

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Epirubicine Teva 2 mg/ml oplossing voor injectie of infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing voor injectie of infusie bevat 2 mg epirubicinehydrochloride

- 1 injectieflacon van 5 ml oplossing bevat 10 mg epirubicinehydrochloride
- 1 injectieflacon van 10 ml oplossing bevat 20 mg epirubicinehydrochloride
- 1 injectieflacon van 25 ml oplossing bevat 50 mg epirubicinehydrochloride
- 1 injectieflacon van 75 ml oplossing bevat 150 mg epirubicinehydrochloride
- 1 injectieflacon van 100 ml oplossing bevat 200 mg epirubicinehydrochloride

Hulpstof met bekend effect:

1 ml oplossing voor injectie of infusie bevat 3,5 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie of infusie.

Een helderrode oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Epirubicine wordt gebruikt bij de behandeling van verschillende neoplastische aandoeningen waaronder:

- Borstcarcinoom
- Maagcarcinoom

Bij intravesicale gebruik bleek epirubicine gunstig te zijn voor de behandeling van:

- Papillair transitioneel celcarcinoom van de blaas
- Carcinoma in-situ
- Intravesicale profylaxe van terugkering van oppervlakkig blaascarcinoom na transurethrale resectie.

Epirubicine Teva 2 mg/ml kan gebruikt worden in polychemotherapie schema's.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering - Intraveneus gebruik

Het is raadzaam dat de rode oplossing, die helder en doorzichtig moet zijn, wordt geïnjecteerd via de katheter van een vrij lopend infuus van een fysiologische zoutoplossing of glucose 5% gedurende maximaal 30 minuten (afhankelijk van de dosis en het volume van de infusie). De naald moet correct in de ader worden geplaatst. Deze methode vermindert het risico op trombose en extravasatie die zou kunnen leiden tot ernstige cellulitis en necrose. In geval van extravasatie moet de toediening onmiddellijk stopgezet worden. De injectie in kleine aders en de herhaalde injectie in dezelfde ader kunnen leiden tot veneuze sclerose.

Gebruikelijke dosis (maagcarcinoom)

Als epirubicinehydrochloride als monotherapie wordt gebruikt, is de aanbevolen dosis bij volwassenen 60-90 mg/m² lichaamsoppervlak. Epirubicinehydrochloride moet over een periode van 3-5 minuten intraveneus worden geïnjecteerd. Deze dosis wordt toegediend als een enkele dosis of verdeeld over 2-3 opeenvolgende dagen. Dit wordt om de 21 dagen herhaald. Bij het dosisschema moet rekening worden gehouden met de hemato-medullaire toestand van de patiënt.

Als er tekens van toxiciteit, waaronder neutropenie/neutropenische koorts en trombocytopenie optreden (die zouden kunnen aanhouden op dag 21), kan het nodig zijn om de dosis aan te passen of de volgende dosis uit te stellen.

Combinatie chemotherapie

Als Epirubicinehydrochloride 2 mg/ml in combinatie met andere antitumorale producten wordt gebruikt, moet de dosis dienovereenkomstig verlaagd worden. De dosissen die gewoonlijk worden gebruikt, worden getoond in de tabel hierboven.

Hoge dosis (borstcarcinoom)

Epirubicine als monotherapie voor de behandeling van borstcarcinoom met hoge dosis moet toegediend worden volgens het volgende schema:

Voor de behandeling met hoge dosis kan epirubicine als een intraveneuze bolus over een periode van 3-5 minuten of als een infusie gedurende maximaal 30 minuten worden toegediend.

Bij de adjuvante behandeling van patiënten met vroegtijdige borstkanker met positieve lymfeklieren worden intraveneuze dosissen van epirubicinehydrochloride gaande van 100 mg/m² (als enkelvoudige dosis op dag 1) tot 120 mg/m² (in twee gedeelde dosissen op dagen 1 en 8) om de 3-4 weken in combinatie met intraveneus cyclofosfamide en 5-fluorouracil en oraal tamoxifen aanbevolen.

Lagere dosissen (60-75 mg/m² voor de gebruikelijke behandeling en 105 - 120 mg/m² voor de behandeling met hoge dosis) of het uitstellen van de volgende dosis zijn aanbevolen bij patiënten met een verminderde beenmergfunctie als gevolg van vroegere chemotherapie of radiotherapie, als gevolg van leeftijd of neoplastische beenmerginfiltratie. De volledige dosis per cyclus kan over 2 - 3 opeenvolgende dagen worden verdeeld.

Speciale patiëntengroepen

Bejaarde patiënten

Het is aanbevolen om de dosis te verlagen bij bejaarde patiënten.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en de werkzaamheid van epirubicine bij kinderen werden niet bepaald.

Verstoorde leverfunctie

De excretie van epirubicine gebeurt hoofdzakelijk via de lever. Bij patiënten met een leverfunctiestoornis moet de dosis als volgt verlaagd worden, om een toename van de algemene toxiciteit te voorkomen:

Serum bilirubine	AST (aspartaat aminotransferase)	Dosisverlaging
1,4 – 3 mg/100 ml	2 - 4 maal de normale bovengrens	Dosisverlaging van 50%
> 3 mg/100 ml	> 4 maal de normale grens	Dosisverlaging van 75%

Verstoorde nierfunctie

Een matige nierinsufficiëntie is geen reden voor een dosisverlaging, rekening houdend met de beperkte hoeveelheid epirubicine die via deze weg wordt geëlimineerd. Maar bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (serumcreatinine > 450 µmol/l) is een dosisverlaging aanbevolen.

Dosering - Intravesicaal gebruik

Voor richtlijnen over de verdunning van het product voor toediening, zie ook rubriek 6.6.

Epirubicine kan toegediend worden via intravesicale weg voor de behandeling van oppervlakkig blaascarcinoom, carcinoma in situ en profylactisch om terugkering te voorkomen na transurethrale resectie. Het mag niet toegediend worden via intravesicale weg voor de behandeling van invasieve tumoren die doorheen de blaaswand zijn gepenetreerd; in deze situaties is een systemische behandeling of chirurgie meer geschikt.

Er worden verschillende dosisschema's gebruikt. Het volgende kan als richtlijn worden gebruikt:

- Oppervlakkig blaascarcinoom: wekelijkse blaasspoeling met 50 mg/50 ml (verdund met een fysiologische zoutoplossing of steriel water) gedurende 8 weken. Een dosisverlaging van 30 mg per 50 ml is aanbevolen in geval van lokale toxiciteit (chemische cystitis).
- Carcinoma in situ: Tot 80 mg/50 ml (afhankelijk van de tolerantie van de patiënt).
- Profylaxe van terugkering na transurethrale resectie: 4-maal een wekelijkse toediening van 50 mg/50 ml gevolgd door 11-maal een maandelijkse instillatie van dezelfde dosis.

Verdunningstabel voor oplossingen voor blaasinstillatie

Vereiste dosis epirubicinehydrochloride	Volume van 2 mg/ml epirubicinehydrochloride injectie	Volume van verdunnend steriel water voor injectie of 0,9% steriele zoutoplossing	Totaal volume voor blaasinstillatie
30 mg	15 ml	35 ml	50 ml
50 mg	25 ml	25 ml	50 ml
80 mg	40 ml	10 ml	50 ml

De oplossing moet gedurende 1 - 2 uur intravesicaal worden gehouden. Om een overmatige verdunning met de urine te vermijden, moet de patiënt gevraagd worden om geen vloeistoffen te drinken binnen de 12 uur voor de instillatie. Tijdens de instillatie moet de patiënt af en toe

gedraaid worden en hij moet gevraagd worden om te urineren aan het einde van de instillatieperiode.

Wijze van toediening

Epirubicine is alleen bestemd voor intraveneus of intravesicaal gebruik.
Epirubicine mag niet subcutaan of intramusculair worden toegediend.

Voor intravesicale toediening van het product moet worden verdund (zie rubriek 6.6).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, of voor andere anthracyclines of anthraceendionen.
- Borstvoeding

Intraveneus gebruik:

- ↗ persisterende myelosuppressie
- ernstige leverfunctiestoornis
- ernstige myocardiële insufficiëntie (waaronder 4^{de}-graads musculair hartfalen, acuut hart infarct, en een hart infarct in het verleden dat geleid heeft tot 3^{de} en 4^{de}-graads musculair hartfalen, acute inflammatoire hartziekten)
- recent myocardinfarct
- instabiele angina pectoris
- cardiomyopathie
- ernstige aritmieën
- patiënten met een acute systemische infectie
- eerdere behandeling met maximale cumulatieve doses epirubicinehydrochloride en/of andere anthracyclines en anthraceendionen (zie rubriek 4.4).

Intravesicaal gebruik:

- ↗ urineweginfecties
- blaasontsteking
- hematurie
- invasieve tumoren in de blaas
- katheterisatieproblemen
- groot residueel urinevolume
- blaas in contractie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen - Epirubicine mag uitsluitend worden toegediend onder toezicht van een gekwalificeerde arts die ervaring heeft met behandelingen met cytotoxica.

Epirubicine mag niet subcutaan of intramusculair worden toegediend.

Voorafgaand aan de behandeling dient een zorgvuldige controle van de beginwaarden van de diverse laboratoriumparameters en de hartfunctie plaats te vinden

Als epirubicine als continu infuus wordt toegediend, dient dit bij voorkeur te geschieden via een centraal veneuze katheter.

Voordat de behandeling met epirubicine gestart wordt, moet de patiënt hersteld zijn van acute toxiciteiten (zoals stomatitis, mucositis, neutropenie, trombocytopenie en gegeneraliseerde infecties) als gevolg van een eerdere behandeling met cytotoxica.

Hoewel behandeling met hoge doses epirubicinehydrochloride (d.w.z. ≥ 90 mg/m² iedere 3-4 weken) bijwerkingen veroorzaakt die over het algemeen vergelijkbaar zijn met de bijwerkingen gezien bij standaarddoses (< 90 mg/m² iedere 3-4 weken), kan de ernst van neutropenie en stomatitis/mucositis toegenomen zijn. Bij behandeling met hoge doses epirubicinehydrochloride is speciale aandacht vereist voor mogelijke klinische complicaties als gevolg van uitgesproken myelosuppressie.

Hartfunctie - Harttoxiciteit behoort tot de risico's van behandeling met anthracyclines en kan direct (d.w.z. acuut) of later (vertraagd) optreden. Het betreft een blijvende reductie van het QRS-voltage, een verlenging buiten de normale grenzen van het systolische tijdsinterval (PEP/LVET) en een reductie van de linkerventriculaire ejectiefractie. Vroegtijdige klinische diagnose van hartdecompensatie geïnduceerd door cytostatica lijkt essentieel voor een succesvolle behandeling met digitalis, diuretica, perifere vasodilatoren, een dieet met een laag zoutgehalte en voldoende bedrust. Hartcontrole van patiënten die epirubicine krijgen is daarom uiterst belangrijk, en het is raadzaam de hartfunctie te beoordelen met behulp van niet-invasieve technieken.

Directe (d.w.z. acute) gevallen. Directe harttoxiciteit met epirubicine omvat met name sinustachycardie en/of afwijkingen op het elektrocardiogram (ECG), zoals veranderingen van de T-golf of het ST-segment. Daarnaast is melding gemaakt van tachyritmie, waaronder voortijdige ventrikelcontracties, ventrikeltachycardie en bradycardie, evenals atrioventriculair blok en bundeltakblok. Deze effecten hebben doorgaans geen voorspellende waarde voor verdere ontwikkeling van vertraagde harttoxiciteit, zijn zelden van klinisch belang en vormen over het algemeen geen overweging om de behandeling met epirubicine te staken.

Latere (d.w.z. vertraagde) gevallen. Vertraagde harttoxiciteit ontwikkelt zich doorgaans op een later moment gedurende de behandeling met epirubicine of binnen 2 tot 3 maanden na beëindiging hiervan, maar er is ook melding gemaakt van latere gevallen (enkele maanden tot jaren na voltooiing van de behandeling). Vertraagde cardiomyopathie manifesteert zich als een afgenomen ejectiefractie van het linkerventrikel (LVEF) en/of tekenen en symptomen van congestief hartfalen (CHF) zoals dyspneu, longoedeem, secundair oedeem, cardiomegalie en hepatomegalie, oligurie, ascites, pleurale effusie en galopritme. Levensbedreigend CHF is de ernstigste vorm van anthracycline-geïnduceerde cardiomyopathie. Het vertegenwoordigt de cumulatieve dosisbeperkende toxiciteit van het geneesmiddel.

Het risico op het ontwikkelen van CHF neemt snel toe met een cumulatieve dosis epirubicinehydrochloride hoger dan 900 mg/m² of een lagere cumulatieve dosis bij patiënten die bestraling van het mediastinale gebied kregen; deze cumulatieve dosis mag alleen met uiterste voorzichtigheid worden overschreden (zie rubriek 5.1).

De hartfunctie dient te worden gecontroleerd door middel van een ECG, echocardiografie of nucleaire meting van de ejectiefractie (door middel van radionucleïde angiografie) voordat de patiënt behandeling met epirubicine ondergaat en deze moet gedurende de behandeling worden gevolgd om het risico op een ernstige hartfunctiestoornis te minimaliseren. Dit risico kan worden beperkt door een regelmatige controle van de LVEF gedurende de behandeling, waarbij epirubicine direct moet worden gestaakt bij de eerste tekenen van een gestoorde

functie. De voorkeursmethode voor herhaalde beoordeling van de hartfunctie (evaluatie van LVEF) is meting door multi-gated radionuclide angiografie (MUGA) of echocardiografie (ECHO). Met name bij patiënten met risicofactoren voor toename van cardiale toxiciteit wordt aanbevolen bij aanvang een hartonderzoek met ECG en MUGA-scan of ECHO te verrichten. Herhaalde MUGA- of ECHO-bepalingen van de LVEF dienen te worden verricht, met name bij hogere, cumulatieve anthracyclinedoseringen. De beoordelingstechniek dient gedurende de follow-up dezelfde te zijn.

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

Risicofactoren voor harttoxiciteit zijn actieve of inactieve hart- en vaataandoeningen, eerdere of gelijktijdige radiotherapie van het mediastinale/pericardiale gebied, eerdere behandeling met andere anthracyclines of anthraceendionen en gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die de hartcontractiliteit kunnen onderdrukken of cardiotoxische geneesmiddelen (bv. trastuzumab) met een verhoogd risico bij ouderen (zie rubriek 4.5).

Hartfalen (New York Heart Association [NYHA] klasse II-IV) werd waargenomen bij patiënten die trastuzumab kregen als monotherapie of in combinatie met anthracyclines zoals epirubicine. Dit kan matig tot ernstig zijn en werd geassocieerd met sterfte.

Trastuzumab en anthracyclines zoals epirubicine mogen niet gebruikt worden in combinatie, behalve in een goed gecontroleerde klinische omgeving met bewaking van het hart. Patiënten die al eerder anthracyclines hebben gekregen, lopen ook risico op cardiotoxiciteit bij behandeling met trastuzumab, hoewel het risico lager is dan met gelijktijdig gebruik van trastuzumab en anthracyclines.

De gerapporteerde halfwaardetijd van trastuzumab is variabel. Trastuzumab kan nog tot 7 maanden na stopzetting van de behandeling met trastuzumab in de bloedsomloop blijven. Patiënten die anthracyclines krijgen zoals epirubicine na stopzetting van trastuzumab kunnen een hoger risico hebben op cardiotoxiciteit. Zo mogelijk moeten artsen behandelingen op basis van anthracyclines nog tot 7 maanden na stopzetting van trastuzumab vermijden. Als anthracyclines zoals epirubicine worden gebruikt, moet de hartfunctie onder nauwlettend toezicht gehouden worden.

Als symptomatisch hartfalen ontstaat tijdens de behandeling met trastuzumab na een behandeling met epirubicine, moet deze behandeld worden met de geschikte standaard geneesmiddelen.

De hartfunctie moet met name streng worden gecontroleerd bij patiënten die hoge cumulatieve doses krijgen en patiënten met een verhoogd risico. Oudere patiënten, kinderen en patiënten met hartziekten in de anamnese lopen ook een groter risico op cardiotoxiciteit. Echter, harttoxiciteit kan met epirubicine ook bij lagere cumulatieve doses optreden, ongeacht de aanwezigheid van risicofactoren.

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

Waarschijnlijk is de toxiciteit van epirubicine en andere anthracyclines en anthraceendionen additief.

Hematologische toxiciteit Evenals andere cytotoxica kan epirubicine myelosuppressie veroorzaken. Het hematologisch profiel moet voorafgaand aan en tijdens iedere

behandelcyclus met epirubicine worden gecontroleerd, inclusief differentiële telling van witte bloedcellen (WBC). Dosisafhankelijke, reversibele leukopenie en/of granulocytopenie (neutropenie) is het voornaamste teken van epirubicine geïnduceerde hematologische toxiciteit en vormt de meest voorkomende acute dosisbeperkende toxiciteit van dit geneesmiddel. Leukopenie en neutropenie zijn over het algemeen ernstiger bij hoge-doseringsschema's, waarbij het nadir in de meeste gevallen wordt bereikt tussen dag 10 en 14 na toediening van epirubicine; dit is doorgaans van voorbijgaande aard met WBC-/neutrofieltellingen die in de meeste gevallen tegen dag 21 tot hun normale waarden terugkeren. Trombocytopenie en anemie kunnen eveneens optreden. Klinische gevolgen van ernstige myelosuppressie zijn koorts, infectie, sepsis/septikemie, septische shock, hemorragie, weefselhypoxie of overlijden.

Secundaire leukemie - Secundaire leukemie, met of zonder preleukemische fase, is gemeld bij patiënten die werden behandeld met anthracyclines, waaronder epirubicine. Secundaire leukemie komt vaker voor wanneer dergelijke geneesmiddelen worden gebruikt in combinatie met DNA-beschadigende antineoplastische middelen, in combinatie met bestralingstherapie, wanneer de patiënt een zware voorbehandeling met cytotoxica heeft gehad of wanneer de anthracyclinedoseringen zijn verhoogd. Deze gevallen van leukemie kunnen een incubatietijd van 1 tot 3 jaar hebben (zie rubriek 5.1).

Gastro-intestinaal - Epirubicine is emetogeen. Mucositis/stomatitis doet zich over het algemeen kort na toediening voor en kan zich, indien ernstig, in enkele dagen verder ontwikkelen tot slijmvliesulceraties. De meeste patiënten zijn tegen de derde week van de behandeling hersteld van deze bijwerking.

Leverfunctie - Epirubicine wordt voornamelijk gemetaboliseerd in het hepatobiliair systeem. Het totale serumbilirubine, de alkalische fosfatase, ALT- en AST-waarden moeten worden gecontroleerd voorafgaand aan en gedurende de behandeling met epirubicine. Bij patiënten met verhoogd bilirubine of AST kan een langzamere klaring van epirubicine optreden met als gevolg een toename van de algehele toxiciteit. Voor deze patiënten wordt een lagere dosis aanbevolen (zie rubrieken 4.2 en 5.2). Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis mogen geen epirubicine krijgen (zie rubriek 4.3).

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

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

Extravasatie - Extravasatie van epirubicine tijdens intraveneuze injectie kan zorgen voor lokale pijn, ernstige weefsellaesies (blaarvorming, ernstige cellulitis) en necrose. Mochten er zich tekenen of symptomen van extravasatie voordoen tijdens intraveneuze toediening van epirubicine, dan moet de infusie direct worden gestaakt. Het schadelijke effect van extravasatie van anthracyclines kan voorkomen of verminderd worden door onmiddellijk gebruik van een specifieke behandeling bv. dexrazoxaan (zie relevante productinformatie). De pijn kan worden verlicht door het gebied te koelen en gedurende 24 uur koel te houden. De patiënt moet nauwlettend worden gevolgd gedurende de hierop volgende periode, aangezien necrose nog

enkele weken na de extravasatie kan optreden; met het oog op een mogelijke excisie moet een plastisch chirurg worden geraadpleegd.

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

Tumorlysis syndroom - Epirubicine kan hyperurikemie induceren door het extensieve purinekatabolisme dat samengaat met de snelle door het geneesmiddel geïnduceerde lysis van neoplastische cellen (tumorlysis syndroom). Bloedurinezuurwaarden, kalium, calciumfosfaat en creatinine moeten worden gecontroleerd na eerste behandeling. Hydratatie, alkalinisatie van de urine en profylaxe met allopurinol ter voorkoming van hyperurikemie kunnen mogelijke complicaties van tumorlysis syndroom minimaliseren.

Immunosuppressieve effecten/Toegenomen gevoeligheid voor infecties - Toediening van levende of levende verzwakte vaccins aan patiënten van wie het immuunsysteem is verzwakt door chemotherapeutische middelen, waaronder epirubicine, kan leiden tot ernstige of fatale infecties (zie rubriek 4.5). Vaccinatie met een levend vaccin moet vermeden worden bij patiënten die epirubicine krijgen. Dode of geïnactiveerde vaccins mogen toegediend worden; de respons op dergelijke vaccins kan echter verminderd zijn.

Voortplantingsstelsel: Epirubicine kan genotoxiciteit veroorzaken. Mannen en vrouwen die worden behandeld met epirubicine moeten passende voorbehoedsmaatregelen treffen. Patiënten die graag kinderen willen na voltooiing van de behandeling, moet worden geadviseerd genetisch advies in te winnen indien dit beschikbaar en nodig is (zie rubriek 4.6).

Aanvullende waarschuwingen en voorzorgen bij andere toedieningswegen

Intravesicaal gebruik – Toediening van epirubicine kan leiden tot symptomen van chemische blaasontsteking (zoals dysurie, polyurie, nycturie, strangurie, hematurie, gevoelige blaas, necrose van de blaaswand) en blaasconstrictie. Speciale aandacht is vereist voor katheterisatieproblemen (bv. urethrale obstructie door massieve intravesicale tumoren).

Intra-arterieel gebruik - Intra-arteriële toediening van epirubicine (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 epirubicine) 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.

Hulpstoffen

Natrium

Dit geneesmiddel bevat 18 mg natrium per injectieflacon van 5 ml, overeenkomend met 0,9 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene. Dit geneesmiddel bevat 35 mg natrium per injectieflacon van 10 ml, overeenkomend met 1,8 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Dit geneesmiddel bevat 89 mg natrium per injectieflacon van 25 ml, overeenkomend met 4,4 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Dit geneesmiddel bevat 266 mg natrium per injectieflacon van 75 ml, overeenkomend met 13,3 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Dit geneesmiddel bevat 354 mg natrium per injectieflacon van 100 ml, overeenkomend met 17,7 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Epirubicine wordt overwegend in combinatie met andere cytotoxica gebruikt. Additieve toxiciteit kan men name optreden in de vorm van beenmerg-/hematologische en gastro-intestinale effecten (zie rubriek 4.4). Bij gebruik van epirubicine in combinatie met chemotherapie met andere potentieel cardiotoxische middelen (bijvoorbeeld 5-fluorouracil, cyclofosfamide, taxanen, cisplatine), of eerdere of gelijktijdige radiotherapie van het mediastinum, evenals bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen met een actieve werking op het hart (bv. calciumkanaalblokkers), is het nodig de hartfunctie gedurende de gehele behandeling te controleren.

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

Anthracyclines, waaronder epirubicine, mogen niet in combinatie met andere cardiotoxische middelen worden toegediend, tenzij de hartfunctie van de patiënt nauwlettend wordt gecontroleerd. Patiënten die anthracyclines krijgen nadat de behandeling met andere cardiotoxische middelen is stopgezet, vooral wanneer die middelen een lange halfwaardetijd hebben, zoals trastuzumab, kunnen ook een verhoogd risico op de ontwikkeling van cardiotoxiciteit hebben. De halfwaardetijd van trastuzumab is variabel en het kan tot nog wel 7 maanden in de circulatie blijven. Daarom moet de arts, indien mogelijk, anthracycline-bevattende therapie mijden tot 7 maanden na stopzetting van een behandeling met trastuzumab. Als anthracyclines toch eerder worden gebruikt, wordt nauwlettende controle van de hartfunctie aanbevolen.

Vaccinatie met levende vaccins moet worden vermeden bij patiënten die epirubicine krijgen. Dode of inactieve vaccins kunnen wel worden toegediend, hoewel het resultaat afgenomen kan zijn.

Tweemaal daags cimetidine 400 mg dat gegeven werd vóór epirubicinehydrochloride 100 mg/m² elke drie weken, had tot gevolg dat de AUC van epirubicine met 50% toenam en die van epirubicinol met 41% (bij deze laatste was p<0,05). De AUC van 7-deoxy-doxorubicinol aglycon en de leverdoorbloeding waren niet verkleind, dus de uitkomsten kunnen niet worden verklaard uit een verminderde activiteit van cytochroom P-450.

Cimetidine moet daarom gestaakt worden gedurende de behandeling met epirubicine.

Wanneer het voorafgaand aan epirubicine wordt gegeven, kan paclitaxel zorgen voor toegenomen plasmaconcentraties onveranderd epirubicine en diens metabolieten. Deze metabolieten zijn echter noch toxisch, noch actief. Bij één onderzoek was de hematologische

toxiciteit hoger wanneer paclitaxel vóór epirubicine werd toegediend in vergelijking met toediening na epirubicine.

Gelijktijdige toediening van paclitaxel of docetaxel bleek geen invloed te hebben op de farmacokinetiek van epirubicine wanneer epirubicine eerder werd toegediend dan de taxaan. Deze combinatie kan worden toegepast bij sequentiële toediening van de twee middelen. Tussen de infusie van epirubicine en paclitaxel dient ten minste een tijdsinterval van 24 uur te zitten.

Dexverapamil kan de farmacokinetiek van epirubicine veranderen en mogelijk de beenmergonderdrukkende effecten verhogen.

Bij één studie werd vastgesteld dat docetaxel, wanneer het direct na epirubicine wordt toegediend, kan zorgen voor een toename van de plasmaconcentraties epirubicinemetabolieten.

Kinine kan de initiële distributie van epirubicine vanuit bloed naar de weefsels versnellen en invloed hebben op de verdeling van epirubicine in de rode bloedcellen.

Gelijktijdige toediening van interferon $\alpha 2b$ kan leiden tot een reductie van zowel de eliminatiehalfwaardetijd als de totale epirubicineklaring.

Men dient rekening te houden met de mogelijkheid op 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).

Toename van myelosuppressie kan optreden bij patiënten die behandeld worden met een combinatie van anthracycline en dexrazoxaan.

Pediatrische patiënten

Interacties met andere geneesmiddelen zijn enkel onderzocht bij volwassenen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van epirubicine bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Epirubicinehydrochloride 2 mg/ml mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met epirubicine vereist.

Vermijd het gebruik van epirubicine tijdens het 1ste trimester. Beschikbare gegevens bij de mens bevestigen niet de aan- of afwezigheid van ernstige geboortefwijkingen en miskramen gerelateerd aan het gebruik van epirubicine tijdens het 2de en 3de trimester.

Er zijn sporadische meldingen geweest van foetale en/of neonatale voorbijgaande ventriculaire hypokinesie, voorbijgaande verhoging van hartenzymen en van foetale sterfte door vermoede antracycline-geïnduceerde cardiotoxiciteit na in utero blootstelling aan epirubicine in het 2de en/of 3de trimester (zie rubriek 4.4). Controleer de foetus en/of pasgeborene op cardiotoxiciteit en voer tests uit die in overeenstemming zijn met de zorgnormen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of epirubicine bij de mens wordt uitgescheiden in de moedermelk. Omdat veel geneesmiddelen, waaronder andere anthracyclines, worden uitgescheiden in de moedermelk en omdat er door epirubicine kans is op ernstige bijwerkingen bij zuigelingen, vrouwen die borstvoeding geven, moet worden geadviseerd geen borstvoeding te geven tijdens de behandeling met epirubicine en gedurende ten minste 7 dagen na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Epirubicine kan chromosomale schade aanrichten in de menselijke spermatozoa. Mannen die met epirubicine worden behandeld, moeten effectieve anticonceptiemiddelen gebruiken en, indien nodig en beschikbaar, advies inwinnen over het bewaren van sperma, aangezien de kans bestaat op irreversibele onvruchtbaarheid als gevolg van de behandeling.

Epirubicine kan bij premenopauzale vrouwen amenorroe of premature menopauze veroorzaken.

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moet worden geadviseerd om tijdens de behandeling niet zwanger te worden en om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 6,5 maanden na de laatste dosis.

Mannen die een behandeling met epirubicine ondergaan, moeten worden geadviseerd om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 3,5 maanden na de laatste dosis.

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

Er is geen systematisch onderzoek verricht naar de effecten van epirubicine op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Epirubicine kan perioden van misselijkheid en braken veroorzaken, die tijdelijk kunnen leiden tot een verminderd vermogen om auto te rijden of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Tijdens behandeling met epirubicine zijn de volgende bijwerkingen geconstateerd en gemeld met de volgende frequenties: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens).

Meer dan 10% van de te behandelen patiënten kan bijwerkingen verwachten. De meest voorkomende bijwerkingen zijn myelosuppressie, gastro-intestinale bijwerkingen, anorexie, alopecie en infecties.

Systeem/Orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak	Infectie, conjunctivitis
	Soms	Sepsis*, pneumonie*
	Niet bekend	Septische shock, cellulitis

Systeem/Orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Soms	acute lymfocyttaire leukemie, acute myeloïde leukemie ^c
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Myelosuppressie (leukopenie, granulocytopenie en neutropenie, anemie, trombocytopenie en febriele neutropenie)
	Niet bekend	Hemorragie en weefselhypoxie als gevolg van myelosuppressie.
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Anafylaxie ^{*d#}
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Anorexie, dehydratie*
	Zelden	Hyperurikemie* (zie rubriek 4.4)
Zenuwstelselaandoeningen	Zelden	Duizeligheid
	Niet bekend	Perifere neuropathie ^e en hoofdpijn
Oogaandoeningen	Zeer vaak	Keratitis
Hartaandoeningen	Vaak	Congestief hartfalen, (dyspneu; oedeem, hepatomegalie, ascites, longoedeem, pleurale effusie, galopritme), ventriculaire tachycardie, bradycardie, AV-blok, bundeltakblok.
	Zelden	Cardiotoxiciteit (bv. afwijkingen op het ECG, aritmieën, cardiomyopathie).
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Opvliegers, flebitis*
	Vaak	Hemorragie*, blozen*
	Soms	Embolie*, arteriële embolie*, tromboflebitis
	Niet bekend	Shock*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Longembolie ^{*f}
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Misselijkheid en braken ^g , stomatitis, mucositis ^h , diarree ⁱ
	Vaak	Gastro-intestinale pijn*, gastrointestinale erosie*, gastrointestinale ulcer*
	Soms	Gastro-intestinale bloeding*
	Niet bekend	Abdominaal ongemak, erosie van de orale mucosa, mondulceratie, orale pijn, mucosaal branderig gevoel, bloedingen in de mond, en mondpigmentatie*
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Alopecia ⁱ , huidtoxiciteit
	Vaak	Huiduitslag/pruritus, pigmentatie van de nagels*, huidaandoening, hyperpigmentatie van de huid*
	Soms	Urticaria*, erythema*
	Niet bekend	Fotosensitiviteitsreactie*
Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer vaak	Chromaturie ^{*k}

Systeem/Orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
	Niet bekend	Proteinurie ^l
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Zeer vaak	Amenorroe
	Zelden	Azoöspermie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Malaise, pyrexie*
	Vaak	Erytheem op de toedieningsplaats, koude rillingen*
	Soms	Asthenie
	Zelden	Hyperpyrexie
	Niet bekend	Lokale pijn, weefselnecrose, phlebosclerose ^m
Onderzoeken	Zeer vaak	Transaminasen abnormaal
	Vaak	Ejectiefractie verlaagd
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Zeer vaak	Chemische cystitis [#] (in sommige gevallen hemorragisch)
	Niet bekend	Overgevoeligheid van bestraalde huid (radiation recall-reactie)*

*Bijwerkingen die na het op de markt brengen werden geïdentificeerd.

Na intravesicale toediening (zie rubriek 4.4).

^a kan optreden als gevolg van myelosuppressie

^b bijv. ernstige weefsellaesies

^c met of zonder pre-leukemische fase, bij patiënten die worden behandeld met epirubicine in combinatie met DNA-beschadigende antineoplastische middelen. Deze leukemieën hebben een korte (1-3 jaar) latentie.

^d anafylactische/anafylactoïde reacties met of zonder shock, waaronder huiduitslag, pruritus, koorts en koude rillingen

^e met hoge doses

^f in geïsoleerde gevallen met fatale afloop

^g komen vaak voor binnen de eerste 24 uur (bij bijna alle patiënten)

^h kan 5 tot 10 dagen na aanvang van de behandeling optreden

ⁱ wat kan leiden tot uitdroging

^j in 60-90% van de behandelde gevallen. Het gaat om een slechte baardgroei bij mannen. Alopecia is dosisafhankelijk en in de meeste gevallen omkeerbaar.

^k rode verkleuring van urine gedurende 1 tot 2 dagen na toediening

^l bij patiënten die werden behandeld met een hoge dosis

^m na accidentele paraveneuze injectie

Intravesicale toediening:

Aangezien slechts een klein deel van het werkzame bestanddeel wordt gereabsorbeerd na intravesicale instillatie, komen maar zelden ernstige systemische bijwerkingen of allergische reacties voor. Veelvuldig is melding gemaakt van lokale reacties als een brandend gevoel en frequente urinelozing (pollakisurie). In enkele gevallen zijn bacteriële en chemische cystitis gemeld (zie rubriek 4.4). Deze bijwerkingen zijn over het algemeen reversibel.

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

- **in België** via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie - Postbus 97, 1000 BRUSSEL Madou - Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg.be
- en **in Luxemburg** via het Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Website : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Overdosering

Acute overdosering met epirubicine leidt tot ernstige myelosuppressie (vooral leukopenie en trombocytopenie), gastro-intestinale toxische effecten (vooral mucositis) en acute hartcomplicaties. Gedurende deze periode is bloedtransfusie vereist en isolatie in een steriele kamer. Enkele maanden tot jaren na voltooiing van de behandeling is latent hartfalen waargenomen in verband met anthracyclines (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 is niet dialyseerbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anthracyclines en verwante stoffen.
ATC-code: L01DB03

Het werkingsmechanisme van epirubicine hangt af van zijn vermogen om complexen te vormen met DNA. Experimentele studies met celculturen hebben aangetoond dat epirubicine snel penetreert in de cel en teruggevonden wordt in de kern waar het de nucleïnezuursynthese en de mitose remt. De activiteit van epirubicine werd bepaald op vele experimentele tumoren, waaronder leukemieën L1210 en P388, sarcoom SA 180 (solide en ascetische vorm), B16 melanoom, borstcarcinoom, longcarcinoom van Lewis en coloncarcinoom 38; bovendien werd er ook een effect aangetoond op menselijke tumoren die getransplanteerd werden in naakte muizen zonder thymus (melanoom en borst-, long-, prostaat- en ovariumcarcinoom).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bij patiënten met een normale lever- en nierfunctie daalt de plasmaspiegel van epirubicine na een intraveneuze injectie van 60-150 mg/m² epirubicinehydrochloride volgens een tri-exponentieel patroon met een zeer snelle eerste fase en een trage laatste fase met een gemiddeld halfwaardetijd van ongeveer 40 uur. Deze dosissen vallen binnen de grenzen van de farmacokinetische lineariteit zowel wat de plasmaklaringswaarden als het metabolisme betreft. Distributiestudies bij ratten toonden aan dat epirubicine de bloedhersenbarrière niet

passeert. De hoge plasmaklaringswaarden van epirubicine (0,9 l/min) en de trage eliminatie wijzen op een groot distributievolume.

Biotransformatie

De belangrijkste metabolieten die geïdentificeerd werden, zijn epirubicinol (13-OH epirubicine), glucuroniden van epirubicine en van epirubicinol. De 4'-O-glucuronidatie onderscheidt epirubicine van doxorubicine en kan de snellere eliminatie van epirubicine en zijn verminderde toxiciteit verklaren. De plasmaspiegels van de belangrijkste metaboliet, epirubicinol, zijn steeds lager dan en nagenoeg parallel met deze van het ongewijzigd product.

Eliminatie

Ongeveer 9-10% van de toegediende dosis wordt binnen de 48 uur in de urine uitgescheiden. Epirubicine wordt voornamelijk via de lever geëlimineerd; ongeveer 40% van de toegediende dosis wordt binnen de 72 uur teruggevonden in de gal. Een leverfunctiestoornis veroorzaakt hogere plasmaspiegels en vereist een dosisverlaging.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Na toediening van herhaalde dosissen epirubicine waren de doelorganen bij de rat, het konijn en de hond het hemolymfopoëtisch systeem, de GI tractus, de nieren, de lever en de voortplantingsorganen. Epirubicine was ook cardiotoxisch bij de rat, het konijn en de hond. Epirubicine was, zoals andere anthracyclines, mutageen, genotoxisch, embryotoxisch en carcinogeen bij de rat.

Peri/postnatale studies bij de rat toonden ongewenste effecten op de nakomelingen in klinische dosissen. Het is onbekend of epirubicine wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Er werden geen malformaties waargenomen bij ratten of konijnen, maar zoals andere anthracyclines en cytotoxische geneesmiddelen, moet epirubicine beschouwd worden als potentieel teratogeen.

Dierstudies tonen aan dat epirubicine een gunstigere therapeutische index en een lagere systemische en cardiale toxiciteit heeft dan doxorubicine.

Een lokale tolerantiestudie bij ratten en muizen toonde aan dat extravasatie van epirubicine weefselnecrose veroorzaakt.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

natriumchloride
zoutzuur, voor pH aanpassing
water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Langdurig contact met alkalische oplossingen moet worden vermeden aangezien dit kan leiden tot hydrolyse. Epirubicine Teva 2 mg/ml mag niet gemengd worden met heparine omwille van mogelijke precipitatie.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Epirubicine Teva 2 mg/ml kan verdund worden met NaCl 0,9% of Glucose 5% en intraveneus worden toegediend. Voor intravesicale toediening moet het product verdund worden met NaCl 0,9% of steriel water.

De chemische en fysische stabiliteit is als volgt:

Viaflo (niet-PVC) zak	Koelkast 2 - 8 °C	Kamertemperatuur 15 - 25 °C, omgevingslicht
0.9% NaCl voor injectie	28 dagen	14 dagen
5% glucose voor injectie	28 dagen	28 dagen
Polypropyleen spuit		
	Koelkast 2 - 8 °C	Kamertemperatuur 15 - 25 °C, omgevingslicht
0.9% NaCl voor injectie	28 dagen	14 dagen
Water voor injectie	28 dagen	7 dagen
Onverdund	28 dagen	14 dagen

Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartermijn en de omstandigheden voor gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker; ze zouden normaal niet langer mogen zijn dan 24 uur bij 2 tot 8°.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2-8°C).

Gekoeld bewaren en transporteren (2-8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het verdunde geneesmiddel en voor de bewaring na opening, zie rubriek 6.3.

De bewaring van de oplossing voor injectie onder gekoelde condities kan leiden tot de vorming van een gestold product. Dit gestold product zal terugkeren naar een lichte viskeuze tot mobiele oplossing na 2 tot maximaal 4 uur equilibratie bij gecontroleerde kamertemperatuur (15–25°C)

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Epirubicine Teva 2 mg/ml wordt afgeleverd in kleurloze, Type 1 glazen injectieflacons met bromobutylrubberen stop met aluminiumverzegeling en snap cap, met respectievelijk 5 ml, 10 ml, 25 ml, 75 ml en 100 ml oplossing voor injectie of infusie.

Elke verpakking bevat één injectieflacon.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Als een infusie-oplossing wordt bereid, moet dit gebeuren door ervaren personeel onder aseptische omstandigheden.

De bereiding van een infusie-oplossing moet gebeuren in een aangewezen aseptische ruimte.

Mensen die werken met Epirubicine Teva 2 mg/ml moeten beschermende handschoenen, een veiligheidsbril en een masker dragen

Epirubicine Teva 2 mg/ml kan verdund worden in NaCl 0,9% of Glucose 5% en intraveneus worden toegediend. De oplossing moet onmiddellijk voor gebruik bereid worden.

Voor intravesicale toediening moet het product verdund worden met NaCl 0,9% of steriel water. De concentratie van de verdunning moet 0,6-1,6 mg/ml bedragen.

Epirubicine Teva 2 mg/ml bevat geen bewaarmiddelen en is bijgevolg alleen geschikt voor eenmalig gebruik. Na gebruik moeten de ongebruikte resten in overeenstemming met de bepalingen voor cytostatica worden vernietigd. Zie ook "Verwijderen".

Gemorst of gelekt geneesmiddel kan geïnactiveerd worden met een 1% natriumhypochlorietoplossing of gewoon met een fosfaatbuffer (pH >8) tot de oplossing verkleurd is. Alle reinigingsmaterialen moeten weggegooid worden zoals vermeld onder "Verwijderen".

Zwangere vrouwen moeten contact met cytostatica vermijden.

Excreta en braaksel moeten zorgvuldig opgeruimd worden.

Een beschadigde injectieflacon moet met dezelfde voorzorgen behandeld worden en moet beschouwd worden als besmet afvalmateriaal. Besmet afvalmateriaal moet bewaard worden in aangepaste speciaal gemerkte afvalcontainers. Zie onder "Verwijderen".

Verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel, alle materialen die gebruikt worden bij de bereiding en de toediening, of die op een of andere manier in contact komen met epirubicinehydrochloride, dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Teva Pharma Belgium N.V.
Laarstraat 16
B-2610 Wilrijk

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

Injectieflacon van 10 mg/5 ml: BE333916
Injectieflacon van 20 mg/10 ml: BE333925
Injectieflacon van 50 mg/25 ml: BE333934
Injectieflacon van 150 mg/75 ml: BE333943
Injectieflacon van 200 mg/100 ml: BE333952

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19/02/2009
Datum van laatste verlenging : 19/11/2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST/ DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van laatste herziening van de SKP: 11/2022.
Datum van laatste goedkeuring van de SKP: 11/2022.