

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Etomedac® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

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

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

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

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 30 mg Benzylalkohol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (zum Verdünnen)

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Etomedac ist angezeigt bei der Behandlung von:

- Hodentumoren in Kombination mit anderen chemotherapeutischen Mitteln,
- kleinzelligem Bronchialkarzinom in Kombination mit anderen chemotherapeutischen Mitteln,
- monoblastischer Leukämie (AML M5) und akuter myelomonoblastischer Leukämie (AML M4), wenn die Standardtherapie versagt (in Kombination mit anderen chemotherapeutischen Mitteln).

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Dosierung

Die übliche Etoposid-Dosis in Kombination mit anderen zugelassenen chemotherapeutischen Mitteln liegt bei 100–120 mg/m<sup>2</sup>/Tag in Form von Dauerinfusionen von 30 Minuten für einen Zeitraum von 3 bis 5 Tagen, an die sich eine Ruhephase von 10 bis 20 Tagen anschließt.

Im Allgemeinen werden drei bis vier Chemotherapie-Zyklen angewendet. Die Dosis und die Anzahl der Zyklen richten sich nach dem Grad der Knochenmarksuppression und der Reaktion des Tumors.

Dosisanpassungen

Die Etoposid-Dosis sollte unter Berücksichtigung der myelosuppressiven Wirkungen anderer Arzneimittel in der Kombination beziehungsweise der Auswirkungen einer vorhergehenden Strahlentherapie oder Chemotherapie, die möglicherweise das Knochenmark beeinträchtigt haben, angepasst werden.

Die Patienten sollten keinem neuen Behandlungszyklus mit Etoposid unterzogen werden, solange die Neutrophilenzahl unter 1.500 Zellen/mm<sup>3</sup> liegt oder die Thrombozytenzahl weniger als 100.000 Zellen/mm<sup>3</sup> beträgt, sofern dies nicht auf eine maligne Erkrankung zurückzuführen ist.

Die auf die Anfangsdosis folgenden Dosen sind entsprechend anzupassen, wenn die Neutrophilenzahl mehr als 5 Tage lang unter 500 Zellen/mm<sup>3</sup> liegt oder mit einem Fieber oder einer Infektion einhergeht, wenn die Thrombozytenzahl weniger als 25.000 Zellen/mm<sup>3</sup> beträgt, wenn sich eine weitere Toxizität (Grad 3 oder 4) entwickelt oder wenn die renale Clearance weniger als 50 ml/min beträgt.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung ist die folgende Modifikation der Anfangsdosis auf Basis der gemessenen Kreatinin-Clearance zu erwägen.

Gemessene Kreatinin-Clearance	Etoposid-Dosis
> 50 ml/min	100 % der Dosierung
15–50 ml/min	75 % der Dosierung

Die anschließende Dosierung richtet sich nach der Verträglichkeit beim Patienten/bei der Patientin sowie nach der klinischen Wirkung. Für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 15 ml/min liegen keine Angaben vor; bei diesen Patienten ist eine weitere Herabsetzung der Dosis zu erwägen. Die anschließende Etoposid-Dosierung richtet sich nach der Verträglichkeit beim Patienten/bei der Patientin sowie nach der klinischen Wirkung.

Art der Anwendung

Etoposid wird durch LANGSAME intravenöse Infusion verabreicht.

**Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Eine rasche intravenöse Gabe kann zu Blutdruckabfall führen. Daher wird empfohlen, die Infusion der Etoposidlösung über einen Zeitraum von 30 bis 60 Minuten zu verabreichen. Je nach der Verträglichkeit können auch längere Infusionszeiten erforderlich sein.

Ebenso wie bei anderen möglicherweise toxischen Substanzen ist auch beim Umgang mit diesem Arzneimittel und beim Ansetzen der Etoposidlösung Vorsicht geboten. Bei unbeabsichtigtem Hautkontakt kann Etoposid Hautreaktionen verursachen. Daher sollten Schutzhandschuhe getragen werden. Kommt die Etoposidlösung mit Haut oder Schleimhäuten in Berührung, ist die Haut oder Schleimhaut sofort mit reichlich Wasser zu spülen und mit Seife abzuwaschen.

Etomedac 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss unmittelbar vor der Anwendung mit 5%iger wässriger Dextroselösung oder 0,9%iger Natriumchloridlösung bis zu einer Endkonzentration von 0,2 bis 0,4 mg/ml verdünnt werden. Bei höheren Konzentrationen kann es zu Ausfällungen von Etoposid kommen.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere Myelosuppression, sofern diese nicht durch die eigentliche Krankheit verursacht wird.

- Schwere Leberfunktionsstörungen.
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
- Bei immunsupprimierten Patienten ist die gleichzeitige Anwendung von Gelbfieberimpfstoffen oder anderen Lebendimpfstoffen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

Etomedac enthält Benzylalkohol. Es darf daher nicht bei Frühgeborenen oder Neugeborenen angewendet werden.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Etoposid ist nur unter der Aufsicht eines spezialisierten Arztes anzuwenden, der Erfahrung hat und sich mit chemotherapeutischen Mitteln in der Onkologie auskennt. Bei der Infusion von Etoposid können Reaktionen an der Einstichstelle auftreten. Angesichts der Möglichkeit einer Extravasation sollte die Infusionsstelle streng überwacht werden, wobei auf mögliche Infiltration bei der Verabreichung des Arzneimittels zu achten ist. Zum heutigen Zeitpunkt gibt es keine spezifischen Behandlungsverfahren für Extravasationsreaktionen.

Es kann eine schwere Myelosuppression mit dadurch bedingten Infektionen oder Blutungen auftreten.

Auch eine tödlich verlaufende Myelosuppression nach der Verabreichung von Etoposid ist vorgekommen. Mit Etoposid behandelte Patienten müssen sowohl während als auch nach der Therapie sorgfältig und häufig in Bezug auf eine mögliche Myelosuppression beobachtet werden. Die dosislimitierende Knochenmarksuppression ist die signifikanteste Toxizität, die im Zusammenhang mit der Etoposidbehandlung beobachtet wurde. Die folgenden Werte sind zu Beginn der Therapie sowie vor jeder weiteren Etoposid-Dosis zu ermitteln: Thrombozytenzahl, Hämoglobin, Leukozytenzahl und Differenzialblutbild. Wenn vor Beginn der Etoposidbehandlung eine Strahlentherapie oder eine Chemotherapie erfolgt ist, sollte eine angemessene Wartezeit eingehalten werden, damit sich das Knochenmark erholen kann.

Die Patienten sollten keinesfalls einer Behandlung mit Etoposid unterzogen werden, solange die Neutrophilenzahl unter 1.500 Zellen/mm<sup>3</sup> liegt beziehungsweise die Thrombozytenzahl weniger als 100.000 Zellen/mm<sup>3</sup> beträgt, sofern dies nicht auf eine maligne Erkrankung zurückzuführen ist.

Die auf die Anfangsdosis folgenden Dosen sind entsprechend anzupassen, wenn die Neutrophilenzahl mehr als 5 Tage lang unter 500 Zellen/mm<sup>3</sup> liegt oder mit einem Fieber oder einer Infektion einhergeht, wenn die Thrombozytenzahl weniger als 25.000 Zellen/mm<sup>3</sup> beträgt, wenn sich eine weitere Toxizität (Grad 3 oder 4) entwickelt oder wenn die renale Kreatinin-Clearance weniger als 50 ml/min beträgt. Die Dosis sollte unter Berücksichtigung der myelosuppressiven Wirkungen anderer Arzneimittel in der Kombination beziehungsweise der Auswirkungen einer vorhergehenden Strahlentherapie oder Chemotherapie, die möglicherweise das Knochenmark beeinträchtigt haben, eingestellt werden.

Bei Patienten, denen im Rahmen einer chemotherapeutischen Behandlung Etoposid verabreicht wurde, ist schon einmal eine akute Leukämie aufgetreten, die sich mit oder ohne myelodysplastisches Syndrom äußern kann.

Dabei sind weder das kumulative Risiko noch die auslösenden Faktoren für die Entwicklung einer sekundären Leukämie bekannt. In Betracht gezogen wurden hierbei die Einflüsse der Behandlungsregimes sowie der kumulativen Etoposid-Dosen; jedoch konnte diese Frage bisher nicht eindeutig geklärt werden.

Bei einigen Patienten mit sekundärer Leukämie, die Epipodophyllotoxine erhielten, wurde eine Chromosomenabnormalität bei 11q23 beobachtet. Diese Abnormalität ist aber auch bei Patienten aufgetreten, bei denen sich nach chemotherapeutischen Regimes ohne Epipodophyllotoxine eine sekundäre Leukämie entwickelte, und bei *de-novo*-Leukämie. Außerdem zeichnet sich die sekundäre Leukämie bei Patienten, die im Rahmen ihrer Behandlung Epipodophyllotoxine erhielten, durch ihre kurze Latenzzeit aus, mit einer durchschnittlichen medianen Zeit von etwa 32 Monaten bis zum Auftreten der Leukämie.

Ärzte sollten sich bei der Verabreichung von Etoposid über anaphylaktoide Reaktionen bewusst sein, die mit Schüttelfrost, Fieber, Tachykardie, Bronchospasmus, Atembeschwerden und Hypotension einhergehen können (unter Umständen mit tödlichem Ausgang). Die Behandlung erfolgt in solchen Fällen symptomatisch. Die Infusion ist sofort zu unterbrechen. Gegebenenfalls sollten im Ermessen des Arztes blutdrucksteigernde Arzneimittel, Kortikosteroide, Antihistaminika und/oder Volumenersatzmittel verabreicht werden.

Etoposid darf nur durch langsame intravenöse Infusion (normalerweise über einen Zeitraum von 30–60 Minuten) verabreicht werden, da nach schneller intravenöser Verabreichung möglicherweise eine Hypotonie auftreten kann. Es darf nicht intraarteriell, intrapleurale oder intraperitoneal verabreicht werden.

Wenn Etoposid im Rahmen einer Chemotherapie zum Einsatz gelangen soll, muss der Arzt die Notwendigkeit beziehungsweise den Nutzen dieses Arzneimittels und die potenziellen Risiken im Zusammenhang mit den möglichen Nebenwirkungen gegeneinander abwägen. Die meisten dieser Nebenwirkungen sind reversibel, sofern sie frühzeitig entdeckt werden. Bei starken Nebenwirkungen sollte die Arzneimitteldosis verringert oder das Arzneimittel ganz abgesetzt werden. In diesem Fall sind im Ermessen des Arztes geeignete Maßnahmen zu ergreifen. Bei der Wiederaufnahme der Etoposidtherapie ist Vorsicht geboten. Hierbei ist der weiteren Notwendigkeit des Arzneimittels sowie dem möglichen erneuten Auftreten der Toxizität adäquat Rechnung zu tragen.

Bei Patienten mit niedrigem Serumalbuminspiegel kann das Risiko einer Etoposidtoxizität erhöht sein. Bei Patienten mit Leber- und Nierenfunktionsstörungen sind aufgrund

der Akkumulationsgefahr regelmäßige Nierenfunktionstests und Leberfunktionstests erforderlich.

Bakterielle Infektionen sind vor Beginn der Etoposid-Therapie zu behandeln. Große Vorsicht ist bei der Etoposidbehandlung von Patienten geboten, die unter einer Herpes-Zoster-Infektion leiden oder gelitten haben.

Angesichts des mutagenen Potenzials von Etoposid ist bei Männern und Frauen eine wirksame Empfängnisverhütung während der Behandlung sowie in den ersten sechs Monaten nach Ende der Behandlung unabdingbar. Eine genetische Beratung ist empfehlenswert, wenn der Patient/die Patientin nach dem Ende der Behandlung einen Kinderwunsch hat. Da eine Behandlung mit Etoposid die Fertilität bei Männern beeinträchtigen kann, sollten Patienten, die sich eigene Kinder wünschen, eventuell die Möglichkeit einer Spermakonservierung in Betracht ziehen (siehe Abschnitt 4.6).

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und die Wirkung von Etoposid bei Kindern und Jugendlichen sind nicht systematisch untersucht worden.

Etoposidlösung enthält Polysorbat 80. Bei Frühgeborenen trat nach Verabreichung eines injizierbaren Vitamin E-Produkts, das Polysorbat 80 enthielt, ein lebensbedrohliches Syndrom mit Leber- und Nierenversagen, Lungenproblemen, Thrombozytopenie und Aszites auf.

Dieses Produkt enthält außerdem 24 % m/v Ethanol. Eine Durchstechflasche mit 5 ml enthält bis zu 1,2 g Alkohol. Eine Durchstechflasche mit 25 ml enthält bis zu 6 g Alkohol. Ein gesundheitliches Risiko besteht bei Leberkranken, Alkoholkranken, Epileptikern, Hirngeschädigten, Schwangeren und Kindern. Außerdem kann Alkohol die Wirkung anderer Arzneimittel verändern oder verstärken.

Dieses Arzneimittel enthält Benzylalkohol. Es kann bei Säuglingen und Kindern bis zu 3 Jahren toxische und anaphylaktoide Reaktionen hervorrufen.

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

Die gleichzeitige Verabreichung von Hochdosis-Ciclosporin (wobei der Ciclosporinspiegel im Serum 2000 ng/ml übersteigt) in Kombination mit oralem Etoposid kann den Etoposidspiegel im Serum (AUC) um 80 % erhöhen. Dies geht mit einer Senkung der Gesamtkörper-Clearance in Bezug auf Etoposid um 38 % im Vergleich zur alleinigen Etoposidgabe einher.

Die gleichzeitige Verabreichung von Cisplatin kann die Gesamtkörper-Clearance des Etoposids verringern.

Die gleichzeitige Behandlung mit Phenytoin kann die Etoposid-Clearance erhöhen und die Wirkungskraft verringern.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Warfarin kann der INR-Wert ansteigen. Der INR-Wert sollte daher genau überwacht werden.

Gelangen Gelbfieberimpfstoffe zum Einsatz, erhöht sich das Risiko einer tödlichen systemischen Vakzinreaktion. Bei immunsupprimierten Patienten dürfen keine Lebendimpfstoffe zur Anwendung gelangen (siehe Abschnitt 4.3).

Die vorherige oder gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel, die eine ähnliche Myelosuppressionswirkung haben wie Etoposid, wird voraussichtlich einen additiven oder synergetischen Effekt haben (siehe Abschnitt 4.4).

Die *in-vitro*-Plasmaproteinbindung beträgt 97 %. Phenylbutazon, Natriumsalicylat und Aspirin können Etoposid aus der Plasmaproteinbindung verdrängen.

In vorklinischen Versuchen wurden Kreuzresistenzen zwischen Anthrazyklinen und Etoposid beobachtet.

Das Auftreten einer akuten Leukämie, die mit oder ohne prä-leukämische Phase auftreten kann, wurde bei mit Etoposid behandelten Patienten berichtet, die gleichzeitig mit anderen antineoplastischen Arzneimitteln wie Bleomycin, Cisplatin, Ifosfamid oder Methotrexat behandelt wurden.

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

##### Schwangerschaft und gebärfähige Frauen

Etoposid kann dem Fötus schaden, wenn es schwangeren Frauen verabreicht wird. Etoposid hat teratogene Wirkungen bei Mäusen und Ratten gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Bei schwangeren Frauen liegen allerdings keine adäquaten und gut kontrollierten Studien vor. Frauen ist von einer Schwangerschaft abzuraten. Wenn dieses Arzneimittel während einer Schwangerschaft zum Einsatz gelangt oder wenn die Patientin während der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger wird, sollte sie auf die potenziellen Gefahren für den Fötus hingewiesen werden.

##### Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Angesichts des mutagenen Potenzials von Etoposid ist bei Männern und Frauen eine wirksame Empfängnisverhütung während der Behandlung sowie in den ersten sechs Monaten nach Ende der Behandlung unabdingbar. Eine genetische Beratung ist empfehlenswert, wenn der Patient/die Patientin nach dem Ende der Behandlung Kinder zeugen möchte. Da eine Behandlung mit Etoposid die Fertilität bei Männern beeinträchtigen kann, sollten männliche Patienten eventuell die Möglichkeit einer Spermakonservierung in Betracht ziehen.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Etoposid in die Muttermilch übergeht. Da dies bei vielen Arzneimitteln der Fall ist und aufgrund der möglichen schweren Nebenwirkungen bei Säuglingen ist unter Berücksichtigung der Bedeutung des Arzneimittels für die Mutter zu entscheiden, ob man entweder mit dem Stillen aufhört oder aber das Arzneimittel absetzt.

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

Es liegen keine Studien bezüglich der Auswirkungen von Etoposid auf die Fähigkeit zum Führen von Kraftfahrzeugen und das Bedienen von Maschinen vor. Patienten, die an Nebenwirkungen wie beispielsweise Erschöpfungszuständen und Somnolenz leiden, sollten keine Kraftfahrzeuge führen und keine Maschinen bedienen.

**4.8 Nebenwirkungen**

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (> 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (≥ 1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle

**Beschreibung einiger ausgewählter Nebenwirkungen**

In den nachstehenden Textabschnitten wird die Inzidenz bestimmter Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit einer Etoposid-Monotherapie beobachtet wurden, als durchschnittlicher Prozentsatz angegeben.

**Hämatologische Toxizität**

Über eine Myelosuppression mit tödlichem Ausgang nach Verabreichung von Etoposid ist berichtet worden. In der Mehrheit der Fälle ist die Myelosuppression dosislimitierend. Die vollständige Regeneration des Knochenmarks erfolgt im Allgemeinen bis zum 20. Tag. Es wurde keine kumulative Toxizität beobachtet.

Der Tiefstwert der Granulozyten und der Thrombozyten wird – je nach der Art der Verabreichung und dem Behandlungsregime – etwa 10 bis 14 Tage nach Gabe von Etoposid erreicht. Bei intravenöser Verabreichung werden die Tiefstwerte tendenziell früher erreicht als bei oraler Verabreichung.

Leukopenie und schwere Leukopenie (unter 1.000 Zellen/mm<sup>3</sup>) traten bei Etoposid in 60–91 % beziehungsweise 7–17 % aller Fälle auf. Thrombozytopenie und schwere Thrombozytopenie (unter 50.000 Zellen/mm<sup>3</sup>) traten bei Etoposid in 28–41 % beziehungsweise 4–20 % aller Fälle auf. Patienten mit Neutropenie, die mit Etoposid behandelt wurden, litten auch häufiger an Fieber und Infektionen.

**Gastrointestinale Toxizität**

Die gastrointestinale Toxizität von Etoposid manifestiert sich im Wesentlichen durch Übelkeit und Erbrechen. Übelkeit und Erbrechen lassen sich normalerweise durch eine antiemetische Therapie beheben. 31–43 % aller Patienten, denen das Etoposid intravenös verabreicht wurde, zeigten diese Symptome. Anorexie wurde bei 10–13 % aller Etoposid-Patienten beobachtet und 1–6 % der Patienten, die intravenös mit Etoposid behandelt wurden, entwickelten eine Stomatitis.

Diarrhö wurde bei 1–13 % dieser Patienten berichtet.

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	Häufig	Akute Leukämie*
	Nicht bekannt	Akute promyelozytische Leukämie**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*	Sehr häufig	Myelosuppression***, Leukopenie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie
Herzerkrankungen	Häufig	Myokardinfarkt, Arrhythmie
	Gelegentlich	Zyanose
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Anaphylaktoide Reaktionen****
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Störungen des Zentralnervensystems (beispielsweise Somnolenz, Ermüdungserscheinungen)
	Häufig	Schwindelgefühle
	Gelegentlich	Periphere Neuropathie
	Selten	Anfall*****, optische Neuritis, vorübergehende kortikale Blindheit
Gefäßerkrankungen	Häufig	Blutung, vorübergehende systolische Hypotension nach schneller intravenöser Verabreichung, Bluthochdruck
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Gelegentlich	Bronchospasmus, Husten, Laryngospasmus
	Selten	Pulmonale Fibrose, interstitielle Pneumonitis, Apnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Bauchschmerzen, Verstopfung, Übelkeit und Erbrechen, Anorexie
	Häufig	Mukositis (einschließlich Stomatitis und Ösophagitis), Diarrhö
	Selten	Dysphagie, Dysgeusie
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr häufig	Hepatotoxizität
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Alopezie, Pigmentierungsstörungen
	Häufig	Ausschlag, Urtikaria, Pruritus
	Selten	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, „Radiation Recall“-Dermatitis, Hand-Fuß-Syndrom
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Asthenie, Unwohlsein
	Häufig	Extravasation*****, Phlebitis, Erschöpfungszustände
Untersuchungen	Nicht bekannt	Anstieg von Bilirubin, SGOT und alkalischer Phosphatase (hohe Dosierungen)

\* Diese Leukämie zeichnet sich durch eine relativ kurze Latenzzeit, einen monozytischen oder myelomonozytischen FAB-Untertyp, Chromosomenabnormitäten bei 11q23 in etwa 50 % der Fälle und gutes Ansprechen auf Chemotherapie aus. Eine kumulative Gesamtdosis (Etoposid > 2 g/m<sup>2</sup>) bringt ein erhöhtes Risiko mit sich (siehe Abschnitt 4.4.)

\*\* Etoposid wird auch mit dem Auftreten einer akuten promyelozytischen Leukämie (APL) in Verbindung gebracht. Hohe Etoposid-Dosen (> 4,000 mg/m<sup>2</sup>) scheinen das Risiko einer APL zu erhöhen.

\*\*\* Myelosuppression mit tödlichem Ausgang ist vorgekommen.

\*\*\*\* Anaphylaktoide Reaktionen können tödlich sein.

\*\*\*\*\* Anfälle gehen gelegentlich mit allergischen Reaktionen einher.

\*\*\*\*\* Post-Marketing-Komplikationen mit Extravasation: lokale Weichteilgewebe-Toxizität, Schwellungen, Schmerzen, Zellulitis und Nekrose, einschließlich Hautnekrose.

**Alopezie**

Reversible Alopezie, manchmal bis hin zum vollständigen Haarausfall, zeigte sich bei bis zu 66 % aller Patienten, die mit Etoposid behandelt wurden.

**Auswirkungen auf den Blutdruck**

Hypotension

Bei Patienten, die mit Etoposid behandelt wurden, trat eine vorübergehende Hypotension nach schneller intravenöser Verabreichung auf. Dies wurde weder auf eine kardiale Toxizität noch auf elektrokardiogra-

phische Änderungen zurückgeführt. Wenn eine Hypotension auftritt, spricht diese im Allgemeinen auf eine unterstützende Therapie nach Beenden der Etoposid-Infusion an. Wird die Infusion erneut begonnen, ist eine langsamere Infusionsgeschwindigkeit zu wählen.

Eine verzögerte Hypotension wurde nicht beobachtet.

Hypertension

Klinische Studien über Etoposid haben Hinweise auf hypertensive Episoden geliefert.



Wenn bei Patienten, die Etoposid erhalten haben, eine klinisch signifikante Hypertension auftritt, sollte eine entsprechende unterstützende Therapie in die Wege geleitet werden.

**Allergische Reaktionen**

Anaphylaktoide Reaktionen sind auch während oder unmittelbar nach der intravenösen Verabreichung von Etoposid aufgetreten. Der Einfluss der Konzentration beziehungsweise der Infusionsgeschwindigkeit auf das Auftreten von anaphylaktoiden Reaktionen ist nicht geklärt. Normalerweise normalisiert sich der Blutdruck innerhalb weniger Stunden nach Ende der Infusion. Anaphylaktoide Reaktionen können bereits bei der ersten Etoposid-Dosis auftreten. Im Zusammenhang mit Etoposid sind auch akute tödliche Reaktionen aufgrund von Bronchospasmus aufgetreten. Über Gesichtsrötung wurde bei 2 % aller Patienten und über Hautausschläge bei 3 % aller Patienten, die mit Etoposidphosphat behandelt wurden, berichtet.

**Stoffwechselkomplikationen**

Im Anschluss an die Behandlung mit Etoposid zusammen mit anderen chemotherapeutischen Arzneimitteln sind Fälle des Auftretens eines Tumorlyse-Syndroms (in manchen Fällen tödlich) berichtet 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D 53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Eine akute Überdosis führt zu den bekannten Etoposid- Nebenwirkungen, insbesondere Leukopenie und Thrombopenie, jedoch in verstärkter Form.

Schwere Mukositis, Knochenmarksdepression und erhöhte Werte für Serum-Bilirubin, SGOT und alkalische Phosphatase traten nach der Verabreichung hoher Etoposid-Dosen auf (innerhalb eines Zeitraums von drei Tagen wurden Gesamtdosen von 2,4 g/m<sup>2</sup> bis 3,5 g/m<sup>2</sup> intravenös verabreicht). Nach der Verabreichung von überhöhten Dosen (höher als die empfohlenen Dosen) traten metabolische Azidose und schwere Lebertoxizität auf.

Die Behandlung einer Knochenmarksdepression erfolgt symptomatisch, beispielsweise mit Antibiotika und Transfusionen. Bei einer Überempfindlichkeit gegen Etoposid gelangen Antihistamine sowie intravenös verabreichte Kortikosteroide zum Einsatz.

Ein spezifisches Gegenmittel ist nicht verfügbar. Daher ist eine unterstützende symptomatische Behandlung indiziert und die Patienten sollten genauestens überwacht werden.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Podophyllotoxin-Derivate, ATC-Code: L01CB01.

Etoposid ist ein teilsynthetisches Podophyllotoxin-Derivat, das bei der Behandlung bestimmter neoplastischer Erkrankungen verwendet wird.

Die Podophyllotoxine sind Mitosehemmer; sie blockieren die mikrotubulären Strukturen. Etoposid hemmt die Zellzyklusprogression in einer prämitotischen Phase (späte S-Phase und G2-Phase).

Es beeinflusst die Nukleinsäuresynthese in keiner Weise.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Der Etoposidspiegel im Blut und in den Organen ist gering, die höchsten Werte treten in der Leber und den Nieren auf. Die Proteinbindung kann bis zu 98 % betragen. Bei intravenöser Verabreichung wird die Etoposid-Disposition am besten als Zweiphasenprozess mit einer anfänglichen Halbwertszeit von etwa 1,5 Stunden beschrieben. Nach der Verteilung liegt die Halbwertszeit bei etwa 40 Stunden. Die terminale Halbwertszeit beträgt 6–8 Stunden.

Nach einer einzelnen intravenösen Dosis wird Etoposid nach 80 Stunden zu etwa 63 % mit dem Urin und zu etwa 31 % im Stuhl ausgeschieden.

Etoposid wird sowohl renal als auch nicht-renal ausgeschieden, d.h. durch Metabolisierung und biliäre Ausscheidung. Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung haben eine geringere Etoposid-Plasma-Clearance. Bei Erwachsenen korreliert die Gesamtkörperclearance von Etoposid mit der Kreatinin-Clearance, dem Serumalbuminspiegel und der nicht-renalen Clearance. Bei Kindern bedingt ein erhöhter Serum-ALT-Spiegel eine verringerte Gesamtkörper-Clearance des Arzneimittels. Wenn in der Vergangenheit bereits Cisplatin verwendet wurde, kann das die Gesamtkörper-Clearance von Etoposid herabsetzen.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Etoposid zeigt in tierexperimentellen Studien (Ratte, Maus) nachweislich eine embryotoxische und teratogene Wirkung.

Zu Etoposid liegen aus *in-vitro*- und *in-vivo*-Untersuchungen positive Ergebnisse zur Induktion von Gen- und Chromosomenmutationen vor. Es ist zu erwarten, dass Etoposid auch beim Menschen mutagen wirkt.

Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Karzinogenität von Etoposid durchgeführt. Aufgrund seiner DNA-schädigenden Wirkung und seiner Mutagenität muss davon ausgegangen werden, dass Etoposid ein karzinogenes Potential besitzt.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Macrogol 300, Polysorbat 80, Benzylalkohol, Ethanol, Zitronensäure-Anhydrat.

**6.2 Inkompatibilitäten**

Bei Kunststoffgeräten aus Acryl- oder ABS-Polymeren wurden bei Verwendung von unverdünntem Etomedac 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Risse festgestellt. Nach der Verdünnung des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung entsprechend den Anweisungen wurde diese Wirkung bei Etoposid nicht beobachtet.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

*Durchstechflasche vor Anbruch*  
3 Jahre

*Nach Verdünnung*

Die physikalisch-chemische Stabilität der verdünnten Lösung mit einer Konzentration von 0,2 mg/ml oder 0,4 mg/ml beträgt 24 Stunden bei 15–25 °C. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die verdünnte Lösung sofort verwendet werden. Wird sie nicht sofort verwendet, liegen Lagerungszeit und Bedingungen vor Gebrauch in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise nicht mehr als 12 Stunden bei 15–25 °C betragen, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen vorgenommen.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C und vor Licht geschützt lagern. Das Behältnis im Umkarton aufbewahren. Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3. Die verdünnte Lösung darf nicht im Kühlschrank (2–8 °C) gelagert werden, da dadurch der Feststoff ausfallen kann. Lösungen, die Anzeichen von Ausfällungen aufweisen, dürfen nicht verwendet werden.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Eine Durchstechflasche enthält 100 mg (5 ml) Etoposid.  
Eine Durchstechflasche enthält 500 mg (25 ml) Etoposid.  
Packungen mit 1 Durchstechflasche oder 10 Durchstechflaschen Etomedac.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Etomedac darf nicht unverdünnt angewendet werden! Etomedac muss vor der Anwendung mit 0,9%iger Natriumchloridlösung oder 5%iger Dextroselösung verdünnt werden. Lösungen, die Anzeichen von Ausfällungen aufweisen, dürfen nicht verwendet werden.

Bei der Beseitigung von Abfällen sowie für Informationen zur Sicherheit sind die Richtlinien zur sicheren Handhabung antineoplastischer Arzneimittel zu befolgen. Jeglicher Kontakt mit der Flüssigkeit ist zu vermeiden. Beim Ansetzen und bei der Rekonstitution ist ein streng aseptisches Arbeitsverfahren anzuwenden. Zur Sicherheit

sind Schutzhandschuhe, eine Gesichtsmaske, eine Schutzbrille und Schutzkleidung zu tragen. Der Einsatz eines LAF (laminar-air flow) wird empfohlen.

Während der Anwendung sind Handschuhe zu tragen. Bei der Entsorgung ist die zytotoxische Wirkung dieser Substanz zu beachten.

Wenn Etoposid mit der Haut, den Schleimhäuten oder den Augen in Kontakt kommt, ist sofort mit reichlich Wasser zu spülen. Zur Reinigung der Haut kann Seife verwendet werden.

#### 7. INHABER DER ZULASSUNG

Pharmachemie B.V.  
Postfach 552  
2003 RN Haarlem  
Niederlande

#### 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

39100.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung  
05. März 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung  
30. April 2010

#### 10. STAND DER INFORMATION

03/2016

#### 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt