

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VEPESID-Weichkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Weichkapsel enthält: 100 mg Etoposid

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Weichkapsel enthält:

- 1,22 mg Natriumethyl-Parahydroxybenzoat (E215) und
- 0,61 mg Natriumpropyl-Parahydroxybenzoat (E217).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel. Opak-rosa gefärbt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rezidivierter oder refraktärer Hodenkrebs

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

Kleinzelliges Bronchialkarzinom

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

Hodgkin-Lymphom

VEPESID ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Second-line Behandlung des Hodgkin-Lymphoms bei Erwachsenen.

Non-Hodgkin-Lymphom

VEPESID ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären Non-Hodgkin-Lymphoms bei Erwachsenen.

Akute myeloische Leukämie

VEPESID ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung der rezidivierten oder refraktären akuten myeloischen Leukämie bei Erwachsenen.

Ovarialkarzinom

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Die Dosis von VEPESID basiert auf der empfohlenen intravenösen Dosis unter Berücksichtigung der dosisabhängigen Bioverfügbarkeit von VEPESID. Eine orale Dosis von 100 mg Etoposid entspricht einer Dosis von 75 mg intravenös. Eine orale Dosis von 400 mg entspricht einer Dosis von 200 mg intravenös. Die intraindividuelle Variabilität der Exposition (*d. h.* zwischen den Zyklen) ist bei oraler Gabe größer als nach intravenöser Gabe (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Monotherapie

Die übliche, oral verabreichte Dosis von VEPESID beträgt 100 bis 200 mg/m²/Tag an Tag 1 bis 5 oder 200 mg/m²/Tag an den Tagen 1, 3 und 5 im Abstand von 3 bis 4 Wochen. Bei Tagesdosen über 200 mg sollte die Dosis auf zweimal täglich aufgeteilt werden.

Kombinationstherapie

Die übliche, oral verabreichte Dosis von VEPESID beträgt 100 bis 200 mg/m²/Tag an Tag 1 bis 5 oder 200 mg/m²/Tag an den Tagen 1, 3 und 5 im Abstand von 3 bis 4 Wochen in Kombination mit anderen Arzneimitteln, die zur Anwendung bei der zu behandelnden Erkrankung zugelassen 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.

Alternatives Dosierungsschema

Ein alternatives Dosierungsschema für VEPESID ist 50 mg/m²/Tag über 2 bis 3 Wochen, wobei die Zyklen nach einer einwöchigen Ruheperiode oder nach Erholung von der Myelosuppression wiederholt werden.

Neutropenie und Thrombozytopenie

Die Patienten sollten keinen neuen Behandlungszyklus mit VEPESID beginnen, wenn die Neutrophilenzahl weniger als 1.500 Zellen/mm³ oder die Thrombozytenzahl weniger als 100.000 Zellen/mm³ beträgt, sofern diese Werte nicht durch eine maligne Erkrankung bedingt sind.

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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von VEPESID 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.

<u>Gemessene Kreatinin-Clearance</u>	<u>Etoposid-Dosis</u>
> 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 wird. 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

Die Weichkapseln sollen auf nüchternen Magen eingenommen werden.

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

VEPESID 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 VEPESID 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 VEPESID sollte mit Vorsicht und unter angemessener Berücksichtigung der weiteren Notwendigkeit des Arzneimittels und des möglichen erneuten Auftretens von Toxizitäten erfolgen.

Intraindividuelle Variabilität

Die verfügbaren Daten zur Wirksamkeit von Etoposid in den verschiedenen Indikationen basieren in der Regel auf Studien, in denen Etoposid intravenös verabreicht wurde. Die intraindividuelle Variabilität der Exposition (*d. h.* zwischen den Zyklen) ist bei oraler Gabe größer als nach intravenöser Anwendung. Der Variationskoeffizient beträgt etwa 30 % nach oraler Gabe im Vergleich zu 10 % nach intravenöser Anwendung (die interindividuelle Variabilität ist nach intravenöser und oraler Verabreichung ähnlich, *d. h.* 30 bis 40 %). Die erhöhte intraindividuelle Variabilität der Exposition kann zu einer größeren Variabilität der Dosis-Wirkungs-Beziehung führen, *d. h.* zu einer größeren Variabilität der Empfindlichkeit der Patienten gegenüber behandlungsbedingter Toxizität von Zyklus zu Zyklus und kann bei einigen Patienten möglicherweise die Wirksamkeit der Behandlung insgesamt beeinträchtigen. Aus diesem Grund ist es entscheidend, dass die Vorteile der oralen Gabe sorgfältig gegen die Nachteile der größeren intraindividuellen Variabilität der Exposition nach oraler Gabe abgewogen werden. Bei kurativem Therapieziel ist die intravenöse Formulierung anzuwenden (siehe Abschnitt 5.2).

Myelosuppression

Eine dosisbegrenzende Knochenmarkhemmung ist die bedeutsamste Toxizität in Verbindung mit VEPESID. Nach Behandlung mit Etoposid wurde über Myelosuppression mit Todesfolge berichtet. Patienten, die mit VEPESID 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 VEPESID 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. VEPESID 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 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 VEPESID 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 VEPESID rechnen, die sich durch Schüttelfrost, Fieber, Tachykardie, Bronchospasmus, Dyspnoe und Hypotonie manifestieren und zum Tode führen kann. Die Behandlung erfolgt symptomatisch. VEPESID muss sofort abgesetzt werden, blutdrucksteigernde Arzneimittel, Kortikosteroide, Antihistaminika oder Plasmaexpander sind anschließend nach Ermessen des Arztes

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 ($\text{CrCl} = 15$ bis 50 ml/min) oder schwerer ($\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$) 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).

VEPESID enthält Natriumethyl-Parahydroxybenzoat und Natriumpropyl-Parahydroxybenzoat.

VEPESID enthält Natriumethyl-Parahydroxybenzoat und Natriumpropyl-Parahydroxybenzoat, die allergische Reaktionen hervorrufen können (möglicherweise verzögert).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von VEPESID ist bei Kindern nicht systematisch untersucht worden.

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 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 VEPESID assoziiert sein.

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 VEPESID 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. VEPESID sollte während der Schwangerschaft grundsätzlich nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert die Behandlung mit Etoposid. Gebärfähige Frauen müssen darüber aufgeklärt werden, dass eine Schwangerschaft zu vermeiden ist. Gebärfähige Frauen müssen während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung eine zuverlässige Methode der Empfängnisverhütung anwenden. Wenn dieses Arzneimittel während der Schwangerschaft eingenommen wird oder wenn während der Behandlung mit diesem Arzneimittel eine Schwangerschaft auftritt, muss die Patientin über das potenzielle Risiko für den Fötus aufgeklärt werden.

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

Es wurden keine Studien 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 VEPESID. In klinischen Studien, in denen VEPESID als Monotherapie oral oder als Injektion verabreicht wurden, 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 VEPESID 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).

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung (MedDRA-Bezeichnungen)
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	Nicht bekannt	Infektion
<i>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</i>	Häufig	Akute Leukämie
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Sehr häufig	Anämie, Leukopenie, Myelosuppression*, Neutropenie, Thrombozytopenie
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Selten	Anaphylaktische Reaktionen
	Nicht bekannt	Angioödem, Bronchospasmus

<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Nicht bekannt	Tumorlysesyndrom
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Häufig	Schwindel
	Gelegentlich	Periphere Neuropathie
	Selten	Vorübergehende Rindenblindheit, Neurotoxizitäten (z. B., Somnolenz und Ermüdung), Optikusneuritis, Krampfanfälle**
<i>Herzerkrankungen</i>	Häufig	Arrhythmie, Myokardinfarkt
<i>Gefäßerkrankungen</i>	Häufig	Hypertonie
	Nicht bekannt	Blutung
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	Selten	Interstitielle Pneumonitis, Lungenfibrose
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Sehr häufig	Bauchschmerzen, Anorexie, Obstipation, Übelkeit und Erbrechen
	Häufig	Diarrhö, Mukositis (einschließlich Stomatitis und Ösophagitis)
	Selten	Geschmacksstörung, Dysphagie
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	Sehr häufig	Hepatotoxizität
	Nicht bekannt	Alaninaminotransferase erhöht, alkalische Phosphatase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht, Bilirubin erhöht
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Sehr häufig	Alopezie, Pigmentation
	Häufig	Pruritus, Ausschlag, Urtikaria
	Selten	Strahlendermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	Nicht bekannt	Unfruchtbarkeit
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Sehr häufig	Asthenie, Unwohlsein
	Selten	Fieber
* Myelosuppression mit tödlichem Ausgang wurde berichtet **Krampfanfälle sind gelegentlich mit allergischen Reaktionen assoziiert.		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Abschnitten wird die Häufigkeit von Nebenwirkungen (als Durchschnitts-Prozentwert) aus klinischen Studien mit Monotherapie mit VEPESID 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 66 % der Patienten unter Etoposid wurde eine reversible Alopezie beobachtet, die sich zu einer völligen Kahlheit entwickeln kann.

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

Anaphylaktische Reaktionen mit Schüttelfrost, Fieber, Tachykardie, Bronchospasmus, Dyspnoe und Hypotonie, die tödlich sein kann, können mit der ersten Dosis Etoposid auftreten. Unter Etoposid wurden Bronchospasmen mit tödlichem Ausgang berichtet. Auch Synkopen, Gesichtssödeme, Schwellungen des Gesichts, Zungenödeme und Schwellungen der Zunge können unter Etoposid auftreten.

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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von VEPESID ist bei Kindern nicht systematisch untersucht worden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5

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 G₂-Phase des Zellzyklus von Säugerzellen stattzufinden. Es sind zwei dosisabhängige Reaktionen zu beobachten: Bei hohen Konzentrationen (10 µg/ml oder mehr) werden die in die Mitose eintretenden Zellen lysiert. Bei geringen Konzentrationen (0,3 bis 10 µg/ml) wird verhindert, dass die Zellen in die Prophase eintreten. Der Zusammenbau der Mikrotubuli ist nicht betroffen. Die vorherrschende makromolekulare Wirkung von Etoposid scheint auf DNA-Doppelstrangbrüchen durch eine 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 oder oraler Gabe einer Weichkapsel zeigen die C_{max}- und AUC-Werte eine ausgeprägte intra- und interindividuelle Variabilität. Die orale Bioverfügbarkeit ist variabel, liegt jedoch durchschnittlich bei 76 % nach oraler 100 mg-Dosis und 48 % nach oraler 400 mg-Dosis.

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen im Steady State liegt bei 18 bis 29 Liter bzw. 7 bis 17 l/m². Die Konzentration von Etoposid in der zerebrospinalen Flüssigkeit ist niedrig. *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 Laktorrings gebildet und lässt sich im Urin von Erwachsenen und

Kindern nachweisen. Er liegt auch im menschlichem Plasma vor, vermutlich als trans-Isomer. Glucuronid und/oder Sulfat-Konjugate von Etoposid werden auch im menschlichen Urin ausgeschieden. Darüber hinaus wird bei der O-Demethylierung des Dimethoxyphenolrings durch das CYP450-Isoenzym 3A4 das entsprechende Katechol gebildet. Es gibt keinen Hinweis auf einen hepatischen First-Pass-Effekt von Etoposid. Zwischen der absoluten oralen Bioverfügbarkeit von Etoposid Kapseln und der nicht-renalen Clearance besteht keine Korrelation. Es gibt auch keine Hinweise auf andere Unterschiede in der Etoposid-Metabolisierung und -Ausscheidung nach der Einnahme von oralen Kapseln gegenüber einer intravenösen Infusion.

Elimination

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

Linearität/Nicht-Linearität

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

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern werden etwa 55% der Dosis innerhalb von 24 Stunden als Etoposid im Urin ausgeschieden. Die mittlere renale Clearance von Etoposid beträgt 7 bis 10 ml/min/m² oder etwa 35% der Gesamtkörper-Clearance in einem Dosisbereich von 80 bis 600 mg/m². Etoposid wird daher durch renale und nicht-renale Prozesse, d.h. Metabolisierung und biliäre Exkretion, ausgeschieden. Bei Kindern sind die Auswirkungen einer Nierenerkrankung auf die Plasma-Clearance von Etoposid nicht bekannt. Bei Kindern sind erhöhte SGPT-Werte mit einer verminderten Gesamtkörper-Clearance des Arzneimittels verbunden. Auch eine vorangegangene Anwendung von Cisplatin kann bei Kindern eine verminderte Gesamtkörper-Clearance bewirken.

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

Geschlecht

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

Arzneimittelwechselwirkung

In einer *in vitro*-Studie zur Auswirkung von anderen Arzneistoffen auf die Bindung von ^{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. 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

Weichkapselinhalt

Zitronensäure, wasserfrei (E330)
Macrogol 400 (E1521)
Glycerin (85 Prozent) (E422)
Gereinigtes Wasser

Weichkapselhülle

Glycerin (85 Prozent) (E422)
Gelatine (E441)
Natriumethyl-Parahydroxybenzoat (E215)
Natriumpropyl-Parahydroxybenzoat (E217)
Titandioxid (E171)
Rotes Eisenoxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflaschen (III) mit 10 Weichkapseln.

Schraubdeckel aus Aluminium mit Dichtungseinlage (Polyethylen).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Bei der Handhabung von Zytostatika ist Vorsicht geboten. Exposition mit geeigneten Maßnahmen verhindern. Dazu gehören geeignete Ausrüstung wie Handschuhe sowie das Waschen der Hände mit Seife und Wasser nach dem Umgang mit solchen Produkten. Bei Kontakt von Etoposid mit Haut, Schleimhaut oder Augen die Haut sofort mit Wasser und Seife waschen und die Schleimhaut bzw. die Augen mit Wasser spülen.

Keine Flasche öffnen, wenn Anzeichen dafür zu sehen sind, dass aus einer Kapsel Arzneimittel austritt.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bristol-Myers Squibb GesmbH
1200 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Z.Nr.: 17.994

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 30. März 1984

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30. Oktober 2012

10. STAND DER INFORMATION

August 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.