

Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Epirubicine Accord Healthcare 2 mg/ml oplossing voor injectie of infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing bevat 2 mg epirubicinehydrochloride.

Elke injectieflacon van 5/10/25/50/100 ml bevat respectievelijk 10/20/50/100/200 mg epirubicinehydrochloride.

Hulpstof met bekend effect: Bevat natrium 3,54 mg/ml (0,154 mmol).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie of infusie

Een heldere, rode oplossing

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Epirubicinehydrochloride wordt gebruikt bij de behandeling van een brede waaier van neoplastische aandoeningen, waaronder:

- Borstkanker
- Maagkanker
- Gevorderd ovariumcarcinoom
- Kleincellige longkanker

Het is aangetoond dat epirubicinehydrochloride bij intravesicale toediening doeltreffend is bij de behandeling van:

- Papillair transitioneel celcarcinoom van de blaas
- Carcinoom in situ van de blaas
- Profylaxe van recidivering van oppervlakkig blaascarcinoom na transurethrale resectie

4.2 Dosering en wijze van toediening

De veiligheid en werkzaamheid van epirubicine bij kinderen is niet vastgesteld.

Conventionele doses

Doseringsschema voor conventionele doses

Wanneer epirubicine als enkelvoudig middel toegepast wordt, is de aanbevolen dosis voor volwassenen 60-90 mg/m² lichaamsoppervlak, toegediend door middel van intraveneuze injectie over een periode van 5 tot 10 minuten met 21-daagse intervallen, afhankelijk van de toestand van het bloed en het beenmerg.

Dosismodificatie (verlaging) of uitstel van de volgende dosis bij tekenen van toxiciteit, waaronder ernstige neutropenie/neutropenische koorts en trombocytopenie (die kan persisteren op dag 21) kan vereist zijn.

Hoge doses

Doseringschema voor hoge doses

Longkanker

Epirubicinehydrochloride als enkelvoudig middel bij de behandeling van longkanker met hoge doses moet volgens het volgende schema worden toegediend:

- Kleincellige longkanker (SCLC) bij niet-voorbehandelde patiënten: 120 mg/m² op dag 1, om de drie weken.

Het geneesmiddel moet worden toegediend als i.v. bolusinjectie gedurende 5-10 minuten of als intraveneus infuus gedurende maximaal 30 minuten.

Borstkanker

In de adjuvansbehandeling van borstkanker in een vroeg stadium met positieve lymfnodi, variëren de aanbevolen doses van 100 mg/m² tot 120 mg/m², toegediend om de 3 tot 4 weken.

Lagere doses (60-75 mg/m² of 105-120 mg/m² in hoge doseringsschema's) worden aanbevolen voor patiënten met verminderde beenmergreserves als gevolg van vroegere chemo- en/of radiotherapie, hogere leeftijd, of met beenmergneoplasmata. De totale dosis per cyclus kan verdeeld worden over 2 tot 3 achtereenvolgende dagen.

De volgende doses epirubicine worden vaak gebruikt als monotherapie en in combinatiechemotherapie voor verschillende tumoren/kankers:

Kankerindicatie	Epirubicine-dosis (mg/m ²) ^a	
	Monotherapie	Combinatietherapie
Ovariumcarcinoom	60–90	50–100 ^b
Maagkanker	60–90	50
Kleincellige longkanker (SCLC)	120	120 ^b
Blaaskanker	50 mg/50 ml of 80 mg/50 ml (carcinoma in situ) Profylaxe: 50 mg/50 ml per week gedurende 4 weken, daarna eenmaal per maand gedurende 11 maanden	
Borstkanker		100-120 ^c

^a Doses over het algemeen gegeven op dag 1 of dag 1, 2 en 3 met tussenpozen van 21 dagen.

^b Indien gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen tegen kanker, dienen de doses op passende wijze te worden verlaagd.

^c Lagere doses (60-75 mg/m² of 105-120 mg/m² in hoge doseringsschema's) worden aanbevolen voor patiënten met een verminderde beenmergfunctie.

Blaaskanker

Epirubicine kan via intravesicale toediening worden toegediend voor de behandeling van oppervlakkige blaaskanker en carcinoma-in-situ. Het mag niet op deze manier worden gebruikt voor de behandeling van invasieve tumoren die de blaaswand zijn binnengedrongen, waar systemische therapie of chirurgie geschikter is. Epirubicine is ook met succes intravesicaal gebruikt als profylactisch middel na transurethrale resectie van oppervlakkige tumoren om herhaling te voorkomen.

Bij de behandeling van niet-invasief transitioneel celpapilcarcinoom worden intravesicale instillaties van 50 mg (in 25-50 ml zoutoplossing of gedestilleerd steriel water) eenmaal per week gedurende acht weken aanbevolen; in geval van lokale toxiciteit (chemische cystitis) moet de eenheidsdosis worden verlaagd tot 30 mg.

Bij de behandeling van in-situ carcinoom kan de dosis worden verhoogd tot 80 mg, afhankelijk van de individuele verdraagbaarheid.

Bij de profylaxe van recidieven na transurethrale resectie van oppervlakkige tumoren worden intravesicale instillaties van 50 mg eenmaal per week gedurende vier weken aanbevolen, gevolgd door maandelijks instillaties van dezelfde dosis gedurende elf maanden.

Verminderde leverfunctie

De belangrijkste eliminatieroute van het geneesmiddel is het hepatobiliaire systeem. Bij patiënten met een gestoorde leverfunctie wordt een dosisverlaging van epirubicine voorgesteld om algehele toxiciteit te vermijden.

In het algemeen, indien de bloedbilirubinespiegels tussen 1,4 en 3 mg/100 ml en de retentie van broomsulfoftaleïne (BSF) 9-15% is, wordt de helft van de normale geneesmiddeldosis aanbevolen.

Serumbilirubine	AST*	Dosisverlaging
1,4 – 3 mg/100 ml		50%
> 3 mg/100 ml	> 4 maal de bovenste limiet van normaal (ULN)	75%

*AST – aspartaat-aminotransferase

Indien het bilirubinegehalte en de BSF-retentie nog hoger zijn, wordt een kwart van de normale dosis aanbevolen.

Verminderde nierfunctie

Bij een matige nierfunctiestoornis lijkt geen dosisverlaging nodig te zijn, vanwege de beperkte hoeveelheid epirubicine die via deze route wordt uitgescheiden. Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (serumcreatinine > 450 µmol/l) moet een lagere aanvangsdosis worden overwogen.

Wijze van toediening

Epirubicine is uitsluitend bedoeld voor intraveneus of intravesicaal gebruik.

Intraveneuze toediening

Het is raadzaam epirubicine toe te dienen via de slang van een vrijlopend intraveneus zoutinfuus, nadat is gecontroleerd of de naald goed in de ader is geplaatst. Voorzichtigheid is

geboden om extravasatie te voorkomen (zie rubriek 4.4). In geval van extravasatie moet de toediening onmiddellijk worden stopgezet.

Het is raadzaam om intraveneuze toediening gedurende 5-10 minuten uit te voeren. Deze techniek vermindert het risico op extravasatie van het medicijn en zorgt ervoor dat de ader aan het einde van de toediening wordt doorgespoeld.

In geval van extravasatie van epirubicine tijdens de toediening bestaat er een risico op weefsellaesies, waaronder necrose.

Veneuze sclerose kan optreden wanneer de injectie in kleine bloedvaten wordt toegediend of in dezelfde ader wordt herhaald.

Intravesicale toediening

Epirubicine voor instillatie via een katheter moet gedurende een uur in situ worden gehouden. De patiënt dient instructies te krijgen om niets te drinken gedurende de 12 uur voorafgaande aan de instillatie. Tijdens de instillatie kan het raadzaam zijn om het bekken van de patiënt af en toe te draaien om te zorgen voor een breder contactoppervlak van de oplossing met het blaasslijmvlies.

VERDUNNINGSTABEL VOOR OPLOSSINGEN VOOR INSTILLATIE IN DE BLAAS

Vereiste dosis epirubicine	Volume van injectie van 2 mg/ml epirubicinehydrochloride	Volume van steriel water voor injectie of 0,9% steriele zoutoplossing als verdunningsmiddel	Totaal volume voor instillatie in de blaas
30 mg	15 ml	35 ml	50 ml
50 mg	25 ml	25 ml	50 ml
80 mg	40 ml	10 ml	50 ml

4.3 Contra-indicaties

Epirubicine is gecontra-indiceerd bij:

- Patiënten bij wie overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, andere antracyclines of antrachinonen is aangetoond.
- Borstvoeding

Intraveneus gebruik:

- Patiënten met persisterende myelosuppressie
- Ernstige leverfunctiestoornis
- Ernstige myocardiale insufficiëntie
- Recent myocardinfarct
- Ernstige aritmieën
- Voorafgaande behandeling met de maximale cumulatieve doses epirubicine en/of andere antracyclines en antrachinonen (zie rubriek 4.4)
- Patiënten met acute systemische infecties
- Instabiele angina pectoris
- Cardiomyopathie.

Intravesicaal gebruik:

- Urineweginfecties.
- Invasieve blaastumoren.
- Katherisatieproblemen.
- Ontsteking van de blaas.
- Hematurie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Epirubicinehydrochloride moet worden toegediend onder supervisie van artsen die experts zijn in de behandeling met cytotoxica.

Voordat de behandeling met epirubicinehydrochloride gestart wordt, moet de patiënt hersteld zijn van de acute toxiciteit van de eerdere cytotoxische behandeling (zoals stomatitis, neutropenie, trombocytopenie en gegeneraliseerde infecties).

Hoewel behandeling met hoge doses epirubicinehydrochloride (d.w.z. ≥ 90 mg/m² iedere 3 of 4 weken) bijwerkingen veroorzaakt die over het algemeen vergelijkbaar zijn met die welke gezien werden bij standaarddoses (< 90 mg/m² iedere 3 of 4 weken), kan de neutropenie en stomatitis/mucositis ernstiger zijn. Bij behandeling met hoge doses epirubicinehydrochloride is speciale voorzorg vereist vanwege mogelijke complicaties als gevolg van ernstige myelosuppressie.

Hartfunctie - Harttoxiciteit behoort tot de risico's van behandeling met antracyclines en kan zich met acute of vertraagde voorvallen manifesteren.

Acute toxiciteit. Vroege cardiotoxiciteit van epirubicinehydrochloride bestaat voornamelijk uit sinustachycardie en/of ECG-afwijkingen zoals niet-specifieke ST-T-golfveranderingen. Tachyaritmieën, waaronder premature ventriculaire contracties, ventriculaire tachycardie en bradycardie, evenals atrioventriculair blok en bundeltakblok zijn ook gemeld. Deze effecten voorspellen doorgaans niet de daaropvolgende ontwikkeling van vertraagde cardiotoxiciteit, zijn zelden van klinisch belang en vormen doorgaans geen overweging voor het staken van de behandeling met epirubicine.

Vertraagde toxiciteit. Vertraagde cardiotoxiciteit ontstaat doorgaans laat in de loop van de behandeling met epirubicine of binnen 2 tot 3 maanden na beëindiging van de behandeling, maar latere voorvallen (enkele maanden of jaren na voltooiing van de behandeling) zijn ook gemeld. Vertraagde cardiomyopathie manifesteert zich door een verminderde linkerventrieklejectiefractie (LVEF) en/of tekenen en symptomen van congestief hartfalen (CHF), zoals dyspneu, longoedeem, afhankelijk oedeem, cardiomegalie en hepatomegalie, oligurie, ascites, pleurale effusie en galopritme. . Levensbedreigende CHF is de ernstigste vorm van door antracycline geïnduceerde cardiomyopathie en vertegenwoordigt de cumulatieve dosisbeperkende toxiciteit van het geneesmiddel.

Het risico op het ontwikkelen van congestief hartfalen neemt snel toe met de verhoging van de totale cumulatieve doses van meer dan 900 mg/m² epirubicinehydrochloride; deze cumulatieve dosis mag alleen met uiterste voorzichtigheid worden overschreden (zie rubriek 5.1).

Het risico op het ontwikkelen van congestief hartfalen neemt snel toe met de toename van cumulatieve doses epirubicinehydrochloride hoger dan 900 mg/m²; deze cumulatieve dosis mag alleen met uiterste voorzichtigheid worden overschreden (zie rubriek 5.1).

De hartfunctie moet worden geëvalueerd voordat de behandeling met epirubicinehydrochloride wordt gestart en hartbewaking bij patiënten die met epirubicine worden behandeld is van groot belang om het risico op ernstige hartschade te minimaliseren. Het is raadzaam om de hartfunctie te beoordelen met niet-invasieve technieken. Veranderingen in het elektrocardiogram (ECG) kunnen indicatief zijn voor anthracycline-geïnduceerde cardiomyopathie, maar ECG is geen gevoelige of specifieke methode voor het volgen van anthracycline-gerelateerde cardiotoxiciteit. Het risico op een ernstige hartfunctiestoornis kan worden verminderd door regelmatige controle van de linkerventrikel-ejectiefractie (LVEF) tijdens de behandeling, waarbij epirubicine onmiddellijk moet worden stopgezet bij de eerste tekenen van een verminderde functie. De voorkeursmethode voor herhaalde beoordeling van de hartfunctie is evaluatie van de LVEF-meting door middel van multi-gated radionuclide angiografie (MUGA) of echocardiografie (ECHO). Een baseline cardiale evaluatie met een ECG en een MUGA-scan of een ECHO wordt aanbevolen, vooral bij patiënten met risicofactoren voor verhoogde cardiale toxiciteit. Herhaalde MUGA- of ECHO-bepalingen van LVEF moeten worden uitgevoerd, vooral bij hogere, cumulatieve doses anthracyclines. De techniek die voor de beoordeling wordt gebruikt, moet consistent zijn tijdens de follow-up. Bij patiënten met risicofactoren, vooral bij eerder gebruik van anthracycline of anthracenedion, moet de hartfunctie bijzonder streng worden gecontroleerd.

Met het oog op het risico op cardiomyopathie mag de cumulatieve dosis van 900 mg/m² epirubicinehydrochloride alleen met uiterste voorzichtigheid worden overschreden.

De risicofactoren voor harttoxiciteit zijn actieve of stille hart- en vaataandoeningen, eerdere radiotherapie of gelijktijdige radiotherapie van het pericardiale mediastinale gebied, eerdere behandeling met andere antracyclines of antrachinonen en gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de hartcontractiliteit onderdrukken of cardiotoxische geneesmiddelen (bv. trastuzumab) (zie rubriek 4.5). Het risico op cardiotoxiciteit is ook verhoogd bij ouderen.

Hartfalen (New York Heart Association [NYHA] klasse II-IV) is waargenomen bij patiënten die een behandeling met trastuzumab alleen kregen of in combinatie met antracyclines zoals epirubicine. Het hartfalen kan matig ernstig tot ernstig zijn en is in verband gebracht met sterfte.

Trastuzumab en antracyclines zoals epirubicine mogen doorgaans niet in combinatie worden gebruikt, tenzij in goed gecontroleerde klinische studies met monitoring van het hart. Patiënten die eerder antracyclines hebben gekregen lopen ook risico op cardiotoxiciteit bij behandeling met trastuzumab, hoewel het risico lager is dan bij gelijktijdig gebruik van trastuzumab en antracyclines.

Er is gemeld dat trastuzumab een variabele halfwaardetijd heeft. Trastuzumab kan nog tot zeven maanden na onderbreking van de behandeling in de bloedbaan blijven. Patiënten die antracyclines zoals epirubicine krijgen, kunnen na onderbreking van de behandeling met trastuzumab een verhoogd risico op harttoxiciteit hebben. Waar mogelijk moet de arts behandelingen op basis van antracyclines vermijden gedurende zeven maanden na onderbreking of stoppen van de behandeling met trastuzumab. Als er antracyclines zoals epirubicine worden gebruikt, moet de hartfunctie van de patiënt zorgvuldig worden gevolgd.

Als er symptomatisch hartfalen optreedt tijdens behandeling met trastuzumab na een behandeling met epirubicinehydrochloride, moet dat worden behandeld met de standaardgeneesmiddelen.

De hartfunctie moet zorgvuldig worden gecontroleerd bij patiënten die hoge cumulatieve doses gebruiken en patiënten met een verhoogd risico. Echter, harttoxiciteit kan met epirubicinehydrochloride ook bij lagere cumulatieve doses optreden, in de aanwezigheid of afwezigheid van risicofactoren voor harttoxiciteit.

Er zijn sporadische meldingen geweest van foetale/neonatale cardiotoxische voorvallen, waaronder foetale sterfte, na in utero blootstelling aan epirubicine (zie rubriek 4.6).

Het is waarschijnlijk dat de toxiciteit van epirubicine en andere antracyclines of antrachinonen additief is.

Hematologische toxiciteit Evenals andere cytotoxica kan epirubicine myelosuppressie veroorzaken. Het bloedprofiel, inclusief differentiële telling van WBC, moet voorafgaand aan en tijdens iedere behandelcyclus met epirubicine worden geëvalueerd. Bloedtoxiciteit manifesteert zich voornamelijk als reversibele, dosisafhankelijke leukopenie en/of granulocytopenie (neutropenie), de voornaamste manifestaties van de acute dosisbeperkende toxiciteit van deze geneesmiddelen. Leukopenie en neutropenie zijn doorgaans ernstiger bij hoge behandelingsdoses, waarbij de nadir in de meeste gevallen optreedt tussen de 10e en 14e dag na toediening van het geneesmiddel; dit is doorgaans van voorbijgaande aard, waarbij de WBC-/neutrofielentellingen in de meeste gevallen tegen dag 21 tot hun normale waarden terugkeren. Trombocytopenie en anemie kunnen eveneens optreden. De klinische gevolgen van ernstige myelosuppressie zijn: koorts, infecties, sepsis/septikemie, septische shock, bloeding, weefselhypoxie of overlijden.

Secundaire leukemie - Er is melding gemaakt van secundaire leukemie, met of zonder preleukemische fase, bij patiënten die werden behandeld met antracyclines (waaronder epirubicine). Secundaire leukemie komt vaker voor wanneer deze geneesmiddelen worden toegediend in combinatie met antineoplastische middelen die het DNA beschadigen, in combinatie met bestralingstherapie, wanneer de patiënt een zware voorbehandeling met cytotoxica heeft gehad of wanneer de antracyclinedoses zijn verhoogd. Deze gevallen van leukemie kunnen een latentieperiode hebben die varieert van één tot drie jaar (zie rubriek 5.1).

Maagdarmstelsel - Epirubicinehydrochloride wekt braken op. Mucositis/stomatitis doen zich doorgaans snel na toediening voor en kunnen zich, indien ernstig, in enkele dagen verder ontwikkelen tot ulceratie van de slijmvliezen. Bij de meeste patiënten treedt in de derde week van de behandeling herstel van deze bijwerking op.

Leverfunctie - Epirubicinehydrochloride wordt voornamelijk geëlimineerd in het hepatobiliair systeem. Voordat de behandeling met epirubicine wordt gestart en tijdens de behandeling moet de leverfunctie worden beoordeeld (SGOT, SGT, AST, alkalische fosfatase, bilirubine) (zie rubriek 4.2). Patiënten met verhoogd bilirubine of ASAT kunnen een langzamere klaring van het geneesmiddel ervaren met een toename van de algehele toxiciteit. Voor deze patiënten wordt een lagere dosis aanbevolen (zie rubrieken 4.2 en 5.2). Patiënten met ernstige leverschade mogen geen epirubicinehydrochloride gebruiken (zie rubriek 4.3).

Nierfunctie - Het serumcreatinine moet voorafgaand aan en gedurende de behandeling worden gemeten. Een dosisaanpassing is noodzakelijk bij patiënten met serumcreatininegehalte > 5 mg/dl (zie rubriek 4.2).

Effecten op de injectieplaats - Injectie in een klein bloedvat of herhaaldelijke injecties in dezelfde ader kan flebosclerose veroorzaken. Het risico op flebitis/tromboflebitis op de injectieplaats kan worden geminimaliseerd door de aanbevolen toedieningsprocedures te volgen (zie rubriek 4.2).

Extravasatie - Extravasatie van epirubicinehydrochloride tijdens intraveneuze injectie kan lokale pijn, ernstige weefselletsels (blaarvorming, ernstige cellulitis) en necrose veroorzaken. Als er zich tekenen of symptomen van extravasatie voordoen tijdens een intraveneuze toediening van epirubicinehydrochloride, dan moet de infusie met het geneesmiddel direct worden onderbroken. De bijwerkingen van extravasatie van antracyclines kunnen worden voorkomen of verminderd door onmiddellijk een specifieke behandeling te gebruiken, bijv. dexrazoxaan (zie de relevante productinformatie voor gebruik van het product). De pijn van de patiënt kan worden verlicht door de streek af te koelen en koud te houden, gebruik van hyaluronzuur en DMSO. De patiënt moet zorgvuldig worden gevolgd gedurende de hierop volgende periode, aangezien necrose nog enkele weken na de extravasatie kan optreden. Met het oog op een eventuele excisie dient een plastisch chirurg te worden geraadpleegd.

Overige - Evenals bij andere cytotoxica, is er bij gebruik van epirubicinehydrochloride melding gemaakt van tromboflebitis en trombo-embolische voorvallen, waaronder longembolie (in enkele gevallen fataal).

Tumorlyssyndroom - Epirubicinehydrochloride kan hyperurikemie veroorzaken als gevolg van het extensieve katabolisme van purines dat samengaat met de snelle door het geneesmiddel geïnduceerde lysis van tumorcellen (tumorlyssyndroom). Bloedwaarden van urinezuur, kalium, calciumfosfaat en creatinine moeten worden gemeten na de start van de behandeling. Hydratatie, alkalinisatie van de urine en profylaxe met allopurinol ter voorkoming van urinezuur in het bloed kunnen de mogelijke complicaties van tumorlyssyndroom minimaliseren.

Immunosuppressieve effecten/Toegenomen gevoeligheid voor infecties - De toediening van levende vaccins of levende verzwakte vaccins aan patiënten van wie het immuunsysteem is onderdrukt door chemotherapeutische middelen, waaronder epirubicinehydrochloride, kan ernstige of fatale infecties veroorzaken (zie rubriek 4.5).

Vaccinatie met levende vaccins moet worden vermeden bij patiënten die epirubicinehydrochloride krijgen. Gedode of geïnactiveerde vaccins mogen wel worden toegediend; de respons op deze vaccins kan echter verminderd zijn.

Voortplantingsstelsel: Epirubicinehydrochloride kan genotoxiciteit veroorzaken. Mannen en vrouwen die met epirubicinehydrochloride worden behandeld, moeten geschikte anticonceptiemethoden gebruiken tijdens de behandeling met epirubicine en gedurende een bepaalde periode na voltooiing van de behandeling (zie rubriek 4.6). Indien passend en mogelijk, moeten patiënten die na voltooiing van de behandeling graag kinderen willen genetisch advies inwinnen.

Intravesicaal gebruik – Toediening van epirubicinehydrochloride kan symptomen van chemische blaasontsteking (zoals dysurie, polyurie, nycturie, strangurie, hematurie, gevoelige blaas, necrose van de blaaswand) en blaasconstrictie veroorzaken. Bijzondere voorzorg is vereist voor katheterisatieproblemen (zoals urethrale obstructie veroorzaakt door grote intravesiculaire tumoren).

Intra-arteriële route - Intra-arteriële toediening van epirubicinehydrochloride (arteriële transkatheterembolisatie voor de lokale of plaatselijke behandeling van primair hepatocellulair carcinoom of levermetastasen) kan (naast systemische toxiciteit die kwalitatief vergelijkbaar is met die bij intraveneuze toediening van epirubicinehydrochloride) leiden tot lokale of plaatselijke effecten, waaronder gastro-duodenale ulcera (waarschijnlijk door reflux van het geneesmiddel in de arteria gastrica) en vernauwing van de galwegen als gevolg van door het geneesmiddel geïnduceerde scleroserende cholangitis. Toediening langs deze weg kan extensieve necrose van het geperfuseerde weefsel tot gevolg hebben.

Hulpstof

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml dus is in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Epirubicinehydrochloride kan ook worden gebruikt in combinatie met andere chemotherapeutica tegen kanker. Cumulatieve toxiciteit kan zich manifesteren met effecten op het beenmerg en het maag-darmstelsel (zie rubriek 4.4). Bij gebruik van epirubicinehydrochloride in combinatie met chemotherapie met andere potentieel cardiotoxische middelen, evenals bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen met een werking op het hart (bv. calciumkanaalblockers), is het nodig de hartfunctie gedurende de gehele behandeling te controleren.

Epirubicinehydrochloride wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever. Veranderingen in het levermetabolisme die zijn geïnduceerd door gelijktijdige behandelingen, kunnen van invloed zijn op het metabolisme, de farmacokinetiek, therapeutische werkzaamheid en/of toxiciteit van epirubicinehydrochloride (zie rubriek 4.4).

Antracyclines, waaronder epirubicine, mogen niet in combinatie met andere cardiotoxische middelen worden toegediend, tenzij de hartfunctie van de patiënt zorgvuldig wordt gecontroleerd. Patiënten die antracyclines gebruiken nadat de behandeling met andere cardiotoxische middelen is onderbroken of gestopt, vooral wanneer die middelen een lange halfwaardetijd hebben, zoals trastuzumab, kunnen ook blootgesteld worden aan een verhoogd risico op de ontwikkeling van cardiotoxiciteit. Trastuzumab heeft een variabele halfwaardetijd en kan tot nog wel zeven maanden in de circulatie blijven. Daarom moet de arts, indien mogelijk, een antracycline-bevattende therapie mijden tot zeven maanden na het einde van een behandeling met trastuzumab. Als antracyclines vóór deze periode worden gebruikt, moet de hartfunctie nauwlettend gecontroleerd worden.

Vaccinatie met levende vaccins moet worden vermeden bij patiënten die epirubicinehydrochloride gebruiken. Dode of inactieve vaccins kunnen wel worden toegediend, hoewel het resultaat van deze vaccins verminderd kan zijn.

Cimetidine verhoogt de AUC van epirubicinehydrochloride met 50% en het gebruik van dit geneesmiddel moet worden onderbroken tijdens behandeling met epirubicinehydrochloride.

Wanneer het voorafgaand aan epirubicinehydrochloride wordt gegeven, kan paclitaxel zorgen voor toegenomen plasmaconcentraties onveranderd epirubicinehydrochloride en diens metabolieten. Deze metabolieten zijn echter noch toxisch, noch actief. Gelijktijdige toediening van paclitaxel of docetaxel bleek geen invloed te hebben op de farmacokinetiek van epirubicinehydrochloride wanneer epirubicinehydrochloride eerder werd toegediend dan de taxaan.

Deze combinatie kan worden toegepast bij sequentiële toediening van de twee middelen. Tussen de infusie van epirubicinehydrochloride en paclitaxel dient ten minste een tijdsinterval van 24 uur te zitten.

Dexverapamil kan de farmacokinetiek van epirubicinehydrochloride veranderen en diens myelosuppressieve effect vergroten.

Bij één onderzoek bleek dat docetaxel de plasmaconcentraties van epirubicinehydrochloridemetabolieten kan verhogen als het middel meteen na epirubicinehydrochloride werd toegediend.

Kinine kan de eerste distributie van epirubicinehydrochloride vanuit het bloed naar de weefsels versnellen, en kan invloed hebben op de verdeling van rode bloedcellen door epirubicinehydrochloride.

Gelijktijdige toediening van interferon α_2b kan leiden tot een reductie van de eliminatiehalfwaardetijd van zowel de totale als gedeeltelijke epirubicinehydrochlorideklaring.

Er moet rekening gehouden worden met het risico van een aanzienlijke verstoring van de hematopoëse bij een (voor-)behandeling met geneesmiddelen die het beenmerg beïnvloeden (d.w.z. cytostatica, sulfonamide, chlooramfenicol, difenylhydantoïne, amidopyrinederivaten, antiretrovirale middelen).

Er kan meer beenmergsuppressie optreden bij patiënten die therapie in combinatie met antracyclines en dexrazoxaan krijgen.

Epirubicine kan hyperurikemie veroorzaken als gevolg van snelle lyse van neoplastische cellen. Als epirubicine gelijktijdig wordt gebruikt met andere geneesmiddelen die de uitscheiding van urinezuur vertragen (bijv. sulfonamiden en bepaalde diuretica), kan dit de hyperurikemie versterken.

Epirubicine is chemisch onverenigbaar met heparine; wanneer beide componenten gemengd worden, kan neerslag en verlies van werkzaamheid van beide middelen optreden (zie rubriek 6.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd/anticonceptie voor mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moet worden geadviseerd om tijdens de behandeling niet zwanger te worden en moeten effectieve anticonceptiemethoden gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 7 maanden na de laatste dosis.

Mannen die een behandeling met epirubicinehydrochloride ondergaan, moeten effectieve anticonceptiemethoden gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste dosis.

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van epirubicine bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Epirubicine mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met epirubicine noodzakelijk maakt.

Vermijd het gebruik van epirubicine tijdens het eerste trimester. Uit de beschikbare gegevens bij mensen blijkt niet de aanwezigheid of afwezigheid van ernstige geboortefwijkingen en miskramen gerelateerd aan het gebruik van epirubicine tijdens het tweede en derde trimester.

Na blootstelling in de baarmoeder aan epirubicine tijdens het tweede en/of derde trimester zijn sporadische gevallen van voorbijgaande foetale en/of neonatale ventriculaire hypokinesie, voorbijgaande stijgingen van de hartenzymen en foetale sterfte gemeld als gevolg van vermoedelijke door anthracycline geïnduceerde cardiotoxiciteit (zie rubriek 4.4). Controleer de foetus en/of pasgeborene op cardiotoxiciteit en voer tests uit in overeenstemming met de lokale zorgstandaarden.

Vruchtbaarheid

Epirubicinehydrochloride kan chromosomale schade in menselijke spermatozoa veroorzaken. Mannen die met epirubicinehydrochloride worden behandeld, moeten worden geadviseerd advies in te winnen over de mogelijkheid van spermaconservatie, aangezien de therapie onomkeerbare onvruchtbaarheid kan veroorzaken.

Epirubicinehydrochloride kan bij premenopauzale vrouwen amenorroe of vroegtijdige menopauze veroorzaken.

Borstvoeding

Het is niet bekend of epirubicinehydrochloride bij de mens wordt uitgescheiden in de moedermelk. Omdat veel geneesmiddelen, waaronder andere antracyclines, worden uitgescheiden in de moedermelk en omdat er door epirubicinehydrochloride kans is op ernstige bijwerkingen bij zuigelingen, moeten moeders stoppen met het geven van borstvoeding tijdens de behandeling met epirubicine en gedurende ten minste 7 dagen na de laatste dosis.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen melding gemaakt van bijzondere bijwerkingen met betrekking tot de beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen en gemeld tijdens de behandeling met epirubicine met de volgende frequenties:

zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Meer dan 10% van de behandelde patiënten kan bijwerkingen krijgen. De vaakst voorkomende bijwerkingen zijn myelosuppressie, maag-darmstelselaandoeningen, anorexie, alopecia en infecties.

Systeem/ Orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie, conjunctivitis		Sepsis*, pneumonitis*			Septische shock, cellulitis
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			Acute myeloïde leukemie, acute lymfocyttaire leukemie			
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Myelosuppressie (anemie, leukopenie, neutropenie, granulocytopenie, trombocytopenie, febriële neutropenie)					
Immuunsysteem aandoeningen				Overgevoelighed [§] , anafylactische reactie*		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Verminderde eetlust, uitdroging*		Hyperurikemie*		
Zenuwstelselaandoeningen		Brandend gevoel [§]		Duizeligheid		
Oogaandoeningen	Keratitis					
Hartaandoeningen		Ventriculaire tachycardie, atrioventriculaire blok, bundeltakblok,		Harttoxiciteit 		

		bradycardie, congestief hartfalen [^]				
Bloedvataan doeningen	Opvlieginge n, flebitis*	Bloeding*, blozen*	Embolie, arteriële embolie*, tromboflebiti s*			Shock*
Ademhaling sstelsel-, borstkas- en mediastinum aandoeninge n			Longembolie *			Hypoxie**
Maagdarmst elselaandoen ingen	Misselijkheid, braken, stomatitis, slijmvlieson tsteking, diarree	Gastro- intestinale pijn*, gastro- intestinale erosie*, oesofagitis, gastro- intestinale ulcus*	Gastro- intestinale bloeding*			Abdominaal ongemak, mond-slijmvliese rosie, mondulceratie, orale pijn, brandend gevoel van de slijmvliesen, mondbloeding, buccale pigmentatie*
Huid- en onderhuidaa ndoeningen	Alopecia, huidtoxicite it	Rash/pruritus , nagelpigment atie*, huidaandoeni ng, hyperpigment atie van de huid*	Urticaria*, erytheem*			Fotosensitiviteit sreactie*
Nier- en urine-wegaan doeningen	Chromaturie* [†]	Pollakisurie§				
Voortplantin gsstelsel- en borstaandoe ningen	Amenorroe			Azoöspermi e		
Algemene aandoeninge n en toedieningsp laatsstoornis sen	Malaise, pyrexie*	Toedieningsp laatserytheem , rillingen*	Asthenie			Flebosclerose, pijn, necrose van weke delene
Onderzoeke n	Abnormale transaminas espiegels	Verminderde ejectiefractie				
Letsels, intoxicaties	Chemische cystitis*§					Recall- fenomeen*Δ

en verrichtings complicaties						
<p>* Bijwerking geïdentificeerd na het op de markt brengen. ** veroorzaakt door myelosuppressie † Rode verkleuring van de urine gedurende 1-2 dagen na toediening. ε na accidentele paraveneuze injectie § Na intravesicale toediening. Δ Overgevoeligheid van bestraalde huid (radiation-recall-reactie). ^ (dyspneu, oedeem, hepatomegalie, ascites, longoedeem, pleurale effusie, galopritme)</p>						

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie :

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Een acute overdosering met epirubicinehydrochloride kan ernstige myelosuppressie (vooral leukopenie en trombocytopenie), toxische gastro-intestinale effecten (vooral mucositis) en acute hartcomplicaties veroorzaken. Er is vertraagd hartfalen waargenomen in verband met antracyclines, dat zich enkele maanden tot jaren na voltooiing van de behandeling manifesteerde (zie rubriek 4.4). Patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd. Bij tekenen van hartfalen moet de patiënt worden behandeld volgens de conventionele richtlijnen.

Behandeling:

Symptomatisch: Epirubicine kan niet uit het lichaam verwijderd worden via dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Cytotoxische antibiotica – antracyclines

ATC-code: L01D B03.

Het werkingsmechanisme van epirubicinehydrochloride hangt samen met zijn vermogen zich aan DNA te binden. Onderzoek van celculturen heeft aangetoond dat het middel snel in de cel penetreert, zich lokaliseert in de nucleus, en de nucleïnezuursynthese en de mitose remt. Epirubicinehydrochloride bleek actief te zijn tegen een breed spectrum van experimentele tumoren, inclusief de leukemieën L1210 en P388, de sarcomen SA180 (de vaste en ascitesvormen), het B16 melanoom, borstkanker, het longcarcinoom van Lewis, colonkanker (38)

en ook humane tumoren die in athymische kale muizen werden getransplanteerd (melanomen, mamma-, long-, prostaat- en ovariumcarcinomen).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bij patiënten met een normale lever- en nierfunctie vertonen de plasmaconcentraties van epirubicinehydrochloride na intraveneuze toediening van 60-150 mg/m² een tri-exponentieel afnamepatroon met een zeer snelle eerste fase en een langzame terminale fase met een gemiddelde halfwaardetijd van ongeveer 40 uur.

Deze doseringen liggen binnen de grenzen van de farmacokinetische lineariteit voor zowel de plasmaklaring als de metabolische afbraak.

De belangrijkste geïdentificeerde metabolieten zijn epirubicinol (13-OH epirubicinehydrochloride) en glucuroniden van epirubicine en epirubicinol.

De 4'-O-glucuronidatie onderscheidt epirubicinehydrochloride van doxorubicine, en kan een verklaring zijn voor de snellere eliminatie en verminderde toxiciteit van epirubicinehydrochloride. De plasmaspiegels van de belangrijkste metaboliet, het 13-OH-derivaat (epirubicinol), zijn consistent lager en praktisch gelijk aan die van het onveranderde geneesmiddel.

Epirubicinehydrochloride wordt voornamelijk via de lever geëlimineerd; hogere plasmaklaringwaarden (0,9 l/min) geven aan dat de langzame eliminatie het gevolg is van een uitgebreide weefseldistributie.

Ongeveer 9-10% van de toegediende dosis wordt binnen 48 uur via de urine uitgescheiden.

De biliaire excretie vormt de belangrijkste eliminatieroute, waarbij ongeveer 40% van de toegediende dosis in 72 uur in de gal wordt aangetroffen. Het geneesmiddel passeert de bloed-hersenbarrière niet.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De doelorganen bij ratten, konijnen en honden na herhaalde doses met epirubicine waren het hemolymfopoëtische systeem, het maagdarmkanaal, de nieren, lever en voortplantingsorganen.

Epirubicinehydrochloride was ook cardiotoxisch bij de geteste soorten.

Epirubicinehydrochloride was genotoxisch en, net als andere antracyclines, carcinogeen bij ratten.

Epirubicinehydrochloride was embryotoxisch bij ratten. Bij ratten of konijnen werden geen misvormingen waargenomen, maar net als andere antracyclines en cytotoxica moet epirubicinehydrochloride als potentieel teratogeen worden beschouwd.

Onderzoek bij ratten en muizen naar de lokale tolerantie toonde aan dat extravasatie van epirubicinehydrochloride weefselnecrose veroorzaakt.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Zoutzuur (om de pH te corrigeren)
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Contact van epirubicinehydrochloride met een oplossing met een alkalische pH dient vermeden te worden, omdat dit zal leiden tot hydrolyse van het geneesmiddel.

Epirubicinehydrochloride mag niet worden vermengd met heparine vanwege de chemische incompatibiliteit; dit kan in bepaalde verhoudingen van de geneesmiddelen leiden tot neerslag.

Epirubicinehydrochloride kan worden gebruikt in combinatie met andere cytostatica, maar vermenging met andere geneesmiddelen wordt niet aanbevolen.

6.3 Houdbaarheid

Houdbaarheid van het product in de verkoopverpakking:
2 jaar.

Houdbaarheid nadat de verpakking voor het eerst geopend is:

De injectieflacons zijn uitsluitend voor eenmalig gebruik, en ongebruikte restanten moeten worden weggegooid. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product echter direct worden gebruikt nadat de rubberen stop voor het eerst is doorgeprikt. Indien het verdunde product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de houdbaarheid en de toestand waarin het wordt toegediend.

Houdbaarheid na verdunning van de oplossing voor injectie:

Epirubicine Accord Healthcare 2 mg/ml oplossing voor injectie an onder aseptische omstandigheden verder worden verdund met 5% glucose of 0,9% natriumchloride en worden toegediend als intraveneuze infusie. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het verdunde product onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de houdbaarheid en de toestand waarin het wordt toegediend. Normaal gesproken is de houdbaarheid maximaal 24 uur bij 2-8 °C, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en goedgekeurde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar de injectieflacon in de kartonnen verpakking om de vloeistof te beschermen tegen licht.

Raadpleeg rubriek 6.3 voor de bewaarcondities van het verdunde geneesmiddel.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon van 5 ml en 10 ml: Glazen injectieflacon (type I) met een 20 mm RTS chloorbutyl rubberstop en een witte aluminium dop.

Injectieflacon van 25 ml: Glazen injectieflacon (type I) met een 20 mm RTS chloorbutyl rubberstop en een wit/blauwe aluminium dop.

Injectieflacon van 50 ml: Glazen, doorzichtige injectieflacon (type I) met een 20 mm RTS chloorbutyl rubberstop en een koningsblauwe aluminium dop.

Injectieflacon van 100 ml: Glazen, doorzichtige injectieflacon (type I) met een 20 mm RTS chloorbutyl rubberstop en een wit/koningsblauwe aluminium dop.

Verpakkingsgrootte: 1 injectieflacon.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Epirubicinehydrochloride voor injectie 2 mg/ml kan verder worden verdund in een 5% glucose-oplossing of 0,9% NaCl, en als intraveneus infuus worden toegediend. Raadpleeg rubriek 6.3 voor informatie over de houdbaarheid van de oplossingen voor infusie.

De oplossing voor injectie of infusie bevat geen conserveermiddel en elke ongebruikte portie van de injectieflacon dient onmiddellijk en volgens de plaatselijke vereisten te worden weggegooid.

Richtlijnen voor het veilige gebruik en de verwijdering van antineoplastische middelen:

1. Als een infusieoplossing bereid moet worden dient dit te worden uitgevoerd door goed opgeleid personeel onder aseptische omstandigheden.
2. De bereiding van een infusieoplossing moet plaatsvinden in een speciaal daarvoor bestemde aseptische ruimte.
3. Er moeten afdoende beschermende wegwerphandschoenen, -veiligheidsbril, -kleding en -masker gedragen worden.
4. Er dienen voorzorgsmaatregelen te worden getroffen om te voorkomen dat het geneesmiddel per ongeluk in contact komt met de ogen. Mocht de oplossing in contact komen met de ogen, was deze dan grondig met een ruime hoeveelheid water en/of een 0,9% NaCl-oplossing. Vraag vervolgens medisch advies van een arts.
5. Bij contact met de huid moet deze grondig gereinigd worden met zeep en water of een natriumbicarbonaatoplossing. Gebruik echter geen schuursponsje om de huid af te schuren. Was altijd uw handen nadat u de handschoenen heeft uitgetrokken.
6. Gemorste of gelekte vloeistof moet worden behandeld met een verdunde natriumhypochloriet-oplossing (1% beschikbaar chloor), bij voorkeur door het te laten inweken, en vervolgens met water te spoelen. Alle schoonmaakmaterialen moeten worden weggegooid zoals hieronder beschreven.
7. Zwanger personeel mag niet met het cytotoxische preparaat werken.
8. Verwijdering van gebruikte middelen (injectiespuiten, naalden enz.) die gebruikt zijn voor de reconstitutie en/of de verdunning van cytotoxica dient plaats te vinden met voldoende voorzichtigheid en adequate voorzorgsmaatregelen. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526KV Utrecht

Nederland

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

5 ml : BE333636
10 ml : BE333645
25 ml : BE333654
50 ml : BE430473
100 ml : BE333663

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/
VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17/02/2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

07/2024