dose posterior de VEPESID e nomes associados: contagem de plaquetas, hemoglobina, contagem de leucócitos e diferencial. Se tiver sido administrada radioterapia ou quimioterapia antes de iniciar o tratamento com etoposido, deverá ser permitido um intervalo adequado para permitir a recuperação da medula óssea. O VEPESID e nomes associados não deve ser administrado a doentes com contagem de neutrófilos inferior a 1500 células/mm<sup>3</sup> ou contagem de plaquetas for inferior a 100.000 células/mm<sup>3</sup>, exceto quando causado por doença maligna. As doses posteriores à dose inicial deverão ser ajustadas se ocorrer contagem de neutrófilos for inferior a 500 células/mm<sup>3</sup> durante mais de 5 dias ou se for associada a febre ou infeção, se ocorrer contagem de plaquetas inferior a 25.000 células/mm<sup>3</sup>, se se desenvolver qualquer toxicidade de grau 3 ou 4 ou se a depuração renal for inferior a 50 ml/min.

Pode ocorrer mielossupressão grave com infeção ou hemorragia resultantes. As infeções bacterianas devem ser controladas antes do tratamento com VEPESID e nomes associados.

### ***Leucemia secundária***

A ocorrência de leucemia aguda, que pode ocorrer com ou sem a síndrome mielodiplásica, foi descrita em doentes que foram tratados com etoposido contendo regimes quimioterapêuticos. Nem o risco cumulativo nem os fatores de predisposição relacionados com o desenvolvimento de leucemia secundária são conhecidos. Foram sugeridas contribuições de ambos os regimes de administração e doses cumulativas de etoposido, mas não foram claramente definidas.

Foi observada uma anomalia do cromossoma 11q23 em alguns casos de leucemia secundária em doentes que receberam epipodofilotoxinas. Esta anomalia foi também observada em doentes a desenvolverem leucemia secundária depois de terem sido tratados com regimes de quimioterapia não contendo epipodofilotoxinas e na leucemia ocorrendo de novo. Outra característica que foi associada a leucemia secundária em doentes que tenham recebido epipodofilotoxinas parece ser um período de latência curto, com uma média de mediana de tempo até ao desenvolvimento de leucemia de aproximadamente 32 meses.

### ***Hipersensibilidade***

Os médicos devem ter conhecimento da possível ocorrência de uma reação anafilática com VEPESID e nomes associados, manifestada por arrepios, pirexia, taquicardia, broncospasmo, dispneia e hipotensão, que pode ser fatal. O tratamento é sintomático. O VEPESID e nomes associados deve ser terminado imediatamente, seguido de administração de agentes pressores, corticosteroides, anti-histamínicos ou expansores de volume de acordo com os critérios do médico.

### ***Albumina sérica baixa***

A albumina sérica baixa está associada ao aumento da exposição ao etoposido. Assim, os doentes com albumina sérica baixa podem ter um risco maior de toxicidades associadas ao etoposido.

### ***Função renal insuficiente***

Em doentes com insuficiência renal moderada ( $CrCl = 15$  a  $50$  ml/min) ou grave ( $CrCl < 15$  ml/min) em hemodiálise, o etoposido deverá ser administrado com uma dose reduzida (ver secção 4.2). Os parâmetros hematológicos devem ser medidos e os ajustamentos posológicos nos ciclos seguintes considerados com base na toxicidade hematológica e efeito clínicos nos doentes com insuficiência renal moderada e grave.

### ***Função hepática comprometida***

Os doentes com função hepática comprometida deverão ter a função hepática monitorizada devido ao risco de acumulação.

### ***Síndrome da lise tumoral***

A síndrome da lise tumoral (por vezes fatal) foi notificada após utilização de etoposido em associação com outros medicamentos quimioterapêuticos. É necessária monitorização atenta para detetar os sinais iniciais de síndrome da lise tumoral, especialmente em doentes com fatores de risco como tumores volumosos sensíveis ao tratamento e insuficiência renal. Deverão ser também consideradas medidas preventivas adequadas em doentes em risco desta complicação da terapêutica.

### ***Potencial mutagénico***

Dado o potencial mutagénico de etoposido, é necessária uma contraceção eficaz tanto para doentes do sexo masculino como feminino, durante o tratamento e até 6 meses após o fim do tratamento. É recomendada consulta genética caso o doente pretenda ter filhos após terminar o tratamento. Como o etoposido pode diminuir a fertilidade masculina, pode ser considerada a preservação de esperma para fins de procriação posterior (ver secção 4.6).

### **O VEPESID e nomes associados contém para-hidroxibenzoato de etilo e sódio e para-hidroxibenzoato de propilo e sódio**

O VEPESID e nomes associados em cápsulas contém para-hidroxibenzoato de propilo e sódio e para-hidroxibenzoato de etilo e sódio que pode provocar reações alérgicas (possivelmente retardadas).

### **População pediátrica**

A segurança e efetividade de VEPESID e nomes associados em doentes pediátricos não foram sistematicamente estudadas.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### ***Efeitos de outros medicamentos na farmacocinética de etoposido***

A dose alta de ciclosporina, resultando em concentrações plasmáticas acima de 2000 ng/ml, administrada com etoposido oral levou a um aumento de 80% na exposição o etoposido (AUC) com uma diminuição de 38% na depuração corporal total de etoposido em comparação com etoposido isolada.

A terapêutica concomitante de cisplatina está associada à redução de depuração corporal total de etoposido.

A terapêutica concomitante de fenitoína está associada ao aumento da depuração de etoposido e eficácia reduzida e outra terapêutica antiepilética indutora de enzima pode ser associada ao aumento de depuração de VEPESID e nomes associados e a eficácia reduzida.

A ligação às proteínas plasmáticas in vitro é de 97%. A fenilbutazona, salicilato de sódio e aspirina podem afastar o etoposido da ligação proteica do plasma.

### ***Efeitos de etoposido na farmacocinética de outros medicamentos***

A coadministração de medicamentos antiepiléticos e VEPESID e nomes associados pode levar a uma diminuição no controlo de convulsões devido a interações farmacocinéticas entre os medicamentos.

A coadministração de varfarina e etoposido pode resultar numa razão normalizada internacional RNI elevada. É recomendada monitorização rigorosa da RNI.

### ***Interações farmacodinâmicas***

Existe risco aumentado de doença vacinal sistémica fatal com a utilização da vacina para a febre amarela. As vacinas vivas são contraindicadas em doentes imunocomprometidos (ver secção 4.3).

Prevê-se que utilização anterior ou concomitante de outros medicamentos com ação mielossupressora similar possa ter efeitos aditivos ou sinérgicos (ver secção 4.4).

A resistência cruzada entre antraciclinas e etoposido foi notificada em experiências pré-clínicas.

### **População pediátrica**

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### **Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em homens e mulheres**

As mulheres com potencial para engravidar deverão usar as medidas contraceptivas adequadas para evitar engravidarem durante a terapêutica com etoposido. O etoposido revelou ser teratogénico em ratinhos e ratos (ver secção 5.3). Dado o potencial mutagénico de etoposido, é necessária uma contraceção eficaz tanto para doentes do sexo masculino como feminino durante o tratamento e até 6 meses após o final do tratamento (ver secção 4.4). É recomendada consulta genética caso o doente pretenda ter filhos após terminar o tratamento.

## Gravidez

Não existem, ou existem dados limitados, sobre a utilização de etoposido em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Em geral, o etoposido pode provocar lesões fetais quando administrado a mulheres grávidas. VEPESID e nomes associados não deve ser usado durante a gravidez, exceto quando a condição clínica da mulher exige tratamento com etoposido. As mulheres com potencial para engravidar deverão ser alertadas para que evitem engravidar. As mulheres com potencial para engravidar têm de usar contraceção eficaz durante e até 6 meses após o tratamento. Se este medicamento for usado durante a gravidez, ou se a doente engravidar enquanto estiver a receber este medicamento, a doente deverá ser informada sobre os potenciais riscos para o feto.

## Aleitamento

Etoposido é excretado no leite materno. Existe possibilidade de reações adversas graves em crianças a amamentar com VEPESID e nomes associados. Deverá ser tomada uma decisão sobre descontinuar a amamentação ou descontinuar o VEPESID e nomes associados, tendo em consideração os benefícios da amamentação para a criança e os benefícios da terapêutica para a mulher (ver secção 4.3).

## Fertilidade

Como o etoposido pode diminuir a fertilidade masculina, pode ser considerada a preservação de esperma para fins de procriação posterior.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. O etoposido pode provocar reações adversas que afetam a capacidade de conduzir e utilizar máquinas, como fadiga, sonolência, náuseas, vômitos, cegueira cortical, hipersensibilidade, reações de hipersensibilidade com hipotensão. Os doentes que observem estas reações adversas deverão ser alertados para evitarem conduzir ou utilizar máquinas.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

A supressão de medula óssea limitadora da dose é a toxicidade mais significativa associada à terapêutica com VEPESID e nomes associados. Em estudos clínicos em que o VEPESID e nomes associados foi administrado como agente isolado, quer por via oral ou por injeção, as reações adversas mais frequentes em qualquer grau de gravidade foram leucopenia (60 a 91%), trombocitopenia (22 a 41%), náuseas e/ou vômitos (31 a 43%) e alopecia (8 a 66%).

#### Tabela de resumo das reações adversas

Foram notificadas as seguintes reações adversas com o VEPESID e nomes associados em estudos clínicos e pós-introdução no mercado. Estas reações adversas são apresentadas por classe de sistema de órgãos e frequência, definida pelas seguintes categorias:  *muito frequente* ( $\geq 1/10$ ), *frequente* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), *pouco frequente* ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ), *rara* ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ), *desconhecida* (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

<b>Classe de sistema de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reação adversa (Termos MedDRA)</b>
<i>Infeções e infestações</i>	desconhecida	infecção
<i>Neoplasias benignas, malignas e</i>	frequente	leucemia aguda

<i>não especificadas (incluindo quistos e pólipos)</i>		
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	muito frequente	anemia, leucopenia, mielossupressão*, neutropenia, trombocitopenia
<i>Doenças do sistema imunitário</i>	rara	reações anafiláticas
	desconhecida	angioedema, broncospasma
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	desconhecida	síndrome da lise tumoral
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	frequente	tonturas
	pouco frequente	neuropatia periférica
	rara	cegueira cortical passageira, neurotoxicidades ( <i>por exemplo</i> , sonolência e fadiga), neurite ótica, convulsão**
<i>Cardiopatias</i>	frequente	arritmia, enfarte do miocárdio
<i>Vasculopatias</i>	frequente	hipertensão
	desconhecida	hemorragia
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>	rara	pneumonite intersticial, fibrose pulmonar
<i>Doenças gastrointestinais</i>	muito frequente	dor abdominal, anorexia, obstipação, náuseas e vômitos
	frequente	diarreia, mucosite (incluindo estomatite e esofagite)
	rara	disgeusia, disfagia
<i>Afeções hepatobiliares</i>	muito frequente	hepatotoxicidade
	desconhecida	aumento da alanina aminotransferase, aumento da fosfatase alcalina, aumento do aspartato aminotransferase, aumento da bilirrubina
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	muito frequente	alopecia, pigmentação
	frequente	prurido, erupção cutânea, urticária
	rara	dermatite induzida pela radiação, síndrome Stevens-Johnsons, necrólise epidérmica tóxica

<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>	desconhecida	infertilidade
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	muito frequente	astenia, mal-estar
	rara	pirexia
* Foi notificada mielossupressão com resultados fatais ** Convulsão ocasionalmente associada a reações alérgicas.		

#### Descrição de reações adversas selecionadas

Nos parágrafos abaixo, as incidências de acontecimentos adversos, apresentados como a percentagem média, derivam de estudos que utilizaram a terapêutica com VEPESID e nomes associados como agente isolado.

#### *Toxicidade hematológica*

Foi notificada mielossupressão (ver secção 4.4) com resultados fatais após administração com etoposido. A mielossupressão é maioritária e frequentemente de limitação da dose. A recuperação da medula óssea está normalmente concluída ao dia 20 e não foi notificada qualquer toxicidade cumulativa. Os nadirs de granulócitos e plaquetas tendem a ocorrer aproximadamente nos 10 a 14 dias após administração de etoposido, dependendo da via de administração e esquema de tratamento. Os nadirs tendem a ocorrer mais cedo com a administração intravenosa em comparação com a administração oral. Foi observada leucopenia e leucopenia grave (menos de 1000 células/mm<sup>3</sup>) em 60 a 91% e 3 a 17%, respetivamente, para o etoposido. Foi observada trombocitopenia e trombocitopenia grave (menos de 50.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>) em 22 a 41% e 1 a 20%, respetivamente, para o etoposido. Foram também muito frequentes notificações de febre e infeção em doentes com neutropenia tratados com etoposido.

#### *Toxicidade gastrointestinal*

A náusea e os vómitos são as principais toxicidades gastrointestinais do etoposido. A náusea e vómitos podem ser normalmente controlados por terapêutica antiemética.

#### *Alopecia*

A alopecia reversível, por vezes com progressão para calvície total, foi observada em até 66% dos doentes tratados com etoposido.

#### *Hipertensão*

Nos estudos clínicos que envolvem etoposido, foram notificados episódios de hipertensão. Se ocorrer hipertensão clinicamente significativa em doentes a receberem etoposido, deverá ser iniciada a terapêutica de apoio adequada.

#### *Hipersensibilidade*

As reações anafiláticas manifestadas por arrepios, febre, taquicardia, broncospasmo, dispneia e hipotensão que podem ser fatais podem ocorrer com a dose inicial de etoposido. Foram notificadas reações fatais agudas associadas a broncospasmo com o etoposido. Podem também ocorrer episódios de síncope, edema facial, inchaço facial, edema da língua e inchaço da língua com o etoposido.

### *Complicações metabólicas*

A síndrome da lise tumoral (por vezes fatal) foi notificada após utilização de etoposido em associação com outros medicamentos quimioterapêuticos (ver secção 4.4).

### População pediátrica

A segurança e efetividade de VEPESID e nomes associados em doentes pediátricos não foram sistematicamente estudadas.

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através [do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V](#).

## **4.9 Sobredosagem**

As doses totais de 2,4 g/m<sup>2</sup> a 3,5 g/m<sup>2</sup> administradas por via intravenosa ao longo de três dias resultaram em mucosite e mielotoxicidade graves. Foram notificados casos de acidose metabólica e de toxicidade hepática grave em doentes a receberem doses de etoposido por via intravenosa superiores às recomendadas. Podem ser esperadas toxicidades similares com a formulação oral. Não está disponível um antídoto específico. O tratamento deve ser então sintomático e de apoio, e os doentes deverão ser atentamente monitorizados. O etoposido e os seus metabolitos não são dialisáveis.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Citostáticos, alcaloides vegetais e outros produtos naturais, derivados de podofilotoxina, Código ATC: L01CB01

### Mecanismo de ação

O principal efeito do etoposido parece ocorrer na parte posterior S e inicial G<sub>2</sub> do ciclo celular em células de mamífero. Foram observadas duas respostas dependentes da dose: Em concentrações elevadas (10 mcg/ml ou mais), as células que entram na mitose são lisadas; em concentrações baixas (0,3 a 10 mcg/ml), as células são inibidas de entrarem em prófase. Não é afetada a montagem microtubular. O efeito macromolecular predominante de etoposido parece ser a rutura do cordão duplo por uma interação com a topoisomerase do ADN II ou formação de radicais livres. O etoposido revelou provocar fixação de metafase em fibroblastos de frangos.

### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

#### Absorção

Após a perfusão intravenosa ou a administração oral de cápsulas, os valores C<sub>máx</sub> e AUC revelam variabilidade acentuada intra e inter-participantes. A biodisponibilidade oral é variável mas tem uma média de 76% na dose oral de 100 mg e 48% na dose oral de 400 mg.

## Distribuição

Os volumes de distribuição médios em estado de equilíbrio recaem no intervalo de 18 a 29 litros ou 7 a 17 L/m<sup>2</sup>. O etoposido revela baixa penetração no CSF. *In vitro*, o etoposido é altamente ligado às proteínas (97%) no caso das proteínas plasmáticas humanas.

A taxa de ligação do etoposido é diretamente correlacionada com a albumina sérica em doentes com cancro e voluntários normais (ver secção 4.4). A parte não ligada de etoposido correlaciona-se significativamente com a bilirrubina em doentes com cancro.

## Biotransformação

O metabolito de hidroxíácio [4'-dimetil-ácido epipodofílico-9-(4,6-0- etilideno-β-D-glicopiranosídeo)], formado pela abertura do anel lactona, é detetado na urina de adultos e crianças. Está também presente no plasma humano, presumivelmente como transisómero. A glucoronida e/ou conjugados de sulfatos de etoposido são também excretados na urina humana. Adicionalmente, a O-desmetilação do anel dimetoxifenol ocorre através da via da isoenzima CYP450 3A4 para produzir o catecol correspondente. Não existem evidências de efeito de primeira passagem hepática para o etoposido. Não existe correlação entre a biodisponibilidade oral absoluta de cápsulas de etoposido e depuração não renal. Não existe evidência para quaisquer outras diferenças no metabolismo do etoposido e excreção após administração de cápsulas orais quando comparado com perfusão intravenosa.

## Eliminação

Na administração intravenosa, a disposição de etoposido é melhor descrita como um processo bifásico com uma semivida de distribuição de cerca de 1,5 horas e semivida de eliminação terminal que varia entre 4 e 11 horas. Os valores de depuração corporal total variam entre 33 e 48 ml/min ou 16 a 36 ml/min/m<sup>2</sup> e, como a semivida de eliminação terminal, são independentes da dose num intervalo de 100 a 600 mg/m<sup>2</sup>. Após administração intravenosa de <sup>14</sup>C etoposido (100 a 124 mg/m<sup>2</sup>), a recuperação média de radioatividade na urina foi de 56% (45% da dose foi excretada como etoposido) e a recuperação fecal de radioatividade foi 44% da dose administrada às 120 horas.

## Linearidade/não linearidade

A depuração corporal total e a semivida de eliminação terminal são independentes da dose num intervalo de 100 a 600 mg/m<sup>2</sup>. No mesmo intervalo de dose, as áreas sob as curvas de concentração plasmática em comparação com as curvas temporais (AUC) e os valores de concentração plasmática máximos (C<sub>max</sub>) aumentam linearmente com a dose.

## Compromisso renal

Os doentes com função renal insuficiente a receberem etoposido revelaram depuração corporal total reduzida, aumento na AUC e volume de distribuição em estado de equilíbrio mais elevado (ver secção 4.2).

## Compromisso hepático

Nos doentes adultos com cancro com disfunção hepática, a depuração corporal total de etoposido não é reduzida.

## População idosa

Embora tenham sido observadas diferenças menores nos parâmetros de farmacocinética entre doentes ≤ 65 anos e > 65 anos, estas não são consideradas clinicamente significativas.

## População pediátrica

Nas crianças, aproximadamente 55% da dose é excretada na urina como etoposido em 24 horas. A depuração renal média de etoposido é 7 a 10 ml/min/m<sup>2</sup> ou cerca de 35% da depuração corporal total num intervalo de dose de 80 a 600 mg/m<sup>2</sup>. O etoposido é, desta forma, depurado tanto por processos renais como não renais, isto é, metabolismo e excreção biliar. O efeito na doença renal na depuração plasmática do etoposido não é conhecido nas crianças. Nas crianças, os níveis elevados de SGPT são associados a depuração corporal total reduzida do medicamento. A utilização anterior de cisplatina pode também provocar uma diminuição da depuração corporal total de etoposido em crianças.

Foi verificada uma relação inversa entre os níveis de albumina no plasma e depuração renal de etoposido em crianças.

## Sexo

Embora tenham sido observadas diferenças menores nos parâmetros de farmacocinética entre ambos os sexos, estas não são consideradas clinicamente significativas.

## Interações medicamentosas

Num estudo sobre os efeitos de outros agentes terapêuticos na ligação *in vitro* do <sup>14</sup>C etoposido às proteínas séricas humanas, apenas a fenilbutazona, salicilato de sódio e aspirina afastaram o etoposido ligado a proteína em concentrações geralmente alcançadas *in vivo* (ver secção 4.5).

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

### *Toxicidade crónica*

Foram observados casos de anemia, leucopenia e trombocitopenia em ratos e ratinhos, enquanto os cães tiveram deterioração reversível ligeira das funções hepáticas e renais. A dose múltipla (com base nas doses mg/m<sup>2</sup>) para estes resultados ao nível de efeito adverso não observado nos estudos pré-clínicos foram de, aproximadamente, ≥ 0,05 vezes em comparação com a dose clínica mais alta. Historicamente, as espécies pré-clínicas têm sido mais sensíveis em comparação com os humanos em relação aos agentes citotóxicos. Foram notificados casos de atrofia testicular, fixação espermatogénese e retardamento de crescimento em ratos e ratinhos.

### *Mutagenicidade*

O etoposido é mutagénico em células de mamíferos.

### *Toxicidade reprodutiva*

Nos estudos em animais, o etoposido foi associado a embriotoxicidade relacionada com a dose e teratogenicidade.

### *Potencial carcinogénico*

Dado o seu mecanismo de ação, o etoposido deverá ser considerado um carcinogéneo possível em humanos.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### *Conteúdos da cápsula*

Ácido cítrico, anidro (E330)  
Macrogol 400 (E1521)  
Glicerol (85 por cento) (E422)  
Água, purificada

#### *Invólucro da cápsula*

Glicerol (85 por cento) (E422)  
Gelatina (E441)  
Para-hidroxibenzoato de etilo e sódio (E215)  
Para-hidroxibenzoato de propilo e sódio (E217)  
Dióxido de titânio (E171)  
Óxido de ferro vermelho (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

[A ser completado nacionalmente]  
]

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

[A ser completado nacionalmente]

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

[A ser completado nacionalmente]

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Devem ser seguidos os devidos procedimentos para o manuseamento e eliminação de medicamentos contra o cancro.

Deve ter-se cuidado sempre que se manuseiam produtos citostáticos. Tome sempre medidas para prevenir a exposição. Isto inclui o equipamento adequado, como a utilização de luvas e a lavagem das mãos com sabão e água depois de manusear estes produtos. Caso o etoposido entre em contacto com a pele, mucosa ou olhos, lave imediatamente a pele com sabão e água e enxague a mucosa ou olhos com água.

Não abra qualquer <frasco> <carteira blister> caso existam evidências de derrame da cápsula.

Qualquer medicamento não utilizado ou material residual deve ser eliminado de acordo com os requisitos locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo 1 - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: { DD de mês de AAAA }

Data da última renovação: { DD de mês de AAAA }>

[A ser completado nacionalmente]

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

<{MM/AAAA}>

<{DD/MM/AAAA}>

<{DD de mês de AAAA}>

[A ser completado nacionalmente]

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da [nome da Agência link].

## **ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR E TEXTO DO RÓTULO DO FRASCO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

VEPESID e nomes associados 50 mg cápsulas moles  
VEPESID e nomes associados 100 mg cápsulas moles

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

Etoposido

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ATIVA(S)**

Cada cápsula mole contém 50 mg de etoposido  
Cada cápsula mole contém 100 mg de etoposido

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém para-hidroxibenzoato de etilo e sódio e para-hidroxibenzoato de propilo e sódio (ver folheto para mais informação).

[A ser completado nacionalmente]

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

[A ser completado nacionalmente]

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Para administração oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Citotóxico. Manusear com cuidado.

Não abra qualquer carteira blister caso existam evidências de derrame da cápsula.  
Não abra qualquer frasco caso existam evidências de derrame da cápsula.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL. Data

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Qualquer medicamento não utilizado ou material residual deve ser eliminado de acordo com os requisitos locais.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC: {número}

SN: {número}

NN: {número}

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

Tira blister 50 mg e 100 mg

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

VEPESID e nomes associados 50 mg cápsulas moles  
VEPESID e nomes associados 100 mg cápsulas moles

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

Etoposido

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

Nome

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTRAS**

Citotóxico. Manusear com cuidado.

## **FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

VEPESID e nomes associados (ver Anexo I) 50 mg cápsula mole  
VEPESID e nomes associados (ver Anexo I) 100 mg cápsula mole

Etoposido

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, porque contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

[A ser completado nacionalmente]

### O que contém este folheto:

1. O que é VEPESID e nomes associados e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar VEPESID e nomes associados
3. Como tomar VEPESID e nomes associados
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar VEPESID e nomes associados
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### 1. O que é VEPESID e nomes associados e para que é utilizado

O nome deste medicamento é VEPESID e nomes associados. Cada cápsula contém etoposido 50 mg ou 100 mg como substância ativa.

O etoposido pertence ao grupo de medicamentos designado por citostáticos, usados no tratamento do cancro.

VEPESID e nomes associados é usado no tratamento de determinados tipos de cancro em adultos:

- cancro testicular
- cancro do pulmão de pequenas células
- cancro do sangue (leucemia mieloide aguda)
- tumor no sistema linfático (linfoma de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin)
- cancro no ovário

O motivo exato pelo qual lhe foi prescrito VEPESID e nomes associados em cápsula é melhor esclarecido pelo seu médico.

### 2. O que precisa de saber antes de tomar VEPESID e nomes associados

#### Não tome VEPESID e nomes associados

- Se tem alergia ao etoposido ou a quaisquer outros componentes deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se tiver recebido recentemente uma vacina viva, incluindo vacina da febre amarela.
- Se estiver a amamentar ou a planear amamentar

Se qualquer um dos fatores acima o afetarem, ou se não tiver a certeza de que o afetem, fale com o seu médico que poderá aconselhá-lo.

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar VEPESID e nomes associados

- se tiver quaisquer **infecções**.
- se tiver realizado **radioterapia ou quimioterapia** recentemente.
- se tiver níveis baixos de uma proteína designada por **albumina** no sangue.
- se tiver problemas hepáticos ou renais.

O tratamento anti-cancro eficaz pode destruir as células cancerígenas rapidamente e em grande número. Em ocasiões muito raras, pode provocar quantidades nocivas libertadas para o sangue de substâncias destas células cancerígenas. Se tal acontecer, pode provocar problemas com o fígado, rim, coração ou sangue, o que poderá resultar em morte se não for tratado.

De forma a prevenir isto, o seu médico terá de realizar análises ao sangue regulares para monitorizar o nível destas substâncias durante o tratamento com este medicamento.

Este medicamento pode provocar uma redução no nível de algumas células sanguíneas, o que poderá fazer com que sofra de infeções, ou o seu sangue poderá não coagular tão bem quanto deveria caso se corte. Serão realizadas análises ao sangue no início do tratamento e antes de cada dose que tomar, para garantir que tal não está a acontecer.

Se tiver função hepática ou renal reduzida, o seu médico poderá querer fazer-lhe análises ao sangue regulares para monitorizar estes níveis.

### **Crianças e adolescentes**

A segurança e efetividade em doentes pediátricos não foram estabelecidas.

### **Outros medicamentos e VEPESID e nomes associados**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tomou recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Isto é especialmente importante

- se estiver a tomar um medicamento designado por ciclosporina (um medicamento usado para reduzir a atividade do sistema imunitário).
- se estiver a ser tratado com cisplatina (um medicamento usado para tratar o cancro).
- se estiver a tomar fenitoína ou quaisquer outros medicamentos usados para tratar a epilepsia.
- se estiver a tomar varfarina (um medicamento usado para prevenir a formação de coágulos de sangue).
- se tiver recebido recentemente quaisquer vacinas vivas.
- se estiver a tomar fenilbutazona, salicilato de sódio ou aspirina.
- se estiver a tomar quaisquer antraciclinas (um grupo de medicamentos usados para tratar o cancro).
- se estiver a tomar quaisquer medicamentos com um mecanismo de ação similar ao VEPESID.

### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

Se está grávida ou a amamentar, pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

O VEPESID e nomes associados não deve ser usado durante a gravidez, exceto quando claramente indicado pelo seu médico.

Não deve amamentar enquanto estiver a tomar VEPESID e nomes associados.

Tantos os doentes do sexo masculino como as doentes do sexo feminino em idade fértil deverão usar um método contraceptivo eficaz (*por exemplo*, método-barreira ou preservativos) durante o tratamento e durante pelo menos 6 meses após o fim do tratamento com VEPESID e nomes associados.

Os doentes do sexo masculino tratados com VEPESID e nomes associados são aconselhados a não serem pais durante o tratamento e até 6 meses após o tratamento. Adicionalmente, os homens são aconselhados a obterem aconselhamento sobre a preservação de esperma antes de iniciarem o tratamento.

Tanto os doentes do sexo masculino como do sexo feminino que estejam a pensar ter um filho depois do tratamento com VEPESID e nomes associados deverão falar sobre isso com o médico ou enfermeiro.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, caso se sinta cansado, indisposto ou com tonturas, não deverá fazê-lo até falar sobre isso com o seu médico.

### **VEPESID e nomes associados contém**

O VEPESID e nomes associados contém para-hidroxibenzoato de etilo e sódio e para-hidroxibenzoato de propilo e sódio. Estes poderão provocar reações alérgicas (possivelmente retardadas).

## **3. Como tomar VEPESID e nomes associados**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose que recebe será específica para si, que o médico irá calcular. A dose normal é 100 a 200 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal, diariamente durante 5 dias consecutivos ou 200 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal nos dias 1, 3 e 5. A dose diária pode, por vezes, ser dividida para ser tomada de manhã e à noite. Este curso de tratamento pode ser então repetido, dependendo dos resultados nas análises ao sangue, mas não nos 21 dias, no mínimo, após o primeiro curso de tratamento.

Por vezes é usada uma posologia alternativa de 50 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal, todos os dias durante 2 a 3 semanas. Este curso de tratamento pode ser então repetido, dependendo dos resultados nas análises ao sangue, mas não nos 7 dias, no mínimo, após o primeiro curso de tratamento.

O médico pode, por vezes, prescrever uma posologia diferente, em especial se tiver problemas renais.

As cápsulas deverão ser tomadas com um copo de água em jejum.

### **Se tomar mais VEPESID e nomes associados do que deveria**

Se tomar demasiadas cápsulas, desloque-se às urgências do hospital mais próximo ou informe imediatamente o seu médico. Leve o recipiente vazio e quaisquer cápsulas restantes consigo.

## **Caso se tenha esquecido de tomar VEPESID e nomes associados**

Caso falhe ou se esqueça de tomar uma dose deste medicamento, **NÃO SE PREOCUPE** - tome a dose seguinte quando for suposto. **NÃO TOME** uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

### **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

**Pare de tomar o medicamento e informe imediatamente o seu médico caso observe qualquer um dos seguintes sintomas: inchaço da língua ou garganta, dificuldades em respirar, batimento cardíaco rápido, rubor da pele ou erupção cutânea. Estes podem ser sinais de uma reação adversa grave.**

Foram por vezes observados **danos hepáticos, renais ou cardíacos** graves de uma condição designada por síndrome da lise tumoral, provocada por quantidades nocivas de substâncias de células cancerígenas que entram no fluxo sanguíneo, quando o VEPESID é tomado em conjunto com outros medicamentos usados para tratar o cancro.

**Outros efeitos secundários** observados com VEPESID e nomes associados que são:

**Efeitos secundários muito frequentes** (que afetam mais do que 1 em 10 pessoas)

- perturbações no sangue (é por isso que irá realizar análises ao sangue entre os cursos de tratamento)
- perda de cabelo temporária
- náuseas e vômitos
- dores abdominais
- perda de apetite
- alterações na cor da pele (pigmentação)
- obstipação
- sensação de fraqueza (astenia)
- sentimento de indisposição geral (mal estar)
- danos no fígado (hepatotoxicidade)

**Efeitos secundários frequentes** (que afetam entre 1 em 10 e 1 em 100 pessoas)

- leucemia aguda
- batimento cardíaco irregular (arritmia) ou ataque cardíaco (enfarte do miocárdio)
- tonturas
- diarreia
- pressão arterial alta
- feridas nos lábios, boca ou úlceras na garganta
- problemas de pele como comichão ou erupção cutânea

**Efeitos secundários pouco frequentes** (que afetam entre 1 em 100 e 1 em 1000 pessoas)

- formigueiro ou dormência nas mãos e nos pés

### **Efeitos secundários raros** (que afetam entre 1 em 1000 e 1 em 10 000 pessoas)

- refluxo ácido
- rubor
- dificuldade em engolir líquidos
- alteração no paladar
- reações alérgicas graves
- convulsões
- febre
- sonolência ou cansaço
- problemas em respirar
- cegueira temporária
- reações graves na pele e/ou membranas da mucosa que podem incluir bolhas com dor e febre, incluindo descamação extensa da pele (síndrome Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica)
- erupção semelhante a insolação que pode ocorrer na pele que tenha sido anteriormente exposta a radioterapia e que pode ser grave (dermatite induzida pela radiação)

### **Desconhecido** (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- síndrome da lise tumoral (complicações de substâncias libertadas por células cancerígenas tratadas que entram no sangue)
- infecção
- inchaço do rosto e língua
- infertilidade
- hemorragia
- dificuldade em respirar
- aumento nas enzimas hepáticas
- aumento da bilirrubina

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, Inclui quaisquer possíveis efeitos secundários não descritos neste folheto. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar VEPESID e nomes associados**

[A ser completado nacionalmente]

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem e carteira blister após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não abra qualquer <carteira blister> <frasco> caso existam evidências de derrame da cápsula.

Como com todos os outros medicamentos usados para tratar o cancro, deve ter-se cuidado no manuseamento das cápsulas VEPESID e nomes associados. Deverá evitar tocar nas cápsulas usando luvas e lavando as mãos com sabão e água depois de manusear este medicamento.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **O que VEPESID e nomes associados contém**

- A substância ativa é etoposido.
- Os outros ingredientes são: ácido cítrico, anidro (E330), glicerol (85 por cento) (E422), macrogol 400 (E1521) e água. O invólucro da cápsula contém gelatina (E441), glicerol (85 por cento) (E422), óxido de ferro vermelho (E172), para-hidroxibenzoato de etil-sódio (E215), para-hidroxibenzoato de propil-sódio (E217) e dióxido de titânio (E171).

[A ser completado nacionalmente]

### **Qual o aspeto de VEPESID e conteúdo da embalagem**

As cápsulas VEPESID são cápsulas em gelatina mole, rosa opaco.

[A ser completado nacionalmente]

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

#### **Fabricante**

Corden Pharma Latina S.p.A.

Via del Murillo Km 2.800

04013 Sermoneta

Latina, Itália

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**Este medicamento está autorizado nos Estados-membros do EEE com as seguintes designações:**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

**Este folheto foi revisto pela última vez em <{MM/AAAA}><{mês de AAAA}>.**

[A ser completado nacionalmente]