

## **1.3.1 SPC, Labelling and Package Leaflet**

### **1.3.1.1 SPC**

#### **FACHINFORMATION**

##### **(ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS)**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Etoposid Oncotrade 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

#### **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 20 mg Etoposid.

1 Durchstechflasche mit 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 100 mg Etoposid.

1 Durchstechflasche mit 25 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 500 mg Etoposid.

1 Durchstechflasche mit 50 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 1000 mg Etoposid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Ethanol 262 mg/ml

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

#### **3. DARREICHUNGSFORM**

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare, gelbliche Lösung.

#### **4. KLINISCHE ANGABEN**

##### **4.1 Anwendungsgebiete**

Etoposid ist ein antineoplastischer Wirkstoff zur intravenösen Verabreichung. Er kann als Monotherapeutikum oder in Kombination mit anderen onkolytischen Substanzen angewendet werden.

Aufgrund vorliegender Daten kann Etoposid bei der Behandlung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms, des refraktären nicht-seminomatösen Hodenkarzinoms, sowie bei akuter myelomonozytärer und monozytärer Leukämie (AML, FAB-Subtyp M4 oder M5) als Teil einer Kombinationstherapie nach Versagen einer Induktions-Chemotherapie eingesetzt werden.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Etoposid Oncotrade 20mg/ml darf nur von einem qualifizierten Arzt mit spezieller Erfahrung in der Anwendung von chemotherapeutischen Substanzen gegen Krebs bzw. unter dessen Aufsicht verabreicht werden.

Schwangeres Personal sollte den Umgang mit chemotherapeutischen Substanzen meiden.

Etoposid Oncotrade 20mg/ml darf nur als langsame intravenöse Infusion verabreicht werden.

**Etoposid Oncotrade 20mg/ml darf nicht durch schnelle intravenöse Injektion verabreicht werden.**

**Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung:** Es sind Fälle von niedrigem Blutdruck infolge einer schnellen intravenösen Gabe bekannt. Deshalb ist die Infusion langsam über mindestens 30 – 60 Minuten zu verabreichen. In Abhängigkeit von der Verträglichkeit durch den Patienten können längere Infusionszeiten erforderlich sein. Wie bei allen anderen potentiell zytotoxischen Verbindungen ist auch beim Umgang mit Etoposid äußerste Sorgfalt geboten. Hautreaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Etoposid Oncotrade 20mg/ml können auftreten. Der Einsatz von Handschuhen wird empfohlen. Wenn Haut oder Schleimhaut mit Etoposid Oncotrade 20mg/ml in Kontakt kommt, müssen Haut und Schleimhäute sofort gründlich mit Wasser und Seife gewaschen werden.

Etoposid Oncotrade 20mg/ml muss vor Anwendung verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6 „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung“).

Die erforderliche Dosis Etoposid Oncotrade 20mg/ml muss direkt vor der Anwendung als Injektion mit 5%iger Glukose oder 0,9%iger Kochsalzlösung bis zu einem Konzentrationsbereich von 0,2 bis 0,4 mg/ml verdünnt werden, wobei üblicherweise eine Endkonzentration von 0,25 mg/ml nicht überschritten werden sollte. Die intravenöse Infusion sollte dann über einen Zeitraum von mindestens 30 Minuten verabreicht werden.

Die empfohlene Etoposid-Dosis beträgt 60-120 mg/m<sup>2</sup> täglich, intravenös verabreicht, an fünf aufeinander folgenden Tagen. Aufgrund der myelosuppressiven Wirkung von Etoposid darf ein Behandlungszyklus nicht öfter als im Abstand von 21 Tagen wiederholt werden. In Ausnahmefällen sind kürzere Intervalle möglich. Bei nicht hämatologischer Indikation dürfen Behandlungszyklen nicht öfter als im Abstand von 21 Tagen wiederholt werden. Die Behandlung mit Etoposid darf in jedem Fall erst wiederholt werden, wenn das Blutbild keine Anzeichen einer Myelosuppression aufweist und für zufriedenstellend befunden wurde. Insgesamt wird Etoposid am häufigsten in einer Dosierung von entweder 100 mg/m<sup>2</sup> über 5 Tage oder 120 mg/m<sup>2</sup> in zweitägigen Intervallen am 1., 3. und 5. Tag verabreicht.

### Dosisanpassung

Die Dosierung von Etoposid sollte angepasst werden, um der myelosuppressiven Wirkung anderer gleichzeitig verordneter Arzneimittel oder den Auswirkungen einer vorherigen Strahlen- oder Chemotherapie, die die Knochenmarkreserve beeinträchtigt haben kann, Rechnung zu tragen.

Patienten sollten keinen neuen Behandlungszyklus mit Etoposid beginnen, wenn die Neutrophilenzahl unter 1.500 Zellen/mm<sup>3</sup> oder die Blutplättchenzahl auf unter 100.000 Zellen/mm<sup>3</sup> abgesunken ist, sofern die Ursache nicht in einer malignen Erkrankung liegt.

Dosisanpassungen im Anschluss an die Anfangsdosis sollten erfolgen, wenn eine Neutrophilenzahl unter 500 Zellen/mm<sup>3</sup> für mehr als 5 Tage oder in Verbindung mit Fieber oder einer Infektion auftritt, wenn die Blutplättchenzahl unter 25.000 Zellen/mm<sup>3</sup> fällt, wenn sich eine andere Toxizität der Stufe 3 oder 4 entwickelt oder die renale Clearance geringer als 50ml/min ist.

Eine Extravasation ist unbedingt zu vermeiden. Hinweise zur Anwendung/Handhabung und Entsorgung siehe Abschnitt 6.6.

### **Besondere Populationen**

Kinder und Jugendliche: Die Anwendung von Etoposid bei Kindern und Jugendlichen wird aufgrund des Mangels an Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit nicht empfohlen.

Ältere Personen: Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Nierenfunktionsstörung: Bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung wird

auf Basis der gemessenen Creatinin-Clearance wird die folgende Änderung der anfänglichen Dosis empfohlen:

| Creatinin-Clearance (ml/min) | Empfohlene Tagesdosis (% der Standarddosis) |
|------------------------------|---|
| >50                          | 100   |
| 15-50                        | 75  |

Die Anschlussdosis sollte anhand der Verträglichkeit durch den Patienten und der klinischen Wirkung bestimmt werden. Daten von Patienten mit einer Creatinin-Clearance <15 ml/min liegen nicht vor. Bei ihnen sollte eine weitere Dosisverringernug in Betracht gezogen werden.

Hinweise für die Handhabung und Entsorgung, siehe Abschnitt 6.6.

### 4.3 Gegenanzeigen

Etoposid darf nicht angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Podophyllotoxin, Podophyllotoxin-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei Patienten mit schwerer Myelosuppression, es sei denn, diese wird durch die zugrundeliegende Erkrankung verursacht.
- als intraarterielle oder intravenöse Injektion.
- während der Stillzeit.

Die gleichzeitige Gabe von Gelbfieberimpfstoff oder anderen Lebendimpfstoffen ist bei Personen mit beeinträchtigter Immunabwehr kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Etoposid darf nur unter Aufsicht eines qualifizierten Arztes mit spezieller Erfahrung in der Anwendung von Chemotherapeutika gegen Krebs verabreicht werden.

Während der Anwendung von Etoposid können an der Injektionsstelle Reaktionen auftreten. Aufgrund der Möglichkeit einer Extravasation, muss die Infusionsstelle sorgfältig überwacht werden, damit eine eventuelle Infiltration während der Verabreichung vermieden wird. Eine spezielle Behandlung von Extravasationsreaktionen ist derzeit nicht bekannt.

### Myelosuppression

Es kann eine schwere Myelosuppression mit anschließender Infektion oder Blutungen auftreten.

Es liegen Berichte von tödlicher Myelosuppression nach Verabreichung von Etoposid vor. Patienten, die mit Etoposid behandelt werden, sind sorgfältig und häufig sowohl während als auch nach der Therapie zu überwachen. Die dosislimitierende Knochenmarksuppression ist die bedeutendste toxische Wirkung, die mit der Anwendung von Etoposid einhergeht. Folgende Untersuchungen sollten vor Therapiebeginn sowie vor jeder nachfolgenden Dosis Etoposid durchgeführt werden: Blutplättchenzahl, Hämoglobin, Zahl weißer Blutkörperchen und Differential. Wird vor dem Beginn der Behandlung mit Etoposid eine Strahlen- und/oder

Chemotherapie verabreicht, so ist eine entsprechende Erholungspause erforderlich, damit sich das Knochenmark ausreichend regenerieren kann.

Etoposid sollte bei Patienten mit einer Neutrophilenzahl unter 1.500 Zellen/mm<sup>3</sup> oder Blutplättchenzahlen unter 100.000 Zellen/mm<sup>3</sup> nicht verabreicht werden, sofern nicht durch eine maligne Erkrankung ausgelöst.

Dosisanpassungen im Anschluss an die Anfangsbehandlung sollten erfolgen, wenn die Neutrophilenzahl unter 500 Zellen/mm<sup>3</sup> für mehr als 5 Tage oder mit Fieber oder einer Infektion auftritt, wenn die Blutplättchenzahl unter 25.000 Zellen/mm<sup>3</sup> fällt, wenn sich eine andere Toxizität der Stufe 3 oder 4 entwickelt oder die Renale Clearance geringer als 50ml/min ist. Die Dosierung von Etoposid sollte angepasst werden, um der myelosuppressiven Wirkung anderer gleichzeitig verordneter Arzneimittel oder den Auswirkungen einer vorherigen Strahlen- oder Chemotherapie, die die Knochenmarkreserve beeinträchtigt haben kann, Rechnung zu tragen.

### **Sekundären Leukämien**

Akute Leukämie, die mit oder ohne myelodysplastischem Syndrom auftreten kann, wurde bei Patienten festgestellt, die mit Chemotherapie unter Verwendung von Etoposid behandelt wurden.

Für das Entstehen der sekundären Leukämie sind weder das Kumulativ-Risiko noch die Prädispositionsfaktoren bekannt. Mögliche Gründe werden im Verabreichungsschema und den kumulativen Dosen vermutet, sind aber nicht eindeutig definiert.

In bestimmten Fällen wurde bei Patienten mit einer sekundären Leukämie, die epipodophyllotoxische Substanzen einnahmen, und bei Patienten mit einem Leukämierezidiv eine Chromosomenanomalie bei 11q23 beobachtet. Diese Anomalie wurde ebenfalls bei Patienten, die nach der Behandlung mit Chemotherapieschemata ohne Epipodophyllotoxine eine sekundäre Leukämie entwickelten und bei de novo auftretenden Leukämien festgestellt. Ein weiteres Merkmal, das eine sekundäre Leukämie bei Patienten nach Epipodophyllotoxin-Therapie charakterisiert, scheint eine kurze Latenzzeit zu sein; die durchschnittliche Dauer bis zur Entwicklung einer Leukämie beträgt ungefähr 32 Monate.

Ärzte sollten sich bei Verabreichung von Etoposid über anaphylaktische Reaktionen, die tödlich verlaufen können, bewusst sein. Diese sind durch Schüttelfrost, Fieber, Tachykardie, Bronchospasmen, Dyspnoe und Blutdruckabfall charakterisiert (siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“). Die Behandlung erfolgt symptombezogen. Die Infusion ist sofort zu unterbrechen, und durch anschließende Verabreichung von Blutdruckmitteln, Kortikosteroiden, Antihistaminika oder Volumenersatzmitteln nach Ermessen des Arztes zu behandeln.

Die Etoposid-Infusion ist langsam über eine intravenöse Infusion zu verabreichen (normalerweise über eine Dauer von 30 – 60 Minuten) aufgrund von Berichten über Blutdruckabfall als mögliche Nebenwirkung einer schnellen intravenösen Injektion.

Bei jeder Anwendung von Etoposid in der Chemotherapie sind die Notwendigkeit und der Nutzen des Arzneimittels durch den Arzt gegenüber dem Risiko unerwünschter Reaktionen abzuwägen. Die Mehrzahl der unerwünschten Reaktionen ist bei rechtzeitigem Befund reversibel. Bei schwerwiegenden Reaktionen ist die Dosierung zu verringern oder die Gabe zu

unterbrechen und es sind entsprechende korrektive Maßnahmen nach der klinischen Beurteilung des Arztes einzuleiten. Die Wiederaufnahme der Etoposid-Behandlung sollte mit der gebotenen Sorgfalt und unter angemessener Berücksichtigung der weiteren Notwendigkeit des Arzneimittels sowie der aufmerksamen Überwachung eines möglichen Wiederauftretens des toxischen Zustandes erfolgen.

Für Patienten mit niedrigem Serumalbumin besteht ein erhöhtes Risiko für eine Etoposid-bedingte Toxizität. Bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion muss diese aufgrund des Akkumulationsrisikos regelmäßig überwacht werden.

Bakterielle Infektionen sind vor dem Beginn der Therapie mit Etoposid wirksam zu behandeln.

Die Tatsache, dass Etoposid eine mutagene und kanzerogene Wirkung besitzt (siehe Abschnitt 5.3 "Präklinische Daten zur Sicherheit"), muss bei der Planung einer Langzeittherapie berücksichtigt werden.

Aufgrund des mutagenen Potentials von Etoposid müssen sowohl männliche als auch weibliche Patienten wirksame Verhütungsmethoden während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung anwenden. Eine genetische Beratung ist zu empfehlen, wenn der Patient nach Abschluss der Behandlung einen Kinderwunsch hat. Da Etoposid die männliche Fertilität verringern kann, sollte eine Spermakonservierung im Hinblick auf eine spätere Vaterschaft in Erwägung gezogen werden (s. Abschnitt 4.6).

#### Pädiatrische Population

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen sind nicht systematisch untersucht worden.

Etoposid-Injektionen enthalten Polysorbat 80. Bei Frühgeborenen ist ein lebensbedrohendes Syndrom in Form von Leber- und Nierenversagen, Verschlechterung der Atmung, verminderter Bildung von Blutplättchen sowie Flüssigkeitsansammlung in der Bauchhöhle bei einem injizierbarem Vitamin-E Produkt, das Polysorbat 80 enthält, assoziiert.

Etoposid enthält 262 mg Ethanol pro ml. Bei einer Dosis von  $100 \text{ mg/m}^2$  werden einem Patienten mit  $1,73 \text{ m}^2$  Körperoberfläche 2,3 g Ethanol verabreicht. Dies ist schädlich für alkoholabhängige Patienten. Der Ethanolgehalt muss ebenfalls bei Schwangeren, stillenden Müttern, Kindern und Hochrisikogruppen, wie z. B. Patienten, die an Lebererkrankungen oder Epilepsie leiden, berücksichtigt werden.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Etoposid kann die zytotoxische und myelosuppressive Wirkung anderer Arzneimittel (z.B. Cyclosporin) verstärken. Im Rahmen einer hochdosierten Cyclosporin-Therapie über  $2000 \text{ ng/ml}$  hat die orale Gabe von Etoposid zu einem 80%-Anstieg der Etoposid-Exposition (AUC) bei einem Absinken der Etoposid-Gesamtkörperclearance um 38% im Vergleich zur Einzelgabe geführt.

Eine begleitende Cisplatin-Therapie ist mit einer herabgesetzten Etoposid-Clearance assoziiert.

Eine begleitende Phenytoin-Therapie ist mit einer höheren Etoposid-Clearance und verminderter Wirksamkeit assoziiert.

Die Wirkung oraler Antikoagulantien kann verstärkt werden. Die gleichzeitige Gabe von Warfarin kann zu einem höheren INR-Wert (International Normalized Ratio) führen. Eine sorgfältige Überwachung des INR ist angeraten.

Es besteht das erhöhte Risiko einer tödlich verlaufenen systemischen Erkrankung, die durch Gelbfieber-Impfung hervorgerufen wird. Eine Immunisierung mit Lebendvirus-Vakzinen ist bei Patienten mit eingeschränkter Immunabwehr kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Andere zuvor oder in Kombination angewendete Arzneimittel, die eine ähnliche myelosuppressive Wirkung wie Etoposid aufweisen, können eine additive oder synergetische Wirkung haben (siehe Abschnitt 4.4).

Die Plasmaproteinbindung liegt *in-vitro* bei ca. 97 %. Phenylbutazon, Natriumsalicylat und Acetylsalicylsäure können die Einweißbindung von Etoposid beeinträchtigen.

Es liegen Berichte von Kreuzresistenzen zwischen Anthracyclinen und Etoposid in vorklinischen Versuchen vor.

Die gemeinsame Verabreichung von Etoposid und Arzneimitteln, die für ihre phosphatasehemmende Wirkung bekannt sind (z.B. Levamisolhydrochlorid) sollte nur mit Vorsicht erfolgen.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Etoposid kann ein Risiko für den Fötus darstellen, wenn es schwangeren Frauen verabreicht wird. Für Etoposid ist eine teratogene Wirkung bei Mäusen und Ratten nachgewiesen. Es liegen keine kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen vor. Frauen im gebärfähigen Alter sind zur Schwangerschaftsverhütung zu beraten und auf die potentiellen Risiken für den Fötus hinzuweisen. Wird das Arzneimittel während der Schwangerschaft angewendet oder tritt während der Behandlung mit dem Arzneimittel eine Schwangerschaft ein, sollte eine entsprechende pränatale Beratung erfolgen und der Nutzen der Behandlung ist gegenüber den möglichen Risiken für den Fötus sorgfältig abzuwägen.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Etoposid in die Muttermilch übergeht. Da dies bei vielen Arzneimitteln der Fall ist und aufgrund der schweren unerwünschten Reaktionen bei gestillten Kindern infolge von Etoposid, ist zu entscheiden, ob das Stillen oder die Verwendung des Arzneimittels unterbrochen wird, wobei die Bedeutung des Arzneimittels für die Mutter abzuwägen ist.

### Fertilität

Aufgrund des mutagenen Potentials von Etoposid, müssen sowohl männliche als auch weibliche Patienten wirksame Verhütungsmethoden während und bis zu sechs Monate nach der Behandlung anwenden. Eine genetische Beratung ist zu empfehlen, wenn der Patient nach dem Abschluss der Behandlung einen Kinderwunsch hat. Da Etoposid die männliche Fertilität verringern kann, sollte eine Spermakonservierung im Hinblick auf eine spätere Vaterschaft in Erwägung gezogen werden.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zum Lenken von Kraftfahrzeugen sowie dem Bedienen von Maschinen nach einer Behandlung mit Etoposid sind keine Studien durchgeführt worden. Sollten Patienten Schläfrigkeit, starke Müdigkeit und einen vorübergehenden Verlust des Sehvermögens zeigen, sind das Lenken von Kraftfahrzeugen sowie das Bedienen von Maschinen zu vermeiden.

#### 4.8 Nebenwirkungen

In der nachstehenden Tabelle werden unerwünschte Ereignisse nach Organsystemklassen und Häufigkeit aufgeführt und nach folgenden Kategorien eingeteilt: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), Häufig: ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), Sehr selten ( $< 1/10.000$ )

| <b>FÄLLE VON UNERWÜNSCHTEN ARZNEIMITTELEREIGNISSEN mit Etoposid<br/>(MedDRA Begriffe)</b> |              |   |
|---|--------------|---|
| <i>Gutartige ,böartige und unspezifische (einschließlich Zysten und Polypen)</i>          | Häufig       | Akute Leukämie  |
| <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*</i>                                      | Sehr häufig  | Myelosuppression*, Leukopenie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie                            |
|   | Häufig       | Infektionen und Blutungen im Anschluss an eine schwere Myelosuppression                         |
| <i>Herzerkrankungen</i>   | Häufig       | Myokardinfarkt und Herzrhythmusstörungen  |
| <i>Erkrankungen des Immunsystems</i>  | Häufig       | Anaphylaktische Reaktionen**  |
| <i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>  | Selten       | Hyperurikämie   |
| <i>Erkrankungen des Nervensystems</i>   | Häufig       | Schwindel   |
|   | Gelegentlich | Krämpfe, Periphere Neuropathie  |
|   | Selten       | Anfall***, Optikusneuritis, vorübergehende kortikale Blindheit, Neurotoxizität (z.B. Somnolenz, |



|   |              |  |
|---|--------------|--|
|   |              | Müdigkeit, Verwirrtheit, Hyperkinese, Akinese)                                     |
| <i>Gefäßerkrankungen</i>  | Häufig       | Vorübergehender Blutdruckabfall nach schneller intravenöser Gabe, Bluthochdruck    |
| <i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</i> | Gelegentlich | Husten, Laryngospasmus, Zyanose  |
|   | Selten       | Lungenfibrose, Interstitielle Pneumonitis, Lungenentzündung                        |
| <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</i>                       | Sehr häufig  | Bauchschmerzen, Verstopfung, Übelkeit und Erbrechen, Anorexie, Appetitlosigkeit    |
|   | Häufig       | Mucositis (einschl. Stomatitis und Oesophagitis), Durchfall                        |
|   | Selten       | Schluckstörungen, Geschmacksstörungen  |
| <i>Leber und Gallenerkrankungen</i>                                   | Sehr häufig  | Hepatotoxizität  |
|   | Gelegentlich | Erhöhte Leberenzyme  |
| <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>             | Sehr häufig  | Haarausfall, Pigmentierung   |
|   | Häufig       | Hautausschlag, Nesselfieber, Juckreiz  |
|   | Gelegentlich | Ödeme im Gesicht und auf der Zunge, Schwitzen                                      |
|   | Selten       | Stevens-Johnson Syndrom, Toxisch epidermale Nekrolyse, Radiation-Recall-Dermatitis |
| <i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>          | Selten       | Amenorrhoe, anovulatorische Zyklen, Hypomenorrhoe                                  |
| <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>   | Sehr häufig  | Asthenie, Unwohlsein   |
|   | Häufig       | Extravasation****, Venenentzündung   |
| * Es gibt Fälle von Myelosuppression mit tödlichem Ausgang.           |              |  |

\*\* Anaphylaktische Reaktionen können tödlich sein.

\*\*\* Anfall geht teilweise mit allergischen Reaktionen einher.

\*\*\*\* Es gibt Berichte zu Komplikationen nach dem Inverkehrbringen hinsichtlich Extravasation einschließlich lokaler Toxizität des Weichgewebes, Schwellungen, Schmerzen, Cellulitis und Nekrose, einschließlich Hautnekrose.

In den folgenden Abschnitten sind Vorfälle von unerwünschten Ereignissen mit dem durchschnittlichen Prozentsatz ihres Auftretens aus Studien entnommen worden, die Etoposid als Einzeltherapeutikum verwendet haben.

#### Hämatologische Toxizität

Es gibt Fälle von Myelosuppression mit tödlichem Ausgang nach Verabreichung von Etoposid. Myelosuppression gilt am häufigsten als dosislimitierend. Die Regenerierung des Knochenmarks ist normalerweise am Tag 20 abgeschlossen. Kumulative Toxizität liegt nicht vor.

Granulozyten- und Blutplättchen-Nadire treten im Anschluss an die Verabreichung von Etoposid nach etwa 10-14 Tagen in Abhängigkeit von der Art der Verabreichung und dem Behandlungsplan auf. Nadire werden in der Regel früher bei intravenöser Verabreichung als bei oraler Gabe beobachtet.

Leukopenie und schwere Leukopenie (unter 1.000 Zellen/mm<sup>3</sup>) wurden für Etoposid bei 60-91% und entsprechend 7-17% der Fälle beobachtet. Thrombozytopenie und schwere Thrombozytopenie (weniger als 50.000 Blutplättchen/mm<sup>3</sup>) lagen bei 28-41% und entsprechend 4-20% der Fälle vor. Sehr häufig wird über Fieber und Infektionen bei Patienten mit Neutropenie, die mit Etoposid behandelt wurden, berichtet.

#### Gastrointestinale Toxizität

Übelkeit und Erbrechen sind die häufigsten gastrointestinalen Toxizitäten in Verbindung mit Etoposid. Übelkeit und Erbrechen kann mit einem Antiemetikum behandelt werden. Bei 31 – 43 % der Patienten traten diese Symptome nach Gabe von intravenösem Etoposid auf.

Anorexie lag bei 10-13% der Patienten und Stomatitis bei 1-6% der Patienten nach Verwendung von intravenösem Etoposid. Durchfall wurde bei 1-13% der Patienten beobachtet.

#### Haarausfall

Reversible Alopezie in einigen Fällen bis zur völligen Kahlheit wurde bei bis zu 66% der mit Etoposid und 44 % der mit Etoposidphosphat behandelten Patienten festgestellt.

#### Blutdruckschwankungen

##### *Blutdruckabfall*

Vorübergehender Blutdruckabfall nach schneller intravenöser Verabreichung trat bei Patienten mit Etoposid-Behandlung auf und steht nicht in Zusammenhang mit Kardiotoxizität oder elektrokardiographischen Veränderungen. Blutdruckabfall spricht üblicherweise auf das Absetzen der Etoposid-Infusion und/oder andere unterstützende Therapiemaßnahmen an. Nach erneutem Beginn der Infusion sollte eine niedrigere Infusionsgeschwindigkeit gewählt werden. Ein verzögert einsetzender Blutdruckabfall wurde nicht beobachtet.

##### *Bluthochdruck*

Klinische Studien zur Untersuchung von Etoposid enthalten Berichte zu Fällen von Bluthochdruck. Bei klinisch signifikantem Bluthochdruck ist für Patienten, die Etoposid erhalten, eine entsprechende unterstützende Therapie angezeigt.

### Allergische Reaktionen

Anaphylaktische Reaktionen traten während oder unmittelbar nach der intravenösen Verabreichung von Etoposid auf. Welche Rolle dabei Konzentration oder Geschwindigkeit der Infusion bei der Entstehung von anaphylaktischen Reaktionen spielt, ist unbestimmt. Üblicherweise normalisiert sich der Blutdruck innerhalb weniger Stunden nach dem Absetzen der Infusion. Anaphylaktische Reaktionen können bei der Anfangsdosis Etoposid auftreten.

Apnoe mit spontan wieder einsetzender Atmung nach Absetzen der Behandlung mit Etoposid konnte beobachtet werden. Akut tödlich verlaufende Reaktionen mit Bronchospasmen sind ebenfalls in Verbindung mit Etoposid aufgetreten. Gesichtsrötungen wurden bei 2% der Patienten und Hautausschläge bei 3% der mit Etoposid behandelten Personen berichtet.

### Stoffwechselkomplikationen

Das Tumorlyse-Syndrom (in einigen Fällen tödlich) ist nach der Verwendung von Etoposid in Verbindung mit anderen Chemotherapeutika festgestellt worden.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/form/functions/formpv-node.html>

## **4.9 Überdosierung**

Nach intravenöser Verabreichung einer Gesamtdosis von 2,4 bis 3,5 g/m<sup>2</sup> über 3 Tage kam es zu schwerer Mukositis und Myelotoxizität. Bei Patienten, denen Etoposid in einer höheren als der empfohlenen Dosierung verabreicht wurde, traten metabolische Azidose und Fälle von schwerer Hepatotoxizität auf.

Es sind keine wirksamen Antidote nach Verabreichung einer Überdosis Etoposid bekannt. Eine symptomatische und unterstützende Therapie ist angezeigt.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Substanzen/ Podophyllotoxin-Derivate, ATC-Code: L 01 CB 01.

Etoposid ist ein halbsynthetisch hergestelltes Podophyllotoxin-Derivat mit signifikanter Zytotoxizität und dosisabhängigen Eigenschaften. Etoposid interagiert mit der Topoisomerase II (DNA-öffnendes Enzym) und hemmt in der terminalen Phase die DNA-Synthese. Dadurch kommt es zur Spaltung der DNA-Einzel- und Doppelstränge. Der Zelltod tritt in Abhängigkeit von der Konzentration und der Dauer der Einwirkung von Etoposid ein. Etoposid ist phasenspezifisch und blockiert den Zellzyklus in der S- und frühen G2-Phase. Es unterscheidet sich von anderen bekannten Podophyllotoxin-Verbindungen darin, dass es zu keiner Akkumulation in der Metaphase führt, sondern die Zellteilung verhindert oder Zellen in der Teilungsphase zerstört.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Etoposid unterliegen je nach Patient beträchtlichen Schwankungen. Die Verteilung erfolgt rasch, die Plasmaproteinbindung liegt bei ca. 94 %. Die Abbaukinetik im Plasma ist durch eine biexponentielle Kurve charakterisiert und lässt sich als Zweiphasenprozess beschreiben mit einer anfänglichen Halbwertszeit von ungefähr 1,5 Stunden und einer terminalen Halbwertszeit zwischen 4 und 11 Stunden. Die Werte für die Gesamtkörper-Clearance liegen zwischen 33 und 38 ml/min und sind ebenso wie die terminale Halbwertszeit in einem Bereich von 100 – 600 mg/m<sup>2</sup> dosisunabhängig. Im selben Dosisbereich ist ein linearer Anstieg der AUC und C<sub>max</sub> in Verbindung mit der Dosis festzustellen.

Das durchschnittliche Verteilungsvolumen liegt bei ca. 32 % des Körpergewichts. Etoposid weist eine relativ schlechte Penetration in die Zerebrospinalflüssigkeit auf. Etwa 45 % der verabreichten Dosis wird über den Urin ausgeschieden, zwei Drittel werden innerhalb von 72 Stunden ausgeschieden. Lediglich 6% oder weniger der intravenös verabreichten Dosis können als Etoposid in der Galle nachgewiesen werden.

Phenylbutazon, Natriumsalicylat und Acetylsalicylsäure können die Eiweißbindung von Etoposid beeinträchtigen.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Reproduktionstoxizität: Etoposid ist bei Ratten teratogen in Dosierungen, die kleiner sind, als die in der Klinik angewandten Dosierungen.

Mutagenität: Positive Ergebnisse aus *in-vitro*- und *in-vivo*-Untersuchungen zur genetischen Toxizität und zu Chromosomenmutationen lassen darauf schließen, dass Etoposid eine mutagene Wirkung besitzt.

Kanzerogenität: Es wurden keine Tierversuche durchgeführt, um die karzinogene Wirkung von Etoposid zu bestimmen.

Aufgrund der DNA-schädigenden Wirkung und des mutagenen Potentials ist Etoposid jedoch für den Menschen als potentiell karzinogen einzustufen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Citronensäure, wasserfrei (E 330)

Polysorbat 80

Macrogol 300  
Ethanol 96% (v/v) (262 mg/ml)

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Etoposid darf außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Bei Kunststoffgeräten aus Acryl- oder ABS-Polymeren wurden bei Verwendung von unverdünntem Etoposid Oncotrade 20mg/ml Risse festgestellt. Diese Wirkung wurde bei Etoposid nach vorschriftsmäßiger Verdünnung des Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung nicht beobachtet.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Ungeöffnete Durchstechflasche: 2 Jahre (vor Rekonstitution)

Nach Anbruch: das Konzentrat ist aus chemischer und mikrobiologischer Sicht fünf Tage haltbar.

Verdünnte Lösung (0,2 mg/ml) sollte sofort verwendet werden.

Die chemische und physikalische Haltbarkeit der verdünnten Lösung (0,4 mg/ml) wurde für die Dauer von 24 Stunden bei 25°C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das verdünnte Arzneimittel sofort verwendet werden, falls das Verfahren zum Öffnen/Verdünnen das Risiko einer mikrobiologischen Kontamination nicht ausschließt. Wenn das Arzneimittel nicht unverzüglich verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Lagerung verantwortlich.

Wenn das verdünnte Arzneimittel in Beuteln aus PVC gelagert wird, kann Weichmacher ausgewaschen werden oder es kann zu Ausfällungen kommen. Daher wird empfohlen Glasbehälter für das verdünnte Arzneimittel zu verwenden.

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Die Aufbewahrungsbedingungen für das verdünnte Arzneimittel werden in Abschnitt 6.3 beschrieben.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Durchstechflasche aus Klarglas(Typ I) mit grauem Bromobutyl-Gummistopfen.

Packungen mit 1 Durchstechflasche mit 5 ml (N1)

Packungen mit 1 Durchstechflasche mit 25 ml (N1)

Packungen mit 1 Durchstechflasche mit 50 ml (N1)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Handhabung gemäß den Richtlinien für Zytostatika.

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung darf nicht unverdünnt verwendet werden.

Darf nur mit isotonischer Natriumchloridlösung oder isotonischer Glukoseinfusionslösung verdünnt werden. Um Ausfällungen zu vermeiden, sollte die Konzentration von Etoposid in der gebrauchsfertigen Infusionslösung 0,4 mg/ml nicht überschreiten.

Wie bei allen anderen potentiell zytotoxischen Verbindungen ist auch beim Umgang mit Etoposid äußerste Sorgfalt geboten (Handschuhe, Schutzmaske, Schutzkleidung). Kontakt mit Haut und Schleimhäuten ist zu vermeiden. Sollte Etoposid mit der Haut in Berührung kommen, ist mit Wasser zu spülen.

Ausschließlich zur intravenösen Verabreichung geeignet.

Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

Spritzen, Behälter, saugfähige Materialien, Reste der Lösung und andere kontaminierte Materialien sind in einen eigens dafür bestimmten dichten Behälter einzubringen und entsprechend den lokalen Verfahren zu verbrennen.

Nur klare partikelfreie Lösungen verwenden.

Schwangere Personen sollten vom Umgang mit zytotoxischen Substanzen ausgeschlossen werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

PGD Profusio Haan GesundHeits GmbH Deutschland  
Schallbruch 5  
42781 Haan

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

79691.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

25.11.2009

**10. STAND DER INFORMATION**

Juni 2014

**11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig