



1. Bezeichnung des Arzneimittels

Riboposid®

20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

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

1 Durchstechflasche **Riboposid** mit 5 ml Konzentrat enthält 100 mg Etoposid.

1 Durchstechflasche **Riboposid** mit 10 ml Konzentrat enthält 200 mg Etoposid.

1 Durchstechflasche **Riboposid** mit 20 ml Konzentrat enthält 400 mg Etoposid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Benzylalkohol 20 mg/ml, Ethanol 96 %.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Kombinationstherapie folgender Malignome:

- Kleinzelliges Bronchialkarzinom,
- Palliative Therapie des fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index > 80 %),
- Reinduktionstherapie bei Morbus Hodgkin nach Versagen von Standardtherapien zur Remissionsinduktion,
- Remissionsinduktion bei Nicht-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem und hohem Malignitätsgrad,
- Remissionsinduktion bei akuter myeloischer Leukämie im Kindesalter,
- Reinduktionstherapie nach Versagen von Standardtherapien bei akuter myeloischer Leukämie im Erwachsenenalter,
- Hodentumoren,
- Chorionkarzinom mit mittlerem und hohem Risiko (nach dem Prognoseschema der WHO).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung:

Kinder ab 4 Jahre und Erwachsene erhalten Etoposid in Dosierungen im Bereich von:

- täglich 50–100 mg Etoposid/m² Körperoberfläche (KOF) an 5 aufeinander folgenden Tagen oder
- täglich 120–150 mg Etoposid/m² KOF an den Tagen 1, 3 und 5.

Die exakte Dosierung im Rahmen einer Kombinations-Chemotherapie ist Behandlungsprotokollen zu entnehmen, die sich in der Therapie der jeweiligen Erkrankung als wirksam erwiesen haben.

Das Therapieintervall beträgt in Abhängigkeit von der Erholung der hämatologischen Parameter (Leukozyten, Thrombozyten) 3 bis 4 Wochen.

Riboposid wird durch langsame intravenöse Infusion verabreicht. RIBOPOSID DARF

NICHT DURCH SCHNELLE INTRAVENÖSE INJEKTION VERABREICHT WERDEN.

Dosisanpassungen

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

Die Patienten sollten keinem neuen Behandlungszyklus mit Etoposid unterzogen werden, solange die Neutrophilzählung 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 Neutrophilzählung 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.

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

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 des Patienten/der Patientin 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 das Etoposid durchaus Hautreaktionen verursachen. Daher sollten Schutzhandschuhe getragen werden. Kommt die

Etoposidlösung mit der Haut oder den Schleimhäuten in Berührung, die Haut oder Schleimhaut sofort mit reichlich Wasser spülen und mit Seife abwaschen.

Unmittelbar vor Gebrauch ist die für den Patienten individuell berechnete Menge Riboposid mit isotonischer Natriumchloridlösung oder 5%iger Glukoselösung im Verhältnis 1 : 50 (ergibt 0,4 mg/ml) bis 1 : 100 (ergibt 0,2 mg/ml) zu verdünnen, d.h. die Durchstechflasche z.B. zu 5 ml (100 mg Etoposid) wird auf 250 bis 500 ml Infusionsflüssigkeit verdünnt. Bei allen Manipulationen sind geltende Standards, insbesondere die Gefahr einer mikrobiellen Kontamination zu beachten. Stärker konzentrierte Lösungen (mehr als 0,4 mg/ml) dürfen wegen der Gefahr von Ausfällungen nicht verwendet werden.

Bei einer Etoposid-Konzentration von 0,4 mg/ml können derartige Ausfällungen auch im Infusionsbesteck auftreten, wenn eine peristaltisch arbeitende Infusionspumpe verwendet wird.

Zur Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Lösungen siehe 6.3.

Es sollte besonders darauf geachtet werden, dass die Injektionskanüle regelgerecht intravenös liegt (Venengängigkeit durch Verabreichung von 5 bis 10 ml physiologischer Kochsalzlösung prüfen), um Extravasate zu vermeiden, die zu Indurationen und Nekrosen des betroffenen Gewebes führen können.

Riboposid darf nicht subkutan, intramuskulär, intraarteriell, intralumbal, intrapleurale, intrathekal, intraperitoneal oder unverdünnt verabreicht werden.

Eine wiederholte Applikation in dieselbe Vene bzw. eine Applikation in zu kleine Venen sollte wegen der Gefahr von Entzündungen bzw. Sklerosierung und Gewebsektrosen vermieden werden.

Nur zur einmaligen Entnahme.

4.3 Gegenanzeigen

Riboposid ist kontraindiziert bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Etoposid oder andere Etoposid-Derivate (z. B. Podophyllotoxine) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen,
- bestehender Schwangerschaft, Verdacht auf Schwangerschaft und während der Stillzeit.
- Bei immunsupprimierten Patienten ist gleichzeitige Anwendung von Gelbfieberimpfstoffen oder anderen Lebendimpfstoffen kontraindiziert.

Riboposid darf wegen des Gehaltes an Benzylalkohol nicht bei Frühgeborenen oder Neugeborenen angewendet werden.

Aufgrund des Risikos lebensbedrohlicher toxischer Reaktionen durch eine Belastung mit Benzylalkohol in Konzentrationen ab 90 mg/kg/Tag sollte das Arzneimittel bei Säuglingen und Kindern bis zu 3 Jahren nicht angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Riboposid 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 Riboposid 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 wie 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 oder eine Chemotherapie erfolgt ist, sollte eine angemessene Wartezeit eingehalten werden, damit sich das Knochenmark erholen kann.

Die Patienten sollten keinesfalls einer Behandlung mit Etoposid unterzogen werden, solange die Neutrophilzählung 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 Neutrophilzählung 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. Die Dosis sollte unter Berücksichtigung der myelosuppressiven Wirkungen anderer Arzneimittel in der Kombination beziehungsweise der Auswirkungen einer vorhergehenden Strahlentherapie oder Chemotherapie eingestellt werden, die möglicherweise den Knochenmarkspeicher beeinträchtigt haben.

Bei Patienten, denen im Rahmen einer chemotherapeutischen Behandlung Etoposid verabreicht wurde, ist schon einmal eine akute Leukämie aufgetreten, 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 deutlich 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.

Der Arzt sollte sich davon bewusst sein, dass Etoposid auch anaphylaktoide Reaktionen auslösen kann, die mit Schüttelfrost, Fieber, Tachykardie, Bronchospasmus, Atembeschwerden und Hypotension einhergehen können (unter Umständen mit tödlichem Ausgang). Die Behandlung ist symptomatisch. Die Infusion sollte daraufhin sofort abgebrochen werden und 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. Es darf nicht intraarteriell, intrapleurale oder intraperitoneal verabreicht werden.

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 dem weiteren Bedarf für das Arzneimittel sowie dem möglichen erneuten Auftreten der Toxizität adäquat Rechnung zu tragen.

Bei Patienten mit niedrigem Serumalbuminspiegel kann ein erhöhtes Risiko einer Etoposidtoxizität vorhanden 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 un-

abdingbar. Eine genetische Beratung ist empfehlenswert, wenn der Patient/die Patientin nach dem Ende der Behandlung noch Kinder zeugen möchte. 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 den Abschnitt über die „Schwangerschaft und Stillzeit“).

Kinder und Jugendliche

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

Etoposidlösung enthält Polysorbat 80. Bei Frühgeborenen kann ein lebensbedrohliches Syndrom mit Leber- und Nierenversagen, Lungenproblemen, Thrombozytopenie und Aszites auftreten, das auf ein injizierbares Vitamin E – Produkt zurückgeführt wurde, das Polysorbat 80 enthält.

Riboposid enthält 31,3 Vol.-% Alkohol.

Besondere Vorsicht ist bei Leberkranken, Epileptikern, Hirngeschädigten, Schwangeren und Kindern wegen des Alkoholgehaltes der Lösung geboten.

Benzylalkohol kann bei Säuglingen und Kindern bis zu 3 Jahren toxische und anaphylaktoide Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Verabreichung von Hochdosis-Ciclosporin (wobei der Ciclosporinspiegel im Serum 2000 ng/ml übersteigt) in Kombination mit oralem Etoposid kann den Etoposidspiegel im Serum (AUC) um 80 % erhöhen. Dies geht mit einer Senkung der Gesamtkörper-Clearance in Bezug auf Etoposid um 38 % im Vergleich zur alleinigen Etoposidgabe einher.

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.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Warfarin kann der INR-Wert ansteigen. Der INR-Wert sollte daher genau überwacht werden.

Gelangen Gelbfieberimpfstoffe zum Einsatz, erhöht sich dadurch das Risiko einer tödlichen systemischen Vakzinreaktion. Bei immunsupprimierten Patienten dürfen keine Lebendimpfstoffe zur Anwendung gelangen. (siehe den Abschnitt über „Gegenanzeigen“.)

Die vorherige oder gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel, die eine ähnliche Myelosuppressionswirkung haben wie Etoposid/Etoposidphosphat, wird voraussichtlich einen additiven oder synergetischen Effekt haben (siehe den Abschnitt über „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Die *in-vitro*-Plasmaproteinbindung beträgt 97 %. Phenylbutazon, Natriumsalicylat und

Aspirin können Etoposid aus der Plasma-proteinbindung verdrängen.

In vorklinischen Versuchen wurden Kreuz-resistenzen zwischen Anthrazyklinen und Etoposid beobachtet.

Das Auftreten einer akuten Leukämie, die mit oder ohne prä-leukämische Phase einhergehen kann, wurde bei Patienten beobachtet, die mit Etoposid und gleichzeitig auch mit anderen antineoplastischen Arzneimitteln wie Bleomycin, Cisplatin, Ifosfamid beziehungsweise Methotrexat behandelt wurden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft und gebärfähige Frauen

Etoposid kann dem Fötus schaden, wenn es schwangeren Frauen verabreicht wird. Etoposid hat bei Mäusen und Ratten eine teratogene Wirkung gezeigt (siehe den Abschnitt über „vorklinische Sicherheitsdaten“). Über schwangere Frauen liegen allerdings keine adäquaten und gut kontrollierten Studien vor. Gebärfähigen Frauen ist von einer Schwangerschaft abzuraten. Wenn diese Arzneimittel während einer Schwangerschaft zum Einsatz gelangen oder wenn die Patientin während der Behandlung mit diesen Arzneimitteln schwanger wird, sollte sie auf die potenziellen Gefahren für den Fötus hingewiesen werden.

Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

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 noch Kinder zeugen möchte. Da eine Behandlung mit Etoposid die Fertilität bei Männern beeinträchtigen kann, sollten männliche Patienten eventuell die Möglichkeit einer Spermakonservierung in Betracht ziehen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob diese Arzneimittel in die Muttermilch abgegeben werden. Da viele Arzneimittel in die Muttermilch abgegeben werden und aufgrund der möglichen Etoposid-bedingten schweren Nebenwirkungen bei Säuglingen sollte unter Berücksichtigung der Bedeutung des Arzneimittels für die Mutter entschieden werden, ob man entweder mit dem Stillen aufhört oder aber das Arzneimittel absetzt.

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 die Bedienung von Maschinen vor. Bei der Behandlung mit Riboposid kann es zu Übelkeit und Erbrechen sowie zu akuten Überempfindlichkeitsreaktionen mit Blutdruckabfall kommen und damit indirekt zu einer Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit und

der Bedienung von Maschinen. Im Einzelfall kann die Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit und der Bedienung von Maschinen durch den Alkoholgehalt im Medikament noch verstärkt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem Behandelten auftreten müssen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben 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 Seite 4

Beschreibung einiger ausgewählter Nebenwirkungen

In den nachstehenden Textabschnitten wird die Inzidenz bestimmter Nebenwirkungen – als durchschnittlicher Prozentsatz angegeben – aus Single Agent – Etoposidstudien hergeleitet.

Hämatologische Toxizität:

Über eine Myelosuppression mit tödlichem Ausgang nach der 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 und es wurde auch keine kumulative Toxizität beobachtet.

Der Tiefstwert der Granulozyten und der Thrombozyten wird – je nach der Art der Verabreichung und dem Behandlungsregime – etwa 10 bis 14 Tage nach der Verabreichung 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. Auch Patienten mit Neutropenie, die mit Etoposid behandelt wurden, litten häufiger an Fieber und Infektionen.

Gastrointestinale Toxizität:

Die gastrointestinale Toxizität von Etoposid manifestiert sich im Wesentlichen durch Übelkeit und Erbrechen. Die Übelkeit und das 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 versorgt wurden, entwickelten eine Stomatitis.

Diarrhoe wurde bei 1–13 % dieser Patienten berichtet.

Alopezie:

Reversible Alopezie, manchmal bis hin zur vollständigen Haarlosigkeit, zeigte sich bei bis zu 66 % aller Patienten mit einer Etoposid-Behandlung und bei 44 % aller Patienten, die mit Etoposidphosphat behandelt wurden.

Auswirkungen auf den Blutdruck

Hypotension:

Bei Patienten, die mit Etoposid behandelt wurden, trat eine vorübergehende Hypotension nach schneller intravenöser Verabreichung auf. Dies wurde weder auf eine kardiale Toxizität noch auf elektrokardiographische Änderungen zurückgeführt. Wenn eine Hypotension 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 Hypotension wurde nicht beobachtet.

Hypertension:

Klinische Studien über Etoposid haben Hinweise auf hypertensive Episoden geliefert. Wenn bei Patienten, die Etoposid erhalten haben, eine klinisch signifikante Hypertension 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. Entsprechenden Berichten zufolge traten Gesichtsrötungen bei 2 % aller Patienten auf und Hautausschläge bei 3 % aller Patienten, die mit Etoposidphosphat behandelt worden waren.

Stoffwechselkomplikationen:

Im Anschluss an die Verwendung von Etoposid zusammen mit anderen chemotherapeutischen Arzneimitteln ist ein Tumorlyse-Syndrom (in manchen Fällen tödlich) aufgetreten.

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.

Benigne und maligne Neoplasmen (einschließlich Zysten und Polypen)	Häufig	Akute Leukämie*
	Nicht bekannt	Akute promyelozytische Leukämie**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems *	Sehr häufig	Myelosuppression***, Leukopenie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie
Herzerkrankungen	Häufig	Myokardinfarkt, Arrhythmie
	Gelegentlich	Zyanose
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Anaphylaktoide Reaktionen****
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Störungen des Zentralnervensystems (beispielsweise Somnolenz, Ermüdungserscheinungen)
	Häufig	Schwindelgefühle
	Gelegentlich	Periphere Neuropathie
	Selten	Anfall***** optische Neuritis, vorübergehende kortikale Blindheit
Gefäßerkrankungen	Häufig	Blutung, vorübergehende systolische Hypotension nach schneller intravenöser Verabreichung, Bluthochdruck
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Gelegentlich	Bronchospasmus, Husten, Laryngospasmus
	Selten	Pulmonale Fibrose, interstitielle Pneumonitis, Apnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Bauchschmerzen, Verstopfung, Übelkeit und Erbrechen, Anorexie
	Häufig	Mukositis (einschließlich Stomatitis und Ösophagitis), Diarrhoe
	Selten	Dysphagie, Dysgeusie
Hepatobiliäre Erkrankungen	Sehr häufig	Hepatotoxizität
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Alopezie, Pigmentierungsstörungen
	Häufig	Ausschlag, Urtikaria, Pruritus
	Selten	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, "Radiation Recall" - Dermatitis, Hand-Fuß-Syndrom
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Asthenie, Unwohlsein
	Häufig	Extravasation*****, Phlebitis, Erschöpfungszustände
Untersuchungen	Nicht bekannt	Anstieg von Bilirubin, SGOT und alkalischer Phosphatase (hohe Dosierungen)

* Diese Leukämie zeichnet sich durch eine relativ kurze Latenzzeit, einen monozytischen oder myelomonozytischen FAB-Untertyp, Chromosomenabnormalitäten bei 11q23 in etwa 50 % der Fälle und gutes Ansprechen auf Chemotherapie aus. Eine gesamte kumulative Dosis (Etoposid >2 g/m²) bringt ein erhöhtes Risiko mit sich (siehe den Absatz über „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

** Etoposid wird auch mit dem Auftreten einer akuten promyelozytischen Leukämie (APL) in Verbindung gebracht. Hohe Etoposid-Dosen (> 4.000 mg/m²) scheinen das Risiko einer APL zu erhöhen.

*** 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.

4.9 Überdosierung

a) Symptome der Intoxikation

Überdosierung kann eine schwere Myelosuppression innerhalb von 1 bis 2 Wochen verursachen. Gesamtdosen von 2,4 bis 3,5 g Etoposid/m² Körperoberfläche, die über 3 Tage verteilt i. v. verabreicht wurden, haben zu Mukositis und Myelotoxizität geführt. Metabolische Azidose und schwere Lebertoxizität wurde bei Patienten beobachtet, die höhere Etoposid-Dosen erhalten haben als empfohlen.

Eine paravasale Fehlinjektion kann zu lokalen Nekrosen und Thrombophlebitis führen. Sollte im Bereich der Infusionsnadel ein brennendes Gefühl entstehen, deutet dies auf eine paravasale Verabreichung hin.

b) Therapie von Intoxikationen

Die symptomatische Therapie sollte Bluttransfusionen, Infektionsprophylaxe und -therapie umfassen. Eine Knochenmarkstransplantation könnte im Falle einer Myelosuppression eine wirksame Maßnahme sein.

Bei paravasaler Fehlinjektion ist die Infusion oder Injektion sofort zu stoppen und bei

größeren Paravasaten das Paravasat aus der Paravasatregion zu aspirieren.

Die Paravasatstelle sollte hochgelagert und eher milder, trockener Wärme ausgesetzt werden. Danach sollte Hyaluronidase (1–6 Amp. entsprechend 150 I.E. subkutan) in und um die Paravasatstelle appliziert werden oder alternativ alle 3–4 Std. die Paravasatstelle mit Dimethylsulfoxid (DMSO) über 1–3 Tage beträufelt werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Podophylotoxinderivate
ATC-Code: L01CB01

Etoposid wirkt antineoplastisch und zytotoxisch. Es entfaltet seine zytostatische Aktivität durch Hemmung des Zellzyklus in der S- und G2-Phase. Seine Zytotoxizität beruht auf der Verursachung von DNA-Einzel- und Doppelstrangbrüchen durch Interaktion mit dem DNA-Reparaturenzym Topoisomerase II und/oder intrazellulärer Bildung freier Radikale; die Anordnung der Mikrotubuli wird durch Etoposid nicht beeinflusst. Seine

tumorhemmende Wirkung wurde bei vielen experimentellen Tumoren nachgewiesen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach i. v. Applikation verläuft der Plasmaspiegel biphasisch mit einer Halbwertszeit in der Distributionsphase von weniger als 1 Stunde und einer terminalen Halbwertszeit von 3–11 Stunden. Mit einer Dosis von 100 Etoposid/m² KOF/Tag während 4–5 Tagen kam es zu keiner Kumulation im Plasma. Die Plasmaproteinbindung von Etoposid beträgt 94–97 %.

Etoposid verteilt sich rasch, geht jedoch kaum in die Zerebrospinalflüssigkeit über. Die Liquorgängigkeit beträgt weniger als 10 %.

Die AUC-Werte für wirksame Dosierungen liegen im Bereich 19–64 µg/ml × h. Die C_{max}-Werte bei wirksamer Therapie betragen von 0,5 (kontinuierliche Infusion während 3 Tagen) bis 5 µg/ml Plasma nach einstündiger Infusion.

Die Plasmapharmakokinetik von Etoposid-Infusionslösung wurde nach einer i. v. Infusion über 30–60 Minuten an 14 erwachsenen Patienten und 6 Kindern gemessen. Die Halbwertszeit der Elimination (t_{1/2β})



Plasmaclearance (Cl_p) und Verteilungsvolumen (V_d) betrugen $7,8 \pm 2,5$ h, 27 ± 10 ml/min/m² und $15,7 \pm 1,8$ l/m²; bei Kindern $3,37 \pm 0,5$ h, $39,34 \pm 6,6$ ml/min/m² und $9,97 \pm 3,7$ l/m².

Art und Ausmaß der Metabolisierung von Etoposid sind nicht vollständig aufgeklärt. Im Urin wurden u. a. glucuronidierte Metaboliten nachgewiesen. Die Ausscheidung erfolgt renal und mit den Faeces. 40–60 % der Dosis werden innerhalb von 48–72 Stunden zu zwei Dritteln in unveränderter Form mit dem Urin ausgeschieden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion wird eine verlangsamte Plasmaclearance im Vergleich zu Patienten mit normaler Leber- und Nierenfunktion gefunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Chronische Toxizität

In Tierversuchen zeigten sich vor allem gastrointestinale Läsionen, Knochenmarksdepression und Hepatotoxizität.

b) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Zu Etoposid liegen aus *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests positive Ergebnisse zur Induktion von Gen- und Chromosomenmutationen vor.

Tierversuche zur Kanzerogenität wurden nicht durchgeführt. Aufgrund der DNA-schädigenden Wirkung und der nachgewiesenen Genotoxizität muss davon ausgegangen werden, dass Etoposid ein kanzerogenes Potential besitzt.

c) Reproduktionstoxizität

Etoposid wirkt im Tierversuch embryotoxisch und teratogen. Bei männlichen Nagern zeigten sich nach der Gabe von Etoposid Testisatrophie und Spermiogenesestörungen.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzylalkohol, Ethanol 96 %, Citronensäure, Macrogol 300, Polysorbat 80, Stickstoff (als Schutzgas).

6.2 Inkompatibilitäten

Riboposid darf bei der Verabreichung nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Riboposid darf nicht mit gepufferten Lösungen mit einem pH > 8 verdünnt werden, da es in diesem Milieu ausfällt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre. Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

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 Anwen-

der für die Dauer und Bedingung der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Zur Lagerung der gebrauchsfertigen Infusionslösungen siehe 6.3

Die Flasche im Umkarton aufbewahren um den Inhalt vor Licht zu schützen. Die Lösung erst unmittelbar vor Gebrauch aus der Flasche entnehmen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen aus braunem Glas, Glasart 1, mit Gummistopfen.

Originalpackung mit 1, 5, 6, 10, 12 Durchstechflaschen zu 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Originalpackung mit 1, 5, 6, 10, 12 Durchstechflaschen zu 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Originalpackung mit 1, 5, 6, 10, 12 Durchstechflaschen zu 20 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweis

Unverdünnte Riboposid-Lösung darf nicht in Berührung kommen mit Gegenständen (Spritzen, Infusionsbesteck) aus Kunststoff auf Acrylbasis oder aus einem anderen Polymer aus Acrylnitril, Butadien und Styrol, weil diese brechen bzw. undicht werden können. Bei verdünnten Lösungen wurde dies nicht beobachtet.

Nur klare, farblose und partikelfreie Lösungen verwenden.

Beim Umgang mit Etoposid sollten Inhalation sowie Haut- und Schleimhautkontakte (Handschuhe, Schutzkleidung, gegebenenfalls Schutzmaske tragen!) vermieden werden. Kontaminierte Körperstellen sollen mit Wasser und Seife sorgfältig gereinigt werden, am Auge ist mit physiologischer Kochsalzlösung zu spülen. Sofern möglich, empfiehlt sich das Arbeiten an speziellen Sicherheitsplätzen (Laminarflow) mit flüssigkeitsundurchlässiger, saugfähiger Einmalfolie.

Schwangeres Personal ist vom Umgang mit Zytostatika auszuschließen. Das Merkblatt „Sichere Handhabung von Zytostatika“ der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege ist zu beachten.

Nicht verwendetes Riboposid und alle Gegenstände, die zur Herstellung und Verabreichung von Riboposid verwendet werden bzw. mit Riboposid in Kontakt kommen, müssen gemäß den nationalen/örtlichen Richtlinien für die Entsorgung von zytotoxischen Substanzen vernichtet werden.

7. Inhaber der Zulassung

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó, n° 8, 8A e 8B –
Fervença
2705-906 Terrugem SNT (Portugal)

Mitvertreiber:

Hikma Pharma GmbH
Lochamer Schlag 17
82166 Gräfelfing

8. Zulassungsnummer

42466.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Datum der Verlängerung der Zulassung

30.06.1999/12.12.2011

10. Stand der Information

Februar 2014

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt