

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Etópósíð Accord 20 mg/ml innrennslisþykkni, lausn

### 2. INNIHALDSLÝSING

1 ml inniheldur 20 mg etópósíð.

Hvert 5 ml hettuglas inniheldur 100 mg af etópósíði.

Hvert 10 ml hettuglas inniheldur 200 mg af etópósíði.

Hvert 12,5 ml hettuglas inniheldur 250 mg af etópósíði.

Hvert 20 ml hettuglas inniheldur 400 mg af etópósíði.

Hvert 25 ml hettuglas inniheldur 500 mg af etópósíði.

Hvert 50 ml hettuglas inniheldur 1.000 mg af etópósíði.

#### Hjálparefni með þekkta verkun

Benzýlalkóhól: 30 mg/ml

Etanól, vatnsfrítt: 240,64 mg/ml

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn

Lyfið er tær, litlaus eða fölgul lausn, sem er nánast laus við agnir.

pH: 3,0 – 4,0

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

##### **Krabbamein í eistum**

Etópósíð Accord er ætlað til notkunar samhliða öðrum samþykktum krabbameinslyfjum sem fyrsti meðferðarvalkostur við endurkomnu eða tornæmu krabbameini í eistum hjá fullorðnum.

##### **Smáfrumukrabbamein í lungum**

Etópósíð Accord er ætlað til notkunar samhliða öðrum samþykktum krabbameinslyfjum sem meðferð við smáfrumukrabbameini í lungum hjá fullorðnum.

##### **Hodgkins eitlaexli**

Etópósíð Accord er ætlað til notkunar samhliða öðrum samþykktum krabbameinslyfjum sem meðferð við Hodgkins eitlaexli hjá fullorðnum sjúklingum og börnum.

##### **Önnur eitlaexli en af Hodgkins gerð**

Etópósíð Accord er ætlað til notkunar samhliða öðrum samþykktum krabbameinslyfjum sem meðferð við öðrum eitlaexlum en af Hodgkins gerð hjá fullorðnum sjúklingum og börnum.

### **Brátt kyrningahvítblæði**

Etopósíð Accord er ætlað til notkunar samhliða öðrum samþykktum krabbameinslyfjum sem meðferð við bráðu kyrningahvítblæði hjá fullorðnum sjúklingum og börnum.

### **Fellibelgsvefjapunganir (Gestational trophoblastic neoplasia)**

Etopósíð Accord er ætlað til notkunar sem fyrsti og annar meðferðarvalkostur samhliða öðrum samþykktum krabbameinslyfjum sem meðferð við fellibelgsvefjapungunum hjá fullorðnum.

### **Krabbamein í eggjastokkum**

Etopósíð Accord er ætlað til notkunar samhliða öðrum samþykktum krabbameinslyfjum sem meðferð við öðrum krabbameinum í eggjastokkum en í þekjuvef. Etopósíð Accord er ætlað til meðferðar við krabbameini í þekjuvef eggjastokka sem er ónæmt fyrir platínu/tornæmt hjá fullorðnum.

## **4.2 Skammtar og lyfjagjöf**

Etopósíð Accord skal aðeins gefið af og notað undir umsjón hæfs læknis sem hefur reynslu af notkun æxlishefjandi lyfja (sjá kafla 4.4).

### **Fullorðnir**

Ráðlagður skammtur af etopósíði hjá fullorðnum sjúklingum er 50 til 100 mg/m<sup>2</sup>/dag á dögum 1 til 5 eða 100 til 120 mg/m<sup>2</sup> á dögum 1, 3 og 5 á 3 til 4 vikna fresti samhliða öðrum lyfjum sem ætluð eru til meðferðar við sjúkdómnum. Breyta skal skömmtun þannig að hún taki mið af mergbælandi áhrifum annarra lyfja sem gefin eru samhliða eða áhrifum fyrri geislameðferðar eða krabbameinslyfjameðferðar (sjá kafla 4.4) sem kann að hafa skert beinmergsforða. Aðlaga skal skammta eftir fyrsta skammtinn ef daufkyrningafjöldi er innan við 500 frumur/mm<sup>3</sup> í meira en 5 daga. Auk þess skal aðlaga skammtinn ef vart verður við hita, sýkingar eða ef blóðflagnafjöldi er innan við 25.000 frumur/mm<sup>3</sup>, ef slíkt er ekki af völdum sjúkdómsins. Aðlaga skal síðari skammta ef vart verður við eiturverkanir af stigi 3 eða 4 eða ef kreatínínúthreinsun um nýru er minni en 50 ml/mín. Við minnkaða kreatínínúthreinsun sem nemur 15 til 50 ml/mín. er mælt með að minnka skammta um 25%.

**Varúðarreglur varðandi lyfjagjöf:** Eins og á við um önnur efnasambönd sem kunna að valda eiturverkunum skal sýna aðgát við meðhöndlun og undirbúning etopósíðs. Húðviðbrögð kunna að koma fram í tengslum við útsetningu fyrir etopósíði fyrir slysi. Mælt er með notkun hanska. Ef Etopósíð Accord kemst í snertingu við húð eða slímhúð skal skola húð með sápu og vatni og skola límhúðina með vatni (sjá kafla 6.6).

### **Börn**

Lyfið inniheldur benzýlalkóhól. Varðandi varnaðarorð og varúðarreglur sem íhuga þarf áður en meðferðarlota er hafin (sjá kafla 4.4).

### **Hodgkins eitlaæxli; önnur eitlaæxli en af Hodgkins gerð; brátt kyrningahvítblæði**

Etopósíð Accord hefur verið notað handa börnum á bilinu 75 til 150 mg/m<sup>2</sup>/dag í 2 til 5 daga samhliða öðrum æxlishefjandi lyfjum. Meðferðaráætlun skal valin samkvæmt venjubundinni umönnun á viðkomandi stað.

### **Krabbamein í eggjastokkum; smáfrumukrabbamein í lungum; fellibelgsvefjapunganir; krabbamein í eistum**

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun etopósíðs hjá einstaklingum yngri en 18 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

### **Aldraðir**

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá öldruðum sjúklingum (aldur > 65 ára), nema byggt á nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

### **Skert nýrnastarfsemi**

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi skal íhuga eftirfarandi breytingu upphafsskammts byggt á mældri kreatínínúthreinsun.

Mæld kreatínínúthreinsun	Skammtur etopósíðs
> 50 ml/mín.	100% af skammtinum
15-50 ml/mín.	75% af skammtinum

Hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun innan við 15 ml/mín. sem eru í skilun er líklegt að þörf sé á minnkun skammta þar sem meira dregur úr úthreinsun etopósíðs hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4). Ef um er að ræða í meðallagi alvarlega eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi skal síðari skömmtun byggja á þoli sjúklings og klínískum áhrifum (sjá kafla 4.4). Vegna þess að etopósíð og umbrotsefni þess hverfa ekki með skilun má gefa það hvort sem er fyrir eða eftir skilun (sjá kafla 4.9).

### **Lyfjagjöf**

Etopósíð er gefið með hægu innrennsli í bláæð (venjulega í 30 til 60 mínútur) (sjá kafla 4.4).

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 þynningu lyfsins fyrir gjöf.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Brjóstagjöf (sjá kafla 4.6).

Samhliðanotkun gulubóluefnis eða annarra lifandi veirubóluefna er frábending hjá sjúklingum með bælt ónæmiskerfi (sjá kafla 4.5).

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Etopósíð skal aðeins gefið af og notað undir umsjón hæfs læknis sem hefur reynslu af notkun æxlishefnandi lyfja. Í öllum þeim tilvikum þar sem notkun etopósíðs er íhuguð til krabbameinslyfjameðferðar þarf læknirinn að meta nauðsyn og notagildi lyfsins upp á móti hættu á aukaverkunum. Flestar slíkar aukaverkanir eru afturkræfar ef þær greinast snemma. Ef alvarlegar aukaverkanir koma fram skal minnka skammta af lyfinu og viðhafa viðeigandi leiðréttingaraðgerðir samkvæmt klínísku mati læknisins. Ef meðferð með etopósíði er hafin á ný skal hún fara fram með varúð og íhuga skal vandlega frekari þörf fyrir lyfið og fylgjast með hugsanlegri endurkomu eiturverkana.

### **Mergbæling**

Beinmergsbæling sem kallar á takmörkun skammta er helsta eiturverkunin í tengslum við meðferð með etopósíði. Tilkynnt hefur verið um banvæna mergbælingu í kjölfar lyfjagjafar með etopósíði. Fylgjast verður náið og oft með sjúklingum sem fá meðferð með etopósíði með tilliti til mergbælingar, bæði meðan á meðferð stendur og eftir að henni lýkur. Mæla skal eftirfarandi blóðmeinafræðilegar breytur við upphaf meðferðar og fyrir hverja skömmtun etopósíðs: blóðflagnafjölda, blóðrauða, fjölda hvítra blóðfrumna og deilitalningu. Ef geislameðferð eða krabbameinslyfjameðferð hefur verið gefin áður en meðferð með etopósíði var hafin skal láta nægilega langann tíma líða til þess að beinmergur nái að jafna sig. Ekki skal gefa etopósíð sjúklingum með daufkyrningafjölda innan við 1.500 frumur/mm<sup>3</sup> eða blóðflagnafjölda innan við 100.000 frumur/mm<sup>3</sup>, nema það sé af völdum illkynja sjúkdóms.

Aðlaga skal næstu skammta á eftir fyrsta skammti ef daufkyrningafjöldi er innan við 500 frumur/mm<sup>3</sup> í meira en 5 daga eða ef hiti eða sýking eru fyrir hendi, ef blóðflagnafjöldi er innan við

25.000 frumur/mm<sup>3</sup>, ef vart verður við eiturvekanir af stigi 3 eða 4 eða ef úthreinsun um nýru er minni en 50 ml/mín.

Alvarleg mergbæling getur komið fram ásamt sýkingu í kjölfarið. Meðhöndla þarf bakteríusýkingar áður en meðferð hefst með etopósíði.

### ***Afleitt hvítblæði***

Greint hefur verið frá bráðu hvítblæði, sem kann að koma fram með eða án mergmisvaxtar, hjá sjúklingum sem fá krabbameinslyfjameðferð með etopósíði.

Hvorki er vitað fyrir víst um uppsafnaða áhættu né áhættuþætti hvað varðar myndunfylgihvítblæðis (secondary leukaemia). Haldið hefur verið fram að bæði lyfjagjafaráætlanir og uppsafnaðir skammtar hafi hlutverki að gegna, en þetta hefur ekki verið skilgreint á skýran hátt.

Vart hefur orðið við frávik á 11q23 litningi í sumum tilvikum fylgihvítblæðis hjá sjúklingum sem hafa fengið epípódófüllótoxín. Þessi frávik hafa einnig komið fram hjá sjúklingum sem fá fylgihvítblæði eftir að hafa fengið meðferð með krabbameinslyfjaáætlunum án epípódófüllótoxína og við nýgreind tilfelli hvítblæðis. Annað einkenni sem hefur verið sett í samhengi við fylgihvítblæði hjá sjúklingum sem hafa fengið epípódófüllótoxín er stuttur tími fram að sjúkdómi, en meðaltími þar til hvítblæði kemur fram er u.þ.b. 32 mánuðir.

### ***Ofnæmi***

Læknar skulu hafa í huga möguleika á bráðaofnæmisviðbrögðum við notkun etopósíðs, sem koma fram í formi kuldahrolls, sóthita, hraðtakts, berkjukrampa, andnauðar og lágþrýstings, sem geta reynst banvæn. Meðferðin er einkennamiðuð. Hætta skal notkun etopósíðs tafarlaust og gefa síðan blóðþrýstingshækkandi lyf, barkstera, andhistamín eða lyf sem auka blóðrúmmál, samkvæmt ákvörðun læknis. Aukin hætta á innrennslitengdum ofnæmisviðbrögðum kom fram þegar síur voru notaðar í innrennslisslöngu við gjöf etopósíðs. Ekki má nota síur í innrennslisslöngu.

### ***Lágþrýstingur***

Aðeins skal gefa etopósíð með hægu innrennsli í bláæð (venjulega í 30 til 60 mínútur) því tilkynnt hefur verið um lágþrýsting sem hugsanlega aukaverkun af hröðu innrennsli í bláæð.

### ***Aukaverkun á stungustað***

Aukaverkanir á stungustað geta komið fram við gjöf etopósíðs. Vegna þess að hugsanlegt er að lyfið berist úr æð er mælt með því að hafa náðið eftirlit með innrennslitað hvað varðar hugsanlega íferð meðan á lyfjagjöf stendur.

### ***Lítið magn albúmíns í sermi***

Lítið magn albúmíns í sermi er sett í samhengi við aukna útsetningu fyrir etopósíði. Því er hugsanlegt að sjúklingar með lítið magn albúmíns í sermi geti verið í aukinni hættu á eiturvekunum sem tengjast etopósíði.

### ***Skert nýrnastarfsemi***

Sjúklingum með í meðallagi alvarlega (CrCl = 15 til 50 ml/mín.) eða alvarlega (CrCl <15 ml/mín.) skerta nýrnastarfsemi og sem eru í blóðskilun skal gefa minni skammt af etopósíði (sjá kafla 4.2).

Mæla skal blóðmeinafræðilegar breytur og íhuga að aðlaga skammta í næstu lotum byggt á eiturvekunum á blóð og klínískum áhrifum hjá sjúklingum með í meðallagi alvarlega eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

### ***Bráð nýrnabilun***

Greint hefur verið frá afturkræfri bráðri nýrnabilun þegar stórir skammtar (2.200 mg/m<sup>2</sup> eða 60 mg/kg) af Etópósíð Accord og heilgeislun voru notuð við ígræðslu blóðmyndandi stofnfruma, einkum hjá börnum. Meta skal nýrnastarfsemi fyrir og eftir gjöf Etópósíð Accord þar til nýrnastarfsemi er orðin eðlileg á ný (sjá kafla 4.8).

### **Skert lifrarstarfsemi**

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi skulu láta fylgjast reglulega með lifrarstarfsemi vegna hættu á uppsöfnun.

### **Æxlislýsuheilkenni**

Tilkynnt hefur verið um æxlislýsuheilkenni (stundum banvænt) í kjölfar notkunar etopósíðs ásamt öðrum krabbameinslyfjum. Hafa þarf náðið eftirlit með sjúklingum til þess að greina fyrstu einkenni æxlislýsuheilkennis, einkum hjá sjúklingum með áhættuþætti á borð við fyrirferðarmikil meðferðarnæm æxli og vanstarfsemi nýrna. Einnig skal íhuga viðeigandi fyrirbyggjandi aðgerðir hjá sjúklingum sem eiga þennan fylgikvilla meðferðarinnar á hættu.

### **Hugsanleg stökkbreytandi áhrif**

Vegna þess að etopósíð getur hugsanlega haft stökkbreytandi áhrif er nauðsynlegt að bæði karlkyns og kvenkyns sjúklingar noti örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í allt að 6 mánuði eftir að meðferð lýkur. Mælt er með erfðafræðilegri ráðgjöf ef sjúklingur óskar þess að eignast börn eftir að meðferð lýkur. Vegna þess að etopósíð getur dregið úr frjósemi karlmanna má íhuga að geyma sæði til þess að unnt sé að geta börn síðar meir (sjá kafla 4.6).

### **Hjálparefni sem lækningum skal vera kunnugt um:**

#### **Etanól**

Etópósíð Accord inniheldur 30,5% alkóhól (etanól), sem jafngildir 240,64 mg af etanóli á ml þykknis þ.e. allt að 1,2 g af etanóli í 5 ml hettuglasi, sem jafngildir 30 ml af bjór eða 12,55 ml af víni og allt að 3 g af etanóli í 12,5 ml hettuglasi, sem jafngildir 75 ml af bjór eða 31,4 ml af víni.

Heilsufarsleg áhætta er m.a. fyrir hendi hjá lifrarsjúklingum, áfengissjúklingum, flogaveikisjúklingum, sjúklingum með heilasjúkdóma af lífrænum völdum, þunguðum höndum, konum með börn á brjósti og börnum. Áhrif annarra lyfja kunna að minnka eða aukast.

#### **Benzýlalkóhól**

Etópósíð Accord inniheldur benzýlalkóhól. Benzýlalkóhól getur valdið ofnæmisviðbrögðum. Benzýlalkóhól hefur verið tengt við hættu á alvarlegum aukaverkunum þ.m.t. öndunarerfiðleikum (kallast heilkenni andkafa eða „gasping syndrome“) hjá ungum börnum. Á ekki að gefa nýburum (allt að 4 vikna gömlum). Á ekki að nota lyfið lengur en í viku handa ungum börnum (yngri en 3 ára). Gæta skal varúðar hjá barnshafandi konum og konum með barn á brjósti eða ef sjúklingur er með lifrar- eða nýrnasjúkdóm. Mikið magn benzýlalkóhóls getur safnast upp í líkamanum og valdið aukaverkunum (kallast blóðsýring).

#### **Pólýsorbat 80**

Etópósíð Accord inniheldur pólýsorbat 80. Hjá nýfæddum ungbörnum hafa lífshættulegt lifrarheilkenni, gallteppa og nýrnabilun, versnandi (deterioration) lungnastarfsemi, blóðflagnafæð og skínholsvökvi verið sett í samhengi við E vítamín til inndælingar sem inniheldur pólýsorbat 80.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

### **Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf etopósíðs**

Stórir skammtar af ciklósporíni valda hærri plasmáþéttni en sem nemur 2.000 ng/ml, sem gefnir voru með etopósíði til inntöku hafa valdið 80% hækkun á útsetningu etopósíðs (AUC) og 38% minnkun á heildar úthreinsun etopósíðs úr líkamanum samanborið við etopósíð eitt sér.

Samhliðameðferð með cisplatíni hefur verið sett í samhengi við minnkaða heildarúthreinsun etopósíðs.

Samhliðameðferð með fenýtóíni eða fenóbarbítali hefur verið sett í samhengi við aukna úthreinsun etopósíðs og minnkaða verkun og annarri ensímavirkjandi meðferð við flogaveiki kann að fylgja aukin úthreinsun etopósíðs og minnkuð verkun.

*In vitro* er prótínbinding í plasma 97%. Fenýlbútazón, natríumsalisýlat og asetýlsalisýlsýra kunna að víkja etopósíði undan prótínbindingu í plasma.

### ***Áhrif etopósíðs á lyfjahvörf annarra lyfja***

Samhliða lyfjagjöf flogalyfja og Etopósíð Accord getur valdið minnkaðri stjórn á flogum vegna lyfjahvarfamilliverkana á milli lyfjanna.

Samhliða lyfjagjöf warfaríns og etopósíðs kann að valda hækkun INR-gildis. Mælt er með nánu eftirliti með INR-gildi.

### ***Lyfjahvarfamilliverkanir***

Aukin hætta er á banvænum almennum ónæmingarsjúkdómi við notkun gulusóttarbóluefnis. Notkun lifandi bóluefna er fráþending hjá sjúklingum með bælt ónæmiskerfi (sjá kafla 4.3).

Búast má við að fyrri eða samhliðanotkun annarra lyfja með svipaða mergbælandi virkni og etopósíð hafi aukaleg eða samverkandi áhrif (kafla 4.4). Tilkynt hefur verið um krossónæmi milli antracyklína og etopósíðs í forklínískum rannsóknum.

### **Börn**

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

### **Konur sem geta orðið þungaðar/Getnaðarvarnir hjá körlum og konum**

Konur sem geta orðið þungaðar skulu nota viðeigandi getnaðarvarnir til þess að forðast þungun meðan á meðferð stendur með etopósíði. Etopósíð reyndist valda fósturvansköpun hjá músum og rottum (sjá kafla 5.3). Vegna þess að etopósíð hefur hugsanlega stökkbreytandi áhrif þurfa bæði karlar og konur að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í allt að 6 mánuði eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.4). Mælt er með erfðafræðilegri ráðgjöf ef sjúklingur óskar þess að eignast börn eftir að meðferð lýkur.

### **Meðganga**

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun etopósíðs á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Etopósíð kann almennt að valda fósttri skaða þegar það er gefið á meðgöngu. Etopósíð Accord skal ekki nota á meðgöngu nema klínískt ástand konunnar kalli á meðferð með etopósíði. Ráðleggja skal konum sem geta orðið þungaðar að forðast þungun. Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í allt að 6 mánuði eftir að meðferð lýkur. Ef lyfið er notað á meðgöngu eða ef sjúklingur verður þungaður meðan lyfið er tekið skal upplýsa sjúklinginn um hugsanlega áhættu hvað varðar fósttrið.

### **Brjóstagjöf**

Etopósíð skilst út í brjóstamjólki. Hætta er á alvarlegum aukaverkunum hjá börnum sem eru á brjósti af völdum etopósíðs. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Etopósíð Accord.

Benzýlalkóhól skilst líklega út í brjóstamjólki og frásogast um munn hjá ungbarninu.

### **Frjósemi**

Vegna þess að etopósíð kann að draga úr frjósemi hjá karlmönnum má íhuga geymslu sæðis til þess að hægt sé að geta barn síðar.

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á hæfni til aksturs og notkunar véla. Etopósíð kann að valda aukaverkunum sem hafa áhrif á getu til aksturs og notkunar véla, svo semþreytu, svefnhöfga, ógleði, uppköstum, barkarblindu og ofnæmisviðbrögðum ásamt lágþrýstingi. Ráðleggja skal sjúklingum sem finna fyrir slíkum aukaverkunum að forðast akstur og notkun véla.

#### 4.8 Aukaverkanir

##### Samantekt öryggisupplýsinga

Beinmergsbæling sem kallar á takmörkun skammta er helsta eiturverkunin í tengslum við meðferð með etopósíði. Í klínískum rannsóknum þar sem etopósíð var gefið sem stakt lyf í heildarskammtinum  $\geq 450$  mg/m<sup>2</sup> voru algengustu aukaverkanirnar af öllum alvarleikastigum hvítornafæð (91%), daufkyrningafæð (88%), blóðleysi (72%) blóðflagnafæð (23%), þröttleysi (39%), ógleði og/eða uppköst (37%), hárlós (33%) og kuldahrollur og/eða hiti (24%).

##### Tafla með aukaverkunum

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaveranir í klínískum rannsóknum á etopósíði og eftir markaðssetningu. Aukaverkanirnar eru flokkaðar eftir líffæraflokki og tíðni, sem er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: *mjög algengar* ( $\geq 1/10$ ), *algengar* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), *sjaldgæfar* ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), *mjög sjaldgæfar* ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), *tíðni ekki þekkt* (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun (MedDRA heiti)
<i>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</i>	algengar	sýking*****
<i>Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)</i>	algengar	brátt hvítblæði
<i>Blóð og eitlar</i>	mjög algengar	blóðleysi, hvítornafæð, mergbæling*, daufkyrningafæð, blóðflagnafæð
<i>Ónæmiskerfi</i>	algengar	bráðaofnæmisviðbrögð**
	tíðni ekki þekkt	Ofnæmisjúgur (angioedema), berkjukrampi
<i>Efnaskipti og næring</i>	tíðni ekki þekkt	æxlislýsuheilkenni
<i>Taugakerfi</i>	algengar	sundl
	sjaldgæfar	útlægur taugakvilli
	mjög sjaldgæfar	skammvinn barkarblinda, eiturverkanir á taugar (t.d. svefnhöfgi og þreyta), sjóntaugarbólga, flog***

<i>Hjarta</i>	algengar	hjartsláttartruflanir, hjartadrep
<i>Æðar</i>	algengar	háþrýstingur, skammvinnur slagbilslágþrýstingur í kjölfar hraðrar lyfjagjafar í bláæð
	sjaldgæfar	blæðing
<i>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</i>	mjög sjaldgæfar	millivefslungnabólga, bandvefsmyndun í lungum
	tíðni ekki þekkt	berkjukrampi
<i>Meltingarfæri</i>	mjög algengar	kviðverkir, lystarleysi, hægðatregða, ógleði og uppköst
	algengar	niðurgangur, slímhúðarbólga (m.a. munnbólga og vélindabólga)
	mjög sjaldgæfar	truflað bragðskyn, kyngingartregða
<i>Lifur og gall</i>	mjög algengar	hækkun alanínamínótransferasa, hækkun alkálínfosfatasa, hækkun aspartatamínótransferasa, hækkun gallrauða, eiturverkanir á lifur
<i>Húð og undirhúð</i>	mjög algengar	hárlos, litbreytingar
	algengar	kláði, útbrot, ofsakláði
	mjög sjaldgæfar	húðbólga eftir geislameðferð, Stevens-Johnsons heilkenni, húðþekjudrepslos
<i>Nýru og þvaggfæri</i>	tíðni ekki þekkt	bráð nýrnabilun
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>	tíðni ekki þekkt	ófrjósemi
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>	mjög algengar	þróttleysi, vanlíðan
	algengar	lyfjagjöf utan æðar****, æðabólga
	mjög sjaldgæfar	sóththiti
<p>*Tilkynnt hefur verið um banvæna mergbælingu  **Bráðaofnæmisviðbrögð geta reynst banvæn  ***Flogum fylgja stundum ofnæmisviðbrögð.  ****Fylgikvillar sem tilkynnt var um eftir markaðssetningu í tengslum við lyfjagjöf utan æðar voru meðal annars eiturverkanir á staðbundnum mjúkvef, þroti, verkir, netjubólga og drep  *****Þar með taldar tækifærissýkingar á borð við lungnabólgu af völdum pneumocystis jirovecii.</p>		



### Lýsing á völdum aukaverkunum

Í málgreinunum hér á eftir má sjá nýgengi aukaverkana sem meðalprósentsuhlutfall, en þær eru fengnar úr rannsóknum þar sem notast var við etopósíð sem stakt lyf.

#### *Blóðmeinafræðilegar aukaverkanir*

Tilkynnt hefur verið um mergbælingu (sjá kafla 4.4) sem olli dauðsfalli eftir gjöf etopósíðs. Mergbæling kallar oftast á takmörkun skammta. Beinmergur hefur venjulega náð að jafna sig á degi 20 og ekki hefur verið tilkynnt um neinar uppsafnaðar eiturverkanir.

Lággildi kyrninga (granulocyte) og blóðflagna koma yfirleitt fram u.þ.b. 10-14 dögum eftir lyfjagjöf etopósíðs, byggt á aðferð við lyfjagjöf og meðferðaráætlun. Lággildi koma yfirleitt fram fyrir við lyfjagjöf í bláæð en við inntöku.

Hvítkornafæð og alvarleg hvítkornafæð (innan við 1.000 frumur/mm<sup>3</sup>) komu fram hjá 91% og 17% með etopósíði, í þessari röð. Blóðflagnafæð og alvarleg blóðflagnafæð (innan við 50.000 blóðflögur/mm<sup>3</sup>) komu fram hjá 23% og 9% með etopósíði, í þessari röð. Mjög algengt var einnig að tilkynnt væri um hita og sýkingu hjá sjúklingum með daufkyrningafæð sem fengu etopósíð. Tilkynnt hefur verið um blæðingu.

#### *Eiturverkanir á meltingarfæri*

Ógleði og uppköst eru helstu eiturverkanirnar af völdum etopósíðs. Venjulega má ná stjórn á ógleði og uppköstum með uppsölustillandi lyfjum.

#### *Hárlos*

Vart varð við afturkræft hárlas, sem stundum verður að skalla á höfðinu í heild, hjá allt að 66% sjúklinga sem fengu etopósíð.

#### *Lágþrýstingur*

Tilkynnt hefur verið um skammvinnan lágþrýsting eftir hraða lyfjagjöf í bláæð hjá sjúklingum sem fengu meðferð með etopósíði en það hefur ekki verið sett í samhengi við eiturverkanir á hjarta eða breytingar á hjartalínuriti. Lágþrýstingur lagast venjulega þegar innrennsli með etopósíði er hætt og/eða með annarri stuðningsmeðferð, eftir því sem við á. Þegar innrennsli er hafið á ný skal draga úr hraða lyfjagjafarinnar. Ekki hefur orðið vart við neinn síðkominn lágþrýsting.

#### *Háþrýstingur*

Í klínískum rannsóknum þar sem etopósíð er gefið með inndælingu hefur verið tilkynnt um tilvik háþrýstings. Ef klínískt marktækur háþrýstingur kemur fram hjá súklingum sem fá etopósíð skal hefja viðeigandi stuðningsmeðferð.

#### *Ofnæmisviðbrögð*

Tilkynnt hefur verið um bráðaofnæmisviðbrögð meðan á lyfjagjöf etopósíðs í bláæð eða tafarlaust eftir að henni lýkur. Það hlutverk sem þéttni eða innrennslisraði hafa hvað varðar myndun bráðaofnæmislíkra viðbragða er ekki þekkt. Blóðþrýstingur verður venjulega eðlilegur innan nokkurra klukkustunda eftir að innrennsli lýkur. Bráðaofnæmisviðbrögð kunna að koma fram við upphafsskammt etopósíðs.

Tilkynnt hefur verið um bráðaofnæmisviðbrögð (sjá kafla 4.4), sem koma fram í formi kuldarolls, hraðtakts, berkjukrampa, andnauðar, svitamyndunar, sótthita, kláða, háþrýstings eða lágþrýstings, yfirliðs, ógleði og uppkasta, hjá 3% (7 af 245 sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með etopósíði í 7 klínískum rannsóknum) sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með etopósíði. Tilkynnt var um roðapöt í andliti hjá 2% sjúklinga og húðútbrot hjá 3% sjúklinga. Þessar aukaverkanir hafa venjulega gengið til baka um leið og hætt er að gefa innrennsli og blóðþrýstingshækkandi lyf, barkstera, andhistamín eða lyf sem auka blóðrúmmál, eftir því sem við á.

Tilkynnt hefur verið um bráð banvæn viðbrögð í tengslum við berkjukrampa við notkun etopósíðs. Einnig hefur verið tilkynnt um andnaud, en í því tilviki hófst eðlileg öndun að nýju þegar innrennsli var hætt.

#### *Bráð nýrnabilun*

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá afturkræfri bráðri nýrnabilun (sjá kafla 4.4).

#### *Fylgikvillar tengdir umbrotum*

Tilkynnt hefur verið um æxlislýsuheilkenni (stundum banvænt), eftir notkun etopósíðs samhliða öðrum krabbameinslyfjum (sjá kafla 4.4).

#### Börn

Búist er við að öryggi sé svipað hjá börnum og hjá fullorðnum.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is)

## 4.9 Ofskömmtun

Skammtar sem námu alls 2,4–3,5 g/m<sup>2</sup> af etopósíði gefnir í bláæð á 3 dögum hafa valdið alvarlegri slímhúðarbólgu og eiturverkunum á merg. Tilkynnt hefur verið um blóðsýringu og alvarlegar eiturverkanir á lifur hjá sjúklingum sem fengu stærri skammta af etopósíði í bláæð en ráðlagt var. Ekkert sérstakt mótlyf er til. Því skal veita einkennamiðaða stuðningsmeðferð og fylgjast náið með sjúklingum. Etopósíð og umbrotsefni þess hverfa ekki með skilun.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, jurtaalkalóíðar og önnur náttúrulyf, pódófýllótoxínafleiður  
ATC-flokkur: L01CB01

#### Verkunarháttur

Megináhrif etopósíðs virðast koma fram í síðari S-hluta og fyrri G<sub>2</sub>-hluta frumuhringrásarinnar í spendýrsfrumum. Tvenns konar skammtaháð svörun kemur fram. Við mikla þéttni (10 míkrog/ml eða meira) má sjá rof í frumum sem eru að hefja mítósu; við litla þéttni (0,3 til 10 míkrog/ml) er frumunum hamlað frá því að fara í forfasa. Samsetning örpípla verður ekki fyrir áhrifum. Helstu áhrif stórsameindar etopósíðs virðast vera rof tvöfalda stofnsins fyrir tilstilli milliverkunar við DNA tópoísómerasa II eða myndunar stakefna. Sýnt hefur verið fram á að etopósíð veldur stöðvun metafasa í trefjakímfrumum hænuunga.

### 5.2 Lyfjahvörf

#### Dreifing

Meðaldreifingarrúmmál við stöðugt ástand er á bilinu 18 til 29 lítrar. Etopósíð sýnir lítið gegnflæði í miðtaugakerfið. Etopósíð hefur mikla próteinbindingu (97%) við plasmaprótein manna *in vitro*. Bindingarhlutfall etopósíðs er í beinu hlutfalli við albúmín í sermi hjá krabbameinssjúklingum og heilbrigðum sjálfboðaliðum (sjá kafla 4.4). Óbundni hluti etopósíðs er í greinilegu hlutfalli við gallrauða hjá krabbameinssjúklingum.

Eftir innrennsli í bláæð eru gildi  $C_{max}$  og AUC mjög breytileg hjá hverjum einstaklingi og milli einstaklinga.

#### Umbrot

Umbrotsefni hýdroxýsýru [4' dímetýl-epípódófil-sýra-9-(4,6 0-etylíden- $\beta$ -Dglúkópýranodíð)], sem myndast við opnun laktónhringsins, er að finna í þvagi fullorðinna og barna. Það kemur einnig fyrir í mannplasma, líklega sem sniðhverfa. Glúkúróníð og/eða súlfatsamtengingar etopósíðs skiljast einnig út í þvagi hjá mönnum. Að auki á O-afmetýlun dímetoxýfenól-hringsins sér stað með ferli CYP450 3A4 samsætisins til þess að framleiða katekól.

#### Brotthvarf

Við gjöf í bláæð er dreifingu og brotthvarfi etopósíðs best lýst sem tveggja fasa ferli með helmingunartíma dreifingar sem nemur u.þ.b. 1,5 klst. og lokabrotthvarfshelmingunartíma á bilinu 4-11 klst. Heildarúthreinsunargildi líkamans er á bilinu 33 til 48 ml/mín. eða 16–36 ml/mínútu/m<sup>2</sup> og, eins og á við um lokabrotthvarfshelmingunartíma, er það óháð skammti á bilinu 100-600 mg/m<sup>2</sup>. Eftir gjöf 14C etopósíðs (100 til 124 mg/m<sup>2</sup>) í bláæð, kemur geislavirkni fram í þvagi sem nemur 56% (45% af skammtinum skildist út sem etopósíð) og geislavirkni í hægðum sem nemur 44% af gefnum skammti eftir 120 klst.

#### Línulegt/ólínulegt samband

Heildarúthreinsun úr líkamanum og lokabrotthvarfshelmingunartími eru óháð skömmtum á bilinu 100 til 600 mg/m<sup>2</sup>. Á sama skammtabili aukast flatarmáli undir ferlinum þéttni vs. tímaa (AUC) og hámarksþéttni í plasma ( $C_{max}$ ) línulega í samræmi við skammta.

#### Skert nýrnastarfsemi

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi sem fá etopósíð hafa sýnt minni heildarúthreinsun úr líkamanum, stækkað AUC og meira dreifingarrúmmál við stöðugt ástand (sjá kafla 4.2).

#### Skert lifrjarstarfsemi

Hjá fullorðnum krabbameinssjúklingum með vanstarfsemi lifrar minnkaði heildarúthreinsun etopósíðs úr líkamanum.

#### Aldraðir

Þótt minniháttar munur hafi komið fram á lyfjahvarfabreytum milli sjúklinga sem voru  $\leq 65$  ára og  $> 65$  ára er hann ekki talinn hafa klínískt vægi.

#### Börn

Hjá börnum skilst u.þ.b. 55% af skammtinum út með þvagi sem etopósíð innan sólarhrings. Meðalúthreinsun etopósíðs um nýru er 7 til 10 ml/mín./m<sup>2</sup> eða u.þ.b. 35% af heildarúthreinsun úr líkamanum á skammtabilinu 80 til 600 mg/m<sup>2</sup>. Úthreinsun etopósíðs er því um nýru og með öðrum ferlum, þ.e. umbrotum og útskilnaði með galli. Áhrif nýrnasjúkdóms á úthreinsun etopósíðs í plasma eru ekki þekkt hjá börnum. Hjá börnum tengjast hækkun SGPT-gildi minni heildarúthreinsun lyfs úr líkamanum. Ef cisplatín hefur áður verið notað getur það einnig valdið minni heildarúthreinsun etopósíðs úr líkamanum hjá börnum. Öfugt samhengi milli albúmíngilda í plasma og útreinsunar etopósíðs um nýru kemur fram hjá börnum.

#### Kyn

Þótt vart hafi orðið við minniháttar mun á lyfjahvarfabreytum milli kynja en hann ekki talinn klínískt marktækur.

#### Lyfjamilliverkanir

Í rannsókn á áhrifum annarra lyfja á bindingu 14C etopósíðs við prótein í sermi hjá mönnum *in vitro* ollu aðeins fenýlbútasón, natrium salisýlat og asetýlsalisýlsýratilfærslu á próteinbundnu etopósíði við þéttni sem almennt nást *in vivo* (sjá kafla 4.5).

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

#### *Langvinnar eiturvekanir*

Blóðleysi, hvítornafæð og blóðflagnafæð komu fram hjá rottum og músum, en hundar sýndu væga og afturkræfa skerðingu á starfsemi lifrar og nýrna. Margfeldi skammta (byggt á mg/m<sup>2</sup> skömmtum) varðandi þessar niðurstöður við skammtastig án sýnilegra aukaverkana var  $\geq$  u.þ.b. 0,05 sinnum meira en stærsti klíníski skammturinn.

Yfirleitt hafa dýrategundir sem notaðar eru til rannsókna á forklínísku stigi verið næmari fyrir frumudrepani lyfjum en menn. Tilkynnt var um eistnaryrnun, stöðvun sæðisframleiðslu og seinkun vaxtar hjá rottum og músum.

#### *Stökkbreytandi áhrif*

Etopósíð hefur stökkbreytandi áhrif í spendýrsfrumum.

#### *Eiturvekanir á æxlun*

Í dýrarannsóknum var etopósíð sett í samhengi við skammtatengdar eiturvekanir á fósturvísnum og fósturvansköpun.

#### *Krabbameinsvaldandi áhrif*

Með hliðsjón af verkunarhætti etopósíðs skal álíta að það gæti haft krabbameinsvaldandi áhrif hjá mönnum.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Sítrónusýra, vatnsfrí  
Benzýlalkóhól  
Pólýsorbit 80  
Makrógól 300  
Etanól, vatnsfrítt

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Etopósíð Accord má ekki blanda við önnur lyf þegar það er gefið.

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6

### 6.3 Geymsluþol

**Órofið hettuglas:** 3 ár

#### **Eftir þynningu:**

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika lausnarinnar þegar hún er þynnt í þéttni sem nemur 0,2 mg/ml og 0,4 mg/ml með natríumklóríði til inndælingar (0,9% w/v) og glúkósa til inndælingar (5% w/v) í allt að 96 klst. og 48 klst. við hitastig sem nemur 20°-25° C, í þessari röð.

Frá örverufræðilegu sjónarhorni skal nota lyfið tafarlaust. Ef það er ekki notað tafarlaust eru geymslutími við notkun og ástand fyrir notkun á ábyrgð notanda. Geymið ekki þynnt lyf í kæli (2-8°C) þar sem það getur valdið botnfalli.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Má ekki geyma í kæli eða frjósa.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

## 6.5 Gerð íláts og innihald

Þykknið kemur fyrir í glærum 5 ml, 10 ml, 12,5 ml, 20 ml, 25 ml eða 50 ml hettuglösum úr gleri með Teflon gúmmítappa og smelluinnsigli úr áli.

Pakkningastærðir:

- 1 × 5 ml hettuglas
- 1 × 10 ml hettuglas
- 1 × 12,5 ml hettuglas
- 1 × 20 ml hettuglas
- 1 × 25 ml hettuglas
- 1 × 50 ml hettuglas

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Fylgja skal ferlum varðandi rétta meðhöndlun og förgun krabbameinslyfja.

Gæta skal varúðar við meðhöndlun frumuhemjandi lyfja. Framkvæmið ávallt aðgerðir til þess að koma í veg fyrir útsetningu. Eins og á við um önnur efni sem kunna að valda eiturverkunum skal gæta varúðar við meðhöndlun og undirbúning lausna sem innihalda etópósíð. Húðviðbrögð kunna að koma fram í tengslum við útsetningu fyrir etópósíð fyrir slysi. Mælt er með því að nota hanska. Ef etópósíð kemst í snertingu við húð eða slímhúð skal tafarlaust þvo húðina vandlega með vatni og skola síðan slímhúðina með vatni.

Ef lausnin sýnir merki um botnfall eða inniheldur sjáanlegar agnir skal farga henni.

Etópósíð Accord þarf að þynna fyrir notkun með natríum klóríði til inndælingar (0,9% w/v) eða glúkósa til inndælingar (5% w/v) í þéttni sem nemur 0,2 mg/ml (þ.e. 1 ml af þykkni í 100 ml af leysi) til 0,4 mg/ml (þ.e. 2 ml af þykkni í 100 ml af leysi). Þéttni þynntrar lausnar á ekki að vera meiri en 0,4 mg/ml vegna hættu á botnfalli. Við undirbúning og blöndun skal beita ýrstrustu smitgát. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/14/061/01

## 9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 5. ágúst 2014.  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 21. október 2019.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

5. apríl 2024.