

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Epirubicin Eugia 2 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke milliliter oplossing voor injectie bevat 2 mg epirubicinehydrochloride.

Een injectieflacon van 25 ml van Epirubicin Eugia 2 mg/ml oplossing voor injectie bevat 50 mg epirubicinehydrochloride, overeenkomend met 46,75 mg epirubicine.

Een injectieflacon van 50 ml van Epirubicin Eugia 2 mg/ml oplossing voor injectie bevat 100 mg epirubicinehydrochloride, overeenkomend met 93,5 mg epirubicine.

Een injectieflacon van 100 ml van Epirubicin Eugia 2 mg/ml oplossing voor injectie bevat 200 mg epirubicinehydrochloride, overeenkomend met 187 mg epirubicine.

Hulpstof met bekend effect: bevat natrium 3,54 mg/ml (0,154 mmol). (zie rubriek 4.4)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Een heldere rode oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Epirubicine wordt gebruikt bij de behandeling van een reeks neoplastische aandoeningen, waaronder:

- Borstkanker
- Gevorderd ovariumkanker
- Maagkanker
- Kleincellige longkanker

Bij intravesicale toediening bleek epirubicine een gunstig effect te hebben 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

Epirubicinehydrochloride wordt intraveneus of via een intravesicale katheter toegediend.

De intravesicale toedieningsroute is gunstig bij de behandeling van oppervlakkige blaastumoren en bij de profylaxe van recidief van oppervlakkige blaastumoren met volledige transurethrale resectie. Epirubicine is oraal niet werkzaam en mag niet intramusculair of intrathecaal worden toegediend.

Intraveneuze toediening:

De totale dosis epirubicinehydrochloride per cyclus kan variëren afhankelijk van het gebruik binnen een specifiek behandelingschema (als enkelvoudig middel of in combinatie met andere cytotoxische geneesmiddelen) en afhankelijk van de indicatie.

Het wordt aanbevolen om de medicatie toe te dienen via een intraveneus infuussysteem (met 0,9% zoutoplossing of 5% glucoseoplossing), nadat gecontroleerd is of de naald goed in de ader is ingebracht. Om het risico op trombose of extravasatie van het geneesmiddel te minimaliseren, liggen de gebruikelijke infusietijden tussen 3 en 20 minuten, afhankelijk van de dosis en het volume van de toe te dienen oplossing. Dosisaanpassing Bolusinjectie wordt afgeraden omwille van het risico op extravasatie, dat kan optreden door aspiratie van de naald (zie rubriek 4.4), zelfs bij voldoende bloedretour.

- *Conventionele dosis*

Wanneer Epirubicin Eugia als enkelvoudig middel wordt toegediend, is de aanbevolen startdosis per cyclus bij volwassenen 60-90 mg/m² lichaamsoppervlak. Bij gebruik in combinatie met andere middelen bij de behandeling van patiënten met axillair-knooppitief borstcarcinoom is de aanbevolen startdosis voor epirubicinehydrochloride 100 tot 120 mg/m². De totale startdosis per cyclus kan worden toegediend als een enkele dosis of verdeeld over 2-3 opeenvolgende dagen. Als het herstel van door het geneesmiddel veroorzaakte toxiciteit normaal verloopt (vooral myelosuppressie en stomatitis), kan elke behandelingskuur om de 3 tot 4 weken worden herhaald. Wanneer epirubicinehydrochloride wordt toegediend in combinatie met andere cytotoxische middelen die overlappende toxiciteit kunnen veroorzaken, moet de dosis bij elke cyclus worden verlaagd.

- *Hoge doses*

Epirubicin Eugia kan in hoge doses worden gebruikt voor de behandeling van borst- en longkanker. Als enkelvoudig middel moet de aanbevolen aanvangsdosis epirubicinehydrochloride bij volwassenen (tot 135 mg/m²) worden toegediend op dag 1 of in verdeelde doses op dag 1, 2 en 3 om de 3 tot 4 weken. Bij combinatietherapie moet de aanbevolen aanvangsdosis (tot 120 mg/m²) om de 3 of 4 weken op dag 1 worden toegediend.

Epirubicin Eugia kan in hoge doses worden gebruikt als enkelvoudig middel bij longkanker volgens de volgende richtlijnen:

- Kleincellige longkanker (eerder onbehandeld): 120 mg/m² op dag 1, elke 3 weken.

Dosisaanpassing:

Leverinsufficiëntie

Patiënten met een matige leverfunctiestoornis (bilirubine: 1,2-3 mg/100 ml of AST tussen 2 en 4 maal de bovengrens van normaal) vereisen een dosisverlaging van 50%, terwijl patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (bilirubine > 3 mg/100 ml of AST > 4 maal de bovengrens van normaal) een dosisverlaging van 75% vereisen.

Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis mogen niet worden behandeld met epirubicine (zie rubriek 4.3).

Nierinsufficiëntie

Gezien de geringe hoeveelheid epirubicine die via de nieren wordt uitgescheiden, lijkt bij matige nierinsufficiëntie geen dosisverlaging nodig. Hoewel er beperkte gegevens beschikbaar zijn bij patiënten met nierinsufficiëntie, wordt aanbevolen om de startdosis te verlagen bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (serumcreatinine > 5 mg/100 ml).

Pediatrische populatie

Er zijn geen gegevens over de werkzaamheid en veiligheid bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

Ouderen

Standaard startdoses en doseringsschema's zijn gebruikt voor oudere patiënten.

Andere bijzondere populaties

Lagere doses (60-75 mg/m² voor conventionele behandeling en 105-120 mg/m² voor regimes met hoge doses) of langere tijdsintervallen tussen cycli worden aanbevolen voor patiënten met functioneel beenmergfalen als gevolg van chemotherapie of eerdere radiotherapie of in gevallen van neoplastische infiltratie van het beenmerg (zie rubriek 4.4).

Intravesicale toediening:

De epirubicinehydrochlorideoplossing moet via een katheter worden toegediend en een uur inwerken, waarna de patiënt wordt gevraagd de blaas te legen. Tijdens het inbrengen moet de patiënt worden gedraaid om ervoor te zorgen dat de oplossing beter in contact komt met het blaasslijmvlies van het bekken. Om ongewenste verdunning met urine te voorkomen, mag de patiënt in de 12 uur voorafgaand aan de instillatie geen vloeistof innemen.

Voor de behandeling van oppervlakkige blaastumoren zijn de doseringsrichtlijnen als volgt:

- Eenmalige instillatie: een eenmalige instillatie van 80 tot 100 mg wordt aanbevolen onmiddellijk na de transurethrale resectie.
- Therapie van 4-8 weken gevolgd door maandelijkse instillatie: Een therapie van 8 wekelijkse instillaties van 50 mg (in 25-50 ml zoutoplossing) wordt aanbevolen vanaf 2 tot 7 dagen na transurethrale resectie. In geval van lokale toxiciteit (chemische cystitis) wordt een verlaging van de dosis tot 30 mg aanbevolen.
Vier wekelijkse instillaties van 50 mg kunnen ook worden toegediend, gevolgd door 11 maandelijkse instillaties van dezelfde dosis.

Intravesicale toediening van epirubicine wordt niet aanbevolen bij de behandeling van invasieve tumoren die de spierlaag van de blaaswand zijn binnengedrongen.

4.3 Contra-indicaties

Epirubicin Eugia is gecontra-indiceerd bij:

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

Intraveneus gebruik:

- Persisterende myelosuppressie
- Aanzienlijke myelosuppressie als gevolg van een eerdere behandeling met andere antineoplastica of radiotherapie.
- Eerdere behandelingen met maximale cumulatieve doses van epirubicine en/of andere anthracyclines (bijv. doxorubicine of daunorubicine) en anthraceendionen (zie rubriek 4.4).
- Een hartfunctiestoornis of een voorgeschiedenis van hartfunctiestoornissen inclusief:
 - New York Heart Association (NYHA) klasse IV hartfalen
 - acuut myocardinfarct en eerder myocardinfarct met residuaal NYHA klasse III of klasse IV hartfalen
 - acute inflammatoire hartziekte
 - aritmie met ernstige hemodynamische consequenties
- Instabiele angina pectoris
- Myocardiopathie
- Acute systemische infecties
- Ernstige leverfunctiestoornis

Epirubicin Eugia is gecontra-indiceerd voor intravesicale toediening in geval van:

- Urineweginfecties

- Hematurie
- Invasieve tumoren in de blaas
- Katheterisatieproblemen
- Ontsteking van de blaas

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen: Epirubicin Eugia mag uitsluitend worden toegediend onder supervisie van een bevoegd arts die ervaring heeft met het gebruik van een behandeling met cytotoxica. Voor het uitvoeren van de behandeling en voor eventuele complicaties als gevolg van myelosuppressie dienen diagnostische en behandelingsfaciliteiten beschikbaar te zijn, vooral na behandeling met hogere doses epirubicine.

De patiënten moeten hersteld zijn van acute toxiciteiten (zoals ernstige stomatitis of mucositis, neutropenie, trombocytopenie en gegeneraliseerde infecties) van eerdere cytotoxische behandelingen alvorens de behandeling met epirubicine aan te vangen.

Hoewel de behandeling met hoge doses epirubicine (d.w.z. ≥ 90 mg/m² elke 3 tot 4 weken) in het algemeen dezelfde bijwerkingen veroorzaakt als bij standaarddoses (< 90 mg/m² elke 3 tot 4 weken), kan de ernst van de neutropenie of de stomatitis/mucositis toenemen. Een behandeling met hoge doses epirubicine vereist speciaal toezicht op mogelijke klinische complicaties vanwege ernstige myelosuppressie.

Cardiale functie: cardiotoxiciteit is een risico bij een behandeling met anthracycline en kan zich vroeg (m.a.w. acuut) of laat (m.a.w. vertraagd) manifesteren.

Vroege (m.a.w. acute) voorvallen: vroege cardiotoxiciteit van epirubicine bestaat hoofdzakelijk uit sinustachycardie en/of afwijkingen op het electrocardiogram (ecg) zoals niet-specifieke veranderingen van het ST-segment of de T-golf. Tachyarritmieën, inclusief premature ventrikelcontracties, ventriculaire tachycardie en bradycardie, evenals atrioventriculair blok en bundeltakblok werden gerapporteerd. Deze bijwerkingen zijn meestal geen voorbode van een verdere ontwikkeling van vertraagde cardiotoxiciteit, zijn zelden van klinisch belang en zijn in het algemeen geen reden om de epirubicinebehandeling stop te zetten.

Late (m.a.w. vertraagde) voorvallen: vertraagde cardiotoxiciteit ontwikkelt zich meestal laat in de loop van de epirubicinebehandeling of binnen 2 tot 3 maanden nadat de behandeling werd beëindigd, maar er is ook melding gemaakt van latere voorvallen (verscheidene maanden tot jaren na het stopzetten van de behandeling). Vertraagde cardiomyopathie manifesteert zich door een afgenomen linkerventrikel-ejectiefraction (LVEF) en/of tekenen en symptomen van congestief hartfalen (CHF) zoals dyspneu, longoedeem, secundair oedeem, cardiomegalie en hepatomegalie, oligurie, ascites, pleurale effusie en galopparitme. Levensbedreigend CHF is de ernstigste vorm van door anthracyclinen geïnduceerde cardiomyopathie en vertegenwoordigt de cumulatieve dosisbeperkende toxiciteit van het geneesmiddel. Hartfalen kan zich verscheidene weken na het stopzetten van de epirubicinetherapie voordoen en het kan zijn dat er geen reactie is op een specifieke medische behandeling.

Bij het vaststellen van de maximale cumulatieve dosis epirubicine moet rekening gehouden worden met eventuele gelijktijdige behandeling met potentieel cardiotoxische geneesmiddelen. Een cumulatieve dosis van 900 mg/m² mag alleen met uiterste voorzichtigheid overschreden worden bij zowel conventionele als hoge doses epirubicine. Boven dit niveau verhoogt de kans op irreversibel congestief hartfalen aanzienlijk (zie rubriek 5.1). Voor en na elke behandelcyclus wordt aanbevolen een ecg te maken. Veranderingen in het ecg, zoals een afvlakking of inversie van de T-golf, depressie van het ST-segment of het optreden van aritmie, zijn doorgaans van voorbijgaande aard en reversibel, hoeven niet per se beschouwd te worden als indicatie voor staken van de behandeling.

De hartfunctie moet geëvalueerd worden vooraleer de patiënten een epirubicinebehandeling ondergaan en deze moet tijdens de therapie gecontroleerd worden om het risico op ernstige cardiale insufficiëntie te minimaliseren. Cardiomyopathie als gevolg van anthracyclines gaat gepaard met een persistente reductie van het QRS-voltage, een verlenging van het systolische interval (PEP/LVET) tot boven de normale grenzen,

en een reductie van de ejectiefractie. Cardiale controle van patiënten die epirubicine krijgen is uiterst belangrijk, en het is raadzaam de hartfunctie te beoordelen m.b.v. niet-invasieve technieken. Veranderingen in het ecg kunnen wijzen op door anthracycline veroorzaakte cardiomyopathie, maar een ecg is geen gevoelige of specifieke methode voor de controle op cardiotoxiciteit door gebruik van anthracycline.

Hartfalen (New York Heart Association [NYHA] klasse II-IV) werd waargenomen bij patiënten die trastuzumab kregen als monotherapie of in combinatie met antracyclines zoals epirubicine. Dit kan matig tot ernstig zijn en werd geassocieerd met sterfte. Trastuzumab en antracyclines zoals epirubicine mogen niet gebruikt worden in combinatie, behalve in een goed gecontroleerde klinische omgeving met bewaking van het hart. Patiënten die al eerder antracyclines hebben gekregen lopen ook risico op cardiotoxiciteit bij behandeling met trastuzumab, hoewel het risico lager is dan met gelijktijdig gebruik van trastuzumab en antracyclines.

De gerapporteerde halfwaardetijd van trastuzumab is variabel. De stof kan nog tot 7 maanden na stopzetting van de behandeling met trastuzumab in de bloedsomloop blijven. Indien mogelijk moeten artsen behandelingen op basis van antracyclines nog tot 7 maanden na stopzetting van trastuzumab vermijden. Als dat niet mogelijk is, moet de hartfunctie van de patiënt nauwlettend worden gecontroleerd.

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

De kans op ernstige hartstoornissen kan verlaagd worden door regelmatige controle van de ejectiefractie van de linker ventrikel (LVEF) tijdens de behandeling, waarbij de toediening van epirubicine onmiddellijk gestaakt wordt bij de eerste tekenen van een verminderde hartfunctie. De voorkeursmethode voor herhaalde beoordeling van de hartfunctie is evaluatie van de LVEF m.b.v. 'multigated radionuclide angiography' (MUGA) of echocardiografie (ECHO). Aanbevolen wordt bij aanvang van de behandeling de hartfunctie te beoordelen via een ecg en een MUGA-scan of een ECHO, vooral bij patiënten met risicofactoren voor een verhoogde cardiotoxiciteit. Vooral bij hogere, cumulatieve doses anthracycline dient de LVEF herhaaldelijk te worden bepaald d.m.v. MUGA of ECHO. Tijdens de follow-up dient de beoordelingsmethode consistent te zijn. Bij patiënten met risicofactoren, vooral eerder gebruik van anthracycline of anthraceendion, moet de hartfunctie bijzonder streng gecontroleerd worden.

Vanwege het risico op cardiomyopathie mag een cumulatieve dosis van 900 mg/m² epirubicine enkel overschreden worden met uiterste voorzichtigheid.

De risicofactoren voor cardiotoxiciteit zijn o.a. actieve of inactieve cardiovasculaire aandoeningen, eerdere of gelijktijdige radiotherapie in het mediastinale/pericardiale gebied, eerdere therapie met andere anthracyclines of anthraceendionen, en het gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen die de cardiale contractiliteit onderdrukken of cardiotoxische geneesmiddelen (bijv. trastuzumab) (zie rubriek 4.5), met een hoger risico bij ouderen.

De hartfunctie moet vooral streng gecontroleerd worden bij patiënten die hoge cumulatieve doses krijgen en bij patiënten met risicofactoren. Cardiotoxiciteit bij epirubicine kan echter voorvallen bij lagere cumulatieve doses (< 900 mg/m²) met of zonder cardiale risicofactoren. Het is waarschijnlijk dat de toxiciteit van epirubicine en andere anthracyclines of anthraceendionen additief is. Bij cardiale insufficiëntie moet de behandeling met epirubicine worden gestaakt.

Voortplantingsstelsel: Epirubicine kan genotoxiciteit veroorzaken. Daarom wordt mannelijke patiënten die met epirubicine behandeld worden, aangeraden om doeltreffende anticonceptiemethodes te gebruiken en indien nodig en beschikbaar, advies in te winnen over bewaring van sperma vóór de behandeling vanwege de kans op infertiliteit als gevolg van de behandeling met epirubicine.

Vrouwelijke patiënten mogen tijdens de behandeling met epirubicine niet zwanger worden. Zowel mannen als vrouwen die met epirubicine behandeld worden, moeten een doeltreffende anticonceptiemethode

toepassen. Patiënten die kinderen willen na de behandeling wordt aanbevolen om genetisch advies in te winnen indien dit nodig en beschikbaar is (zie rubriek 4.6).

Effecten op de injectieplaats: Na injectie in kleine bloedvaten of na herhaalde injecties in dezelfde ader kan flebosclerosis ontstaan. Het opvolgen van de aanbevolen toedieningsprocedures kan het risico op flebitis/tromboflebitis op de injectieplaats minimaliseren (zie rubriek 4.2).

Extravasatie: Extravasatie van epirubicine bij een intraveneuze injectie kan lokale pijn, ernstige weefselbeschadiging (vesicatie, ernstige cellulitis) en necrose veroorzaken. Indien er tekenen of symptomen van extravasatie zijn tijdens de intraveneuze toediening van epirubicine, moet de infusie van het geneesmiddel onmiddellijk stopgezet worden. Het schadelijke effect van extravasatie van antracyclines kan voorkomen of verminderd worden door onmiddellijk gebruik van een specifieke behandeling bv. dexrazoxaan (zie relevante etiketten voor het gebruik). De pijn van de patiënt kan verlicht worden door het gebied af te koelen en koel te houden, gebruik van hyaluronzuur en DMSO. De patiënt moet nauwlettend gecontroleerd worden tijdens de hieropvolgende periode, aangezien er verschillende weken na extravasatie necrose kan optreden. Zonodig moet een plastische chirurg geconsulteerd worden voor een mogelijke excisie.

Hematologische toxiciteit: Zoals andere cytotoxica kan epirubicine myelosuppressie veroorzaken. Tijdens de behandeling met epirubicine moeten de hoeveelheden rode bloedcellen, witte bloedcellen, neutrofielen en bloedplaatjes zorgvuldig gecontroleerd worden, zowel voor als tijdens elke behandelcyclus. Dosisafhankelijke, reversibele leukopenie en/of granulocytopenie (neutropenie) is het belangrijkste teken van hematologische toxiciteit door epirubicine en het is de meest voorkomende acute dosisbeperkende toxiciteit van dit geneesmiddel. Leukopenie en neutropenie zijn over het algemeen ernstiger bij hoge doseringsschema's, waarbij het dieptepunt meestal tussen dag 10 en dag 14 na de toediening optreedt. Dit is meestal zichtbaar doordat de WBC-/neutrofielenwaarden in de meeste gevallen weer normaal zijn op dag 21. Trombocytopenie (< 100.000 bloedplaatjes/ mm^3) en anemie kunnen ook optreden. De klinische gevolgen van ernstige myelosuppressie zijn o.a. koorts, infectie, sepsis/septikemie, septische shock, hemorragie, weefselhypoxie of de dood.

Secundaire leukemie: Secundaire leukemie, met of zonder een preleukemische fase, werd gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met antracyclines, waaronder epirubicine. Secundaire leukemie komt vaker voor wanneer dergelijke farmaca toegediend worden in combinatie met DNA-beschadigende antineoplastische middelen, in combinatie met radiotherapie, wanneer patiënten voordien zwaar behandeld werden met cytotoxica, of wanneer de antracyclinedoses verhoogd werden. Deze gevallen van leukemie kunnen een latentieperiode van 1 tot 3 jaar hebben (zie rubriek 5.1).

Tumorlyssyndroom: Net als bij andere cytotoxica kan epirubicine hyperurikemie veroorzaken als gevolg van het extensieve purinekatabolisme dat gepaard gaat met een snelle geneesmiddelgeïnduceerde lysis van neoplastische cellen (tumorlyssyndroom). Daarom moeten de urinezuurconcentraties, kalium, calciumfosfaat en creatinine in het bloed geëvalueerd worden na de eerste behandeling, zodat dit verschijnsel herkend en goed behandeld kan worden. Hydratie, alkalisering van de urine en profylaxe met allopurinol ter voorkoming van hyperurikemie kunnen de potentiële complicaties van het tumorlyssyndroom beperken.

Immuunsuppressie/verhoogde gevoeligheid voor infecties: Het toedienen van levende of verzwakte vaccins aan patiënten van wie de immuniteit gecompromiteerd is door chemotherapeutica waaronder epirubicine, kan resulteren in 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.

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 via de lever geëlimineerd. Voorafgaande aan de behandeling met epirubicine, en zo mogelijk ook tijdens de behandeling, moet de leverfunctie gecontroleerd worden (ASAT, ALAT, alkalisch fosfatase, totale serumbilirubine). Patiënten met een verminderde leverfunctie kunnen een verminderde epirubicineklaring ervaren met een verhoging van de algemene toxiciteit. Bij deze patiënten wordt dosisverlaging aanbevolen (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis mogen geen epirubicine krijgen (zie rubriek 4.3).

Nierfunctie: Voorafgaand aan en tijdens de behandeling dienen de serumcreatininespiegels regelmatig te worden gecontroleerd. Bij patiënten met een verhoogd serumcreatinine (>5 mg/dl) wordt dosisverlaging aangeraden (zie rubriek 4.2).

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

Epirubicine kan de urine rood kleuren gedurende een of twee dagen na toediening.

Aanvullende waarschuwingen en voorzorgen bij andere toedieningswegen

Intravesicaal gebruik: Toediening van epirubicine kan symptomen van chemische cystitis (zoals dysurie, polyurie, nocturie, strangurie, hematurie, gevoelige blaas, necrose van de blaaswand) en blaasconstrictie teweegbrengen. Speciale aandacht is vereist voor katheterisatieproblemen (bijv. urethrale obstructie vanwege massieve intravesicale tumoren).

Intra-arterieel gebruik: Intra-arteriële toediening van epirubicine (arteriële transkatheterembolisatie voor de lokale of regionale behandeling van primair hepatocellulair carcinoom of levermetastasen) kan (naast systemische toxiciteit die kwalitatief vergelijkbaar is met die bij intraveneuze toediening van epirubicine) lokale of plaatselijke effecten teweegbrengen, waaronder gastro-duodenale ulcera (waarschijnlijk vanwege 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 leiden tot extensieve necrose van het geperfuseerde weefsel.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat 0,154 mmol (of 3,54 mg) natrium per ml oplossing voor injectie, waarmee rekening moet worden gehouden door patiënten die een gecontroleerd natriumdieet volgen. De verschillende verpakkingsgrootten van Epirubicin Eugia bevatten de volgende hoeveelheden natrium:

25 ml flacon: Deze verpakkingsgrootte bevat 88,55 mg natrium, gelijk aan 4,43% van de door de WHO aanbevolen dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

50 ml flacon: Deze verpakkingsgrootte bevat 177,1 mg natrium, gelijk aan 8,86% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

100 ml flacon: Deze verpakkingsgrootte bevat 354,21 mg natrium, gelijk aan 17,71% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Dit geneesmiddel kan worden bereid voor toediening met oplossingen die natrium bevatten (zie rubriek 4.2) en dit moet worden beschouwd in relatie tot het totale natrium uit alle bronnen die aan de patiënt zullen worden toegediend.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Epirubicine wordt overwegend gebruikt in combinatie met andere cytotoxica. Additieve toxiciteit kan optreden, vooral met betrekking tot beenmerg-/hematologische en gastro-intestinale effecten (zie rubriek 4.4). Het gebruik van epirubicine in combinatie met chemotherapie met andere potentieel cardiotoxische middelen (bijv. 5-fluoruracil, cyclofosfamide, cisplatine, taxanen) of gelijktijdige (of eerdere) radiotherapie van het mediastinale gebied, evenals het gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen met een actieve

werking op het hart (bijv. calciumkanaalblokkers), vereist dat de hartfunctie gedurende de gehele behandeling wordt gecontroleerd.

Epirubicine wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever. Veranderingen in de leverfunctie die zijn geïnduceerd door gelijktijdige behandelingen, kunnen een invloed hebben op het epirubicinemetabolisme, de farmacokinetiek, de 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 gerapporteerde halfwaardetijd van trastuzumab is variabel. De stof kan tot 7 maanden in de circulatie blijven. Daarom moeten artsen, indien mogelijk, anthracyclinebevattende therapie vermijden tot 7 maanden na stopzetting van een behandeling met trastuzumab. Als dit niet mogelijk is, moet de hartfunctie van de patiënt zorgvuldig gecontroleerd worden. Vaccinatie met een levend vaccin moet worden vermeden bij patiënten die epirubicine krijgen. Dode of inactieve vaccins kunnen wel worden toegediend, hoewel de respons op zulke vaccins kan afgenomen zijn.

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

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

Gelijktijdige toediening van interferon α_2b kan een verlaging veroorzaken van zowel de terminale halfwaardetijd als de totale klaring van epirubicine.

Wanneer het voorafgaand aan epirubicine wordt gegeven, kan paclitaxel zorgen voor toegenomen plasmaconcentraties van onveranderde epirubicine en diens metabolieten (bijv. epirubicinol). Deze laatste zijn echter niet toxisch, noch actief. De gelijktijdige toediening van paclitaxel of docetaxel had geen invloed op de farmacokinetiek van epirubicine wanneer epirubicine eerder werd toegediend dan de taxaan. Eén studie toonde aan dat de paclitaxelklaring verminderd werd door epirubicine. Deze combinatie kan worden toegepast bij sequentiële toediening van de twee middelen. Tussen de infusie van epirubicine en paclitaxel moet een tijdsinterval van ten minste 24 uur zitten.

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

Inductie van leverenzymen door barbituraten kan leiden tot een sneller metabolisme van epirubicine en daardoor de activiteit verminderen.

Als cimetidine 400 mg elke 3 weken tweemaal daags vóór epirubicine 100 mg/m² werd toegediend, had dit 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-deoxydoxorubicinol aglycon en de leverdoorbloeding waren niet verlaagd, dus de uitkomsten kunnen niet worden verklaard uit een verminderde activiteit van cytochroom P-450. De toediening van cimetidine moet worden stopgezet tijdens de behandeling met epirubicine.

Er moet rekening gehouden worden met het risico van een aanzienlijke verstoring van de hematopoëse bij een (voor-)behandeling met middelen 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.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Vrouwen op vruchtbare leeftijd moeten het advies krijgen om zwangerschap te vermijden tijdens de behandeling en moeten doeltreffende contraceptiemethoden gebruiken.

Experimenteel onderzoek bij dieren suggereert dat epirubicine schadelijke effecten voor de foetus kan hebben wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw (zie rubriek 5.3). Indien epirubicine wordt gebruikt tijdens de zwangerschap of als de patiënt zwanger wordt tijdens het innemen van dit geneesmiddel, moet de patiënt op de hoogte gebracht worden van het mogelijke schadelijke effect op de foetus en genetisch advies moet overwogen worden.

Er zijn geen duidelijke bewijzen dat epirubicine al dan niet teratogenese kan veroorzaken. Zoals de meeste andere antikankermiddelen bleek epirubicine bij dieren mutageen en carcinogeen te zijn (zie rubriek 5.3). Er zijn geen onderzoeken gedaan bij zwangere vrouwen. Epirubicine mag tijdens de zwangerschap enkel gebruikt worden wanneer het mogelijke voordeel opweegt tegen de mogelijke risico's voor de foetus.

Vermijd het gebruik van epirubicine tijdens het eerste trimester. Beschikbare gegevens bij de mens stellen de aan- of afwezigheid van ernstige geboortefwijkingen en miskraam gerelateerd aan het gebruik van epirubicine tijdens het 2e en 3e trimester niet vast.

Er zijn sporadische meldingen geweest van foetale en/of neonatale voorbijgaande ventriculaire hypokinesie, voorbijgaande verhoging van cardiale enzymen en van foetale sterfte als gevolg van vermoedelijke anthracycline-geïnduceerde cardiotoxiciteit na blootstelling in utero aan epirubicine in het 2e en/of 3e trimester (zie rubriek 4.4). Controleer de foetus en/of neonaat op cardiotoxiciteit en voer tests uit in overeenstemming met de zorgstandaarden van de gemeenschap.

Borstvoeding

Het is onbekend of epirubicine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Omdat veel geneesmiddelen, waaronder andere anthracyclines, worden uitgescheiden in de moedermelk en vanwege de mogelijkheid op ernstige bijwerkingen van epirubicine bij zuigelingen, moeten moeders stoppen met het geven van borstvoeding voordat ze epirubicine innemen en dit gedurende ten minste 7 dagen na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Er is geen overtuigende informatie of epirubicine een nadelig effect kan hebben op de menselijke vruchtbaarheid. Epirubicine zou chromosoomschade in menselijke spermacellen kunnen veroorzaken. Mannen die een behandeling met epirubicine ondergaan, moeten doeltreffende contraceptiemethoden gebruiken en als van toepassing en beschikbaar, advies vragen over zaadconservatie vanwege de mogelijkheid dat de behandeling onomkeerbare onvruchtbaarheid veroorzaakt. Zowel mannen als vrouwen die epirubicine krijgen, moeten geïnformeerd worden over het mogelijke risico dat de voortplantings negatief beïnvloed wordt. Epirubicine kan amenorroe of vroegtijdige menopauze veroorzaken bij premenopauzale vrouwen.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd/anticonceptie bij mannen en vrouwen

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

Mannen die epirubicine gebruiken, moet 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

De invloed van epirubicine op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen werd niet systematisch geëvalueerd. 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

Er zijn talloze klinische onderzoeken gedaan met epirubicine, toegediend in zowel conventionele als hoge doses, bij verschillende indicaties.

De ernstige bijwerkingen die tijdens klinische onderzoeken zijn geregistreerd, staan vermeld in de volgende tabel. Informatie verzameld tijdens post-marketing surveillance is ook opgenomen.

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen en gerapporteerd tijdens de behandeling met epirubicine 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 ($< 1/10.000$); frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaan-klasse	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Zeldzaam ($\geq 1/10.000$ $< 1/1.000$)	Zeer zeldzaam ($< 1/10.000$)	Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie, conjunctivitis		Sepsis*, pneumonie*			Septische shock, cellulitis
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			Acute lymfocytair leukemie, acute myeloïde leukemie			
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Anemie, leukopenie, neutropenie, Thrombocytopenie, granulocytopenie, febriele neutropenie					
Immuunsysteem-aandoeningen				Anafylactische reactie, overgevoeligheid		
Stofwisselings- en voedingsstoornissen	Verminderde eetlust, dehydratie*			Hyperuricemie*		
Oogaandoeningen	Keratitis					
Hartaandoeningen		Ventriculaire tachycardie, atrioventriculair blok, bilateraal bundeltak blok, bradycardie		Cardiotoxiciteit		

		e, congestief hartfalen				
Bloedvataandoeningen	Warmteopwellingen, flebitis*	Hemorragie*, blozen*	Embolie, arteriële embolie*, Thromboflebitis*			Shock*, phlebosclerosis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumandoeningen			Longembolie*			Hypoxie ^o
Maagdarmsysteemlaandoeningen	Nausea, braken, stomatitis, slijmvliesontsteking, diarree	Oesophagitis, gastro-intestinale pijn*, gastro-intestinale erosie*, ulcer*	Gastro-intestinale bloeding*			Abdominaal ongemak, Pigmentatie van mondslijmvlies*
Huid- en onderhuidsaandoeningen	Alopecia, huidtoxiciteit	Rash, pruritus, pigmentatie van de nagels*, huidaandoeningen, hyperpigmentatie van de huid*	Urticaria*, erythema*			Fotosensiviteit*
Nier- en urinewegaandoeningen	Chromaturie (roodkleuring van de urine gedurende 1-2 dagen na toediening)	Frequent plassen				
Voorplantingssysteem- en borstaandoeningen	Amenorroe			Azoöspermie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Malaise, pyrexie*	Kouderillingen*, erytheem op infusieplaats	Asthenie			Necrose van weke delen [□] , pijn
Zenuwstelselaandoeningen		Branderig gevoel [§]		Duizeligheid		
Complementaire onderzoeken	Transaminasen abnormaal	Ejectiefractionte verlaagd				
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Chemische cystitis [§] *					Recall-fenomeen ^Δ *

⊖ Als gevolg van myelosuppressie inclusief huiduitslag, jeuk, koorts, rillingen.
|| Bijvoorbeeld ECG-afwijkingen, hartritmestoornissen, cardiomyopathie.
a Dyspneu ; oedeem, hepatomegalie, ascites, longoedeem, pleurale effusie, galopritme worden samen met deze RA vermeld.
 Na een accidentele paraveneuze injectie.
§ Na intravesicale toediening.
Δ Overgevoeligheid van bestraalde huid (recall-reactie).
* Bijwerkingen die na het op de markt brengen werden geïdentificeerd.

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. Er is vaak melding gemaakt van lokale reacties zoals een branderig gevoel en frequente urinelozing (frequent plassen). 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 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

Acute overdosering met epirubicine zal een acute myocarddegeneratie veroorzaken binnen 24 uur, een ernstige myelosuppressie (vooral leukopenie en trombocytopenie) binnen 10 tot 14 dagen en gastro-intestinale toxische effecten (vooral mucositis) en acute hartcomplicaties. Vertraagd hartfalen is waargenomen bij anthracyclines tot verschillende maanden tot jaren na de voltooiing van de behandeling (zie rubriek 4.4). Patiënten moeten zorgvuldig gecontroleerd worden en bij tekenen van hartfalen moeten ze worden behandeld volgens de conventionele richtlijnen.

Behandeling:

Symptomatisch. De behandeling moet erop gericht zijn de patiënt gedurende deze periode te ondersteunen, en er dient gebruik te worden gemaakt van antibiotica, bloedtransfusie en isolatie in een steriele kamer. Epirubicine is niet dialyseerbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: cytotoxische antibiotica en daaraan verwante middelen, ATC-code: L01D B03.

Epirubicine is een cytotoxische stof die behoort tot de groep anthracyclines. Hoewel bekend is dat anthracyclines verschillende biochemische en biologische functies van eukaryote cellen kunnen verstoren, zijn de exacte mechanismen van de cytotoxische en/of antiproliferatieve eigenschappen van epirubicine nog niet volledig opgehelderd.

Epirubicine vormt een complex met DNA door intercalatie van zijn vlakke ringen tussen nucleotide basenparen, met als gevolg remming van nucleïnezuur (DNA en RNA) en eiwitsynthese. Deze intercalatie triggert de afbraak van DNA door topoisomerase II, wat leidt tot de cytocidale activiteit van het geneesmiddel. Epirubicine remt ook de activiteit van DNA helicase, wat enzymatische scheiding van dubbelstrengs DNA voorkomt en replicatie en transcriptie belemmert. Epirubicine is ook betrokken bij oxidatie-/reductiereacties door het genereren van cytotoxische vrije radicalen. De antiproliferatieve en cytotoxische activiteit van epirubicine wordt verondersteld het resultaat te zijn van deze of andere mogelijke mechanismen.

Epirubicine bleek actief te zijn tegen een breed spectrum van experimentele tumoren, inclusief de leukemieën L1210 en P388, de sarcomen SA180 (de vaste en ascites-vormen), het B16 melanoom, mammacarcinoom, het longcarcinoom van Lewis en het coloncarcinoom 38. Het middel was ook actief tegen humane tumoren die in athymische kale muizen werden getransplanteerd (melanomen, mamma-, long-, prostaat- en ovariumcarcinomen).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bij patiënten met een normale lever- en nierfunctie vertonen de plasmaconcentraties na intraveneuze injectie van 60-150 mg/m² van het geneesmiddel 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. Tussen 60 en 120 mg/m² is er een uitgebreide lineaire farmacokinetiek, en 150 mg/m² is de limiet voor de dosislineariteit. De belangrijkste geïdentificeerde metabolieten zijn epirubicinol (13-OH epirubicine) en glucuroniden van epirubicine en epirubicinol.

Bij een farmacokinetisch onderzoek van patiënten met carcinomen in situ in de blaas waren de plasmaconcentraties van epirubicine na intravesicale toediening zoals altijd laag (<10 ng/ml). Daarom wordt aangenomen dat er geen significante systemische resorptie plaatsvindt. Bij patiënten met laesies van de slijmvliezen in de blaas (bijv. tumor, cystitis, operaties) kan een verhoogde resorptiesnelheid worden verwacht.

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

Epirubicine wordt voornamelijk via de lever geëlimineerd; hogere plasmaklaringwaarden (0,9 l/min) geven aan dat deze 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.

Distributie

Na intraveneuze toediening wordt epirubicine snel en wijd verspreid in weefsels. De binding aan plasma-eiwitten (vooral albumine) is 77% en wordt niet beïnvloed door de concentratie van het geneesmiddel. Epirubicine is ook geconcentreerd in rode bloedcellen. De totale concentratie in bloed is ongeveer twee keer die in plasma.

Biotransformatie

Epirubicine wordt uitgebreid en snel gemetaboliseerd in de lever. Het wordt ook gemetaboliseerd in andere organen en cellen, waaronder rode bloedcellen. Er zijn vier belangrijke metabolische routes geïdentificeerd: (1) reductie van de C-13 keto groep met vorming van het 13 (S) -dihydro derivaat, epirubicinol. (2) conjugatie van zowel het ongemodificeerde geneesmiddel als epirubicinol met glucuronzuur.

(3) verlies van het aminosuikerresidu door een hydrolyseproces met vorming van doxorubicine- en doxorubicinolaglyconen.

(4) verlies van het aminosuikerresidu door een redoxproces met vorming van 7-deoxy-doxorubicine aglycon en 7-deoxy-doxorubicinol aglycon.

Eliminatie

Epirubicine en zijn belangrijkste metabolieten worden geëlimineerd door biliare excretie en, in mindere mate, door urinaire excretie. Massabalansgegevens van één patiënt vonden ongeveer 60% van de totale radioactieve dosis in feces (34%) en urine (27%). Deze gegevens komen overeen met die verkregen bij 3 patiënten met extrahepatische obstructie en percutane drainage, bij wie ongeveer 35% en 20% van de toegediende dosis werd teruggevonden als epirubicine of zijn belangrijkste metabolieten in gal en urine, respectievelijk 4 dagen na de behandeling.

Het geneesmiddel passeert de bloed-hersenbarrière niet. Wanneer epirubicine intravesicaal wordt toegediend, is de systemische absorptie minimaal.

De glucuronideconjugatie van epirubicine en epirubicinol fungeert als een extra metabolismeweg. Dit zou de snellere eliminatie van epirubicine in vergelijking met doxorubicine kunnen verklaren.

Voor gebruikelijke doses van 70 mg/m² in monotherapie volgen de plasmaspiegels een exponentiële curve die na 48 uur daalt van een piek van 2000 ng/ml tot 5 ng/ml. Er is geen directe correlatie gevonden tussen deze plasmaspiegels en de waargenomen effecten. Na intravesicale toediening is de systemische absorptie zeer laag: de plasmaconcentraties van epirubicine na blaasinstillatie liggen zeer dicht bij de detectiegrenzen (0,5 ng epirubicine/ml) en zijn verwaarloosbaar.

Farmacokinetische / farmacodynamische gegevens **Speciale populaties**

Leveraandoening

Epirubicine wordt geëlimineerd door zowel levermetabolisme als biliare excretie, en de klaring is verminderd bij patiënten met leverfunctiestoornissen. In een onderzoek naar het effect van leverfunctiestoornissen werden patiënten met solide tumoren in drie groepen ingedeeld. Groep 1 (n = 22) patiënten hadden serum AST (GOT) waarden boven de bovengrens van normaal (mediaan: 93 IE / L) en normale serum bilirubine niveaus (mediaan: 0,5 mg / 100 ml) en zij kregen epirubicine hydrochloride toegediend in doses van 12,5 tot 90 mg / m². Groep 2 patiënten hadden veranderingen in zowel de serumspiegels van AST (mediaan: 175 IE / L) en bilirubine (mediaan: 2,7 mg / dL) en werden behandeld met een dosis epirubicinehydrochloride van 25 mg / L. m² (n = 8). De farmacokinetiek werd vergeleken met die van patiënten met normale serum AST- en bilirubinewaarden, die epirubicinehydrochloride kregen in doses van 12,5 tot 120 mg / m². De mediane plasmaklaring van epirubicinehydrochloride was in vergelijking met die van patiënten met een normale leverfunctie ongeveer 30% lager in patiënten van groep 1 en 50% in patiënten van groep 2. Er zijn geen patiënten geëvalueerd met ernstigere leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.3).

Nierinsufficiëntie

Er zijn geen significante veranderingen in de farmacokinetiek van epirubicinehydrochloride of zijn belangrijkste metaboliet (epirubicinol) waargenomen bij patiënten met serumcreatinine <5 mg/dL. Een afname van 50% in de plasmaklaring is waargenomen bij 4 patiënten met serumcreatinine ≥ 5 mg / dL (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Na herhaalde dosering met epirubicine waren het hemolymfopoëtische systeem, het maagdarmkanaal, de nieren, lever en voortplantingsorganen de doelorganen bij ratten, konijnen en honden. Epirubicine was ook cardiotoxisch bij ratten, konijnen en honden.

Cardiomyopathieën die leiden tot congestief hartfalen werden vaak waargenomen. Epirubicine was embryotoxisch en teratogeen bij toediening tijdens de periode van organogenese bij drachtige ratten; er werd een verhoogde incidentie van viscerale afwijkingen waargenomen. Epirubicine was toxisch voor mannelijke voortplantingsorganen in dierstudies, veroorzaakte afname in testes en/of epididymides grootte/gewicht en verminderde spermatogenese. Bij vrouwelijke ratten veroorzaakte epirubicine ernstige veranderingen in de eierstokken en baarmoeder en baarmoederatrofie bij ratten en honden. Bij dieren is reproductietoxiciteit opgetreden wanneer epirubicine werd toegediend in doses die lager waren dan de aanbevolen doses voor de mens op basis van lichaamsoppervlak.

Epirubicine was genotoxisch in een reeks in-vitro- en in-vivotests. Een verhoogde incidentie van borsttumoren werd waargenomen bij ratten na enkelvoudige of herhaalde intraveneuze doses epirubicine.

Net als andere anthracyclines was epirubicine mutageen, genotoxisch, embryotoxisch en carcinogeen bij ratten.

Bij ratten of konijnen werden geen misvormingen waargenomen, maar net als andere anthracyclines en cytotoxica moet epirubicine als potentieel teratogeen worden beschouwd.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Hydrochloorzuur (voor aanpassing van de pH)
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Langdurig contact met een oplossing met een alkalische pH (inclusief bicarbonaathoudende oplossingen) dient vermeden te worden, omdat dit zal leiden tot hydrolyse van het geneesmiddel. Alleen de oplosmiddelen die in rubriek 6.6 zijn genoemd mogen worden gebruikt.

De injectie of de verdunde oplossing mogen niet met andere geneesmiddelen worden gemengd. Er is een fysieke incompatibiliteit met heparine gemeld.

Epirubicine mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

Houdbaarheid van het product in de verkoopverpakking:
3 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 doorprikt. Als het niet meteen wordt gebruikt zijn de bewaartijden en –omstandigheden de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Houdbaarheid na verdunning van de oplossing voor injectie:
Het product moet direct worden gebruikt nadat de rubberen stop voor het eerst is doorprikt. Als het niet direct wordt gebruikt zijn de bewaartijden en –omstandigheden de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel nadat de verpakking voor het eerst is geopend en verdunning van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen injectieflacon (type I) met bromobutyl rubberen stop en metallische dop (aluminium) met polypropyleen schijf. Epirubicin Eugia injectieflacons worden verpakt met of zonder beschermende plastic omverpakking.

Verpakkingsgrootten:

1 injectieflacon van 25 ml (50 mg/25 ml)

1 injectieflacon van 50 ml (100 mg/50 ml)

1 injectieflacon van 100 ml (200 mg/100 ml)

Het kan voorkomen dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Intraveneuze toediening: Aangeraden wordt om Epirubicin Eugia via de catheter van een vrij doorlopende intraveneuze zoutoplossinginfusie (zie rubriek 4.2) toe te dienen.

Intravesicale toediening: Epirubicin Eugia dient vóór toediening verdund te worden in steriel water voor injectie of een 0,9% steriele zoutoplossing (zie rubriek 4.2).

De oplossing voor injectie bevat geen conserveringsmiddel, en ongebruikte restanten van de injectieflacon moeten onmiddellijk worden weggegooid.

Richtlijnen voor veilig gebruik en 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 moeten voorzorgsmaatregelen genomen worden om te voorkomen dat het geneesmiddel per ongeluk in contact komt met de ogen. Mocht de oplossing in contact komen met de ogen, spoel deze dan grondig met een ruime hoeveelheid water en/of een 0,9% natriumchlorideoplossing. 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 te schrobben. Was altijd uw handen nadat u de handschoenen hebt uitgetrokken.

6. Gemorste of gelekte vloeistof moet behandeld worden met een verdunde natriumhypochlorietoplossing (1% beschikbaar chloor), bij voorkeur door deze te laten inweken, en vervolgens met water te spoelen. Alle schoonmaakmaterialen moeten weggegooid worden 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. Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden verwijderd overeenkomstig de lokale voorschriften.

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

Eugia Pharma (Malta) Limited, Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront, Floriana FRN 1914 Malta

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

Epirubicin Eugia 2 mg/ml oplossing voor injectie

- 50 mg/25 ml: BE317134
- 100 mg/50 ml: BE317143
- 200 mg/100 ml: BE317152

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

A. Datum van eerste verlening van de vergunning: 28/04/2008

B. Datum van laatste verlenging hernieuwing van de vergunning: 25/11/2012

10. DATUM VAN HERZIENING / GOEDKEURING VAN DE TEKST

12/2024 / 08/2025