

1. Bezeichnung des Arzneimittels

ETO-cell® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Klare, farblose bis leicht gelbliche oder leicht gelb-bräunliche Lösung, frei von Partikeln.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

ETO-cell® ist in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Präparaten bei der Behandlung folgender bösartiger Neubildungen angezeigt:

- Kleinzelliges Bronchialkarzinom,
- palliative Therapie des fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten in gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index >80 %),
- Reinduktionstherapie bei Morbus Hodgkin nach Versagen (nicht vollständiges Ansprechen auf die Therapie bzw. Wiederauftreten der Erkrankung) von Standardtherapien,
- Non-Hodgkin-Lymphome von intermediärem und hohem Malignitätsgrad,
- Remissionsinduktion bei akuter myeloischer Leukämie im Kindesalter,
- Reinduktionstherapie nach Versagen (nicht vollständiges Ansprechen bzw. Wiederauftreten der Erkrankung) von Standardtherapien bei akuter myeloischer Leukämie im Erwachsenenalter,
- Hodentumoren,
- Chorionkarzinom der Frau mit mittlerem und hohem Risiko nach Prognoseschema der WHO.

In der Monotherapie ist ETO-cell® zur palliativen systemischen Behandlung fortgeschrittener Ovarialkarzinome nach Versagen von platinhaltigen Standardtherapien angezeigt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
 Der empfohlene Behandlungszyklus beträgt für alle Indikationen 50–100 mg/m² Etoposid i.v. täglich über fünf aufeinanderfolgende Tage bzw. 120–150 mg/m² an den Tagen 1, 3, 5.

Da Etoposid eine Myelosuppression verursacht, dürfen die Behandlungszyklen nicht häufiger als in Abständen von 21 Tagen wiederholt werden. Auf keinen Fall dürfen Etoposid-Zyklen wiederholt angewandt werden, bevor das Blutbild auf Anzeichen einer Myelosuppression überprüft und als zufriedenstellend beurteilt wurde.

Dosisanpassungen

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

Die Patienten sollten keinem neuen Behandlungszyklus mit Etoposid unterzogen werden, solange die Neutrophilenzahl unter 1.500 Zellen/mm³ liegt oder die Thrombozytenzahl weniger als 100.000 Zellen/mm³ beträgt, sofern dies nicht auf eine maligne Erkrankung zurückzuführen ist.

Die auf die Anfangsdosis folgenden Dosen sind entsprechend anzupassen, wenn die Neutrophilenzahl mehr als 5 Tage lang unter 500 Zellen/mm³ liegt oder mit einem Fieber oder einer Infektion einhergeht, wenn die Thrombozytenzahl weniger als 25.000 Zellen/mm³ beträgt, wenn sich eine weitere Toxizität (Grad 3 oder 4) entwickelt oder wenn die renale Clearance weniger als 50 ml/min beträgt.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

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

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

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

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Clearance und Plasmahalbwertszeit sind unverändert.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig.

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist zur intravenösen Verabreichung bestimmt.

Etoposid wird durch langsame intravenöse Infusion verabreicht. **ETOPOSID DARF NICHT DURCH SCHNELLE INTRAVENÖSE INJEKTION VERABREICHT WERDEN.**

Eine paravenöse Injektion ist sorgfältig zu vermeiden.

Die erforderliche Dosis an Etoposid muss entweder mit einer 5%igen Glucoselösung oder einer 0,9%igen Natriumchloridlösung verdünnt werden, um eine Endkonzentration von 0,2 mg/ml Etoposid zu erlangen.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

auch längere Infusionszeiten erforderlich sein.

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

Dauer der Anwendung

Die Therapiedauer wird durch den Arzt unter Berücksichtigung der zugrundeliegenden Krankheit, des verabreichten Kombinationsregimes (wenn zutreffend) und der individuellen therapeutischen Situation festgelegt. Etoposid sollte abgesetzt werden, wenn der Tumor nicht auf die Behandlung anspricht bzw. fortschreitet oder bei Auftreten nicht tolerierbarer Nebenwirkungen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Podophyllotoxin, Podophyllotoxin-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- gleichzeitige Anwendung von Gelbfieberimpfstoffen oder anderen Lebendimpfstoffen bei immunsupprimierten Patienten (siehe Abschnitt 4.5).

Etoposid darf nicht als intrakavitale Injektion verabreicht werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

zeit eingehalten werden, damit sich das Knochenmark erholen kann.

Die Patienten sollten keinesfalls einer Behandlung mit Etoposid unterzogen werden, solange die Neutrophilenzahl unter 1.500 Zellen/mm³ liegt beziehungsweise die Thrombozytenzahl weniger als 100.000 Zellen/mm³ beträgt, sofern dies nicht auf eine maligne Erkrankung zurückzuführen ist.

Die auf die Anfangsdosis folgenden Dosen sind entsprechend anzupassen, wenn die Neutrophilenzahl mehr als 5 Tage lang unter 500 Zellen/mm³ liegt oder mit einem Fieber oder einer Infektion einhergeht, wenn die Thrombozytenzahl weniger als 25.000 Zellen/mm³ beträgt, wenn sich eine weitere Toxizität (Grad 3 oder 4) entwickelt oder wenn die renale Kreatinin-Clearance weniger als 50 ml/min beträgt. Die Dosis sollte unter Berücksichtigung der myelosuppressiven Wirkungen anderer Arzneimittel in der Kombination beziehungsweise der Auswirkungen einer vorhergehenden Strahlentherapie oder Chemotherapie, die möglicherweise das Knochenmark beeinträchtigt haben, eingestellt werden.

Bei Patienten, denen im Rahmen einer chemotherapeutischen Behandlung Etoposid verabreicht wurde, ist das Auftreten einer akuten Leukämie beschrieben worden, die sich mit oder ohne myelodysplastisches Syndrom äußern kann.

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

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

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

Etoposid darf nur durch langsame intravenöse Infusion (normalerweise über einen Zeitraum von 30–60 Minuten) verabreicht

werden, da nach schneller intravenöser Verabreichung möglicherweise eine Hypotonie auftreten kann.

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

Bei Patienten mit niedrigem Serumalbuminspiegel kann das Risiko einer Etoposidtoxizität erhöht sein. Bei Patienten mit Leber- und Nierenfunktionsstörungen sind aufgrund der Akkumulationsgefahr regelmäßige Nierenfunktionstests und Leberfunktionstests erforderlich.

Bakterielle Infektionen sind vor Beginn der Etoposid-Therapie zu behandeln.

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

Akutes Nierenversagen

Über reversibles akutes Nierenversagen, vor allem bei Kindern, wurde bei Gabe hoher Dosen (2220 mg/m² oder 60 mg/kg) von Etoposid und Ganzkörperbestrahlung im Zusammenhang mit einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation berichtet. Die Nierenfunktion sollte vor und nach der Gabe von Etoposid solange kontrolliert werden bis diese vollständig wiederhergestellt wurde (siehe Abschnitt 4.8).

Kinder und Jugendliche

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

Sonstige Bestandteile

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

Dieses Arzneimittel enthält 31 Vol.-% Alkohol, d.h. bis zu 3 g mit einer Infusion (bei

einem Patienten mit 1,6 m² Körperoberfläche unter Beachtung der Dosierungsanleitung).

Gesundheitliches Risiko für Patienten, die unter Alkoholismus leiden. Ist bei Schwangeren bzw. Stillenden sowie bei Kindern und Patienten mit erhöhtem Risiko auf Grund einer Lebererkrankung oder Epilepsie zu berücksichtigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Verabreichung von hohen Dosen Ciclosporin (die zu Serumkonzentrationen >2000 ng/ml führen) und oral gegebenem Etoposid führten im Vergleich zur Etoposid-Monotherapie zu um 80% erhöhten AUC-Werten für Etoposid und zu einer um 38% reduzierten Gesamtkörper-Clearance.

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

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

Etoposid kann Cumarine (Warfarin) aus der Plasmaproteinbindung verdrängen. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Warfarin kann der INR-Wert ansteigen. Der INR-Wert sollte daher genau überwacht werden.

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

Die vorherige oder gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel, die eine ähnliche Myelosuppressionswirkung haben wie Etoposid (z.B. Cyclophosphamid, BCNU, CCNU, 5-Fluorouracil, Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin), wird voraussichtlich einen additiven oder synergetischen Effekt haben (siehe Abschnitt 4.4).

Die *In-vitro*-Plasmaproteinbindung beträgt 97%. Phenybutazon, Natriumsalicylat und Acetylsalicylsäure können Etoposid aus der Plasmaproteinbindung verdrängen.

In vorklinischen Versuchen wurden Kreuzresistenzen zwischen Anthrazyklinen und Etoposid beobachtet.

Selten ist eine akute Leukämie, die mit oder ohne präleukämische Phase auftreten kann, bei Patienten, die Etoposid in Kombination mit anderen antineoplastischen Substanzen wie z.B. Bleomycin, Cisplatin, Ifosfamid oder Methotrexat erhalten haben, aufgetreten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Empfängnisverhütung bei Frauen in gebärfähigem Alter und Männern

Frauen in gebärfähigem Alter und Männer müssen empfängnisverhütende Maßnahmen während der Behandlung und bis zu 6 Monate nach der Behandlung mit ETO-cell® treffen.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Etoposid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (s. Abschnitt 5.3). ETO-cell® sollte schwangeren Frauen nicht verabreicht werden.

Bei vitaler Indikation zur Behandlung einer schwangeren Patientin sollte eine medizinische Beratung über das mit der Behandlung verbundene Risiko von schädigenden Wirkungen für das Kind erfolgen. Tritt während der Behandlung mit ETO-cell® eine Schwangerschaft ein, so ist die Möglichkeit einer genetischen Beratung zu empfehlen.

Stillzeit

Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Etoposid in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit ETO-cell® verzichtet werden soll. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

ETO-cell® wirkt erbgutschädigend. Männern, die mit ETO-cell® behandelt werden, wird empfohlen, sich vor Therapiebeginn wegen möglicher Infertilität über eine Spermakonservierung beraten zu lassen.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle

ETO-cell® enthält Polysorbat 80. Bei Frühgeburten ist im Zusammenhang mit der Verabreichung eines Polysorbat 80 enthaltenden, injizierbaren Vitamin-E-Präparates über ein lebensbedrohendes Syndrom mit Leber- und Nierenversagen, gestörter Lungenfunktion, Thrombozytopenie und Aszites berichtet worden.

Beschreibung einiger ausgewählter Nebenwirkungen

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

<i>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)</i>	Häufig	Akute Leukämie*
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**</i>	Sehr häufig	Myelosuppression**, Leukopenie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Häufig	Anaphylaktoide Reaktionen***
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Selten	Hyperurikämie
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Häufig	Störungen des Zentralnervensystems (beispielsweise Somnolenz, Ermüderscheinungen), Schwindelgefühl
	Gelegentlich	Periphere Neuropathien
	Selten	Krampfanfälle****, Optikusneuritis, vorübergehende kortikale Blindheit
<i>Herzkrankungen</i>	Häufig	Myokardinfarkt, Arrhythmie
<i>Gefäßerkrankungen</i>	Häufig	Vorübergehende systolische Hypotonie nach schneller intravenöser Verabreichung, Bluthochdruck
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	Selten	Pulmonale Fibrose, interstitielle Pneumonie, Apnoe
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Sehr häufig	Bauchschmerzen, Obstipation, Übelkeit und Erbrechen, Anorexie
	Häufig	Mukositis (einschließlich Stomatitis und Ösophagitis), Diarrhö
	Selten	Dysphagie, Dysgeusie
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	Sehr häufig	Hepatotoxizität
	Nicht bekannt	Anstieg von Bilirubin, SGOT und alkalischer Phosphatase (bei hohen Etoposid-Dosierungen)
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Sehr häufig	Alopezie, Pigmentierung
	Häufig	Hautausschlag, Urtikaria, Pruritus
	Selten	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, „Radiation Recall“-Dermatitis
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	Nicht bekannt	Akutes Nierenversagen
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Sehr häufig	Asthenie, Unwohlsein
	Häufig	Extravasation****, Phlebitis

* Das Risiko sekundärer Leukämie bei Patienten mit Keimzelltumoren nach der Behandlung mit Etoposid liegt bei etwa 1%. Diese Leukämie zeichnet sich durch eine relativ kurze Latenzzeit (im Durchschnitt 35 Monate), einen monozytischen oder myelomonozytären FAB-Untertyp, Chromosomenabnormalitäten bei 11q23 in etwa 50% der Fälle und gutes Ansprechen auf Chemotherapie aus. Eine gesamte kumulative Etoposid-Dosis > 2 g/m² geht mit erhöhtem Risiko einher.

** Myelosuppression mit tödlichem Ausgang ist vorgekommen.

*** Anaphylaktoide Reaktionen können tödlich sein.

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

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

Hämatologische Toxizität:

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

Der Tiefstwert der Granulozyten und der Thrombozyten wird – je nach der Art der Verabreichung und dem Behandlungsre-

gime – etwa 10 bis 14 Tage nach Gabe von Etoposid erreicht. Bei intravenöser Verabreichung werden die Tiefstwerte tendenziell früher erreicht als bei oraler Verabreichung.

Leukopenie und schwere Leukopenie (unter 1.000 Zellen/mm³) traten bei Etoposid in 60–91% beziehungsweise 7–17% aller Fälle auf. Thrombozytopenie und schwere Thrombozytopenie (unter 50.000 Zellen/mm³) traten bei Etoposid in 28–41% beziehungsweise 4–20% aller Fälle auf. Patien-

ten mit Neutropenie, die mit Etoposid behandelt wurden, litten auch sehr häufig an Fieber und Infektionen.

Gastrointestinale Toxizität:

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

Alopezie:

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

Auswirkungen auf den Blutdruck:

Hypotonie

Bei Patienten, die mit Etoposid behandelt wurden, trat eine vorübergehende Hypotonie nach schneller intravenöser Verabreichung auf. Dies wurde weder auf eine kardiale Toxizität noch auf elektrokardiographische Änderungen zurückgeführt. Wenn eine Hypotonie auftritt, spricht diese im Allgemeinen auf eine unterstützende Therapie nach Beenden der Etoposid-Infusion an. Wird die Infusion erneut begonnen, ist eine langsamere Infusionsgeschwindigkeit zu wählen. Eine verzögerte Hypotonie wurde nicht beobachtet.

Hypertonie

Klinische Studien über Etoposid haben Hinweise auf hypertensive Episoden geliefert. Wenn bei Patienten, die Etoposid erhalten haben, eine klinisch signifikante Hypertonie auftritt, sollte eine entsprechende unterstützende Therapie in die Wege geleitet werden.

Allergische Reaktionen:

Anaphylaktoide Reaktionen sind auch während oder unmittelbar nach der intravenösen Verabreichung von Etoposid aufgetreten. Der Einfluss der Konzentration beziehungsweise der Infusionsgeschwindigkeit auf das Auftreten von anaphylaktoiden Reaktionen ist nicht geklärt. Normalerweise normalisiert sich der Blutdruck innerhalb weniger Stunden nach Ende der Infusion.

Anaphylaktoide Reaktionen können bereits bei der ersten Etoposid-Dosis auftreten.

Im Zusammenhang mit Etoposid sind auch akute tödliche Reaktionen aufgrund von Bronchospasmus aufgetreten. Flush im Gesicht wurde bei 2% der Patienten und Hautausschlag bei 3% der mit Etoposid behandelten Personen berichtet.

Stoffwechselkomplikationen:

Im Anschluss an die Behandlung mit Etoposid zusammen mit anderen chemotherapeutischen Arzneimitteln sind Fälle des Auftretens eines Tumorlyse-Syndroms (in manchen Fällen tödlich) berichtet worden.

Akutes Nierenversagen:

Nach Markteinführung wurde über reversibles akutes Nierenversagen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und

Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung kann innerhalb von ein bis zwei Wochen zu einer schweren Myelosuppression führen. Gesamtdosierungen von 2,4–3,5 g/m² Etoposid, die über 3 Tage intravenös verabreicht wurden, haben schwere Mukositis und Myelotoxizität verursacht. Eine metabolische Azidose und eine schwere Lebertoxizität sind nach der Verabreichung von Dosierungen mitgeteilt worden, die höher waren als empfohlen.

Ein spezifisches Antidot steht nicht zur Verfügung. Daher ist eine unterstützende symptomatische Behandlung indiziert und die Patienten sollten genauestens überwacht werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Zytostatikum – Podophyllo toxin-Derivat
ATC-Code: L01CB01

Etoposid ist ein halbsynthetisches Podophyllo toxin-Derivat. Seine Hauptwirkung scheint in der G₂-Phase des Zellzyklus zum Tragen zu kommen. Es treten zwei dosisabhängige Reaktionen auf: Bei hohen Konzentrationen (>10 µg/ml) erkennt man eine Lyse der Zellen, die in die Mitose eintreten; bei niedrigen Konzentrationen (0,3–10 µg/ml) werden die Zellen daran gehindert, in die Prophase überzugehen. Der hauptsächlich makromolekulare Effekt scheint eine Hemmung der DNA-Synthese zu sein.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption/Verteilung

Die Verteilung von Etoposid verläuft nach i.v.-Infusion biphasisch mit einer Verteilungs-Halbwertszeit von etwa 1,5 Stunden und einer terminalen Eliminations-Halbwertszeit von 4–11 Stunden. Die Gesamtkörper-Clearancewerte liegen zwischen 33–48 ml/min und sind wie die terminale Eliminations-Halbwertszeit dosisunabhängig. Die Fläche unterhalb der Plasmakonzentrations-Zeitkurve (AUC) und die maximalen Plasmakonzentrations-Werte (C_{max}) steigen dosislinear an. Etoposid akkumuliert bei täglicher i.v.-Verabreichung von 100 mg/m² über 4–5 Tage nicht im Plasma. Nach i.v.-Infusion weisen C_{max} und AUC eine deutliche intra- und interindividuelle Variabilität auf. Die mittleren Verteilungsvolumina im *Steady State* liegen zwischen

18 und 29 l. Obwohl im Liquor und in intrazerebralen Tumoren nachweisbar, sind die Etoposid-Konzentrationen hier niedriger als in extrazerebralen Tumoren und im Plasma. Die Etoposid-Konzentrationen im normalen Lungengewebe sind höher als in Lungenmetastasen. In Primärtumoren und normalem Gewebe des Myometriums sind die Konzentrationen ähnlich. *In vitro* wird Etoposid stark an menschliche Plasmaproteine gebunden (97%). Bei Kindern findet man ein inverses Verhältnis zwischen Plasma-Albuminwerten und Nierenclearance von Etoposid.

Biotransformation/Elimination

Weniger als 50% einer i.v.-Dosis werden im Urin als Etoposid ausgeschieden, durchschnittlich werden innerhalb von 24 Stunden 8–35% wiedergefunden (rund 55% bei Kindern). Über einen Dosisbereich von 80–600 mg/m² beträgt die durchschnittliche renale Clearance 7–10 ml/min/m² bzw. etwa 35% der Gesamtkörper-Clearance. Etoposid wird durch renale und nicht-renale Vorgänge, d.h. Stoffwechsel und biliäre Ausscheidung, eliminiert. Bei Patienten mit gestörter Nierenfunktion ist die Etoposid-Plasmaclearance herabgesetzt. Lediglich 6% oder weniger von einer i.v.-Dosis finden sich in der Gallenflüssigkeit als Etoposid wieder. Der Großteil der nicht-renalen Clearance erfolgt über Stoffwechselforgänge. Der Hauptmetabolit im Urin ist eine Hydroxysäure von Etoposid. Glukuronid- oder Sulfatkonjugate von Etoposid werden im Urin ausgeschieden und betragen hierbei 5–22% der Dosis. Bei Erwachsenen korreliert die Gesamtkörper-Clearance von Etoposid mit der Kreatininclearance, der Serum-Albuminkonzentration und der nicht-renalen Clearance. Bei Kindern sind erhöhte SGPT-Werte im Serum mit einer eingeschränkten Gesamtkörper-Clearance von Etoposid assoziiert. Die vorherige Anwendung von Cisplatin kann bei Kindern zu einer Abnahme der Gesamtkörper-Clearance von Etoposid führen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Ratten und Mäusen ist nachgewiesen worden, dass Etoposid embryotoxisch und teratogen wirkt. *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen im Hinblick auf durch Etoposid verursachte Gen- und Chromosomenmutationen haben positive Resultate ergeben. Diese Ergebnisse rechtfertigen den Verdacht auf eine mutagene Wirkung beim Menschen. Untersuchungen zur Karzinogenität von Etoposid sind an Labortieren nicht durchgeführt worden. Etoposid ist aufgrund seiner DNA-schädigenden Wirkung und seines mutagenen Potenzials als ein beim Menschen potenziell karzinogenes Arzneimittel zu betrachten.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ethanol, Macrogol 300 (E 1521), Polysorbat 80 (E 433), Citronensäure (E 330), Stickstoff als Schutzgas (E 941).

6.2 Inkompatibilitäten

ETO-cell® darf bei der Verabreichung nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

ETO-cell® darf nicht mit gepufferten Lösungen mit einem pH ≥ 8 verdünnt werden, da es in diesem Milieu ausfällt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Die gebrauchsfertige Infusionslösung ist bei Raumtemperatur aufzubewahren.

Nicht verbrauchte Lösungen sind zu verwerfen.

Siehe Tabelle

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingung der Aufbewahrung verantwortlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen

Farblose Glas-Vials, Glastyp I gemäß Ph.Eur. 3.2.1 mit Brombutyl-Gummistopfen und Chlorobutyl/Butyl-Gummistopfen und Aluminiumsiegeln mit farbigen Flip-off-Kappen.

Originalpackung mit 10 Durchstechflaschen mit 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Originalpackung mit 1 Durchstechflasche mit 25 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Klinikpackungen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Unverdünntes ETO-cell® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung darf nicht in Berührung kommen mit Gegenständen (Spritze, Infusionsbesteck) aus Kunststoff auf Acrylbasis oder aus einem Polymer aus Acrylnitril, Butadien und Styrol, weil diese brechen bzw. undicht werden können. Bei verdünnten Lösungen wurde dies nicht beobachtet.

Die Behandlung sollte nur durch Ärzte, die in der Tumorbehandlung erfahren sind, erfolgen. Bei Umgang mit ETO-cell® sollten – wie bei allen zytotoxisch wirksamen Substanzen – entsprechende Vorsichtsmaßnahmen beachtet werden. Das Merkblatt „Sichere Handhabung von Zytostatika“ der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege ist zu beachten.

7. Pharmazeutischer Unternehmer

STADAPHARM GmbH
 Stadastraße 2 – 18
 61118 Bad Vilbel
 Telefon: 06101 603-0
 Telefax: 06101 603-3888
 Internet: www.stadapharm.de

Chemisch-physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung bei Raumtemperatur:

Verdünnungsmittel	Etoposid-Konzentration	Verdünnungsverhältnis (ETO-cell + Verdünnungsmittel)	Verwendbarkeit (in Stunden)
0,9%ige Natriumchlorid-lösung	0,4 mg/ml	1 : 50 (5 ml + 250 ml)	48
	0,2 mg/ml	1 : 100 (5 ml + 500 ml)	72
5%ige Glucoselösung	0,4 mg/ml	1 : 50 (5 ml + 250 ml)	48
	0,2 mg/ml	1 : 100 (5 ml + 500 ml)	24

8. Zulassungsnummern

46052.00.00
 46053.00.00

9. Datum der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
 20. Juni 2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 08. Juli 2008

Datum der Erteilung der Zulassung:
 20. Juni 2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 22. April 2013

10. Stand der Information

November 2021

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin