1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Etomedac® 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.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Ethanol 262 mg/ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
Das Arzneimittel ist eine klare, gelbliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

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

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

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

Gestationsbedingte trophoblastische Neoplasie
Etomedac ist für die Erstlinien- und Zweitlinientherapie in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt für die Behandlung der gestationsbedingten, trophoblastischen Hochrisiko-Neoplasie bei Erwachsenen.

Ovarialkarzinom
Etomedac ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung des nicht-epithelialen Ovarialkarzinoms bei Erwachsenen.
Etomedac ist angezeigt für die Behandlung des Platin-resistenten/refraktären epithelialen Ovarialkarzinoms bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Etoposid 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).

Dosierung

Erwachsene

Die empfohlene Dosis von Etoposid bei erwachsenen Patienten beträgt 50 bis 100 mg/m²/Tag 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 Etoposid Vorsicht geboten. Nach versehentlicher Exposition gegenüber Etoposid können Hautreaktionen auftreten. Das Tragen von Handschuhen wird empfohlen. Bei Kontakt von Etoposid 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

Etoposid wurde bei pädiatrischen Patienten im Dosisbereich von 75 bis 150 mg/m²/Tag 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 Etoposid 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 Creatinin-Clearance	Etoposid-Dosis
> 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

Etomedac 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

Etoposid darf nur unter Aufsicht eines qualifizierten Arztes mit spezieller Erfahrung in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln verabreicht werden. In allen Fällen, in denen die Anwendung von Etoposid 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 Etoposid 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 einer Therapie mit Etoposid. Nach Behandlung mit Etoposid wurde über Myelosuppression mit Todesfolge berichtet. Patienten, die mit Etoposid 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 Etoposid sollten die folgenden hämatologischen Parameter bestimmt werden: Thrombozytenzahl, Hämoglobin, Leukozytenzahl und Differenzialblutbild. Bei vorausgegangener Radio- oder Chemotherapie ist vor dem Behandlungsbeginn mit Etoposid ein angemessenes Zeitintervall zur Erholung des Knochenmarks einzuplanen. Etoposid 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 Etoposid 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 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 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 Etoposid rechnen, die sich durch Schüttelfrost, Fieber, Tachykardie, Bronchospasmus, Dyspnoe und Hypotonie manifestieren und zum Tode führen kann. Die Behandlung erfolgt symptomatisch. Etoposid muss sofort abgesetzt werden, blutdrucksteigernde Arzneimittel, Corticosteroide, Antihistaminika oder Plasmaexpander sind anschließend nach Ermessen des Arztes zu verabreichen. Ein erhöhtes Risiko für infusionsbedingte allergische Reaktionen wurde beobachtet, wenn während der Verabreichung von Etoposid Inlinefilter verwendet wurden. Inlinefilter sollten nicht verwendet werden.

Hypotonie

Etoposid 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 Etoposid 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 Behandlungskomplikation 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 Behandlung 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).

Kinder und Jugendliche

Der Arzt sollte wissen, dass Etomedac Ethanol und Polysorbat 80 als sonstige Bestandteile enthält.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 33 Vol.-% Alkohol. Bei Beachtung der Dosierungsanleitung werden bei jeder Gabe pro ml 262 mg Alkohol zugeführt. Bei einer Dosis von 120 mg/m² werden einem Patienten mit 1,73 m² Körperoberfläche 2,7 g Ethanol verabreicht, entsprechend 68 ml Bier, 28 ml Wein pro Dosis. Ein gesundheitliches Risiko besteht u. a. bei Leberkranken, Alkoholkranken, Epileptikern, Patienten mit organischen Erkrankungen des Gehirns, Schwangeren, Stillenden und Kindern. Die Wirkung anderer Arzneimittel kann beeinträchtigt oder verstärkt werden.
Mögliche Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem sollten berücksichtigt werden.
Die in diesem Arzneimittel enthaltene Alkoholmenge kann die Wirkung anderer Arzneimittel verändern.
Die in diesem Arzneimittel enthaltene Alkoholmenge kann die Verkehrstüchtigkeit des Patienten und seine Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.7).

Etoposid-Injektion enthält Polysorbat 80. Bei Frühgeborenen wurde ein lebensbedrohliches Syndrom mit Leber- und Nierenversagen, Verschlechterung der Lungenfunktion, Thrombozytopenie und Aszites mit einem Polysorbat 80 enthaltenden injizierbaren Vitamin-E-Produkt in Verbindung gebracht.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Etoposid

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 Etoposid-Clearance 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 Etoposid assoziiert sein.

In vitro beträgt die Plasmaproteinbindung 97 %. Phenylbutazon, Natriumsalicylat und Acetylsalicylsäure können Etoposid aus der Plasmaproteinbindung verdrängen.

Wirkung von Etoposid auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Die gleichzeitige Gabe von Antiepileptika und Etoposid 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 Potentials 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 Etoposid 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. Etomedac 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 angewendet 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. Etoposid besitzt das Potenzial für schwere Nebenwirkungen bei gestillten Säuglingen. Daher ist Etoposid während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob abzustillen ist oder ob auf die Behandlung mit Etoposid verzichtet wird. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

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 zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt.
Die in Etomedac enthaltene Menge an Ethanol kann nach einer Behandlung die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.4). Grundsätzlich kann Etoposid 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 Etoposid. In klinischen Studien, in denen Etoposid 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 %).

In der Tabelle auf Seite 4 werden unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt und nach folgenden Kategorien eingeteilt: Sehr häufig (≥ 1/10), Häufig (≥ 1/100, < 1/10), Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

Hämatologische Toxizität

Fälle von Myelosuppression mit fatalem Ausgang wurden nach der Verabreichung von Etoposid 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 Etoposid 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 Etoposid beobachtet. Eine Thrombozytopenie bzw. schwere Thrombozytopenie (weniger als 50.000 Thrombozyten/mm³) wurde bei 23 % bzw. 9 % der Patienten unter Etoposid beobachtet. Berichte über Fieber und Infektionen waren bei Patienten mit Neutropenie unter Etoposid-Behandlung ebenfalls sehr häufig. Es wurde über Blutungen berichtet.

Gastrointestinale Toxizität

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

Alopezie

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

Blutdruckschwankungen

Hypotonie
Nach schneller intravenöser Gabe wurde bei Patienten unter Etoposid eine vorübergehende Hypotonie berichtet, die nicht mit Kardiotoxizität oder EKG-Veränderungen verbunden war. Die Hypotonie spricht normalerweise auf die Beendigung der Etoposid-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 Etoposid wurden Episoden von Hypertonie berichtet. Wenn bei einem Patienten unter Etoposid eine klinisch signifikante Hypertonie auftritt, sollte eine geeignete unterstützende Therapie eingeleitet werden.

Überempfindlichkeit

Während oder unmittelbar nach der intravenösen Verabreichung von Etoposid wurde über das Auftreten von anaphylaktischen Reaktionen berichtet. Welche Rolle die

FÄLLE VON UNERWÜNSCHTEN ARZNEIMITTELWIRKUNGEN mit Etoposid		
Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Nebenwirkung (MedDRA-Bezeichnungen)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Infektion*
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich 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 des 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
	Nicht bekannt	Ödeme im Gesicht und auf der Zunge
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Nicht bekannt	Unfruchtbarkeit
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Asthenie, Unwohlsein
	Häufig	Extravasation*****, Phlebitis
	Selten	Fieber

* einschließlich opportunistische Infektionen wie *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie
** Es gibt Fälle von Myelosuppression mit tödlichem Ausgang.
*** Anaphylaktische Reaktionen können tödlich sein.
**** Krampfanfälle gehen 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.

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 Etoposid auftreten.

Anaphylaktische Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4) mit Schüttelfrost, Tachykardie, Bronchospasmus, Dyspnoe, Diaphorese, Fieber, Pruritus, Hypertonie oder Hypotonie, Synkope, Übelkeit und Erbrechen wurden bei 3 % (7 von 245 Patienten, die in 7 klinischen Studien mit Etoposid behandelt wurden) der Patienten berichtet, die mit Etoposid 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, Corticosteroiden, Antihistaminika oder Plasmaexpandern an.

Unter Etoposid 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).

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

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
Die Hauptwirkung von Etoposid scheint in der späten S- und frühen G_2-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 Interaktion 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 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 Laktonrings gebildet und lässt sich im Urin von Erwachsenen und Kindern nachweisen. Er liegt auch im menschlichen 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 ^{14}C-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
Mit Etoposid behandelte 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 ^{14}C-Etoposid an humane Serumproteine verdrängten nur Phenylbutazon, Natriumsalizylat 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. In den präklinischen Studien war bei der höchsten Expositionskonzentration ohne beobachtbare schädliche Wirkung die Dosis (gemessen in mg/m²) für diese Befunde ≥ etwa dem 0,05-fachen der höchsten beim Menschen angewendeten Dosis. Historisch gesehen, reagieren präklinisch untersuchte Spezies im Vergleich zum Menschen empfindlicher auf zytotoxische Wirkstoffe. Bei Ratten und Mäusen wurden Hodenatrophie, Spermatogenesestörungen und Wachstumsverzögerung festgestellt.

Mutagenität
Etoposid wirkt in Säugetierzellen mutagen.

Reproduktionstoxizität
In Tiermodellen wirkte Etoposid dosisabhängig embryotoxisch und teratogen.

Karzinogenes Potential
Aufgrund des Wirkmechanismus ist Etoposid als mögliches Humankarzinogen zu betrachten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure (wasserfrei) (E 330)
Polysorbat 80
Macrogol 300
Ethanol

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel 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 Etomedac 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 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

Nach Anbruch ist das Konzentrat aus chemischer und mikrobiologischer Sicht fünf Tage haltbar.
Die physikalische und chemische Haltbarkeit der verdünnten Lösung (0,2 mg/ml und 0,4 mg/ml) wurde für die Dauer von 24 Stunden bei 20 °C bis 25 °C nachgewiesen.
Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden, falls das Verfahren zum Verdünnen das Risiko einer

mikrobiologischen Kontamination nicht ausschließt.
Wenn das verdünnte 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. Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus Klarglas (Typ I) mit Bromobutyl-Gummistopfen, Stopfen und mit Flip-Off-Verschluss aus Aluminium.

Packungen mit 1 Durchstechflasche mit 5 ml.
Packungen mit 1 Durchstechflasche mit 25 ml.

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.
Das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung darf nicht unverdünnt verwendet werden.
Etoposid darf nicht mit anderen Arzneimitteln vermischt werden.
Etoposid muss für Kinder unzugänglich aufbewahrt werden.

Etoposid darf nur mit 0,9%iger Natriumchloridlösung oder 5%iger 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.

Hautreaktionen können bei einem versehentlichen Kontakt mit Etoposid entstehen. Wenn Haut oder Schleimhäute mit Etoposid in Berührung kommen, sollten Sie diese Bereiche sorgfältig mit Seife und Wasser abspülen.

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 beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

71404.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
12. Mai 2004
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 07. Februar 2023

10. STAND DER INFORMATION

01.2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt