

## **Anhang III**

### **Produktinformationen**

#### Hinweis:

Diese Produktinformationen sind das Ergebnis des Befassungsverfahrens, auf das sich dieser Beschluss der Kommission bezieht.

Die Produktinformationen können durch die zuständigen Behörden des Mitgliedstaates in Zusammenarbeit mit dem Referenzmitgliedsstaat entsprechend der in Titel III Kapitel 4 der Richtlinie 2001/83/EC dargelegten Verfahren nachfolgend aktualisiert werden.

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS,  
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

VEPESID und zugehörige Bezeichnungen , 50-mg-Weichkapsel  
VEPESID und zugehörige Bezeichnungen , 100-mg-Weichkapsel

[Siehe Anhang I – Landesabhängig einzutragen]

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Eine Kapsel enthält 50 mg Etoposid  
Eine Kapsel enthält 100 mg Etoposid

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede 50-mg-Weichkapsel enthält:

- 0,93 mg Natriumethyl-Parahydroxybenzoat (E215) und
- 0,47 mg Natriumpropyl-Parahydroxybenzoat (E217).

Jede 100-mg-Weichkapsel enthält:

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

[Landesabhängig einzutragen]

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

#### **Rezidivierter oder refraktärer Hodenkrebs**

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

#### **Kleinzeliges Bronchialkarzinom**

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

#### **Hodgkin-Lymphom**

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

#### **Non-Hodgkin-Lymphom**

VEPESID und zugehörige Bezeichnungen ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung desrezidivierten oder refraktären Non-Hodgkin-Lymphoms bei Erwachsenen.

## **Akute myeloische Leukämie**

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

## **Ovarialkarzinom**

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

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

## **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

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

### **Dosierung**

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

### ***Monotherapie***

Die übliche, oral verabreichte Dosis von VEPESID und zugehörige Bezeichnungen beträgt 100 bis 200 mg/m<sup>2</sup>/Tag an Tag 1 bis 5 oder 200 mg/m<sup>2</sup>/Tag an den Tagen 1, 3 und 5 im Abstand von 3 bis 4 Wochen. Bei Tagesdosen über 200 mg sollte die Dosis auf zweimal täglich aufgeteilt werden.

### ***Kombinationstherapie***

Die übliche, oral verabreichte Dosis von VEPESID und zugehörige Bezeichnungen beträgt 100 bis 200 mg/m<sup>2</sup>/Tag an Tag 1 bis 5 oder 200 mg/m<sup>2</sup>/Tag an den Tagen 1, 3 und 5 im Abstand von 3 bis 4 Wochen in Kombination mit anderen Arzneimitteln, die zur Anwendung bei der zu behandelnden Erkrankung zugelassen sind.

Die Dosierung ist unter Berücksichtigung der myelosuppressiven Wirkung anderer Arzneimittel in der Kombination oder der Wirkungen einer vorherigen Strahlentherapie oder Chemotherapie (siehe Abschnitt 4.4), die die Knochenmarkreserve beeinträchtigt haben könnte, zu modifizieren. Die Dosis nach der Anfangsdosis ist anzupassen, wenn die Neutrophilenzahl länger als 5 Tage unter 500 Zellen/mm<sup>3</sup> liegt. Darüber hinaus muss die Dosis bei Auftreten von Fieber, Infektionen oder bei einer Thrombozytenzahl unter 25.000 Zellen/mm<sup>3</sup>, die nicht erkrankungsbedingt ist, angepasst werden. Folgende Dosen sind bei Toxizitäten von Grad 3 oder 4 oder bei einer Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min anzupassen. Bei einer auf 15 bis 50 ml/min abgesunkenen Kreatinin-Clearance wird eine Dosisreduktion um 25 % empfohlen.

### ***Alternatives Dosierungsschema***

Ein alternatives Dosierungsschema für VEPESID und zugehörige Bezeichnungen-Kapseln ist 50 mg/m<sup>2</sup>/Tag über 2 bis 3 Wochen, wobei die Zyklen nach einer einwöchigen Ruheperiode oder nach Erholung von der Myelosuppression wiederholt werden.

### ***Neutropenie und Thrombozytopenie***

Die Patienten sollten keinen neuen Behandlungszyklus mit VEPESID und zugehörige Bezeichnungen beginnen, wenn die Neutrophilenzahl weniger als 1.500 Zellen/mm<sup>3</sup> oder die Thrombozytenzahl weniger als 100.000 Zellen/mm<sup>3</sup> beträgt, sofern diese Werte nicht durch eine maligne Erkrankung bedingt sind.

### ***Ältere Patienten***

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

### ***Kinder und Jugendliche***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von VEPESID und zugehörige Bezeichnungen bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.2 beschrieben. Eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

### ***Nierenfunktionsstörung***

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

<b><u>Gemessene Kreatinin-Clearance</u></b>	<b><u>Etoposid-Dosis</u></b>
> 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 dialysepflchtigen Patienten ist wahrscheinlich eine weitere Dosisreduktion erforderlich, da die Etoposid-Clearance bei diesen Patienten weiter reduziert wird. Die anschließende Dosierung bei mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung sollte sich nach der Verträglichkeit und der klinischen Wirkung richten (siehe Abschnitt 4. 4). Da Etoposid und seine Metaboliten nicht dialysierbar sind, kann es vor und nach der Hämodialyse angewendet werden (siehe Abschnitt 4.9).

### **Art der Anwendung**

Die Kapseln sollen auf nüchternen Magen eingenommen werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

Die gleichzeitige Anwendung von Gelbfieberimpfstoffen oder anderen Lebendimpfstoffen, ist bei immunsupprimierten Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

VEPESID und zugehörige Bezeichnungen darf nur unter Aufsicht eines qualifizierten Arztes mit spezieller Erfahrung in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln verabreicht und überwacht werden. In allen Fällen, in denen die Anwendung von VEPESID und zugehörige Bezeichnungen für eine Chemotherapie in Betracht gezogen wird, muss der Arzt die Notwendigkeit und den Nutzen des Arzneimittels gegen das Risiko von Nebenwirkungen abwägen. Die meisten dieser Nebenwirkungen sind reversibel, wenn sie frühzeitig erkannt werden. Wenn schwere Reaktionen auftreten, muss das Arzneimittel in der Dosis reduziert oder abgesetzt werden, und es sind geeignete korrektive Maßnahmen nach der klinischen Beurteilung durch den Arzt einzuleiten. Die Wiederaufnahme der Therapie mit VEPESID und zugehörige Bezeichnungen sollte mit Vorsicht und unter angemessener Berücksichtigung der weiteren Notwendigkeit des Arzneimittels und des möglichen erneuten Auftretens von Toxizitäten erfolgen.

### ***Intraindividuelle Variabilität***

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

### ***Myelosuppression***

Eine dosisbegrenzende Knochenmarkhemmung ist die bedeutsamste Toxizität in Verbindung mit VEPESID und zugehörige Bezeichnungen. Nach Behandlung mit Etoposid wurde über Myelosuppression mit Todesfolge berichtet. Patienten, die mit VEPESID und zugehörige Bezeichnungen behandelt werden, müssen sowohl während als auch nach der Therapie sorgfältig und häufig im Hinblick auf eine Myelosuppression kontrolliert werden. Zu Beginn der Therapie und vor jeder nachfolgenden Dosis von VEPESID und zugehörige Bezeichnungen sollten die folgenden hämatologischen Parameter bestimmt werden: Thrombozytenzahl, Hämoglobin, Leukozytenzahl und Differenzialblutbild. Bei vorausgegangener Radio- oder Chemotherapie ist vor dem Behandlungsbeginn mit Etoposid ein angemessenes Zeitintervall zur Erholung des Knochenmarks einzuplanen. VEPESID und zugehörige Bezeichnungen darf nicht bei Patienten mit einer Neutrophilenzahl von weniger als 1.500 Zellen/mm<sup>3</sup> oder einer Thrombozytenzahl von weniger als 100.000 Zellen/mm<sup>3</sup> angewendet werden, sofern diese Werte nicht durch eine maligne Erkrankung bedingt sind. Die auf die initiale Dosis folgenden Dosen angepasst werden wenn die Neutrophilenzahl mehr als 5 Tage lang unter 500 Zellen/mm<sup>3</sup> absinkt oder mit Fieber oder einer Infektion einhergeht, wenn die Thrombozytenzahl unter 25.000 Zellen/mm<sup>3</sup> absinkt, wenn eine andere Toxizität der Grade 3 oder 4 auftritt oder wenn die renale Clearance weniger als 50 ml/min beträgt.

Schwere Myelosuppression mit daraus resultierenden Infektionen oder Blutungen können auftreten. Bakterielle Infektionen sind vor dem Beginn der Therapie mit VEPESID 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 einigen Fällen wurde bei Patienten mit sekundärer Leukämie, die Epipodophyllotoxine erhalten hatten, eine Chromosomenanomalie bei 11q23 beobachtet. Diese Anomalie wurde ebenfalls bei Patienten, die nach der Behandlung mit Chemotherapieschemata ohne Epipodophyllotoxine eine sekundäre Leukämie entwickelten und bei *de novo* auftretenden Leukämien festgestellt. Ein weiteres Merkmal, das eine sekundäre Leukämie bei Patienten nach Epipodophyllotoxin-Therapie kennzeichnet, scheint eine kurze Latenzzeit zu sein; so beträgt die mediane Dauer bis zur Entwicklung einer Leukämie etwa 32 Monate.

### **Überempfindlichkeit**

Ärzte müssen mit einem möglichen Auftreten einer anaphylaktischen Reaktion aufgrund von VEPESID und zugehörige Bezeichnungen rechnen, die sich durch Schüttelfrost, Fieber, Tachykardie, Bronchospasmus, Dyspnoe und Hypotonie manifestieren und zum Tode führen kann. Die Behandlung erfolgt symptomatisch. VEPESID und zugehörige Bezeichnungen muss sofort abgesetzt werden, blutdrucksteigernde Arzneimittel, Kortikosteroide, Antihistaminika oder Plasmaexpander sind anschließend nach Ermessen des Arztes

### **Niedriger Serumalbuminspiegel**

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

### **Eingeschränkte Nierenfunktion**

Bei Patienten mit mittelschwerer ( $\text{CrCl} = 15$  bis  $50 \text{ ml/min}$ ) oder schwerer ( $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$ ) Nierenfunktionsstörung unter Hämodialyse sollte Etoposid mit einer reduzierten Dosis angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Hämatologische Parameter sollten gemessen und Dosisanpassungen in nachfolgenden Zyklen in Betracht gezogen werden, basierend auf der hämatologischen Toxizität und der klinischen Wirkung bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung

### **Eingeschränkte Leberfunktion**

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

### **Tumorlysesyndrom**

Über Tumorlysesyndrom (mit zum Teil fatalem Ausgang) wurde nach der Anwendung von Etoposid zusammen mit anderen Chemotherapeutika berichtet. Eine engmaschige Überwachung der Patienten ist erforderlich, um frühe Anzeichen eines Tumorlysesyndroms zu erkennen, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren wie z.B. voluminösen behandlungsempfindlichen Tumoren und Niereninsuffizienz. Bei Patienten mit einem Risiko für diese Behandlungskomplikation sind zusätzliche geeignete Präventionsmaßnahmen in Betracht zu ziehen.

### **Mutagenes Potential**

Aufgrund der mutagenen Wirkung von Etoposid ist sowohl für männliche als auch für weibliche Patienten während der Behandlung eine zuverlässige Empfängnisverhütung erforderlich, die bis zu 6 Monate nach Behandlungsende beizubehalten ist. Bei Kinderwunsch nach Abschluss der Behandlung ist unbedingt eine genetische Beratung vorzunehmen. Da Etoposid möglicherweise die

männliche Fertilität verringert, kann zum Zweck einer späteren Vaterschaft eine Spermakonservierung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.6).

### **VEPESID und zugehörige Bezeichnungen enthält Natriumethyl-Parahydroxybenzoat und Natriumpropyl-Parahydroxybenzoat.**

VEPESID und zugehörige Bezeichnungen-Kapseln enthalten Natriumethyl-Parahydroxybenzoat und Natriumpropyl-Parahydroxybenzoat, die allergische Reaktionen hervorrufen können (möglicherweise verzögert).

#### Kinder und Jugendliche

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

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### ***Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Etoposid***

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

Eine gleichzeitige Cisplatin-Therapie ist mit einer herabgesetzten Gesamtkörper-Clearance von Etoposid assoziiert.

Eine gleichzeitige Phenytoin-Therapie geht mit einer erhöhten Etoposid-Clearance und verminderter Wirksamkeit einher. Andere Enzym-induzierende antiepileptische Therapien können mit einer erhöhten Clearance und verminderter Wirksamkeit von VEPESID und zugehörige Bezeichnungen assoziiert sein.

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

#### ***Wirkung von Etoposid auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel***

Die gleichzeitige Gabe von Antiepileptika und VEPESID und zugehörige Bezeichnungen kann zu einer verminderten Anfallskontrolle aufgrund der pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen den Arzneimitteln führen.

Die gleichzeitige Gabe von Warfarin und Etoposid kann zu einer erhöhten International Normalized Ratio (INR) führen. Die engmaschige Überwachung der INR wird empfohlen.

#### ***Pharmakodynamische Wechselwirkungen***

Die Anwendung von Gelbfieber-Impfstoff ist mit einem erhöhten Risiko einer tödlichen systemischen Impfkrankheit verbunden. Lebendimpfstoffe sind bei immunsupprimierten Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die vorherige oder gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel mit ähnlicher myelosuppressiver Wirkung wie Etoposid kann additive oder synergistische Effekte auslösen (siehe Abschnitt 4.4).

In präklinischen Experimenten wurden Kreuzresistenzen zwischen Anthrazyklinen und Etoposid berichtet.

#### Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Gebärfähige Frauen/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Gebärfähige Frauen müssen geeignete Maßnahmen zur Empfängnisverhütung anwenden, um eine Schwangerschaft während der Etoposid-Therapie zu verhindern. Etoposid wirkte teratogen bei Mäusen und Ratten (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund des mutagenen Potenzials von Etoposid müssen sowohl männliche als auch weibliche Patienten während der Behandlung sowie für 6 Monate nach Behandlungsende eine zuverlässige Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.4). Bei Kinderwunsch nach Abschluss der Behandlung ist eine genetische Beratung zu empfehlen.

##### Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Etoposid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Grundsätzlich kann Etoposid den Fötus schädigen, wenn es schwangeren Frauen verabreicht wird. VEPESID und zugehörige Bezeichnungen sollte während der Schwangerschaft grundsätzlich nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert die Behandlung mit Etoposid. Gebärfähige Frauen müssen darüber aufgeklärt werden, dass eine Schwangerschaft zu vermeiden ist. Gebärfähige Frauen müssen während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung eine zuverlässige Methode der Empfängnisverhütung anwenden. Wenn dieses Arzneimittel während der Schwangerschaft eingenommen wird oder wenn während der Behandlung mit diesem Arzneimittel eine Schwangerschaft auftritt, muss die Patientin über das potenzielle Risiko für den Fötus aufgeklärt werden.

##### Stillzeit

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

##### Fertilität

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

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Etoposid kann Nebenwirkungen verursachen, die die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Dazu gehören Müdigkeit, Schläfrigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Rindenblindheit, Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hypotonie. Patienten, bei denen solche Nebenwirkungen auftreten, sollte empfohlen werden, das Führen von Kraftfahrzeugen und das Bedienen von Maschinen zu unterlassen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung der Sicherheitseigenschaften

Eine dosisbegrenzende Knochenmarkhemmung ist die bedeutsamste Toxizität einer Therapie mit VEPESID und zugehörige Bezeichnungen. In klinischen Studien, in denen VEPESID und zugehörige Bezeichnungen als Monotherapie oral oder als Injektion verabreicht wurden, waren die häufigsten Nebenwirkungen jeglichen Schweregrades Leukopenie (91%), Neutropenie (88%), Anämie (72%) Thrombozytopenie (23%), Asthenie (39%), Übelkeit und/oder Erbrechen (37%), Aloperie (33%) sowie Schüttelfrost und/oder Fieber (24%).

#### Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen

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

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung (MedDRA-Bezeichnungen)
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	Nicht bekannt	Infektion
<i>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</i>	Häufig	Akute Leukämie
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Sehr häufig	Anämie, Leukopenie, Myelosuppression*, Neutropenie, Thrombozytopenie
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Selten	Anaphylaktische Reaktionen
	Nicht bekannt	Angioödem, Bronchospasmus
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Nicht bekannt	Tumorlysesyndrom
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Häufig	Schwindel
	Gelegentlich	Periphere Neuropathie
	Selten	Vorübergehende Rindenblindheit, Neurotoxizitäten (z. B., Somnolenz und Ermüdung), Optikusneuritis, Krampfanfälle**
<i>Herzerkrankungen</i>	Häufig	Arrhythmie, Myokardinfarkt
<i>Gefäßerkrankungen</i>	Häufig	Hypertonie
	Nicht bekannt	Blutung
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	Selten	Interstitielle Pneumonitis, Lungenfibrose
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Sehr häufig	Bauchschmerzen, Anorexie, Obstipation, Übelkeit und Erbrechen

	Häufig	Diarröh, Mukositis (einschließlich Stomatitis und Ösophagitis)
	Selten	Geschmacksstörung, Dysphagie
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	Sehr häufig	Hepatotoxizität
	Nicht bekannt	Alaninaminotransferase erhöht, alkalische Phosphatase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht, Bilirubin erhöht
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Sehr häufig	Alopezie, Pigmentation
	Häufig	Pruritus, Ausschlag, Urtikaria
	Selten	Strahlendermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekolyse
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	Nicht bekannt	Unfruchtbarkeit
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Sehr häufig	Asthenie, Unwohlsein
	Selten	Fieber

\* Myelosuppression mit tödlichem Ausgang wurde berichtet  
 \*\*Krampfanfälle sind gelegentlich mit allergischen Reaktionen assoziiert.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Abschnitten wird die Häufigkeit von Nebenwirkungen (als Durchschnitts-Prozentwert) aus klinischen Studien mit Monotherapie mit VEPESID und zugehörige Bezeichnungen dargestellt .

#### *Hämatologische Toxizität*

Fälle von Myelosuppression mit fatalem Ausgang wurden nach der Verabreichung von Etoposid berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Eine Myelosuppression ist meist dosislimitierend. Das Knochenmark erholt sich gewöhnlich bis zum 20. Tag. Es liegen keine Berichte über eine kumulative Toxizität vor. In Abhängigkeit von der Art der Anwendung und dem Behandlungsschema tritt der Granulozyten- und Thrombozyten-Nadir ungefähr 10 bis 14 Tage nach der Gabe von Etoposid auf. Bei intravenöser Anwendung wird der Nadir in der Regel früher erreicht als bei oraler Gabe. Eine Leukopenie bzw. eine schwere Leukopenie (weniger als 1.000 Zellen/mm<sup>3</sup>) wurde bei 91% bzw. 17% der Patienten unter Etoposid beobachtet. Eine Thrombozytopenie bzw. schwere Thrombozytopenie (weniger als 50.000 Thrombozyten/mm<sup>3</sup>) 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 Aloperie beobachtet, die sich zu einer völligen Kahlheit entwickeln kann.

#### *Hypertonie*

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

#### *Überempfindlichkeit*

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

#### *Metabolische Komplikationen*

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

#### Kinder und Jugendliche

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

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzuzeigen.

### **4.9 Überdosierung**

Gesamtdosen von 2,4 g/m<sup>2</sup> bis 3,5 g/m<sup>2</sup>, über drei Tage verteilt intravenös verabreicht, führen zu schwerer Mukositis und Myelotoxizität. Metabolische Azidose und schwere Lebertoxizität wurden bei Patienten beobachtet, die intravenös höhere Etoposid-Dosen erhielten als empfohlen. Ähnliche Toxizitäten sind bei der oralen Formulierung zu erwarten. Ein spezifisches Antidot steht nicht zur Verfügung. Die Behandlung muss daher symptomatisch und unterstützend erfolgen und die Patienten müssen engmaschig überwacht werden. Etoposid und seine Metaboliten sind nicht dialysierbar.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Zytostatika, pflanzliche Alkaloide und andere Naturprodukte, Podophyllotoxinderivate, ATC-Code: L01CB01

#### Wirkmechanismus

Die Hauptwirkung von Etoposid scheint in der späten S- und frühen G<sub>2</sub>-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 Interaktionen mit der DNA-Topoisomerase II oder durch Bildung freier Radikale zu beruhen. Etoposid verursacht in Küken-Fibroblasten einen Metaphasenarrest.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Nach intravenöser Infusion oder oraler Gabe einer Kapsel zeigen die  $C_{max}$ - und AUC-Werte eine ausgeprägte intra- und interindividuelle Variabilität. Die orale Bioverfügbarkeit ist variabel, liegt jedoch durchschnittlich bei 76 % nach oraler 100 mg-Dosis und 48 % nach oraler 400 mg-Dosis.

### Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen im Steady State liegt bei 18 bis 29 Liter bzw. 7 bis 17 l/m<sup>2</sup>. Die Konzentration von Etoposid in der zerebrospinalen Flüssigkeit ist niedrig. *In vitro* ist Etoposid stark an humane Plasmaproteine gebunden (97%)

Sowohl bei Krebspatienten als auch bei gesunden Probanden korreliert die Proteinbindung von Etoposid mit der Serumalbuminkonzentration (siehe Abschnitt 4.4). Bei Krebspatienten korreliert freies Etoposid signifikant mit Bilirubin.

### Biotransformation

Der Hydroxysäure-Metabolit [4'- Dimethyl - Epipodophyllinsäure -9-(4,6- O-Ethyliden-β-D-Glucopyranosid)] wird durch Öffnen des Laktonrings 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-Demethylierung des Dimethoxyphenolrings durch das CYP450-Isoenzym 3A4 das entsprechende Katechol gebildet. Es gibt keinen Hinweis auf einen hepatischen First-Pass-Effekt von Etoposid. Zwischen der absoluten oralen Bioverfügbarkeit von Etoposid Kapseln und der nicht-renalen Clearance besteht keine Korrelation. Es gibt auch keine Hinweise auf andere Unterschiede in der Etoposid-Metabolisierung und -Ausscheidung nach der Einnahme von oralen Kapseln gegenüber einer intravenösen Infusion.

### Elimination

Bei intravenöser Verabreichung wird die Disposition von Etoposid am besten als zweiphasiger Prozess mit einer Distributionshalbwertszeit von etwa 1,5 Stunden und einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von 4 bis 11 Stunden beschrieben. Die Gesamtkörper-Clearance-Werte reichen von 33 bis 48 ml/min bzw. 16 bis 36 ml/min/m<sup>2</sup> und sind, ebenso wie die terminale Eliminationshalbwertszeit, in einem Bereich von 100 bis 600 mg/m<sup>2</sup> dosisunabhängig. Nach intravenöser Gabe von <sup>14</sup>C-Etoposid (100 bis 124 mg/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup> 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  $\leq 65$  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/m<sup>2</sup> oder etwa 35% der Gesamtkörper-Clearance in einem Dosisbereich von 80 bis 600 mg /m<sup>2</sup>. Etoposid wird daher durch renale und nicht-renale Prozesse, d.h. Metabolisierung und biliäre Exkretion, ausgeschieden. Bei Kindern sind die Auswirkungen einer Nierenerkrankung auf die Plasma-Clearance von Etoposid nicht bekannt. Bei Kindern sind erhöhte SGPT-Werte mit einer verminderten Gesamtkörper-Clearance des Arzneimittels verbunden. Auch eine vorangegangene Anwendung von Cisplatin kann bei Kindern eine verminderte Gesamtkörper-Clearance bewirken.

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

### Geschlecht

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

### Arzneimittelwechselwirkung

In einer *in vitro*-Studie zur Auswirkung von anderen Arzneistoffen auf die Bindung von <sup>14</sup>C-Etoposid an humane Serumproteine verdrängten nur Phenylbutazon, Natriumsalizylat und Aspirin, in üblichen *in vivo*-Konzentrationen, proteingebundenes Etoposid (siehe Abschnitt 4.5).

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

### ***Chronische Toxizität***

Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie wurden bei Ratten und Mäusen beobachtet, während Hunde eine leichte reversible Verschlechterung der Leber- und Nierenfunktion zeigten. Der Sicherheitsabstand zur höchsten humantherapeutischen Dosis betrug 0,05. Historisch gesehen reagieren präklinisch untersuchte Spezies im Vergleich zum Menschen empfindlicher auf zytotoxische Wirkstoffe. Bei Ratten und Mäusen wurden Hodenatrophie, Spermatogenesestörungen und Wachstumsverzögerung festgestellt.

### ***Mutagenität***

Etoposid wirkt in Säugetierzellen mutagen.

## ***Reproduktionstoxizität***

In Tiermodellen wirkte Etoposid dosisabhängig embryotoxisch und teratogen.

## ***Karzinogenes Potential***

Aufgrund des Wirkmechanismus ist Etoposid als mögliches Humankarzinogen zu betrachten.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### ***Kapselinhalt***

Zitronensäure, wasserfrei (E330)

Macrogol 400 (E1521)

Glycerin (85 Prozent) (E422)

Gereinigtes Wasser

#### ***Kapselhülle***

Glycerin (85 Prozent) (E422)

Gelatine (E441)

Natriumethyl-Parahydroxybenzoat (E215)

Natriumpropyl-Parahydroxybenzoat (E217)

Titandioxid (E171)

Rotes Eisenoxid (E172)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

[Landesabhängig einzutragen]

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

[Landesabhängig einzutragen]

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

[Landesabhängig einzutragen]

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

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

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

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

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

[Siehe Anhang 1 – Landesabhängig einzutragen]

{Name und Anschrift}

<{Tel.}>

<{Fax}>

<{E-Mail}>

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

[Landesabhängig einzutragen]

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: {TT. Monat JJJJ}

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: {TT. Monat JJJJ}>

[Landesabhängig einzutragen]

## **10. STAND DER INFORMATION**

<{MM.JJJJ}>

<{TT.MM.JJJJ}>

<{TT.Monat JJJJ}>

[Landesabhängig einzutragen]

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel stehen auf der Website von [Link zur Behörde] zur Verfügung.

## **ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS**

### **ÄUSSERE VERPACKUNG UND ETIKETT FÜR FLASCHE**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

VEPESID und zugehörige Bezeichnungen, 50-mg-Weichkapseln  
VEPESID und zugehörige Bezeichnungen, 100-mg-Weichkapseln

[Siehe Anhang I – Landesabhängig einzutragen]

Etoposid

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Weichkapsel enthält 50 mg Etoposid  
Eine Weichkapsel enthält 100 mg Etoposid

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Natriumethyl-Parahydroxybenzoat und Natriumpropyl-Parahydroxybenzoat (siehe Packungsbeilage für weitere Informationen).

[Landesabhängig einzutragen]

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

[Landesabhängig einzutragen]

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Zytotoxisch Mit Vorsicht handhaben.

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

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

#### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

[Landesabhängig einzutragen]

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

[Siehe Anhang I – Landesabhängig einzutragen]

{Name und Anschrift}

<{Tel.}>

<{Fax}>

<{E-Mail}>

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

[Landesabhängig einzutragen]

**13. Chargenbezeichnung**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

[Landesabhängig einzutragen]

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

[Landesabhängig einzutragen]

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

[Landesabhängig einzutragen]

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

< PC: {Nummer}

SN: {Nummer}

NN: {Nummer}

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN****Blisterstreifen 50 mg und 100 mg****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

VEPESID und zugehörige Bezeichnungen, 50-mg-Weichkapseln

VEPESID und zugehörige Bezeichnungen, 100-mg-Weichkapseln

[Siehe Anhang I – Landesabhängig einzutragen]

Etoposid

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

[Siehe Anhang I – Landesabhängig einzutragen]

Name

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**4. Chargenbezeichnung**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

Zytotoxisch Mit Vorsicht handhaben.

## **PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

VEPESID und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I), 50 mg Weichkapsel  
VEPESID und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I), 100 mg Weichkapsel

Etoposid

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

[Landesabhängig einzutragen]

### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist VEPESID und zugehörige Bezeichnungen und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von VEPESID und zugehörige Bezeichnungen beachten?
3. Wie ist VEPESID und zugehörige Bezeichnungen einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist VEPESID und zugehörige Bezeichnungen aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist VEPESID und zugehörige Bezeichnungen und wofür wird es angewendet?

Der Name dieses Arzneimittels lautet VEPESID und zugehörige Bezeichnungen. Eine Kapsel enthält 50 mg oder 100 mg Etoposid als Wirkstoff.

Etoposid gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Zytostatika bezeichnet werden und zur Behandlung von Krebserkrankungen angewendet werden.

VEPESID und zugehörige Bezeichnungen wird zur Behandlung bestimmter Krebserkrankungen bei Erwachsenen angewendet:

- Hodenkrebs
- Kleinzeller Lungenkrebs
- Blutkrebs (akute myeloische Leukämie)
- Tumor im lymphatischen System (Hodgkin-Lymphom, Non-Hodgkin-Lymphom)
- Ovarialkarzinom

Den genauen Grund, warum Ihnen VEPESID und zugehörige Bezeichnungen-Kapseln verschrieben wurden, besprechen Sie am besten mit Ihrem Arzt.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von VEPESID und zugehörige Bezeichnungen beachten?

#### VEPESID und zugehörige Bezeichnungen darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Etoposid oder einen der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind (siehe Abschnitt 6).

- wenn Sie vor Kurzem einen Lebendimpfstoff, einschließlich eines Impfstoffs gegen Gelbfieber, erhalten haben.
- wenn Sie stillen oder die Absicht haben, zu stillen.

Wenn eine der vorstehenden Bedingungen auf Sie zutrifft oder wenn Sie unsicher sind, ob dies der Fall ist, fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie VEPESID und zugehörige Bezeichnungen einnehmen,

- wenn Sie eine **Infektion** haben.
- wenn Sie vor kurzem eine **Strahlentherapie oder Chemotherapie** erhalten haben.
- wenn Ihr Blut zu wenig von einem Eiweiß mit der Bezeichnung **Albumin** enthält.
- wenn Sie Leber- oder Nierenprobleme haben.

Eine wirksame Krebsbehandlung kann Krebszellen schnell in großer Zahl zerstören. In sehr seltenen Fällen kann dies dazu führen, dass aus den Krebszellen Substanzen in schädlichen Mengen ins Blut abgegeben werden. Wenn dies passiert, kann es zu Problemen mit der Leber, den Nieren, dem Herzen oder dem Blut kommen, die unbehandelt zum Tode führen können.

Um dies zu verhindern, muss Ihr Arzt regelmäßige Blutuntersuchungen durchführen, um die Mengen (Konzentrationen) dieser Substanzen während der Behandlung mit diesem Arzneimittel zu überwachen.

Dieses Medikament kann die Anzahl bestimmter Blutzellen verringern, sodass Sie anfälliger für Infektionen werden, oder sodass Ihr Blut nicht so gut gerinnt wie es sollte, beispielsweise wenn Sie sich schneiden. Zu Beginn Ihrer Behandlung und vor jeder Dosis, die Sie erhalten,, werden Blutuntersuchungen durchgeführt, um sicherzustellen, dass dies nicht geschieht.

Wenn Ihre Leber- oder Nierenfunktion eingeschränkt ist, kann Ihr Arzt auch entscheiden, regelmäßige Blutuntersuchungen durchzuführen, um diese Werte zu überwachen.

### **Kinder und Jugendliche**

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht untersucht.

### **Einnahme von VEPESID und zugehörige Bezeichnungen zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Dies ist besonders wichtig,

- wenn Sie ein Arzneimittel namens Ciclosporin einnehmen (ein Arzneimittel, das die Aktivität des Immunsystems verringert).
- wenn Sie mit Cisplatin behandelt werden (einem Arzneimittel zur Behandlung von Krebs).
- wenn Sie Phenytoin oder andere Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie anwenden.
- wenn Sie Warfarin einnehmen (ein Arzneimittel, das die Bildung von Blutgerinnseln verhindert).
- wenn Sie vor kurzem Lebendimpfstoffe erhalten haben.
- wenn Sie Phenylbutazon, Natriumsalicylat oder Aspirin einnehmen.
- wenn Sie Anthracycline anwenden (eine Gruppe von Arzneimitteln zur Behandlung von Krebs).
- wenn Sie Arzneimittel mit einem ähnlichen Wirkmechanismus wie VEPESID anwenden.

## **Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder planen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

VEPESID und zugehörige Bezeichnungen darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn Ihr Arzt hält dies ausdrücklich für erforderlich..

Während der Einnahme von VEPESID und zugehörige Bezeichnungen dürfen Sie nicht stillen.

Zeugungsfähige Patienten und gebärfähige Patientinnen sollten während der Behandlung und mindestens 6 Monate nach dem Ende der Behandlung mit VEPESID und zugehörige Bezeichnungen eine zuverlässige Methode der Empfängnisverhütung anwenden (z. B. Barriere-Methode oder Kondome)

Männern, die mit VEPESID und zugehörige Bezeichnungen behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monate nach der Behandlung kein Kind zu zeugen. Darüber hinaus wird Männern empfohlen, sich vor Behandlungsbeginn über eine Spermakonservierung beraten zu lassen.

Männliche und weibliche Patienten, die planen, nach der Behandlung mit VEPESID und zugehörige Bezeichnungen ein Kind zu bekommen, sollten dies mit ihrem Arzt oder mit medizinischem Fachpersonal besprechen.

## **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Wenn Sie ein Gefühl von Müdigkeit, Übelkeit, Schwindel oder Benommenheit verspüren, sollten Sie vor der Teilnahme am Straßenverkehr und vor dem Bedienen von Maschinen mit Ihrem Arzt sprechen.

## **VEPESID und zugehörige Bezeichnungen enthält**

VEPESID und zugehörige Bezeichnungen enthält Natriumethyl-Parahydroxybenzoat und Natriumpropyl-Parahydroxybenzoat. Diese können allergische Reaktionen (möglicherweise verzögert) verursachen.

### **3. Wie ist VEPESID und zugehörige Bezeichnungen einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die Dosis, die Sie erhalten, ist speziell auf Sie abgestimmt und wird von Ihrem Arzt berechnet. Die übliche Dosis beträgt 100 bis 200 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche an 5 aufeinanderfolgenden Tagen oder 200 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche an den Tagen 1, 3 und 5. Die tägliche Dosis kann manchmal geteilt werden und wird dann morgens und abends eingenommen. Je nachdem, welche Ergebnisse die Blutuntersuchungen haben, kann dieser Behandlungszyklus anschließend wiederholt werden, jedoch frühestens 21 Tage nach dem ersten Behandlungszyklus.

Gelegentlich wird eine alternative Dosierung von täglich 50 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche über 2 bis 3 Wochen angewendet. Je nachdem, wie die Ergebnisse Ihrer Blutuntersuchungen sind, kann dieser Behandlungszyklus anschließend wiederholt werden, jedoch frühestens 7 Tage nach dem ersten Behandlungszyklus.

Der Arzt kann auch eine andere Dosis verschreiben, insbesondere wenn Sie Nierenprobleme haben.

Die Kapseln sollten mit einem Glas Wasser auf nüchternen Magen eingenommen werden.

**Wenn Sie eine größere Menge VEPESID und zugehörige Bezeichnungen eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie zu viele Kapseln eingenommen haben, suchen Sie umgehend die Notaufnahme des nächsten Krankenhauses auf oder fragen Ihren Arzt um Rat. Nehmen Sie die leere Verpackung und die übrigen Kapseln mit.

**Wenn Sie die Einnahme von VEPESID und zugehörige Bezeichnungen vergessen haben**

Wenn Sie eine Dosis dieses Medikaments vergessen haben, ist dies kein Anlass zur Besorgnis. Nehmen Sie einfach die nächste Dosis zum vorgesehenen Zeitpunkt ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

**4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

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

**Wenn bei Ihnen eines der folgenden Symptome auftritt, beenden Sie die Einnahme des Arzneimittels und benachrichtigen unverzüglich Ihren Arzt: Schwellung Ihrer Zunge oder des Rachens, Atemnot, schneller Herzschlag, Hautrötungen oder Hautausschlag. Dies können Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion sein.**

Schwere **Schädigungen von Leber, Nieren oder Herz** durch das sogenannte Tumorlysesyndrom wurden gelegentlich beobachtet, wenn VEPESID und zugehörige Bezeichnungen zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Krebs angewendet wird, weil dabei Substanzen aus den Krebszellen in schädlichen Mengen in den Blutkreislauf abgegeben werden.

**Weitere Nebenwirkungen**, die unter Anwendung von VEPESID und zugehörige Bezeichnungen auftraten:

**Sehr häufige Nebenwirkungen** (betrifft mehr als 1 Behandelten von 10)

- Veränderungen des Blutbildes (aus diesem Grund werden zwischen den Behandlungszyklen Blutuntersuchungen durchgeführt)
- Vorübergehender Haarausfall
- Übelkeit und Erbrechen
- Bauchschmerzen
- Verminderter Appetit
- Hautverfärbungen (Pigmentierung)
- Verstopfung
- Schwächegefühl (Asthenie)
- Allgemeines Unwohlsein
- Leberschäden (Hepatotoxizität)

**Häufige Nebenwirkungen** (betrifft 1 bis 10 Behandelte von 100)

- Akute Leukämie
- Unregelmäßiger Herzschlag (Arrhythmie) oder Herzinfarkt (Myokardinfarkt)
- Durchfall
- Bluthochdruck
- Wunde Lippen, wunder Mund oder Halsgeschwüre

- Schwindel
- Hautprobleme wie Juckreiz oder Hautausschlag

#### **Gelegentliche Nebenwirkungen** (betrifft 1 bis 10 Behandelte von 1.000)

- Kribbeln oder Taubheit in Händen und Füßen

#### **Seltene Nebenwirkungen** (betrifft 1 bis 10 Behandelte von 10.000)

- |   |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Säurereflux</li> <li>• Hautrötungen</li> <li>• Schluckbeschwerden</li> <li>• Veränderung des Geschmacksempfindens</li> <li>• Schwere allergische Reaktionen</li> <li>• Krämpfe (Anfälle)</li> <li>• Fieber</li> <li>• Schläfrigkeit oder Müdigkeit</li> <li>• Atembeschwerden</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorübergehende Erblindung</li> <li>• Schwere Reaktionen der Haut und/oder der Schleimhäute mit schmerzhaften Blasen und Fieber, einschließlich großflächiger Abschälung der Haut (Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrose)</li> <li>• Sonnenbrand-ähnlicher Hautausschlag im Bestrahlungsfeld nach Strahlentherapie, auch in schwerer Ausprägung möglich (Strahlendermatitis)</li> </ul> |
|---|---|

#### **Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- |  |   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumolysesyndrom (Komplikation aufgrund von Substanzen, die aus behandelten Krebszellen in das Blut gelangen)</li> <li>• Infektion</li> <li>• Schwellungen von Gesicht und Zunge</li> <li>• Unfruchtbarkeit</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Blutungen</li> <li>• Schwierigkeiten beim Atmen</li> <li>• Erhöhte Leberenzymwerte</li> <li>• Erhöhter Bilirubinspiegel</li> </ul> |
|--|---|

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

#### **5. Wie ist VEPESID und zugehörige Bezeichnungen aufzubewahren?**

[Landesabhängig einzutragen]

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und auf der Blisterpackung nach „Verwendbar bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

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

Wie bei allen Arzneimitteln zur Behandlung von Krebs ist bei der Handhabung von VEPESID und zugehörige Bezeichnungen-Kapseln Vorsicht geboten. Vermeiden Sie es, die Kapseln zu berühren.

Tragen Sie Handschuhe. Waschen Sie sich nach der Handhabung des Arzneimittels die Hände mit Wasser und Seife.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was VEPESID und zugehörige Bezeichnungen enthält**

- Der Wirkstoff ist Etoposid.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Zitronensäure, wasserfrei (E330), Glycerin (85 %) (E422), Macrogol 400 (E1521) und Wasser. Die Kapselhülle enthält Gelatine (E441), Glycerin (85 %) (E422), rotes Eisenoxid (E172), Natriumethyl-Parahydroxybenzoat (E215), Natriumpropyl-Parahydroxybenzoat (E217) und Titandioxid (E171).

[Landesabhängig einzutragen]

### **Wie VEPESID aussieht und Inhalt der Packung**

VEPESID-Kapseln sind weiche, opak-rosa Gelatinekapseln.

[Landesabhängig einzutragen]

### **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

[Siehe Anhang I – Landesabhängig einzutragen]

#### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Corden Pharma Latina S.p.A.  
Via del Murillo Km 2.800  
04013 Sermoneta  
Latina, Italien  
<{Tel.}>  
<{Fax}>  
<{E-Mail}>

**Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:**

[Siehe Anhang I – Landesabhängig einzutragen]

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im <{MM.JJJJ}> <{Monat JJJJ}>.**

[Landesabhängig einzutragen]