



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vepesid® K 100 mg
Vepesid® K 50 mg

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Etoposid

Vepesid K 100 mg:
1 Kapsel enthält 100 mg Etoposid.

Vepesid K 50 mg:
1 Kapsel enthält 50 mg Etoposid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Kapsel

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vepesid K[®] ist in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Präparaten bei der Behandlung folgender bösartiger Neubildungen angezeigt:

- Palliative Therapie des fortgeschrittenen, kleinzelligen Bronchialkarzinoms
- Palliative Therapie des fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms
- Reinduktionstherapie bei Morbus Hodgkin nach Versagen (nicht vollständiges Ansprechen auf die Therapie bzw. Wiederauftreten der Erkrankung) von Standardtherapien
- Non-Hodgkin-Lymphome von intermediärem und hohem Malignitätsgrad nach Versagen (nicht vollständiges Ansprechen auf die Therapie bzw. Wiederauftreten der Erkrankung) von Standardtherapien

In der Mono- und Polychemotherapie ist Vepesid K angezeigt zur Behandlung der akuten myeloischen Leukämie bei Patienten, für die eine intensive, myeloablative Therapie nicht geeignet ist.

In der Monotherapie ist Vepesid K angezeigt

- zur Behandlung des rezidierten oder therapierefraktären Hodenkarzinoms
- zur palliativen systemischen Behandlung fortgeschrittener Ovarialkarzinome nach Versagen von platinhaltigen Standardtherapien.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die üblichen Dosierungen von Vepesid K für Kinder und Erwachsene liegen im Bereich von täglich 100–200 mg Etoposid/m² Körperoberfläche an den Tagen 1–5 (ca. 4–8 Kapseln Vepesid K 50 mg bzw. 2–4 Kapseln Vepesid K 100 mg täglich).

Die Dosierung von Vepesid K Kapseln basiert auf der empfohlenen parenteralen Dosis unter Einbeziehung der dosisabhängigen Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs Etoposid bei oraler Verabreichung.

Eine Dosis von 100 mg oral eingenommenem Etoposid ist vergleichbar mit 75 mg des i. v. verabreichten Wirkstoffs. (siehe Abschnitt 5.2).

Das Therapieintervall beträgt in Abhängigkeit von der Erholung der hämatologischen Parameter (Leukozyten, Thrombozyten) 3–4 Wochen (siehe auch Abschnitt 4.3)

Bei nachfolgenden Therapiezyklen kann die Dosis unter Berücksichtigung des Ansprechens des Tumors und der Verträglichkeit modifiziert werden. Hierbei muss besonders auf das Verhalten der hämatologischen Parameter, vor allem auf den Leukozyten-Nadir, unter dem vorangegangenen Kurs geachtet werden.

Bei täglicher Gabe kleinerer Dosen Vepesid K über einen längeren Zeitraum (bis zu 21 Tagen) ist wegen potenziell höherer Toxizität im Vergleich zur üblichen Dosierung (siehe oben) eine besonders engmaschige Kontrolle der hämatologischen Parameter geboten.

Die exakte Dosierung im Rahmen einer Polychemotherapie ist Behandlungsprotokollen zu entnehmen, die oral zu applizierendes Etoposid enthalten und die sich in der Therapie der jeweiligen Erkrankung als wirksam erwiesen haben.

Die Bioverfügbarkeit von Vepesid-K-Kapseln nach jeglicher oraler Dosis ist von Patient zu Patient unterschiedlich. Das ist bei Verschreibung dieses Arzneimittels zu berücksichtigen. Angesichts einer signifikanten intraindividuellen Variabilität, kann eine Dosierungsanpassung erforderlich sein, um den gewünschten Behandlungserfolg zu erzielen.

Tagesdosen, die größer als 200 mg sind, sollten geteilt werden (BID).

Hinweis:

In bewährten Behandlungsprotokollen darf intravenös zu applizierendes Etoposid wegen der unterschiedlichen Bioverfügbarkeit nicht durch Vepesid K Kapseln ausgetauscht werden.

Dosierungsanpassung

Die Dosierung von Vepesid K sollte so angepasst werden, dass myelosuppressive Wirkungen anderer Arzneimittel einer Polychemotherapie oder eine vorausgehende Radio- oder Chemotherapie, die die Knochenmarkreserve beeinträchtigt haben kann, mit einbezogen werden.

Patienten sollten keinen neuen Behandlungszyklus mit Vepesid K beginnen, wenn die Neutrophilenzahl unter 1.500 Zellen/mm³ oder die Thrombozytenzahl unter 100.000 Zellen/mm³ liegen, wenn dies nicht durch maligne Erkrankung verursacht wird.

Die auf die initiale Dosis folgenden Dosen sollten angepasst werden bei einer Neutrophilenzahl unter 500 Zellen/mm³ an mehr als 5 Tagen oder wenn gleichzeitig Fieber oder eine Infektion auftreten, ebenso bei einer Thrombozytenzahl von unter 25.000 Zellen/mm³, wenn andere Toxizitäten der Grade 3–4 auftreten oder die renale Clearance unter 50 ml/min beträgt.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Anfangsdosis basierend auf der gemessenen Creatinin-Clearance folgendermaßen angepasst werden:

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

Die weitere Dosierung sollte auf Verträglichkeit beim Patienten und klinischer Wirksamkeit basieren. Für Patienten mit einer Creatinin-Clearance < 15 ml/min liegen keine Daten vor. Bei diesen Patienten sind weitere Dosisreduktionen in Erwägung zu ziehen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Vepesid K ist bei Kindern nicht systematisch untersucht worden.

Art der Anwendung

Die Kapseln sollen nüchtern eingenommen werden.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Therapie bestimmt der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung des Krankheitsbildes, des angewendeten Therapieprotokolls und der individuellen Therapiesituation. Bei Nichtansprechen des Tumors, progressiver Erkrankung und/oder beim Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen sollte Vepesid K abgesetzt werden.

Die Anwendung von Vepesid K erfolgt in sogenannten Therapiekursen. Zwischen dem letzten Tag eines Therapiekurses und dem ersten eines neuen Therapiekurses sollten je nach Therapieschema behandlungsfreie Intervalle eingeschoben werden, bis sich das Blutbild wieder erholt hat (siehe Abschnitt 4.3).

4.3 Gegenanzeigen

Vepesid K ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Etoposid, gegen Podophyllo-toxin und Podophyllo-toxin-Derivate, gegen Parabene oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile sowie bei schweren Leber- und/oder Nierenschäden.

Patienten, die mit Etoposid behandelt werden und immunsupprimiert sind, dürfen nicht mit Gelbfieberimpfstoff oder anderen Lebendimpfstoffen geimpft werden (siehe Abschnitt 4.5).

Relative Gegenanzeigen: Herzinfarktgefahr, verringerte Knochenmarkreserve.

Vor Therapiebeginn, während der Therapie und vor jedem Behandlungskurs sollten das Blutbild (Leukozyten, Thrombozyten, Hämoglobinwert und Differentialblutbild), die Leber- und Nierenfunktion überprüft und die neurologischen Funktionen untersucht werden.

Kommt es infolge der antineoplastischen Therapie zu einer Leuko- und/oder Thrombopenie, sollte eine weitere Behandlung mit Vepesid K erst nach Erholung des Blutbildes (Leukozyten > 4.000/μl, Thrombozyten > 100.000/μl) durchgeführt werden. Nach Behandlung mit Etoposid wurde über Myelosuppression mit Todesfolge berichtet.

VEPESID® K 100 mg/K 50 mg



Bei Patienten mit niedrigem Serumalbuminspiegel kann das Risiko für Etoposid-bedingte Toxizität erhöht sein.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung mit Vepesid K darf nur durch Ärzte, die in der Tumorbehandlung mit chemotherapeutischen Wirkstoffen erfahren sind, erfolgen.

Es kann zu schwerer Myelosuppression mit daraus resultierender Infektion oder Blutung kommen.

Nach der Anwendung von Etoposid wurde über Myelosuppression mit tödlichem Ausgang berichtet. Patienten, die mit Vepesid K behandelt werden, müssen sowohl während als auch nach der Behandlung engmaschig auf Anzeichen einer Myelosuppression überwacht werden. Eine dosislimitierende Knochenmarkdepression ist die signifikanteste mit einer Vepesid-K-Behandlung assoziierte Toxizität. Folgende Untersuchungen sollten zu Therapiebeginn und vor jeder nachfolgenden Dosis von Vepesid K durchgeführt werden: Thrombozytenzahl, Hämoglobin, Leukozytenzahl und Differentialblutbild. Bei vorausgegangener Radio- oder Chemotherapie ist vor dem Behandlungsbeginn mit Etoposid ein angemessenes Zeitintervall zur Erholung des Knochenmarks einzuplanen.

Vepesid K sollte nicht bei Patienten angewendet werden, deren Neutrophilenzahl unter 1.500 Zellen/mm³ oder deren Thrombozytenzahl unter 100.000 Zellen/mm³ liegt, wenn dies nicht durch maligne Erkrankung verursacht wird.

Die auf die initiale Dosis folgenden Dosen sollten angepasst werden bei einer Neutrophilenzahl unter 500 Zellen/mm³ an mehr als 5 Tagen oder wenn gleichzeitig Fieber oder eine Infektion auftreten, ebenso bei einer Thrombozytenzahl von unter 25.000 Zellen/mm³, wenn andere Toxizitäten der Grade 3 oder 4 auftreten oder die renale Clearance unter 50 ml/min beträgt. Die Dosierung sollte so angepasst werden, dass myelosuppressive Wirkungen anderer Arzneimittel einer Polychemotherapie oder eine vorausgehende Radio- oder Chemotherapie, die die Knochenmarkreserve beeinträchtigt haben kann, mit einbezogen werden.

Bei Patienten, die mit Etoposid-haltigen Chemotherapien behandelt wurden wurde akute Leukämie mit oder ohne myelodysplastisches Syndrom berichtet. Weder das kumulative Risiko noch die prädisponierenden Faktoren für Entwicklung einer sekundären Leukämie sind bekannt. Sowohl dem Therapieplan als auch der kumulierten Dosis von Etoposid wird dabei eine Rolle zugeschrieben, dieses ist jedoch nicht eindeutig geklärt.

Bei Patienten, die Epipodophyllotoxine erhielten, wurde in einigen Fällen einer sekundären Leukämie eine 11q23-Chromosomenanomalie beobachtet. Diese Anomalie wurde auch bei Patienten beobachtet, die nach Chemotherapieregimen ohne Epipodophyllotoxine eine sekundäre Leukämie entwickelten und bei *de novo* aufgetretener

Leukämie. Ein anderes Charakteristikum, das mit sekundärer Leukämie bei Patienten, die Epipodophyllotoxine erhielten, in Zusammenhang gebracht wurde, scheint eine kurze Latenzzeit mit einer durchschnittlichen medianen Zeitdauer bis zum Einsetzen der Leukämie von ungefähr 32 Monaten zu sein.

Ärzte müssen bei der Behandlung mit Vepesid K mit einem möglichen Auftreten einer anaphylaktischen Reaktion rechnen, die sich in Schüttelfrost, Fieber, Tachykardie, Bronchospasmus, Dyspnoe und Blutdruckabfall manifestieren und tödlich verlaufen kann. Die Behandlung erfolgt symptomatisch. Das Arzneimittel ist sofort abzusetzen und nach Ermessen des Arztes sind Sympathomimetika, Corticosteroide, Antihistaminika oder Plasmaersatzmittel zu verabreichen.

Wenn die Anwendung von Vepesid K für eine Chemotherapie in Betracht gezogen wird, muss der Arzt in jedem Fall die Notwendigkeit und Zweckmäßigkeit des Arzneimittels gegenüber dem Risiko von Nebenwirkungen abwägen. Die meisten solcher Nebenwirkungen sind reversibel, wenn sie frühzeitig erkannt werden. Wenn schwere Nebenwirkungen auftreten, muss die Dosis des Arzneimittels reduziert oder das Arzneimittel abgesetzt werden und geeignete korrektive Maßnahmen nach klinischer Einschätzung des behandelnden Arztes eingeleitet werden. Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Vepesid K sollte mit Vorsicht erfolgen, wobei die Notwendigkeit der Anwendung des Arzneimittels überdacht und genau auf mögliches Wiederauftreten von Toxizitäten geachtet werden sollte.

Bei Patienten mit niedrigem Serumalbuminspiegel kann das Risiko für Etoposid-bedingte Toxizitäten erhöht sein. Vor Therapiebeginn, während der Therapie und vor jedem Behandlungskurs sollten das Blutbild (Leukozyten, Thrombozyten und Hämoglobin), die Leber- und Nierenfunktion überprüft und die neurologischen Funktionen untersucht werden. Therapiekurse mit Vepesid K sollten im Allgemeinen nur bei normaler Funktion von Leber und Nieren durchgeführt werden.

Bei Patienten mit Leber- und Nierenfunktionsstörung sollten wegen des Risikos einer Akkumulation Leber- und Nierenwerte regelmäßig überwacht werden.

Außerdem sollten Therapiekurse mit Vepesid K nur bei normaler Funktion des peripheren Nervensystems durchgeführt werden.

Vor der Anwendung von Vepesid K sollten bakterielle Infektionen unter Kontrolle gebracht worden sein.

Angeichts des mutagenen Potenzials von Etoposid müssen sowohl männliche als auch weibliche Patienten während und bis zu sechs Monate nach der Behandlung eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anwenden. Wenn Kinderwunsch nach Abschluss der Behandlung besteht, wird eine genetische Beratung empfohlen. Da eine Behandlung mit Etoposid die Fertilität bei Männern irreversibel beeinträchtigen kann, sollten männliche Patienten die Möglichkeit einer Spermakonservierung zum

Zweck einer späteren Vaterschaft in Betracht ziehen (siehe Abschnitt 4.6).

Es muss sichergestellt sein, dass eine schwere Infektion und/oder Blutungsepisode rasch und wirksam behandelt werden kann.

Bei klinisch relevanter Hyper- oder Hypotonie sollte eine geeignete Therapie eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.9 „Überdosierung“)

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Sicherheit und Wirksamkeit von Vepesid K wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht systematisch untersucht.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen von anderen Arzneimitteln auf Etoposid

Gleichzeitige Gabe von Phenytoin kann durch CYP3A-Induktion die Ausscheidung von Etoposid verstärken und zu einer verminderten Wirksamkeit führen.

Auch andere Antiepileptika, die CYP3A induzieren, könnten zu einer erhöhten Clearance und somit einer verminderten Wirksamkeit von Vepesid K führen.

Eine gleichzeitige Anwendung von Etoposid und Cisplatin führt zu einer verringerten Gesamtkörperclearance von Etoposid. Bei Kindern kann dies zu einem Anstieg der Serumwerte des Leberenzym Alanin-Aminotransferase (ALT/SGPT) führen.

In vitro beträgt die Plasmaproteinbindung 97 %. Phenylbutazon, Natriumsalicylat und Acetylsalicylsäure können Etoposid aus der Plasmaproteinbindung verdrängen. Die gleichzeitige Verabreichung von hohen Dosen Ciclosporin (> 2.000 ng/ml) und oralem Etoposid führten im Vergleich zur Etoposid-Monotherapie zu um 80 % erhöhten AUC-Werten für Etoposid und zu einer um 38 % reduzierten Etoposid-Clearance.

Durch zusätzliche Verabreichung von knochenmarkschädigend wirkenden Substanzen – wie z.B. N-Lost, Cyclophosphamid, BCNU, CCNU, 5-FU, Vinblastin, Adriamycin, Cisplatin u.a. – kann die Wirkung von Vepesid K und/oder der zusätzlich verordneten Medikamente auf das Knochenmark verstärkt werden.

Auswirkungen von Etoposid auf andere Arzneimittel

Das Risiko einer tödlichen systemischen Impfreaktion bei der Anwendung von Gelbfieberimpfstoff ist erhöht, da die normalen Immunabwehrmechanismen und die Immunantwort mit Antikörpern durch Etoposid unterdrückt bzw. vermindert sein können. Die Anwendung von Lebendimpfstoffen bei immunsupprimierten Patienten ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung von Vepesid K mit Lebendimpfstoffen bei immunsupprimierten Patienten kann zu schweren Infektionen führen. Die Anwendung von Lebendimpfstoffen sollte vermieden und erforderlichenfalls der Rat eines Spezialisten eingeholt werden.



Die gleichzeitige Gabe von Antiepileptika und Vepesid K kann, aufgrund der pharmakokinetischen Interaktionen der beiden Arzneimittel, zu einer verminderten Kontrolle der Krampfanfälle führen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Warfarin kann der INR (International Normalized Ratio)-Wert ansteigen, da Etoposid Cumarine aus ihrer Eiweißbindung verdrängen und damit die antikoagulative Wirkung verstärken kann. Der INR-Wert sollte daher engmaschig überwacht werden.

Es kann davon ausgegangen werden, dass eine vorherige oder gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel mit ähnlicher myelosuppressiver Wirkung wie Etoposid/Etoposidphosphat additive oder synergetische Wirkungen hervorruft (siehe Abschnitt 4.4).

In präklinischen Untersuchungen wurde zwischen Anthracyclinen und Etoposid eine Kreuzresistenz beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Wenn Kinderwunsch nach Abschluss der Behandlung besteht, wird eine genetische Beratung empfohlen.

Da eine Behandlung mit Vepesid K die Fertilität bei Männern herabsetzen kann, sollten männliche Patienten die Möglichkeit einer Spermakonservierung in Betracht ziehen (siehe auch Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Schwangerschaft

Anwendung von Vepesid K in der Schwangerschaft kann zu einer Schädigung des Fötus führen. Vepesid K sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden.

Vepesid K hat sich bei Mäusen und Ratten als teratogen gezeigt. Es liegen keine adäquaten, kontrollierten Studien bei Schwangeren vor. Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, nicht schwanger zu werden. Wenn dieses Arzneimittel während einer Schwangerschaft verwendet wird oder wenn die Patientin während der Behandlungszyklen schwanger werden sollte, muss sie über die möglichen Risiken der Behandlung für das Kind medizinisch aufgeklärt werden.

Angesichts des mutagenen Potenzials von Etoposid müssen sowohl männliche als auch weibliche Patienten während und bis zu sechs Monate nach der Behandlung eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anwenden. Wenn Kinderwunsch nach Abschluss der Behandlung besteht, wird eine genetische Beratung empfohlen. Da eine Behandlung mit Etoposid die Fertilität bei Männern irreversibel beeinträchtigen kann, sollten männliche Patienten die Möglichkeit einer Spermakonservierung zum Zweck einer späteren Vaterschaft in Betracht ziehen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Etoposid in die Muttermilch übertritt. Jedoch werden viele Arzneimittel in Muttermilch ausgeschieden

und aufgrund der möglichen schweren Nebenwirkungen, die beim Säugling auftreten könnten, darf während der Behandlung mit Vepesid K nicht gestillt werden.

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

Es wurden keine Studien mit Vepesid K zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Bei der Behandlung mit Vepesid K kann es jedoch zu Müdigkeit, Schläfrigkeit, Übelkeit und Erbrechen sowie zu akuten Überempfindlichkeitsreaktionen mit Blutdruckabfall kommen und damit zu einer Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit und der Bedienung von Maschinen kommen.

4.8 Nebenwirkungen

In der Tabelle auf Seite 4 werden die Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Etoposid/Etoposidphosphat-Therapie kategorisiert nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeitsangaben sind folgendermaßen definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) und selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

In den nachfolgenden Abschnitten stammen die Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen aus Studien zur Etoposid- bzw. Etoposidphosphat-Monotherapie.

Hämatologische Toxizität

Nach Anwendung von Etoposid wurde Myelosuppression mit letalem Ausgang berichtet. Myelosuppression ist meistens Dosis-limitierend. Die Erholung des Knochenmarks ist üblicherweise nach 20 Tagen abgeschlossen und die Etoposid-Wirkung auf das Knochenmark ist nicht kumulativ.

Eine schwerwiegende Knochenmarkhemmung kann Infektionen oder Blutungen nach sich ziehen.

Granulozyten- und Thrombozytennadir werden etwa am Tag 10–14 nach Anwendung von Etoposid oder Etoposidphosphat erreicht, abhängig von Anwendungsart und Behandlungsplan. Bei intravenöser Anwendung werden die Tiefpunkte tendenziell früher erreicht als bei oraler Anwendung.

Leukopenie und schwere Leukopenie (weniger als 1.000 Zellen/mm³) wurden mit Etoposid bei 60–91 % und mit Etoposidphosphat bei 7–17 % beobachtet. Thrombozytopenie und schwere Thrombozytopenie (weniger als 50.000 Thrombozyten/mm³) wurden mit Etoposid bei 28–41 % und mit Etoposidphosphat bei 4–20 % beobachtet. Berichte über Fieber und Infektionen wurden ebenfalls sehr häufig bei Patienten mit Neutropenie berichtet, die mit Etoposid oder Etoposidphosphat behandelt wurden.

Es wurde über das Auftreten einer akuten Leukämie (mit oder ohne präleukämische Phase) als Spätfolge nach einer Behandlung mit Etoposid, insbesondere in Kombination mit anderen antineoplastisch wirkenden Arzneimitteln, berichtet. Das Risiko sekundärer Leukämie bei Patienten mit Keimzelltumoren nach der Behandlung mit

Etoposid liegt bei etwa 1 %. Diese Leukämie zeichnet sich durch eine relativ kurze Latenzzeit (im Durchschnitt 32 Monate), einen monozytischen oder myelomonozytären FAB-Untertyp, Chromosomenabnormalitäten bei 11q23 in etwa 50 % der Fälle, und gutes Ansprechen auf Chemotherapie aus. Eine gesamte kumulative Dosis (Etoposid $> 2 \text{ g/m}^2$) geht mit erhöhtem Risiko einher.

Gastrointestinale Toxizität

Die häufigsten gastrointestinalen Toxizitäten sind Übelkeit und Erbrechen. Sie treten bei 31–43 % der Patienten, die intravenös mit Etoposid behandelt wurden, auf und können üblicherweise mit antiemetischer Therapie kontrolliert werden. Anorexie wurde bei 10–13 % der Patienten und Stomatitis bei 1–6 % der Patienten, die intravenös mit Etoposid behandelt wurden, berichtet. Diarrhö wurde bei 1–13 % dieser Patienten berichtet.

Alopezie

Reversible Alopezie, manchmal mit Verlust der gesamten Körperbehaarung, wurde bei bis zu 66 % der mit Etoposid und bei bis zu 44 % der mit Etoposidphosphat behandelten Patienten beobachtet.

Blutdruckveränderungen

Hypotonie

Bei schneller intravenöser Verabreichung von Etoposid/Etoposidphosphat wurde eine vorübergehende Hypotonie beobachtet, die nicht mit kardialer Toxizität oder EKG-Veränderungen einherging. Üblicherweise spricht die Hypotonie auf die Beendigung der Etoposid-Infusion und/oder auf eine andere angemessene unterstützende Behandlung an. Bei Wiederaufnahme der Infusion sollte eine langsamere Infusionsgeschwindigkeit gewählt werden.

Eine verzögerte Hypotonie wurde nicht beobachtet.

Hypertonie

In klinischen Studien mit Etoposid-/Etoposidphosphat-haltigen Arzneimitteln wurden Episoden von Hypertonie berichtet. Beim Auftreten einer klinisch signifikanten Hypertonie unter Etoposid/Etoposidphosphat sollte eine angemessene unterstützende Behandlung eingeleitet werden.

Allergische Reaktionen

Über das Auftreten von anaphylaktischen bzw. anaphylaktoiden Reaktionen während oder unmittelbar nach der intravenösen Anwendung von Etoposid/Etoposidphosphat wurde berichtet. Welche Rolle die Konzentration oder Infusionsgeschwindigkeit bei der Entwicklung anaphylaktoider Reaktionen spielt, ist ungewiss. Der Blutdruck normalisiert sich üblicherweise innerhalb weniger Stunden nach Beendigung der Infusion. Anaphylaktische Reaktionen können auch bei der ersten Dosis auftreten.

Über akut letale Reaktionen im Zusammenhang mit Bronchospasmus wurde bei Etoposid/Etoposidphosphat berichtet. Über Gesichtsrötung wurden bei 2 % und Hautausschlag bei 3 % der mit Etoposid/Etoposidphosphat behandelten Patienten berichtet.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Schwere Infektionen (z. B. Pneumonie, Sepsis)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Häufig	Akute Leukämie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ¹	Sehr häufig	Myelosuppression ¹ , Leukopenie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie
Herzerkrankungen	Häufig	Herzinfarkt, Arrhythmie
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig (bei intravenöser Gabe von Etoposidphosphat)	Anaphylaktoide Reaktionen ² Überempfindlichkeitsreaktionen wie Schüttelfrost, Fieber, Tachykardie, Bronchospasmus ³ , Schwitzen, Juckreiz, Übelkeit, Erbrechen, Blutdruckanstieg bzw. -abfall, Bewusstlosigkeit oder Hautrötungen ⁴
	Selten (bei oraler Gabe von Etoposid)	Anaphylaktoide Reaktionen Überempfindlichkeitsreaktionen wie Schüttelfrost, Fieber, Tachykardie, Bronchospasmus ³ , Schwitzen, Juckreiz, Übelkeit, Erbrechen, Blutdruckanstieg bzw. -abfall, Bewusstlosigkeit oder Hautrötungen ⁴
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufigkeit nicht bekannt	Tumor-Lyse-Syndrom ⁵
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindel
	Gelegentlich	periphere Neuropathie
	Selten	Krampfanfälle ⁶ , Optikusneuritis, vorübergehender, zentral bedingter Sehverlust, Neurotoxizitäten (z. B. Somnolenz, Müdigkeit), zentralnervöse Störungen, Verwirrtheit, Hyperkinesie, Akinesie
Gefäßerkrankungen	Häufig	vorübergehende systolische Hypotonie (insbesondere bei zu schneller intravenöser Infusion), Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	vorübergehende Dyspnoe
	Gelegentlich	Hämoptyse
	Selten	Lungenfibrose, interstitielle Pneumonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Bauchschmerzen, Obstipation, Übelkeit und Erbrechen, Appetitlosigkeit
	Häufig	Mukositis (einschließlich Stomatitis und Ösophagitis), Durchfall
	Selten	Dysphagie, Dysgeusie
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr häufig	Hepatotoxizität
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Alopezie, Pigmentierung
	Häufig	Hautausschlag, Urtikaria, Pruritus
	Selten	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse ⁷ , entzündliche, juckende Hautrötung und Dermatitis im Bestrahlungsfeld nach Strahlentherapie und nachfolgender Behandlung mit Etoposid
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Asthenie, Unwohlsein, Schüttelfrost, Fieber
	Häufig	Extravasation ⁸ , Phlebitis im Bereich der Injektionsstelle ⁸ , Schwindel, Kopfschmerzen
	Gelegentlich	Brustschmerzen
Untersuchungen	Häufig	Starke Erhöhung (> 5-facher oberer Normwert) der AST (SGOT), der alkalischen Phosphatase oder des Bilirubins
	Gelegentlich	Starke Erhöhung der Harnsäurewerte in Folge eines raschen Kernzerfalls, der durch Gabe von Allopurinol behandelt werden kann. Dies ist besonders bei Patienten mit Gicht in der Krankenvorgeschichte zu berücksichtigen.

¹ Myelosuppression mit letalem Ausgang wurde berichtet.

² bei intravenöser Gabe von Etoposidphosphat; Anaphylaktische Reaktionen können tödlich verlaufen.

³ auch mit letalem Ausgang

⁴ Diese Reaktionen normalisierten sich meist nach Absetzen der Infusion bzw. Einnahme und Einleitung entsprechender Behandlungsmaßnahmen (Adrenalin, Antihistaminika, Glucocorticoide, Plasmaexpander); jedoch sind Todesfälle aufgetreten. Der Blutdruck normalisierte sich meist innerhalb weniger Stunden nach Absetzen der Infusion.

Anaphylaktoide Reaktionen können während oder unmittelbar nach der ersten Verabreichung von Etoposidphosphat bzw. Etoposid auftreten. Sie können sich äußern als Gesichts- oder Zungenödem, Husten, Schwitzen, Zyanose, Enge im Rachen, Laryngospasmus, Rückenschmerzen, Bewusstlosigkeit. Über Apnoe wurde berichtet, ebenso über Hautrötung, Urtikaria und/oder Juckreiz. Bei experimentell erhöhter Dosierung wurde über generalisierten juckenden erythematösen makulopapulösen Ausschlag, als Zeichen einer Perivaskulitis, berichtet.

⁵ manchmal mit letalem Ausgang bei Anwendung in Kombination mit anderen Chemotherapeutika

⁶ Krampfanfälle sind manchmal mit allergischen Reaktionen verbunden.

⁷ auch mit letalem Ausgang

⁸ bei intravenöser Gabe von Etoposidphosphat; nach Markteinführung berichtete Komplikationen zu Extravasation beinhalteten lokale Weichteiltoxizität, Schwellung, Schmerzen, Cellulite und Nekrose einschließlich Hautnekrose.



Ethyl-4-hydroxybenzoat und Propyl-4-hydroxybenzoat können Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Urtikaria, hervorrufen oder auch Spätreaktionen, wie Kontaktdermatitis. Selten sind Sofortreaktionen mit Urtikaria und Bronchospasmus.

Metabolische Komplikationen

Über Tumor-Lyse-Syndrom (manchmal tödlich) wurde nach Anwendung von Etoposid/Etoposidphosphat in Kombination mit anderen Chemotherapeutika berichtet.

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 BfArM anzuzeigen (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de).

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung kann innerhalb von 1–2 Wochen zu einer schweren Myelosuppression führen. Gesamtdosen von 2,4 g/m² bis 3,5 g/m² Etoposid/Etoposidphosphat, die intravenös über drei Tage verabreicht wurden, führten zu schwerer Mukositis und Myelotoxizität.

Metabolische Azidose und Fälle schwerer Lebertoxizität wurden bei Patienten berichtet, die intravenös höhere Etoposid-Dosen als empfohlen erhalten hatten.

Behandlung von Intoxikationen und Nebenwirkungen

Es gibt kein spezifisches Antidot. Die Behandlung erfolgt deswegen symptomatisch und unterstützend, wobei die Patienten eingehend überwacht werden sollten.

Die symptomatische Therapie sollte Transfusion der fehlenden Blutbestandteile sowie Infektionsprophylaxe und -therapie umfassen.

Übelkeit, Erbrechen:

Diese Nebenwirkungen können durch Antiemetika kontrolliert werden.

Allergische Reaktionen:

Absetzen von Vepesid K und Gabe von Corticosteroiden, Sympathomimetika, Antihistaminika, evtl. Plasmaersatzmittel.

Bronchospasmus:

Gabe von Aminophyllin, Corticosteroiden.

Hypotonie:

Absetzen von Vepesid K, evtl. Volumen-Auffüllung.

Anstieg von Harnsäure im Blut:

Behandlung mit Allopurinol möglich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische und immunmodulierende Mittel/Podophylotoxin-Derivate, ATC-Code: L01CB01

Wirkmechanismus

Etoposid entfaltet seine zytostatische Aktivität durch Hemmung des Zellzyklus in der S- und G2-Phase. Es interagiert mit der DNA-Topoisomerase II; die Zytotoxizität beruht auf der Verursachung von DNA-Strangbrüchen, die Anordnung der Mikrotubuli wird durch Etoposid nicht beeinflusst. Etoposid in hohen Konzentrationen wirkt auch auf ruhende Zellen zytotoxisch.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei oraler Verabreichung von Etoposid-Kapseln beträgt die relative Bioverfügbarkeit von Etoposid durchschnittlich 50 % (25–75 %) im Dosierungsbereich bis zu 250 mg/m² Körperoberfläche.

Die Dosierung von Vepesid K Kapseln basiert auf der Dosis bei i. v. Gabe unter Berücksichtigung der dosisabhängigen relativen Bioverfügbarkeit von Etoposid Kapseln.

Eine Dosis von 100 mg oral eingenommenem Etoposid ist vergleichbar mit 75 mg des i. v. verabreichten Wirkstoffs bzw. 400 mg oral eingenommen entsprechen 200 mg i. v. verabreichtem Etoposid. Die Bioverfügbarkeit nach oraler Einnahme kann bei verschiedenen Patienten sehr unterschiedlich sein.

Diese intraindividuellen Schwankungen sollten bei Verschreibung der benötigten Dosis berücksichtigt werden; möglicherweise ist eine Dosisanpassung erforderlich, um den gewünschten Behandlungserfolg zu erzielen. Hierbei sind die myelosuppressiven Effekte von Etoposid bzw. anderer gleichzeitig verabreichter Chemotherapeutika oder vorangegangener Strahlentherapie sowie die Untersuchungen von Blutbild, Leber-, Nieren- und neurologischen Funktionen des Patienten mit einzubeziehen.

Der maximale Plasmaspiegel wird 0,5–5 h nach der Einnahme erreicht. Der Plasmaspiegel verläuft danach monophasisch oder biphasisch exponentiell mit einer t_{1/2} α von 1 h und der t_{1/2} β von 7,2 h. Die Etoposid-Plasmaclearance beträgt 1,44 l/h/m², das Verteilungsvolumen 15,2 ± 6,3 l/m². 15–20 % der verabreichten Etoposiddosis werden innerhalb von 24 h renal eliminiert.

In vitro ist Etoposid zu einem großen Teil an Plasmaproteine gebunden (97 %).

In einer Studie über die Auswirkungen von anderen Arzneimitteln auf diese Proteinbindung konnten nur Phenylbutazon, Natrium-salicylat und Acetylsalicylsäure Etoposid bei üblicherweise *in vivo* erreichten Konzentrationen aus seiner Plasmaproteinbindung verdrängen.

Bei Kindern wird ein umgekehrter Bezug zwischen Plasmaalbuminspiegel und der renal Clearance von Etoposid beobachtet.

Bei Kindern stehen erhöhte Serumwerte des Leberenzym ALT (SGPT, Serum-Glutamat-Pyruvat-Transferase) in Verbindung mit einem verringertem Gesamtabbau von Etoposid. Eine vorausgegangene Behandlung mit Cisplatin kann bei Kindern ebenfalls zu einer verringerten Gesamt-Clearance führen.

Bei Kindern werden ca. 55 % der verabreichten Dosis innerhalb 24 Stunden im Urin als Etoposid ausgeschieden.

Etoposid wird sowohl renal als auch durch Metabolismus und biliäre Ausscheidung eliminiert.

Bei Erwachsenen korreliert die Gesamt-Clearance mit der Creatinin-Clearance, geringer Serumalbuminkonzentration und der nicht-renalen Clearance.

Es gibt keinen Hinweis auf einen First-pass-Effekt von oral eingenommenem Etoposid. Darüber hinaus gibt es keine Hinweise auf Unterschiede in Metabolismus und Ausscheidung von Etoposid nach oraler Einnahme oder intravenöser Gabe.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mutagenität

Zu Etoposid liegen aus *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests positive Ergebnisse zur Induktion von Gen- und Chromosomenmutationen vor. Die Ergebnisse begründen den Verdacht einer mutagenen Wirkung beim Menschen.

Kanzerogenität

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

Reproduktionstoxizität

Etoposid wirkt im Tierversuch embryotoxisch und teratogen. Bei männlichen Ratten und Mäusen zeigten sich nach der Gabe von Etoposid Testisatrophie und Spermatogenesestörungen.

Immunologie

Etoposid wirkt im Tierexperiment immunsuppressiv.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt: Citronensäure, Macrogol 400, Glycerol, gereinigtes Wasser.

Kapselhülle: Gelatine; Glycerol; gereinigtes Wasser; Ethyl-4-hydroxybenzoat, Natriumsalz; Propyl-4-hydroxybenzoat, Natriumsalz; Farbstoffe: Titandioxid (E 171), Eisenoxide (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über +25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Vepesid K 100 mg:

Schachtel mit 10 Kapseln in einem 10er-Blister [N 1]

Vepesid K 50 mg:

Schachtel mit 20 Kapseln in zwei 10er-Blister [N 1]

Schachtel mit 50 Kapseln in fünf 10er-Blister [N 2]



Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Arnulfstraße 29
80636 München
Tel.: (089) 121 42-0
Fax: (089) 121 42-392
Postanschrift: 80632 München

Medical Information

Telefon: 0800 0752002

E-Mail: medwiss.info@bms.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Vepesid K 100 mg: 13218.00.01
Vepesid K 50 mg: 13218.01.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Vepesid K 100 mg:
Datum der Erteilung der Zulassung:
18. Oktober 1989

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. Juni 2001

Vepesid K 50 mg:
Datum der Erteilung der Zulassung:
18. Oktober 1989

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. Juni 2001

10. STAND DER INFORMATION

September 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt