

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Etoposid Accord 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält 20 mg Etoposid.

Eine 5-ml-Durchstechflasche enthält 100 mg Etoposid.

Eine 10-ml-Durchstechflasche enthält 200 mg Etoposid.

Eine 12,5-ml-Durchstechflasche enthält 250 mg Etoposid.

Eine 20-ml-Durchstechflasche enthält 400 mg Etoposid.

Eine 25-ml-Durchstechflasche enthält 500 mg Etoposid.

Eine 50-ml-Durchstechflasche enthält 1000 mg Etoposid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Benzylalkohol: 30 mg/ml

Ethanol: 240,64 mg/ml

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Das Arzneimittel ist eine klare, farblose bis schwach gelbliche Lösung und praktisch frei von Partikeln.

pH: 3,0 – 4,0

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete****Hodenkrebs**

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

Kleinzelliges Bronchialkarzinom

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

Hodgkin-Lymphom

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

Non-Hodgkin-Lymphom

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

Akute myeloische Leukämie

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

Gestationsbedingte trophoblastische Neoplasie

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Erwachsene

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

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Wie bei anderen potenziell toxischen Substanzen ist bei der Handhabung und Herstellung der Lösung von Etoposid Accord Vorsicht geboten. Nach versehentlicher Exposition gegenüber Etoposid Accord können Hautreaktionen auftreten. Das Tragen von Handschuhen wird

empfohlen. Bei Kontakt von Etoposid Accord mit der Haut oder Schleimhaut die Haut sofort mit Wasser und Seife waschen und die Schleimhaut mit Wasser spülen (siehe Abschnitt 6.6).

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel enthält Benzylalkohol. Für Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen, die vor Beginn des Behandlungszyklus zu berücksichtigen sind, siehe Abschnitt 4.4).

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

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

Ovarialkarzinom; kleinzelliges Bronchialkarzinom; gestationsbedingte trophoblastische Neoplasie; Hodenkrebs

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Etoposid Accord bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Ältere Patienten

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

Nierenfunktionsstörung

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

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

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von weniger als 15 ml/min und bei dialysepflichtigen Patienten ist wahrscheinlich eine weitere Dosisreduktion erforderlich, da die Etoposid-Clearance bei diesen Patienten weiter reduziert ist (siehe Abschnitt 4.4). Die anschließende Dosierung bei mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung sollte sich nach der Verträglichkeit und der klinischen Wirkung richten (siehe Abschnitt 4.4).

Da Etoposid und seine Metaboliten nicht dialysierbar sind, kann es vor und nach der Hämodialyse angewendet werden (siehe Abschnitt 4.9).

Art der Anwendung

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

Myelosuppression

Eine dosislimitierende Knochenmarksuppression ist die bedeutsamste Toxizität in Verbindung mit Etoposid Accord. Nach Behandlung mit Etoposid wurde über Myelosuppression mit Todesfolge berichtet. Patienten, die mit Etoposid Accord 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 Accord 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 Accord darf nicht bei Patienten mit einer Neutrophilenzahl von weniger als 1.500 Zellen/mm³

oder einer Thrombozytenzahl von weniger als 100.000 Zellen/mm³ angewendet werden, sofern diese Werte nicht durch eine maligne Erkrankung bedingt sind. Die auf die initiale Dosis folgenden Dosen sollten angepasst werden wenn die Neutrophilenzahl mehr als 5 Tage lang unter 500 Zellen/mm³ absinkt oder mit Fieber oder einer Infektion einhergeht, wenn die Thrombozytenzahl unter 25.000 Zellen/mm³ absinkt, wenn eine andere Toxizität der Grade 3 oder 4 auftritt oder wenn die renale Clearance weniger als 50 ml/min beträgt.

Schwere Myelosuppression mit daraus resultierenden Infektionen oder Blutungen können auftreten. Bakterielle Infektionen sind vor dem Beginn der Therapie mit Etoposid und zugehörige Bezeichnungen 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 bestimmten Fällen wurde bei Patienten mit einer sekundären Leukämie, die epipodophyllotoxische Substanzen erhielten, 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 auftretender Leukämie 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 Accord rechnen, die sich durch Schüttelfrost, Fieber, Tachykardie, Bronchospasmus, Dyspnoe und Hypotonie manifestieren und zum Tode führen kann. Die Behandlung erfolgt symptomatisch. Etoposid Accord 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 Accord ist ausschließlich als langsame intravenöse Infusion (normalerweise über 30 bis 60 Minuten) zu verabreichen, da Hypotonie als mögliche Nebenwirkung einer schnellen intravenösen Injektion berichtet worden ist.

Reaktionen an der Injektionsstelle

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

Niedriger Serumalbuminspiegel

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit mittelschwerer (CrCl = 15 bis 50 ml/min) oder schwerer (CrCl <15 ml/min) Nierenfunktionsstörung unter Hämodialyse sollte Etoposid mit einer reduzierten Dosis angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Hämatologische Parameter sollten gemessen und Dosisanpassungen in nachfolgenden Zyklen in Betracht gezogen werden, basierend auf der hämatologischen Toxizität und der klinischen Wirkung bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung.

Akutes Nierenversagen

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Tumorlysesyndrom

Über Tumorlysesyndrom (mit zum Teil letalem 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 und bis zu 6 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung erforderlich. 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).

Sonstige Bestandteile, die vom Arzt zu berücksichtigen sind:

Ethanol

Etoposid Accord enthält 30,5 Vol.-% Alkohol (Ethanol); dies entspricht 240,64 mg Ethanol pro Milliliter Konzentrat. Jede 5-ml-Durchstechflasche enthält somit bis zu 1,2 g Ethanol (entsprechend 30 ml Bier oder 12,55 ml Wein) und jede 12,5-ml-Durchstechflasche enthält bis zu 3 g Ethanol (entsprechend 75 ml Bier oder 31,4 ml Wein).

Ein gesundheitliches Risiko besteht u.a. bei Leberkranken, Alkoholkranken, Epileptikern, Patienten mit organischen Erkrankungen des Gehirns, Schwangeren, Stillenden und Kindern.

Die Alkoholmenge in diesem Arzneimittel kann die Wirkungen anderer Arzneimittel verändern.

Benzylalkohol

Etoposid Accord enthält Benzylalkohol. Benzylalkohol wurde mit dem Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen, einschließlich Atemproblemen (sogenanntes „Gasping-Syndrom“) bei Kleinkindern in Verbindung gebracht.

Dieses Arzneimittel darf nicht bei neugeborenen Babys (bis zu 4 Wochen) angewendet werden.

Bei Kleinkindern (unter 3 Jahren) soll das Arzneimittel aufgrund von Akkumulation nicht länger als eine Woche angewendet werden.

Große Mengen Benzylalkohol sollten wegen des Risikos der Akkumulation und Toxizität (metabolische Azidose) nur mit Vorsicht und wenn absolut nötig angewendet werden, insbesondere bei Personen miteingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion und in der Schwangerschaft und Stillzeit.

Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Polysorbat 80

Etoposid Accord enthält Polysorbat 80. Bei Frühgeborenen wurden ein lebensbedrohliches Syndrom der Leber, Cholestase und Nierenversagen, Verschlechterung der Lungenfunktion, Thrombozytopenie und Aszites mit der Anwendung eines injizierbaren Vitamin-E-Präparats, das Polysorbat 80 enthält, in Verbindung gebracht.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Etoposid

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

Eine gleichzeitige Cisplatin-Therapie ist mit einer herabgesetzten 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 Accord assoziiert sein.

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

Wirkung von Etoposid auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Die gleichzeitige Gabe von Antiepileptika und Etoposid Accord 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 während der Etoposid-Therapie zu verhindern. Etoposid wirkte teratogen bei Mäusen und Ratten (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund des mutagenen Potenzials von Etoposid ist sowohl für männliche als auch für weibliche Patienten während der Behandlung und bis zu 6 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung erforderlich (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 Accord 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.

Etoposid Accord 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 Accord 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 wird vermutlich in die Muttermilch ausgeschieden und kann auf oralem Wege vom Säugling 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 die Fähigkeit zum 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 NebenwirkungenZusammenfassung des Sicherheitsprofils

Eine dosislimitierende Knochenmarksuppression ist die bedeutsamste Toxizität in Verbindung mit Etoposid Accord. In klinischen Studien, in denen Etoposid Accord als Monotherapie mit einer Gesamtdosis von $\geq 450 \text{ mg/m}^2$ 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 der Nebenwirkungen

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

Siehe Tabelle 1.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

Hämatologische Toxizität

Fälle von Myelosuppression mit letalem 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.

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung (MedDRA-Bezeichnungen)
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	Häufig	Infektion****
<i>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte 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>	Häufig	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, vorübergehende systolische Hypotonie nach schneller intravenöser Verabreichung
	Gelegentlich	Blutung
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	Selten	Interstitielle Pneumonitis, Lungenfibrose
	Nicht bekannt	Bronchospasmus
<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	Alanin-Aminotransferase erhöht, alkalische Phosphatase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht, Bilirubin erhöht, Hepatotoxizität
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>	Sehr häufig	Alopezie, Pigmentation
	Häufig	Pruritus, Ausschlag, Urtikaria
	Selten	Radiation-Recall-Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	Nicht bekannt	Akutes Nierenversagen
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	Nicht bekannt	Unfruchtbarkeit
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Sehr häufig	Asthenie, Unwohlsein
	Häufig	Paravasation****, Phlebitis
	Selten	Fieber

* Myelosuppression mit tödlichem Ausgang wurde berichtet

** Anaphylaktische Reaktionen können tödlich sein

*** Krampfanfälle sind gelegentlich mit allergischen Reaktionen assoziiert.

**** Nach der Marktzulassung aufgetretene Komplikationen, die für Extravasation berichtet wurden, umfassten lokale Weichgewebe-Toxizität, Schwellungen, Schmerzen, Zellulitis und Nekrose, einschließlich Hautnekrose.

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

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.

Hypotonie

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

Hypertonie

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

Überempfindlichkeit

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

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

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

Akutes Nierenversagen

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

Metabolische Komplikationen

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

Kinder und Jugendliche

Für pädiatrische Patienten und Erwachsene wird dasselbe Sicherheitsprofil erwartet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

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.

Bei intravenöser Infusion zeigen die C_{max}- und AUC-Werte eine ausgeprägte intra- und interindividuelle Variabilität.

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 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-De-methylierung des Dimethoxyphenolrings durch das CYP450-Isoenzym 3A4 das entsprechende Catechol gebildet.

Elimination

Bei intravenöser Verabreichung wird die Disposition von Etoposid am besten als zweiphasiger Prozess mit einer Distributionshalbwertszeit von etwa 1,5 Stunden und einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von

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

Linearität/Nicht-Linearität

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

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

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

Geschlecht

Obwohl geringe Unterschiede der pharmakokinetischen Parameter zwischen den Geschlechtern beobachtet

wurden, werden diese nicht als klinisch signifikant angesehen.

Arzneimittelwechselwirkungen

In einer in vitro-Studie zur Auswirkung von anderen Arzneistoffen auf die Bindung von ¹⁴C-Etoposid an humane Serumproteine verdrängten nur Phenylbutazon, Natriumsalicylat und Acetylsalicylsäure, 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

Citronensäure
Benzylalkohol
Polysorbat 80
Macrogol 300
Ethanol

6.2 Inkompatibilitäten

Etoposid Accord darf bei der Verabreichung nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche:
3 Jahre

Nach Verdünnung:

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung bei Verdünnung auf eine Konzentration von 0,2 mg/ml und 0,4 mg/ml mit Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 Gew.-%) und Glucose-Injektions-

lösung (5 Gew.-%) wurde bei einer Temperatur von 20°–25° C für die Dauer von 96 bzw. 48 Stunden nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die verdünnte Lösung sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Lagerung verantwortlich. Die verdünnte Lösung nicht im Kühlschrank (2–8 °C) lagern, da dadurch Ausfällungen auftreten könnten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Konzentrat ist in 5-ml-, 10-ml-, 12,5-ml-, 20-ml-, 25-ml- oder 50-ml-Durchstechflaschen aus klarem Glas mit Teflon-Gummistopfen und Aluminium-Schnappverschluss abgefüllt.

Packungsgrößen:

1 x 5-ml-Durchstechflasche
1 x 10-ml-Durchstechflasche
1 x 12,5-ml-Durchstechflasche
1 x 20-ml-Durchstechflasche
1 x 25-ml-Durchstechflasche
1 x 50-ml-Durchstechflasche

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

Lösungen, die Zeichen von Ausfällungen oder sichtbare Partikel aufweisen, dürfen nicht verwendet werden. Etoposid Accord muss vor der Anwendung mit Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 Gew. %) oder Glucose-Injektionslösung (5 Gew. %) auf eine Konzentration von 0,2 mg/ml (d. h.

accord**Etoposid Accord 20 mg/ml
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung**

1 ml Konzentrat in 100 ml Verdünnungsmittel bis 0,4 mg/ml (d. h. 2 ml Konzentrat in 100 ml Verdünnungsmittel) verdünnt werden. Um Ausfällungen zu vermeiden, sollte die Konzentration der verdünnten Lösung 0,4 mg/ml nicht überschreiten. Zubereitung und Rekonstitution müssen unter streng aseptischen Bedingungen erfolgen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

89826.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
25. Juli 2014

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04. Oktober 2019

10. STAND DER INFORMATION

02/2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig