

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ETOPOPHOS® 100 mg, Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
ETOPOPHOS® 1000 mg, Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

ETOPOPHOS 100 mg:
Eine Durchstechflasche enthält 113,6 mg Etoposidphosphat, äquivalent zu 100 mg Etoposid.

ETOPOPHOS 1000 mg:
Eine Durchstechflasche enthält 1136 mg Etoposidphosphat, äquivalent zu 1000 mg Etoposid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Weißes bis weißliches Trockenpulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hodenkrebs

ETOPOPHOS ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Erstlinienbehandlung von rezidiertem oder refraktärem Hodenkrebs bei Erwachsenen.

Kleinzelliges Bronchialkarzinom

ETOPOPHOS ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Erwachsenen.

Hodgkin-Lymphom

ETOPOPHOS ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung des Hodgkin-Lymphoms bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.

Non-Hodgkin-Lymphom

ETOPOPHOS ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.

Akute myeloische Leukämie

ETOPOPHOS ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung der akuten myeloischen Leukämie bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.

Gestationsbedingte trophoblastische Neoplasie

ETOPOPHOS ist für die Erstlinien- und Zweitlinienbehandlung in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt für die Behandlung der gestationsbedingten, trophoblastischen Hochrisiko-Neoplasie bei Erwachsenen.

Ovarialkarzinom

ETOPOPHOS ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung des nicht-epithelialen Ovarialkarzinoms bei Erwachsenen.

ETOPOPHOS ist angezeigt für die Behandlung des Platin-resistenten/refraktären epithelialen Ovarialkarzinoms bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

ETOPOPHOS darf nur unter der Aufsicht eines qualifizierten Arztes mit spezieller Erfahrung in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln verabreicht und überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Erwachsene

Die empfohlene Dosis von ETOPOPHOS bei erwachsenen Patienten beträgt 50 bis 100 mg/m²/Tag (Etoposid-Äquivalent) an Tag 1 bis 5 oder 100 bis 120 mg/m² an den Tagen 1, 3 und 5 alle 3 bis 4 Wochen in Kombination mit anderen Arzneimitteln, die für die zu behandelnde Erkrankung angezeigt sind. Die Dosierung ist unter Berücksichtigung der myelosuppressiven Wirkung anderer Arzneimittel in der Kombination oder der Wirkungen einer vorherigen Strahlentherapie oder Chemotherapie (siehe Abschnitt 4.4), die die Knochenmarkreserve beeinträchtigt haben könnte, zu modifizieren. Die Dosis nach der Anfangsdosis ist anzupassen, wenn die Neutrophilenzahl länger als 5 Tage unter 500 Zellen/mm³ liegt. Darüber hinaus muss die Dosis bei Auftreten von Fieber, Infektionen oder bei einer Thrombozytenzahl unter 25.000 Zellen/mm³, die nicht erkrankungsbedingt ist, angepasst werden. Folgende Dosen sind bei Toxizitäten von Grad 3 oder 4 oder bei einer Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min anzupassen. Bei einer auf 15 bis 50 ml/min abgesunkenen Kreatinin-Clearance wird eine Dosisreduktion um 25 % empfohlen.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Wie bei anderen potenziell toxischen Substanzen ist bei der Handhabung und Herstellung der Lösung von ETOPOPHOS Vorsicht geboten. Nach versehentlicher Exposition gegenüber ETOPOPHOS können Hautreaktionen auftreten. Das Tragen von Handschuhen wird empfohlen. Bei Kontakt von ETOPOPHOS mit der Haut oder Schleimhaut, die Haut sofort mit Wasser und Seife waschen und die Schleimhaut mit Wasser spülen (siehe Abschnitt 6.6).

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung bei älteren Patienten (Alter > 65 Jahre) ist nicht erforderlich, sofern keine Einschränkung der Nierenfunktion vorliegt (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Hodgkin-Lymphom; non-Hodgkin-Lymphom; akute myeloische Leukämie

ETOPOPHOS wurde bei pädiatrischen Patienten im Dosisbereich von 75 bis 150 mg/m²/Tag (Etoposid-Äquivalent) für 2 bis 5 Tage in Kombination mit anderen antineoplastischen Arzneimitteln angewendet. Das geeignete Behandlungsschema sollte anhand aktueller, lokaler Standard-Behandlungsprotokolle gewählt werden.

Ovarialkarzinom; kleinzelliges Bronchialkarzinom; gestationsbedingte trophoblastische Neoplasie; Hodenkrebs

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ETOPOPHOS bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten

werden in Abschnitt 5.2 beschrieben. Eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird auf Basis der gemessenen Kreatinin-Clearance die folgende Änderung der Anfangsdosis empfohlen.

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

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von weniger als 15 ml/min und bei dialysepflichtigen Patienten ist wahrscheinlich eine weitere Dosisreduktion erforderlich, da die Etoposid-Clearance bei diesen Patienten weiter reduziert ist (siehe Abschnitt 4.4). Die anschließende Dosierung bei mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung sollte sich nach der Verträglichkeit und der klinischen Wirkung richten (siehe Abschnitt 4.4). Da Etoposid und seine Metaboliten nicht dialysierbar sind, kann es vor und nach der Hämodialyse angewendet werden (siehe Abschnitt 4.9).

Art der Anwendung

Etoposidphosphat wird als langsame intravenöse Infusion (meist über einen Zeitraum von 30 bis 60 Minuten) angewendet (siehe Abschnitt 4.4).

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die gleichzeitige Anwendung von Gelbfieberimpfstoffen oder anderen Lebendimpfstoffen ist bei immunsupprimierten Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

ETOPOPHOS darf nur unter Aufsicht eines qualifizierten Arztes mit spezieller Erfahrung in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln verabreicht und überwacht werden. In allen Fällen, in denen die Anwendung von ETOPOPHOS für eine Chemotherapie in Betracht gezogen wird, muss der Arzt die Notwendigkeit und den Nutzen des Arzneimittels gegen das Risiko von Nebenwirkungen abwägen. Die meisten dieser Nebenwirkungen sind reversibel, wenn sie frühzeitig erkannt werden. Wenn schwere Reaktionen auftreten, muss das Arzneimittel in der Dosis reduziert oder abgesetzt werden und es sind geeignete korrektive Maßnahmen nach der klinischen Beurteilung durch den Arzt einzuleiten. Die Wiederaufnahme der Therapie mit ETOPOPHOS sollte mit Vorsicht und unter angemessener Berücksichtigung der weiteren Notwendigkeit des Arzneimittels und des möglichen erneuten Auftretens von Toxizitäten erfolgen.

Myelosuppression

Eine dosislimitierende Knochenmarksuppression ist die bedeutsamste Toxizität in Verbindung mit ETOPOPHOS. Nach Behandlung mit Etoposidphosphat wurde über Myelosuppression mit Todesfolge berichtet. Patienten, die mit ETOPOPHOS behandelt werden, müssen sowohl während als auch nach der Therapie sorgfältig und häufig im Hinblick auf eine Myelosuppression kontrolliert werden. Zu Beginn der Therapie und vor jeder nachfolgenden Dosis von ETOPOPHOS sollten die folgenden hämatologischen Parameter bestimmt werden: Thrombozytenzahl, Hämoglobin, Leukozytenzahl und Differenzialblutbild. Bei vorausgegangenem Radio- oder Chemotherapie ist vor dem Behandlungsbeginn mit Etoposid ein angemessenes Zeitintervall zur Erholung des Knochenmarks einzuplanen. ETOPOPHOS darf nicht bei Patienten mit einer Neutrophilenzahl von weniger als 1.500 Zellen/mm³ oder einer Thrombozytenzahl von weniger als 100.000 Zellen/mm³ angewendet werden, sofern diese Werte nicht durch eine maligne Erkrankung bedingt sind. Die auf die initiale Dosis folgenden Dosen sollten angepasst werden wenn die Neutrophilenzahl mehr als 5 Tage lang unter 500 Zellen/mm³ absinkt oder mit Fieber oder einer Infektion einhergeht, wenn die Thrombozytenzahl unter 25.000 Zellen/mm³ absinkt, wenn eine andere Toxizität der Grade 3 oder 4 auftritt oder wenn die renale Clearance weniger als 50 ml/min beträgt.

Schwere Myelosuppression mit daraus resultierenden Infektionen oder Blutungen können auftreten. Bakterielle Infektionen sind vor dem Beginn der Therapie mit ETOPOPHOS wirksam zu behandeln.

Sekundäre Leukämie

Über das Auftreten einer akuten Leukämie mit oder ohne myelodysplastisches Syndrom wurde bei Patienten berichtet, die mit Etoposid in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln behandelt wurden. Weder das kumulative Risiko noch die prädisponierenden Faktoren für die Entwicklung einer sekundären Leukämie sind bekannt. Welche Rolle dabei sowohl die Verabreichungsschemata als auch die kumulativen Dosen von Etoposid spielen, konnte noch nicht eindeutig geklärt werden.

In einigen Fällen wurde bei Patienten mit sekundärer Leukämie, die Epipodophyllotoxine erhalten hatten, eine Chromosomenanomalie bei 11q23 beobachtet. Diese Anomalie wurde ebenfalls bei Patienten, die nach der Behandlung mit Chemotherapie-schemata 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 kennzeichnet, scheint eine kurze Latenzzeit zu sein; so beträgt die mediane Dauer bis zur Entwicklung einer Leukämie etwa 32 Monate.

Überempfindlichkeit

Ärzte müssen mit einem möglichen Auftreten einer anaphylaktischen Reaktion aufgrund von ETOPOPHOS rechnen, die sich durch Schüttelfrost, Fieber, Tachykardie,

Bronchospasmus, Dyspnoe und Hypotonie manifestieren und zum Tode führen kann. Die Behandlung erfolgt symptomatisch. ETOPOPHOS muss sofort abgesetzt werden, blutdrucksteigernde Arzneimittel, Kortikosteroide, Antihistaminika oder Plasmaexpander sind anschließend nach Ermessen des Arztes zu verabreichen.

Hypotonie

ETOPOPHOS ist ausschließlich als langsame intravenöse Infusion (normalerweise über 30 bis 60 Minuten) zu verabreichen, da Hypotonie als mögliche Nebenwirkung einer schnellen intravenösen Injektion berichtet worden ist.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Während der Anwendung von ETOPOPHOS können Reaktionen an der Injektionsstelle auftreten. Angesichts der Möglichkeit einer Extravasation wird empfohlen, die Infusionsstelle während der Arzneimittelverabreichung engmaschig auf eine mögliche Infiltration zu überwachen.

Niedriger Serumalbuminspiegel

Mit einer erhöhten Exposition gegenüber Etoposid ist ein niedriger Serumalbuminspiegel verbunden. Daher kann bei Patienten mit niedrigem Serumalbuminspiegel das Risiko für Etoposid-assoziierte Toxizitäten erhöht sein.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit mittelschwerer (CrCl = 15 bis 50 ml/min) oder schwerer (CrCl < 15 ml/min) Nierenfunktionsstörung unter Hämodialyse sollte Etoposid mit einer reduzierten Dosis angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Hämatologische Parameter sollten gemessen und Dosisanpassungen in nachfolgenden Zyklen in Betracht gezogen werden, basierend auf der hämatologischen Toxizität und der klinischen Wirkung bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte aufgrund des Risikos einer Akkumulation regelmäßig die Leberfunktion überwacht werden.

Tumorlysesyndrom

Über Tumorlysesyndrom (mit zum Teil fatalem Ausgang) wurde nach der Anwendung von Etoposid zusammen mit anderen Chemotherapeutika berichtet. Eine engmaschige Überwachung der Patienten ist erforderlich, um frühe Anzeichen eines Tumorlysesyndroms zu erkennen, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren wie z. B. voluminösen behandlungsempfindlichen Tumoren und Niereninsuffizienz. Bei Patienten mit einem Risiko für diese Komplikation sind zusätzliche geeignete Präventionsmaßnahmen in Betracht zu ziehen.

Mutagenes Potential

Aufgrund der mutagenen Wirkung von Etoposid ist sowohl für männliche als auch für weibliche Patienten während der Behandlung eine zuverlässige Empfängnisverhütung erforderlich, die bis zu 6 Monate nach Behandlungsende beizubehalten ist. Bei Kinderwunsch nach Abschluss der Behand-

lung ist unbedingt eine genetische Beratung vorzunehmen. Da Etoposid möglicherweise die männliche Fertilität verringert, kann zum Zweck einer späteren Vaterschaft eine Spermakonservierung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.6).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Etoposidphosphat

Die gleichzeitige Gabe hoher Ciclosporindosen, die zu Plasmakonzentrationen über 2.000 ng/ml führen, mit oralem Etoposid führte zu einem 80%igen Anstieg der Etoposid-Exposition (AUC) und einer 38%igen Reduktion der Gesamtkörper-Clearance von Etoposid im Vergleich zur Einzelgabe.

Eine gleichzeitige Cisplatin-Therapie ist mit einer herabgesetzten Gesamtkörper-Clearance von Etoposid assoziiert.

Eine gleichzeitige Phenytoin-Therapie geht mit einer erhöhten Etoposid-Clearance und verminderter Wirksamkeit einher. Andere Enzym-induzierende antiepileptische Therapien können mit einer erhöhten Clearance und verminderter Wirksamkeit von ETOPOPHOS assoziiert sein.

Da Etoposidphosphat *in vivo* durch Phosphorylierung in Etoposid umgewandelt wird, ist Vorsicht geboten, wenn Etoposidphosphat gleichzeitig mit Medikamenten gegeben wird, die bekanntermaßen die Phosphataseaktivität hemmen, da eine solche Kombination die Wirksamkeit von Etoposidphosphat verringern kann.

In-vitro beträgt die Plasmaproteinbindung 97%. Phenybutazon, Natriumsalicylat und Aspirin können Etoposid aus der Plasmaproteinbindung verdrängen.

Wirkung von Etoposidphosphat auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Die gleichzeitige Gabe von Antiepileptika und ETOPOPHOS kann zu einer verminderten Anfallskontrolle aufgrund der pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen den Arzneimitteln führen.

Die gleichzeitige Gabe von Warfarin und Etoposid kann zu einer erhöhten International Normalized Ratio (INR) führen. Die engmaschige Überwachung der INR wird empfohlen.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Die Anwendung von Gelbfieber-Impfstoff ist mit einem erhöhten Risiko einer tödlichen systemischen Impfkrankheit verbunden. Lebendimpfstoffe sind bei immunsupprimierten Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die vorherige oder gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel mit ähnlicher myelosuppressiver Wirkung wie Etoposid kann additive oder synergistische Effekte auslösen (siehe Abschnitt 4.4).

In präklinischen Experimenten wurden Kreuzresistenzen zwischen Anthrazyklinen und Etoposid berichtet.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Gebärfähige Frauen müssen geeignete Maßnahmen zur Empfängnisverhütung anwenden, um eine Schwangerschaft während der Etoposid-Therapie zu verhindern. Etoposid wirkte teratogen bei Mäusen und Ratten (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund des mutagenen Potenzials von Etoposid müssen sowohl männliche als auch weibliche Patienten während der Behandlung sowie für 6 Monate nach Behandlungsende eine zuverlässige Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.4). Bei Kinderwunsch nach Abschluss der Behandlung ist eine genetische Beratung zu empfehlen.

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Etoposidphosphat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Grundsätzlich kann Etoposid den Fötus schädigen, wenn es schwangeren Frauen verabreicht wird. ETOPOPHOS sollte während der Schwangerschaft grundsätzlich nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert die Behandlung mit Etoposid. Gebärfähige Frauen müssen darüber aufgeklärt werden, dass eine Schwangerschaft zu vermeiden ist. Gebärfähige Frauen müssen während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung eine zuverlässige Methode der Empfängnisverhütung anwenden. Wenn dieses Arzneimittel während der Schwangerschaft eingenommen wird oder wenn während der Behandlung mit diesem Arzneimittel eine Schwangerschaft auftritt, muss die Patientin über das potenzielle Risiko für den Fötus aufgeklärt werden.

Stillzeit

Etoposid geht in die Muttermilch über. ETOPOPHOS besitzt das Potenzial für schwere Nebenwirkungen bei gestillten Säuglingen. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob abzustillen ist oder ob auf die Behandlung mit ETOPOPHOS verzichtet wird. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Da Etoposid möglicherweise die männliche Fertilität verringert, kann zum Zweck einer späteren Vaterschaft eine Spermakonservierung in Betracht gezogen werden.

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

Es wurden keine Studien mit Etoposid zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Etoposidphosphat kann Nebenwirkungen verursachen, die die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum

Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Dazu gehören Müdigkeit, Schläfrigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Rindenblindheit, Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hypotonie. Patienten, bei denen solche Nebenwirkungen auftreten, sollte empfohlen werden, das Führen von Kraftfahrzeugen und das Bedienen von Maschinen zu unterlassen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung der Sicherheitseigenschaften

Eine dosisbegrenzende Knochenmarkhemmung ist die bedeutsamste Toxizität einer Therapie mit ETOPOPHOS. In klinischen Studien, in denen ETOPOPHOS als Monotherapie mit einer Gesamtdosis von ≥ 450 mg/m² verabreicht wurde, waren die häufigsten Nebenwirkungen jeglichen Schweregrades Leukopenie (91 %), Neutropenie (88 %), Anämie (72 %) Thrombozytopenie (23 %), Asthenie (39 %), Übelkeit und/oder Erbrechen (37 %), Alopezie (33 %) sowie Schüttelfrost und/oder Fieber (24 %).

Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen von ETOPOPHOS wurden in klinischen Studien und nach der Marktzulassung berichtet. Diese Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit gegliedert. Die Häufigkeit ist durch die folgenden Kategorien definiert: *sehr häufig* ($\geq 1/10$), *häufig* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *gelegentlich* ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), *selten* ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), *nicht bekannt* (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle auf Seite 4

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Abschnitten wird die Häufigkeit von Nebenwirkungen (als Durchschnitts-Prozentwert) aus klinischen Studien mit Monotherapie mit ETOPOPHOS dargestellt.

Hämatologische Toxizität

Fälle von Myelosuppression mit fatalem Ausgang wurden nach der Verabreichung von Etoposidphosphat berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Eine Myelosuppression ist meist dosislimitierend. Das Knochenmark erholt sich gewöhnlich bis zum 20. Tag. Es liegen keine Berichte über eine kumulative Toxizität vor. In Abhängigkeit von der Art der Anwendung und dem Behandlungsschema tritt der Granulozyten- und Thrombozyten-Nadir ungefähr 10 bis 14 Tage nach der Gabe von Etoposidphosphat auf. Bei intravenöser Anwendung wird der Nadir in der Regel früher erreicht als bei oraler Gabe. Eine Leukopenie bzw. eine schwere Leukopenie (weniger als 1.000 Zellen/mm³) wurde bei 91 % bzw. 17 % der Patienten unter Etoposidphosphat beobachtet. Eine Thrombozytopenie bzw. schwere Thrombozytopenie (weniger als 50.000 Thrombozyten/mm³) wurde bei 23 % bzw. 9 % der Patienten unter Etoposidphosphat beobachtet. Berichte über Fieber und Infektionen waren bei Patienten mit Neutropenie unter Etoposidphosphat-Behandlung ebenfalls sehr häufig. Es wurde über Blutungen berichtet.

Gastrointestinale Toxizität

Übelkeit und Erbrechen sind die häufigsten gastrointestinalen Toxizitäten von Etoposidphosphat. Übelkeit und Erbrechen können in der Regel durch eine antiemetische Behandlung kontrolliert werden.

Alopezie

Bei bis zu 44 % der Patienten unter Etoposidphosphat wurde eine reversible Alopezie beobachtet, die sich zu einer völligen Kahlheit entwickeln kann.

Hypotonie

Nach schneller intravenöser Gabe wurde bei Patienten unter Etoposidphosphat eine vorübergehende Hypotonie berichtet, die nicht mit Kardiotoxizität oder EKG-Veränderungen verbunden war. Die Hypotonie spricht normalerweise auf die Beendigung der Etoposidphosphat-Infusion und/oder die Einleitung anderer unterstützender Therapiemaßnahmen an. Bei Wiederaufnahme der Infusion sollte eine niedrigere Infusionsgeschwindigkeit gewählt werden. Eine verzögerte Hypotonie wurde nicht beobachtet.

Hypertonie

In klinischen Studien mit Etoposidphosphat wurden Episoden von Hypertonie berichtet. Wenn bei einem Patienten unter Etoposidphosphat eine klinisch signifikante Hypertonie auftritt, sollte eine geeignete unterstützende Therapie eingeleitet werden.

Überempfindlichkeit

Während oder unmittelbar nach der intravenösen Verabreichung von Etoposidphosphat wurde über das Auftreten von anaphylaktischen Reaktionen berichtet. Welche Rolle die Konzentration oder die Infusionsrate bei der Entwicklung von anaphylaktischen Reaktionen spielt, ist ungewiss. Der Blutdruck normalisiert sich in der Regel innerhalb weniger Stunden nach Beendigung der Infusion. Anaphylaktische Reaktionen können bei der ersten Dosis von Etoposidphosphat auftreten.

Anaphylaktische Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4) mit Schüttelfrost, Tachykardie, Bronchospasmus, Dyspnoe, Diaphoresis, Fieber, Pruritus, Hypertonie oder Hypotonie, Synkope, Übelkeit und Erbrechen wurden bei 3 % (7 von 245 Patienten, die in 7 klinischen Studien mit ETOPOPHOS behandelt wurden) der Patienten berichtet, die mit ETOPOPHOS behandelt wurden. Gesichtsrötung wurde bei 2 % der Patienten und Hautausschläge bei 3 % berichtet. Diese Reaktionen sprachen in der Regel sofort auf die Beendigung der Infusion und die Verabreichung von blutdrucksteigernden Arzneimitteln, Kortikosteroiden, Antihistaminika oder Plasmaexpandern an.

Unter Etoposidphosphat wurden außerdem Bronchospasmen mit tödlichem Ausgang berichtet. Apnoe mit spontan wieder einsetzender Atmung nach Beendigung der Infusion wurde ebenfalls berichtet.

Metabolische Komplikationen

Nach der Anwendung von Etoposid in Verbindung mit anderen Chemotherapeutika wurde über ein (manchmal tödlich verlaufendes) Tumorlysesyndrom berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung (MedDRA-Bezeichnungen)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Infektion
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Häufig	Akute Leukämie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Anämie, Leukopenie, Myelosuppression*, Neutropenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Anaphylaktische Reaktionen**
	Nicht bekannt	Angioödem, Bronchospasmus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt	Tumorlysesyndrom
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindel
	Gelegentlich	Periphere Neuropathie
	Selten	Vorübergehende Rindenblindheit, Neurotoxizitäten (z. B., Somnolenz und Ermüdung), Optikusneuritis, Krampfanfälle***
Herzerkrankungen	Häufig	Arrhythmie, Myokardinfarkt
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypertonie, vorübergehende systolische Hypotonie nach schneller intravenöser Verabreichung
	Gelegentlich	Blutung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Selten	Interstitielle Pneumonitis, Lungenfibrose
	Nicht bekannt	Bronchospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Bauchschmerzen, Anorexie, Obstipation, Übelkeit und Erbrechen
	Häufig	Diarrhö, Mukositis (einschließlich Stomatitis und Ösophagitis)
	Selten	Geschmacksstörung, Dysphagie
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr häufig	Alanin-Aminotransferase erhöht, alkalische Phosphatase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht, Bilirubin erhöht, Hepatotoxizität
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Alopezie, Pigmentation
	Häufig	Pruritus, Ausschlag, Urtikaria
	Selten	Radiation-Recall-Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Nicht bekannt	Unfruchtbarkeit
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Asthenie, Unwohlsein
	Häufig	Extravasation****, Phlebitis
	Selten	Fieber

* Myelosuppression mit tödlichem Ausgang wurde berichtet
 ** Anaphylaktische Reaktionen können tödlich sein
 *** Krampfanfälle sind gelegentlich mit allergischen Reaktionen assoziiert.
 **** Nach der Marktzulassung aufgetretene Komplikationen, die für Extravasation berichtet wurden, umfassten lokale Weichgewebe-Toxizität, Schwellungen, Schmerzen, Zellulitis und Nekrose, einschließlich Hautnekrose.

Kinder und Jugendliche

Für pädiatrische Patienten und Erwachsene wird dasselbe Sicherheitsprofil erwartet.

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 BfArM anzuzeigen (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de).

4.9 Überdosierung

Gesamtdosen von 2,4 g/m² bis 3,5 g/m², über drei Tage verteilt intravenös verabreicht, führten zu schwerer Mukositis und Myelotoxizität. Metabolische Azidose und schwere Lebertoxizität wurden bei Patienten beobachtet, die intravenös höhere Etoposid-Dosen erhielten als empfohlen. Ähnliche

Toxizitäten sind bei der oralen Formulierung zu erwarten. Ein spezifisches Antidot steht nicht zur Verfügung. Die Behandlung muss daher symptomatisch und unterstützend erfolgen und die Patienten müssen engmaschig überwacht werden. Etoposid und seine Metaboliten sind nicht dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Zytostatika, pflanzliche Alkaloide und andere Naturprodukte, Podophyllotoxinderivate, ATC-Code: L01CB01

Wirkmechanismus

Etoposidphosphat wird *in vivo* durch Dephosphorylierung in den Wirkstoff Etoposid metabolisiert. Für Etoposidphosphat wird der gleiche Wirkmechanismus wie für Etoposid angenommen.

Die Hauptwirkung von Etoposid scheint in der späten S- und frühen G₂-Phase des Zellzyklus von Säugerzellen stattzufinden.

Es sind zwei dosisabhängige Reaktionen zu beobachten: Bei hohen Konzentrationen (10 µg/ml oder mehr) werden die in die Mitose eintretenden Zellen lysiert. Bei geringen Konzentrationen (0,3 bis 10 µg/ml) wird verhindert, dass die Zellen in die Prophase eintreten. Der Zusammenbau der Mikrotubuli ist nicht betroffen. Die vorherrschende makromolekulare Wirkung von Etoposid scheint auf DNA-Doppelstrangbrüchen durch eine Interaktionen mit der DNA-Topoisomerase II oder durch Bildung freier Radikale zu beruhen. Etoposid verursacht in Küken-Fibroblasten einen Metaphasenarrest.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach intravenöser Infusion oder oraler Gabe einer Kapsel zeigen die C_{max}- und AUC-Werte eine ausgeprägte intra- und interindividuelle Variabilität.

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen im Steady State liegt bei 18 bis 29 Litern. Etoposid

zeigt eine geringe Penetration in die Zerebrospinalflüssigkeit. *In vitro* ist Etoposid stark an humane Plasmaproteine gebunden (97 %).

Sowohl bei Krebspatienten als auch bei gesunden Probanden korreliert die Proteinbindung von Etoposid mit der Serumalbuminkonzentration (siehe Abschnitt 4.4). Bei Krebspatienten korreliert freies Etoposid signifikant mit Bilirubin.

Biotransformation

Der Hydroxysäure-Metabolit [4'-Dimethyl-Epipodophyllinsäure-9-(4,6-O-Ethyliden-β-D-Glucopyranosid)] wird durch Öffnen des Laktorings gebildet und lässt sich im Urin von Erwachsenen und Kindern nachweisen. Er liegt auch im menschlichem Plasma vor, vermutlich als trans-Isomer. Glucuronid- und/oder Sulfat-Konjugate von Etoposid werden auch im menschlichen Urin ausgeschieden. Darüber hinaus wird bei der O-Demethylierung des Dimethoxyphenolrings durch das CYP450-Isoenzym 3A4 das entsprechende Katechol gebildet.

Elimination

Bei intravenöser Verabreichung wird die Disposition von Etoposid am besten als zweiphasiger Prozess mit einer Distributionshalbwertszeit von etwa 1,5 Stunden und einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von 4 bis 11 Stunden beschrieben. Die Gesamtkörper-Clearance-Werte reichen von 33 bis 48 ml/min bzw. 16 bis 36 ml/min/m² und sind, ebenso wie die terminale Eliminationshalbwertszeit, in einem Bereich von 100 bis 600 mg/m² dosisunabhängig. Nach intravenöser Gabe von ¹⁴C-Etoposid (100 bis 124 mg/m²) betrug die mittlere Wiederfindungsrate der Radioaktivität im Urin 56 % (45 % der Dosis wurden als Etoposid ausgeschieden) und im Stuhl 44 % der verabreichten Dosis nach 120 Stunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Gesamtkörper-Clearance und die terminale Eliminationshalbwertszeit sind über einen Bereich von 100 bis 600 mg/m² dosisunabhängig. Über denselben Dosisbereich steigen die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) und die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) linear mit der Dosis an.

Nierenfunktionsstörung

Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion zeigten eine verringerte Gesamtkörper-Clearance, erhöhte AUC und ein erhöhtes Steady-State-Verteilungsvolumen (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung

Bei erwachsenen Krebspatienten mit Leberfunktionsstörungen ist die Gesamtkörper-Clearance von Etoposid nicht verringert.

Ältere Patienten

Obwohl geringe Unterschiede der pharmakokinetischen Parameter zwischen Patienten ≤ 65 Jahren und > 65 Jahren beobachtet wurden, werden diese nicht als klinisch signifikant angesehen.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern werden etwa 55 % der Dosis innerhalb von 24 Stunden als Etoposid im

Urin ausgeschieden. Die mittlere renale Clearance von Etoposid beträgt 7 bis 10 ml/min/m² oder etwa 35 % der Gesamtkörper-Clearance in einem Dosisbereich von 80 bis 600 mg/m². Etoposid wird daher durch renale und nicht-renale Prozesse, d. h. Metabolisierung und biliäre Exkretion, ausgeschieden. Bei Kindern sind die Auswirkungen einer Nierenerkrankung auf die Plasma-Clearance von Etoposid nicht bekannt. Bei Kindern sind erhöhte SGPT-Werte mit einer verminderten Gesamtkörper-Clearance des Arzneimittels verbunden. Auch eine vorangegangene Anwendung von Cisplatin kann bei Kindern eine verminderte Gesamtkörper-Clearance bewirken.

Bei Kindern besteht ein inverser Zusammenhang zwischen den Plasma-Albumin-Spiegeln und der renalen Etoposid-Clearance.

Geschlecht

Obwohl geringe Unterschiede der pharmakokinetischen Parameter zwischen den Geschlechtern beobachtet wurden, werden diese nicht als klinisch signifikant angesehen.

Arzneimittelwechselwirkung

In einer *in vitro*-Studie zur Auswirkung von anderen Arzneistoffen auf die Bindung von ¹⁴C-Etoposid an humane Serumproteine verdrängten nur Phenylbutazon, Natriumsalicylat und Aspirin, in üblichen *in vivo*-Konzentrationen, proteingebundenes Etoposid (siehe Abschnitt 4.5).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität

Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie wurden bei Ratten und Mäusen beobachtet, während Hunde eine leichte reversible Verschlechterung der Leber- und Nierenfunktion zeigten. Der Sicherheitsabstand zur höchsten humantherapeutischen Dosis betrug 0,05. Historisch gesehen reagieren präklinisch untersuchte Spezies im Vergleich zum Menschen empfindlicher auf zytotoxische Wirkstoffe. Bei Ratten und Mäusen wurden Hodenatrophie, Spermatogenesstörungen und Wachstumsverzögerung festgestellt.

Mutagenität

Etoposid wirkt in Säugetierzellen mutagen.

Reproduktionstoxizität

In Tiermodellen wirkte Etoposid dosisabhängig embryotoxisch und teratogen.

Karzinogenes Potential

Aufgrund des Wirkmechanismus ist Etoposidphosphat als mögliches Humankarzinogen zu betrachten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcitrat
Dextran 40

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

ETOPOPHOS 100 mg
3 Jahre

ETOPOPHOS 1000 mg
2 Jahre

Aufbewahrung und Haltbarkeit nach Rekonstitution: Die Stammlösung ist so bald wie möglich zu verbrauchen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Durchstechflasche mit Pulver im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Zur Haltbarkeit der zubereiteten Lösung siehe Abschnitt 6.6.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

ETOPOPHOS 100 mg:
Durchstechflasche aus Typ I-Glas mit Butylkautschukstopfen und einer Flip-off-Bördelkappe aus Aluminium.

1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
10 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

ETOPOPHOS 1000 mg:
Durchstechflasche aus Typ I-Glas mit Butylkautschukstopfen und einer Flip-off-Bördelkappe aus Aluminium.

1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
10 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Verfahren für die Handhabung und Entsorgung von Krebsmedikamenten sind zu befolgen.

Bei der Handhabung von Zytostatika ist Vorsicht geboten. Exposition mit geeigneten Maßnahmen verhindern. Wie bei anderen potenziell toxischen Substanzen ist bei der Handhabung und Herstellung einer Lösung von ETOPOPHOS Vorsicht geboten. Nach versehentlicher Exposition gegenüber ETOPOPHOS können Hautreaktionen auftreten. Das Tragen von Handschuhen wird empfohlen. Bei Kontakt von Etoposidphosphat mit Haut oder Schleimhaut die Haut sofort mit Wasser und Seife waschen und die Schleimhaut mit Wasser spülen.

Lösungen von ETOPOPHOS müssen unter aseptischen Bedingungen hergestellt werden.

Zubereitung von ETOPOPHOS 100 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Vor Gebrauch muss der Inhalt einer Durchstechflasche mit 5 ml oder 10 ml der folgenden Flüssigkeiten rekonstituiert werden:

- Wasser für Injektionszwecke oder
- 5%ige Glucoselösung oder
- 0,9%ige Natriumchloridlösung.

Dies ergibt eine rekonstituierte Stammlösung mit 20 mg/ml oder 10 mg/ml Etoposid.

Nach der Rekonstitution kann die Lösung ohne weitere Verdünnung verabreicht oder weiter mit 5%iger Glucoselösung oder 0,9%iger Natriumchloridlösung auf Konzentrationen bis 0,1 mg/ml Etoposid verdünnt werden.

Die Präparate, die parenteral verabreicht werden sollen, müssen zuvor visuell auf enthaltene Partikel oder Verfärbungen überprüft werden. Falls eine Verfärbung oder Partikel zu sehen sind, muss die gebrauchsfertige Lösung verworfen werden.

ETOPOPHOS ist für den Einmalgebrauch vorgesehen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Zubereitung von ETOPOPHOS 1000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

ETOPOPHOS 1000 mg ist zur Handhabung durch pharmazeutisches Personal in zentralen Abteilungen eines Krankenhauses vorgesehen, in denen Zytostatika hergestellt werden. Alle Schritte der Herstellung müssen unter Laminar-Air-Flow-Bedingungen durchgeführt werden. Die Lösungen sollten unter aseptischen Bedingungen zubereitet werden. Der Stopfen der Durchstechflasche sollte nur einmal und unter Verwendung eines sterilen Überleitungsbestecks oder eines anderen Hilfsmittels für die Entnahme durchstochen werden. Sofern Spikes (Durchstechdorne) für die Entnahme verwendet werden, sollten diese mit einem Partikelfilter versehen sein oder es muss durch andere Maßnahmen (z. B. Inline-Filter) sichergestellt werden, dass nur partikelfreie Lösungen verabreicht werden.

Der Inhalt einer Durchstechflasche mit ETOPOPHOS 1000 mg muss verdünnt werden mit 100 ml:

- Wasser für Injektionszwecke oder
- 5%ige Glucoselösung oder
- 0,9%ige Natriumchloridlösung.

Dies ergibt eine rekonstituierte Stammlösung mit 10 mg/ml Etoposid.

Die so hergestellte Stammlösung kann ohne weitere Verdünnung verabreicht werden oder mit 5%iger Glucoselösung oder 0,9%iger Natriumchloridlösung bis zu einer Endkonzentration von 0,1 mg/ml Etoposid weiter verdünnt werden.

Die Stammlösung sollte unter aseptischen Bedingungen gemäß der ärztlichen Verordnung entnommen und in die Infusionsflaschen bzw. Spritzen für die einzelnen Patienten gefüllt werden. Dabei sollte die maßgenaue Entnahme gewährleistet sein. Die Stammlösung ist so bald wie möglich zu verbrauchen (siehe Abschnitt 6.3).

Präparate, die parenteral verabreicht werden sollen, müssen zuvor visuell auf enthaltene Partikel oder Verfärbungen überprüft werden. Falls eine Verfärbung oder Partikel zu sehen sind, muss die gebrauchsfertige Lösung verworfen werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Arnulfstraße 29
80636 München
Tel.: 089/121 42-0
Fax: 089/121 42-392
Postanschrift: 80632 München

Medical Information

Telefon: 0800 0752002
E-Mail: medwiss.info@bms.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

ETOPOPHOS 100 mg: 35021.00.00
ETOPOPHOS 1000 mg: 35021.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

ETOPOPHOS 100 mg:
Datum der Erteilung der Zulassung:
03. Dezember 1996
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
24. Mai 2005

ETOPOPHOS 1000 mg:
Datum der Erteilung der Zulassung:
03. März 1998
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
24. Mai 2005

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt