

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Etoposid Kabi 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Jede 5 ml Durchstechflasche enthält 100 mg Etoposid.

Jede 10 ml Durchstechflasche enthält 200 mg Etoposid.

Jede 25 ml Durchstechflasche enthält 500 mg Etoposid.

Jede 50 ml Durchstechflasche enthält 1000 mg Etoposid.

#### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jeder ml enthält 30 mg Benzylalkohol

Jeder ml enthält 241,4 mg Ethanol

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare, leicht gelbe bis schwach gelbe Lösung.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

##### **Hodenkrebs**

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

##### **Kleinzelliges Bronchialkarzinom**

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

##### **Hodgkin-Lymphom**

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

##### **Non-Hodgkin-Lymphom**

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

##### **Akute myeloische Leukämie**

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

### **Gestationsbedingte trophoblastische Neoplasie**

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

### **Ovarialkarzinom**

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

Etoposid 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/m<sup>2</sup>/Tag (Etoposid-Äquivalent) an Tag 1 bis 5 oder 100 bis 120 mg/m<sup>2</sup> 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/mm<sup>3</sup> liegt. Darüber hinaus muss die Dosis bei Auftreten von Fieber, Infektionen oder bei einer Thrombozytenzahl unter 25.000 Zellen/mm<sup>3</sup>, 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/m<sup>2</sup>/Tag (Etoposid-Äquivalent) für 2 bis 5 Tage in Kombination mit anderen antineoplastischen Arzneimitteln angewendet. Das geeignete Behandlungsschema ist anhand aktueller, lokaler Standard-Behandlungsprotokolle zu wählen.

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.

<b><u>Gemessene Kreatinin-Clearance</u></b>	<b><u>Dosis von Etoposid</u></b>
>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 richtet sich nach der Verträglichkeit und der klinischen Wirkung (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**

Etoposid 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
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Die gleichzeitige Anwendung von Gelbfieberimpfstoffen oder anderen Lebendimpfstoffen ist bei immunsupprimierten Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5)

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

Etoposid darf nur unter Aufsicht eines qualifizierten Arztes mit spezieller Erfahrung in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln verabreicht und überwacht 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 adäquater Berücksichtigung des weiteren Arzneimittel-Bedarfs und unter genauer Beobachtung möglicher erneut auftretender Toxizitäten erfolgen.

### ***Myelosuppression***

Eine dosislimitierende Knochenmarksuppression ist die bedeutsamste Toxizität in Verbindung 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 von 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/mm<sup>3</sup> oder einer Thrombozytenzahl von weniger als 100.000 Zellen/mm<sup>3</sup> 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/mm<sup>3</sup> absinkt oder mit Fieber oder einer Infektion einhergeht, wenn die Thrombozytenzahl unter 25.000 Zellen/mm<sup>3</sup> 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, Kortikosteroide, 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 < 15ml/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).

Hilfsstoffe die zu beachten sind:

### ***Ethanol***

Dieses Arzneimittel enthält 141,4 mg Alkohol (Ethanol) pro ml entsprechend 24,14 % w/v. Die Menge in 10,38 ml dieses Arzneimittels entspricht 62,64 ml Bier oder 25,06 ml Wein.

Dies kann bei unter Alkoholismus leidenden Patienten gesundheitsschädlich sein und sollte auch bei schwangeren oder stillenden Frauen, Kindern und Hochrisikogruppen, wie Patienten mit Lebererkrankungen oder Epilepsie, berücksichtigt werden.

Da dieses Arzneimittel normalerweise langsam über 1 Stunde verabreicht wird, können die Wirkungen des Alkohols reduziert sein.

### ***Benzylalkohol***

Dieses Arzneimittel enthält 30 mg Benzylalkohol pro 1 ml.

Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Große Mengen sollen wegen des Risikos der Akkumulation und Toxizität („metabolische Azidose“) nur mit Vorsicht und wenn absolut nötig angewendet werden, insbesondere bei Personen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion.

Die intravenöse Verabreichung von Benzylalkohol wurde mit schweren Nebenwirkungen und Tod bei Neugeborenen („gasping syndrome“) in Verbindung gebracht. Die minimale Menge an Benzylalkohol, bei der eine Toxizität auftreten kann, ist nicht bekannt.

### ***Polysorbat 80***

Etoposide enthält Polysorbat 80. Bei Frühgeborenen wurde über lebensbedrohliche Syndrome von Leber und Nierenversagen, Verschlechterung der Lungenfunktion, Thrombocytopenie und Acites in Verbindung mit einem Polysorbat 80 enthaltenden injizierten Vitamin-E-Arzneimittel berichtet.

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

Die Anwendung zusammen mit Arzneimitteln, die z.B. Propylenglycol oder Ethanol enthalten, kann zur Akkumulation von Ethanol führen und Nebenwirkungen verursachen, insbesondere bei kleinen Kindern mit niedriger oder unreifer Stoffwechsellkapazität.

##### ***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 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 Etoposid assoziiert sein.

Vorsicht ist geboten bei Verabreichung von Etoposid mit Arzneimitteln die möglicherweise die Wirksamkeit von Etoposid herabsetzen.

*In-vitro* beträgt die Plasmaproteinbindung 97 %. Phenylbutazon, Natriumsalicylat und Aspirin 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 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 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. Etoposid soll 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. Etoposid 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 Etoposid 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).

Benzylalkohol geht vermutlich in die Muttermilch über und kann vom Säugling oral aufgenommen werden.

#### 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. Etoposid 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 Etoposid. In klinischen Studien, in denen Etoposid als Monotherapie mit einer Gesamtdosis von  $\geq 450$  mg /m<sup>2</sup> 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 Etoposid 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).

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

<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	Nicht bekannt	Unfruchtbarkeit
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Sehr häufig	Astenie, Unwohlsein
	Häufig	Extravasation *****, Phlebitis
	Selten	Fieber

\* einschließlich opportunistische Infektionen wie *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie

\*\* 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.

#### 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/mm<sup>3</sup>) wurde bei 91 % bzw. 17 % der Patienten unter Etoposid beobachtet. Eine Thrombozytopenie bzw. schwere Thrombozytopenie (weniger als 50.000

Thrombozyten/mm<sup>3</sup>) 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 und können üblicherweise durch eine antiemetische Behandlung kontrolliert werden.

#### **Alopezie:**

Bei ungefähr 44 % der Patienten wurde reversible Alopezie beobachtet, die sich bis zur völligen Kahlköpfigkeit entwickeln kann.

#### **Hypotonie:**

Bei Patienten wurde nach schneller intravenöser Gabe von Etoposid eine vorübergehende Hypotonie berichtet, die nicht mit kardialer Toxizität oder elektrokardiografischen Veränderungen einherging. Die Hypotonie spricht normalerweise auf die Beendigung der Infusion von Etoposid und/oder einer anderen unterstützenden Therapie an. Bei Wiederaufnahme der Infusion sollte eine niedrigere Verabreichungsgeschwindigkeit gewählt werden. Eine verzögerte Hypotonie wurde nicht beobachtet.

**Hypertonie:**

In klinischen Studien mit Etoposid wurde auch über Hypertonie berichtet. Wenn bei Patienten, die Etoposid erhalten, eine klinisch bedeutsame Hypertonie auftritt, sollte eine 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 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 mit Schüttelfrost, Tachykardie, Bronchospasmus, Dyspnoe, Diaphoresis, Fieber, Pruritus, Hypertonie oder Hypotonie, Synkope, Übelkeit und Erbrechen wurden bei 3 % 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, Kortikosteroiden, Antihistaminika oder Plasmaexpandern an.

Unter Etoposid wurden außerdem Bronchospasmen mit tödlichem Ausgang berichtet. Apnoe mit spontan wiedereinsetzender 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN  
ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

**4.9 Überdosierung**

Gesamtdosen von 2,4 g/m<sup>2</sup> bis 3,5 g/m<sup>2</sup>, 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<sub>2</sub>-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<sub>max</sub>- 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 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/m<sup>2</sup> und sind, ebenso wie die terminale Eliminationshalbwertszeit, in einem Bereich von 100 bis 600 mg/m<sup>2</sup> dosisunabhängig. Nach intravenöser Gabe von <sup>14</sup>C-Etoposid (100 bis 124 mg/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup> dosisunabhängig. Über denselben Dosisbereich steigen die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) und die maximale Plasmakonzentration (C<sub>max</sub>) 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  $\leq 65$  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/m<sup>2</sup> oder etwa 35 % der Gesamtkörper-Clearance in einem Dosisbereich von 80 bis 600 mg /m<sup>2</sup>. 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 <sup>14</sup>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. 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, 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

Macrogol 300  
Polysorbat 80 (E433)  
Benzylalkohol (E1519)  
Ethanol  
Zitronensäure, wasserfrei (E330)

## 6.2 Inkompatibilitäten

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

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 genannten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

### Ungeöffnet:

2 Jahre.

### Haltbarkeit nach Verdünnung:

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung mit einer Konzentration von 0,2 mg/ml oder 0,4 mg/ml wurde für 24 Stunden bei 15 °C - 25 °C gezeigt.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeit und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders. Normalerweise dürfen 12 Stunden bei 15 °C - 25 °C nicht überschritten werden, es sei denn, die Zubereitung fand unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen statt.

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Nicht frieren. Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die verdünnte Lösung darf nicht im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) aufbewahrt werden, da es zu Ausfällungen kommen kann. Lösungen, die Ausfällungen zeigen, sollten nicht verwendet werden.

Für Aufbewahrungsbedingungen des Arzneimittels nach der Verdünnung siehe Abschnitt 6.3.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus Klarglas (Typ I) zu 5 ml, 10 ml, 30 ml und 50 ml, verschlossen mit einem 20 mm Bromobutyl - Gummistopfen und versiegelt mit einem 20 mm Flip-off Aluminiumverschluss (grün, blau, rot und gelb).

### **Packungsgrößen:**

Etoposid ist erhältlich in Packungen zu 1 Durchstechflasche die 5 ml, 10 ml, 25 ml oder 50 ml Inhalt enthalten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Etoposid muss unmittelbar vor Anwendung mit entweder 50 mg/ml (5 %) Glucose in Wasser oder mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung auf eine Endkonzentration von 0,2 mg/ml bis 0,4 mg/ml verdünnt werden. Bei höheren Konzentrationen können Ausfällungen von Etoposid auftreten.

Lösungen die irgendwelche Zeichen von Ausfällungen zeigen, sind nicht zu verwenden  
ETPOPOSID IST NICHT ALS SCHNELLE INTRAVENÖSE INJEKTION ZU VERABREICHEN.

Die für Zytostatika vorgesehenen Handhabungs- und Entsorgungsvorschriften sind einzuhalten. Jeder Kontakt mit der Lösung sollte vermieden werden. Während Vorbereitung und Verdünnung sind streng aseptische Arbeitsbedingungen einzuhalten. Schutzmaßnahmen müssen die Verwendung von Handschuhen, Schutzmaske, Schutzbrille und Schutzkleidung beinhalten. Die Verwendung eines Laminar Flow (LAF) wird empfohlen.

Während der Verabreichung sollten Handschuhe getragen werden. Schwangere Personen sollten vom Umgang mit zytotoxischen Substanzen ausgeschlossen werden. Bei der Abfallentsorgung sollte darauf geachtet werden, dass es sich um zytotoxische Substanzen handelt.

Sollte Etoposid mit der Haut, Schleimhaut oder den Augen in Kontakt kommen, ist gründlich mit Wasser zu spülen. Seife kann für die Hautreinigung verwendet werden.

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Fresenius Kabi Austria GmbH  
Hafnerstraße 36  
8055 Graz  
Österreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

135605

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

07.07.2014

## **10. STAND DER INFORMATION**

Dezember 2023

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.