

Samenvatting van de productkenmerken

1. Naam van het geneesmiddel

Epirubicinehydrochloride Accord 2 mg/ml oplossing voor injectie of infusie

2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Elke ml oplossing bevat 2 mg epirubicinehydrochloride.

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

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. Farmaceutische vorm

Oplossing voor injectie of infusie

Een heldere, rode oplossing

4. Klinische gegevens

4.1 Therapeutische indicaties

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

- Borstcarcinoom
- Maagkanker
- Gevorderd ovariumcarcinoom
- 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

Er zijn geen gegevens over de veiligheid en werkzaamheid bij kinderen.

Conventionele dosis

Doseringsregime voor conventionele doses

Indien epirubicine als monotherapie voor kanker wordt gebruikt, is de aanbevolen dosis voor volwassenen 60-90 mg/m² lichaamsoppervlak, toe te dienen via een intraveneuze injectie gedurende 5 tot 10 minuten. De injectie moet met tussenpozen van 21 dagen worden herhaald, afhankelijk van de hematologische toestand en de beenmergfunctie.

Indien er symptomen van toxiciteit optreden, inclusief ernstige neutropenie/neutropene koorts en trombocytopenie (die op dag 21 nog kan voortduren), kan dosiswijziging of uitstel van de volgende dosis nodig zijn.

Hoge dosis

Doseringsregime voor hoge doses

Longkanker

Epirubicine als monotherapie bij de behandeling van longkanker met hoge doses dient volgens het volgende schema te worden toegediend:

- Kleincellige longkanker (SCLC) bij nog niet eerder behandelde patiënten: 120 mg/m² op dag 1, om de 3 weken.

Het geneesmiddel moet worden toegediend als intraveneuze bolusinjectie gedurende 5-10 minuten, of als intraveneuze infusie gedurende maximaal 30 minuten.

Borstkanker

Bij adjuvante behandeling van borstkanker in een vroeg stadium met positieve lymfeknopen variëren de aanbevolen doses van 100 mg/m² tot 120 mg/m², toegediend elke 3-4 weken.

Lagere doseringen (60-75 mg/m² of 105-120 mg/m² bij behandelingen met hoge doseringen) worden aanbevolen bij patiënten met verslechterde beenmergreserve door eerdere chemotherapie, radiotherapie of gevorderde leeftijd of bij patiënten met neoplastische beenmerginfiltratie. De totale dosis per cyclus kan over 2-3 achtereenvolgende dagen worden verdeeld.

Gewoonlijk worden de volgende doseringen epirubicine gebruikt bij monotherapie en combinatiebehandelingen voor diverse tumoren, zoals hieronder staat aangegeven:

Kankerindicatie	Dosis epirubicine (mg/m ²) ^a	
	Monotherapie	Combinatietherapie
Eierstokkanker	60-90	50-100 ^b
Maagkanker	60-90	50
Kleincellige longkanker (SCLC)	120	120 ^b
Blaaskanker	50 mg/50 ml of 80 mg/50 ml (carcinoom in situ) Profylaxe: 50 mg/50 ml per week gedurende 4 weken, daarna maandelijks gedurende 11 maanden	
Borstkanker		100-120 ^c

^a Doses worden meestal gegeven op dag 1 of dag 1, 2 en 3 met tussenpozen van 21 dagen.

^b Bij gebruik in combinatie met andere antikankermiddelen moeten de doses op gepaste wijze worden verlaagd.

^c Lagere doses (60-75 mg/m² of 105-120 mg/m² in hogere doseringsregimes) worden aanbevolen voor patiënten met verminderde beenmergfunctie.

Blaaskanker

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

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

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

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

Verminderde leverfunctie

De belangrijkste eliminatieroute van dit geneesmiddel is hepatobiliair. Bij patiënten met een verminderde leverfunctie wordt aangeraden om de dosering te verlagen om algehele toxiciteit te voorkomen.

Algemeen geldt: als de serumbilirubineconcentraties 1,4 tot 3 mg/100 ml zijn en als de broomsulfoftaleïne- (BSF-) retentie 9-15% is, dan wordt de helft van de normale dosering aanbevolen.

Serumbilirubine	ASAT*	Dosisverlaging
1,4 – 3 mg/100 ml		50%
> 3 mg/100 ml	> 4 x de bovengrens van de normale waarde	75%

* ASAT – aspartaat-aminotransferase

Als de bilirubineconcentraties en de BSF-retentie nog steeds verhoogd zijn, wordt een kwart van de normale dosis aanbevolen.

Verminderde nierfunctie

Matige nierfunctiestoornissen

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

Wijze van toediening

Epirubicine is uitsluitend voor intraveneus of intravesicaal gebruik.

Intraveneuze toediening

Het is raadzaam om epirubicine toe te dienen via de slang van een vrijlopend intraveneus zoutinfuus, nadat is gecontroleerd of de naald goed in de ader is geplaatst. Voorzichtigheid is geboden om extravasatie te voorkomen (zie rubriek 4.4). In geval van extravasatie moet de toediening onmiddellijk worden stopgezet.

Het is raadzaam om intraveneuze toediening gedurende 5-10 minuten uit te voeren. Door deze techniek wordt het risico op extravasatie verlaagd en wordt de ader na de toediening van het geneesmiddel schoongespoeld. In geval van extravasatie bestaat het risico op weefselschade, waaronder necrose.

Als de injectie wordt toegediend in een kleine ader of als die herhaaldelijk in dezelfde ader wordt toegediend, dan kan flebosclerose optreden.

Intravesicale toediening

Epirubicine wordt via een katheter in de blaas geïnstilleerd en moet een uur in de blaas blijven. De patiënt dient instructies te krijgen om niets te drinken gedurende de 12 uur voorafgaand aan de instillatie. Tijdens de instillatie kan het raadzaam zijn om het bekken van de patiënt af en toe te draaien om te zorgen dat het geneesmiddel breder in contact komt met het gehele blaasslijmvlies.

VERDUNNINGSTABEL VOOR OPLOSSINGEN VOOR INSTILLATIE IN DE BLAAS

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

4.3 Contra-indicaties

Epirubicine is gecontraïndiceerd bij:

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

Intraveneus gebruik:

- Patiënten met persisterende myelosuppressie.
- Ernstige leverinsufficiëntie
- Ernstige myocardiale insufficiëntie
- Recent myocardinfarct
- Ernstige aritmieën

- Voorafgaande behandeling met de maximale cumulatieve doses epirubicine en/of andere antracyclines en antrachinonen (zie rubriek 4.4)
- Patiënten met acute systemische infecties
- Instabiele angina pectoris
- Cardiomyopathie

Intravesicaal gebruik:

- Urineweginfecties.
- Invasieve tumoren in de blaas.
- Katherisatieproblemen.
- Blaasontsteking.
- Hematurie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Epirubicinehydrochloride moet worden toegediend onder supervisie van een arts die expertise heeft met behandeling met cytotoxica.

Voordat de behandeling met epirubicinehydrochloride gestart wordt, moet de patiënt hersteld zijn van acute toxiciteiten (zoals stomatitis, 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/ontsteking van de slijmvliezen toenemen. Bij behandeling met hoge doses epirubicinehydrochloride is speciale zorg vereist voor mogelijke complicaties als gevolg van ernstige myelosuppressie.

Hartfunctie - Harttoxiciteit behoort tot de risico's van behandeling met antracyclines en kan acuut of vertraagd optreden.

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

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

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

De hartfunctie moet worden geëvalueerd voordat de behandeling met epirubicinehydrochloride wordt gestart. Hartmonitoring bij patiënten die met epirubicine worden behandeld is van groot belang om het risico op ernstige hartschade te minimaliseren. Het is raadzaam om de hartfunctie te beoordelen met niet-invasieve technieken. Veranderingen in het elektrocardiogram (ECG) kunnen indicatief zijn voor anthracycline-geïnduceerde cardiomyopathie, maar ECG is geen gevoelige of specifieke methode voor het volgen van anthracycline-gerelateerde cardiotoxiciteit. Het risico op een ernstige hartfunctiestoornis kan worden verminderd door regelmatige controle van de linkerventrikel-ejectiefractie (LVEF) tijdens de behandeling, waarbij epirubicine onmiddellijk moet worden stopgezet bij de eerste tekenen van een verminderde functie. De voorkeursmethode voor herhaalde beoordeling van de hartfunctie is evaluatie van de LVEF-meting door middel van multi-gated radionuclide angiografie (MUGA) of echocardiografie (ECHO). Een baseline cardiale evaluatie met een ECG en een MUGA-scan of een ECHO wordt aanbevolen, vooral bij patiënten met risicofactoren voor verhoogde cardiale toxiciteit. Herhaalde MUGA- of ECHO-bepalingen van LVEF moeten worden uitgevoerd, vooral bij hogere, cumulatieve antracyclinedoses. De techniek die voor de beoordeling wordt gebruikt, moet consistent zijn tijdens de follow-up. Bij patiënten met risicofactoren, vooral bij eerder gebruik van anthracycline of anthracenedion, moet de controle van de hartfunctie bijzonder streng 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 antracyclines of antrachinonen en gelijktijdig gebruik van cardiotoxische geneesmiddelen (bv. trastuzumab) of andere geneesmiddelen die de hartcontractiliteit kunnen onderdrukken (zie rubriek 4.5). Het risico op cardiotoxiciteit is ook verhoogd bij ouderen

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

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

De gerapporteerde halfwaardetijd van trastuzumab is variabel en trastuzumab kan nog tot 7 maanden na de behandeling in de bloedbaan blijven zitten. Patiënten die antracyclines zoals epirubicine krijgen, kunnen na onderbreking van de behandeling met trastuzumab een groter risico lopen op cardiotoxiciteit. De arts moet een behandeling op basis van antracyclines vermijden gedurende zeven maanden na onderbreking of stopzetting van trastuzumab. Als er toch antracyclines zoals epirubicine worden gebruikt, dan moet de hartfunctie van de patiënt zorgvuldig worden gevolgd.

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

De hartfunctie moet streng worden gecontroleerd bij patiënten die hoge cumulatieve doses krijgen en patiënten met een verhoogd risico. Echter, harttoxiciteit kan met epirubicinehydrochloride ook bij lagere cumulatieve doses optreden, ongeacht de aanwezigheid van risicofactoren voor cardiale toxiciteit.

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

Waarschijnlijk is de toxiciteit van epirubicinehydrochloride en andere antracyclines en antrachinonen additief.

Hematologische toxiciteit

Evenals andere cytotoxica kan epirubicine myelosuppressie veroorzaken. Het hematologisch profiel moet voorafgaand aan en tijdens iedere behandelcyclus worden gecontroleerd, inclusief differentiële telling van witte bloedcellen (WBC). Hematologische toxiciteit uit zich hoofdzakelijk in reversibele en dosisafhankelijke leukopenie en/of granulocytopenie (neutropenie) en vormt de meest voorkomende manifestatie van acute dosisbeperkende toxiciteit van dit geneesmiddel. Leukopenie en neutropenie zijn over het algemeen ernstiger bij hogedoseringschema's, waarbij de nadir 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 antracyclines (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 antracyclinedoseringen zijn verhoogd. Deze gevallen van leukemie kunnen een incubatietijd hebben die varieert van 1 tot 3 jaar (zie rubriek 5.1).

Maagdarmkanaal

Epirubicinehydrochloride is emetogeen. Ontsteking van de slijmvliezen/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

Epirubicinehydrochloride wordt voornamelijk gemetaboliseerd in het hepatobiliair systeem. Voordat de behandeling met epirubicine wordt gestart en tijdens de behandeling moet de leverfunctie worden beoordeeld (SGOT, SGT, AST, alkalische fosfatase, bilirubine) (zie rubriek 4.2). Patiënten met verhoogd bilirubine of ASAT kunnen een langzamere klaring van het geneesmiddel ervaren met een toename van de algehele toxiciteit. Voor deze patiënten wordt

een lagere dosis aanbevolen (zie rubrieken 4.2 en 5.2). Patiënten met een ernstige leverschade mogen geen epirubicinehydrochloride krijgen (zie rubriek 4.3).

Nierfunctie

Het serumcreatinine moet voorafgaand aan en gedurende de behandeling worden gecontroleerd. Een aangepaste dosis 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 epirubicinehydrochloride tijdens intraveneuze injectie kan zorgen voor lokale pijn, ernstige weefselschades (blaarvorming, ernstige cellulitis) en necrose. Mochten er zich tekenen of symptomen van extravasatie voordoen tijdens intraveneuze toediening van epirubicinehydrochloride, dan moet de infusie direct worden gestaakt. Extravasatie als bijwerking van antracyclines kan worden voorkomen of verminderd door onmiddellijk een specifieke behandeling te geven, bijv. dexrazoxaan (zie de relevante productinformatie voor gebruik). De pijn van de patiënt kan worden verlicht door de streek af te koelen en koel te houden door gebruik te maken van hyaluronzuur en DMSO. De patiënt moet nauwlettend worden gemonitord 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 epirubicinehydrochloride melding gemaakt van tromboflebitis en trombo-embolische voorvallen, waaronder longembolie (in enkele gevallen fataal).

Tumorlysisyndroom

Epirubicinehydrochloride kan hyperurikemie induceren als gevolg van extensieve purinekatabolisme dat samengaat met de snelle door het geneesmiddel geïnduceerde lysis van neoplastische cellen (tumorlysisyndroom). Bloedurinezuurwaarden, kalium, calciumfosfaat en creatinine moeten worden gecontroleerd na het begin van de 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 epirubicinehydrochloride, kan leiden tot ernstige of fatale infecties (zie rubriek 4.5). Vaccinatie met een levend vaccin moet worden vermeden bij patiënten die epirubicinehydrochloride krijgen. Gedode of geïnactiveerde vaccins mogen wel worden toegediend; de respons op die vaccins kan echter verminderen.

Voortplantingsstelsel

Epirubicinehydrochloride kan genotoxiciteit veroorzaken. Mannen en vrouwen die worden behandeld met epirubicinehydrochloride moeten passende anticonceptiemethoden gebruiken

tijdens de behandeling met epirubicine en gedurende een bepaalde periode na voltooiing van de behandeling (zie rubriek 4.6). Patiënten die graag kinderen willen na voltooiing van de behandeling, moeten genetisch advies inwinnen indien dit mogelijk en nodig is.

Intravesicaal gebruik

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

Waarschuwing met betrekking tot hulpstoffen

Natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Epirubicinehydrochloride kan ook worden gebruikt in combinatie met andere cytotoxica. Cumulatieve toxiciteit kan optreden in de vorm van beenmerg-/hematologische en gastro-intestinale effecten (zie rubriek 4.4). Bij gebruik van epirubicinehydrochloride in combinatie met chemotherapie met andere potentieel cardiotoxische middelen, 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.

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

Antracyclines, waaronder epirubicine, mogen niet in combinatie met andere cardiotoxische middelen worden toegediend, tenzij de hartfunctie van de patiënt nauwlettend wordt gecontroleerd. Patiënten die antracyclines krijgen nadat de behandeling met andere cardiotoxische middelen is onderbroken of stop gezet, vooral wanneer die middelen een lange halfwaardetijd hebben, zoals trastuzumab, kunnen ook een verhoogd risico hebben op de ontwikkeling van cardiotoxiciteit. De halfwaardetijd van trastuzumab is variabel en trastuzumab kan tot nog wel zeven maanden in de circulatie blijven. Daarom moet de arts, indien mogelijk, antracycline-bevattende therapie mijden tot zeven maanden na stopzetting van een behandeling met trastuzumab. Als er voor die tijd toch antracyclines moeten worden gebruikt, dan moet de hartfunctie van de patiënt nauwlettend gecontroleerd worden.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Beenmergsuppressie kan vaker optreden bij patiënten die een combinatietherapie krijgen met antracycline en dexrazoxaan.

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd/anticonceptie voor mannen en vrouwen

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten geadviseerd worden om zwangerschap tijdens de behandeling te voorkomen en moeten tijdens de behandeling en tot minstens 7 maanden na de laatste dosis effectieve anticonceptiemiddelen gebruiken.

Mannen die met epirubicinehydrochloride worden behandeld, moeten tijdens de behandeling en tot minstens 4 maanden na de laatste dosis effectieve anticonceptiemiddelen gebruiken

Zwangerschap

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

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

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

Vruchtbaarheid

Epirubicinehydrochloride kan chromosomale schade aanrichten in de menselijke spermatozoa. Mannen die worden behandeld met epirubicinehydrochloride moeten worden geadviseerd advies in te winnen over de mogelijkheid van spermaconservatie, aangezien de therapie onomkeerbare onvruchtbaarheid kan veroorzaken. Epirubicinehydrochloride kan bij premenopauzale vrouwen amenorroe of premature menopauze veroorzaken.

Borstvoeding

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

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

Er zijn geen meldingen geweest van bijwerkingen die invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen en gemeld tijdens de behandeling met epirubicine met de volgende frequenties: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Meer dan 10% van de behandelde patiënten kan bijwerkingen krijgen. De meest voorkomende bijwerkingen zijn myelosuppressie, maagdarmsstelselaandoeningen, anorexie, alopecia en infecties.

Stelsel/ Orgaan- klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie, conjunctivitis		Sepsis*, pneumonitis*			Septische shock, cellulitis
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)				Acute myeloïde leukemie, acute lymfocytair leukemie		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Myelosuppressie (anemie, leukopenie, granulocytopenie, neutropenie, trombocytopenie, febriele neutropenie)					
Immuunsysteemaandoeningen				Overgevoelighed ⁵ , anafylactische reactie*		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Verminderde eetlust, uitdroging*		Hyperurikemie*		
Zenuwstelselaandoeningen		Brandig gevoel ⁵		Duizeligheid		
Oogaandoeningen	Keratitis					
Hartaandoeningen		Ventriculaire tachycardie, atrioventriculair blok, bundeltakblo		Cardiotoxiciteit ^{II}		

		k, bradycardie, congestief hartfalen				
Bloedvataan doeningen	Opvliegers, flebitis*	Bloeding*, blozen*	Embolie, arteriële embolie*, tromboflebiti s*			Shock*
Ademhaling sstelsel-, borstkas- en mediastinum aandoeninge n			Longembolie *			Hypoxie**
Maagdarm- stelselaan- doeningen	Misselijkheid, braken, stomatitis, slijmvlieson tsteking, diarree	Gastrointesti nale pijn*, gastrointestin ale erosie*, oesofagitis, gastrointestin ale ulcus*	Gastrointesti nale bloeding*			Abdominaal ongemak, erosie van het mondslimvlies, mondzweren, orale pijn, branderig gevoel van de slijmvliezen, bloeding in de mond, buccale pigmentatie*
Huid- en onderhuida aandoeningen	Alopecia, huidtoxicite it	Huiduitslag/p ruritus, nagelpigment atie*, huidaandoeni ng, hyperpigment atie van de huid*	Urticaria*, erytheem*			Fotosensitiviteit sreactie*
Nier- en urinegewaan doeningen	Chromaturi e*†	Pollakisurie§				
Voortplantin gsstelsel- en borstaandoe ningen	Amenorroe			Azoöspermi e		
Algemene aandoeninge n en toedieningsp laatsstoornis sen	Malaise, pyrexie*	Erytheem op de plaats van de injectie, Rillingen*	Asthenie			Flebosclerose, pijn, necrose van de weke delen ^ε
Onderzoeke n	Abnormale transaminas espiegels	Verminderde ejectiefractie				

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Acute overdosering met epirubicinehydrochloride leidt tot ernstige myelosuppressie (vooral leukopenie en trombocytopenie), gastro-intestinale toxische effecten (vooral ontsteking van de slijmvliezen) en acute hartcomplicaties. Enkele maanden tot jaren na voltooiing van de behandeling is vertraagd hartfalen waargenomen in verband met antracyclines (zie rubriek 4.4). Patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd. Bij tekenen van hartfalen moet de patiënt worden behandeld volgens de conventionele richtlijnen.

Behandeling:

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

5. Farmacologische eigenschappen

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Cytotoxische antibiotica - antracyclines, ATC-code: L01D B03.

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

Bij patiënten met een normale lever- en nierfunctie vertonen de plasmaconcentraties van epirubicinehydrochloride na intraveneuze injectie van 60-150 mg/m² een tri-exponentieel afnamepatroon met een zeer snelle eerste fase en een langzame terminale fase met een gemiddelde halfwaardetijd van ongeveer 40 uur. Deze doseringen liggen binnen de grenzen van de farmacokinetische lineariteit voor zowel de plasmaklaring als de metabolische afbraak. De belangrijkste geïdentificeerde metabolieten zijn epirubicinol (13-OH epirubicine) en glucuroniden van epirubicinehydrochloride en epirubicinol.

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Epirubicinehydrochloride was ook cardiotoxisch bij de geteste soorten.

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

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

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

6. Farmaceutische gegevens

6.1 Lijst van hulpstoffen

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

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

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

6.3 Houdbaarheid

Houdbaarheid van het product in de verkoopverpakking:

2 jaar.

Houdbaarheid nadat de verpakking voor het eerst geopend is:

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

Houdbaarheid na verdunning van de oplossing voor injectie:

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

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

Bewaar de injectieflacon in de kartonnen verpakking om de vloeistof te beschermen tegen licht. Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon van 5 ml en 10 ml: glazen injectieflacon (type I) met een 20 mm RTS stop van chloorbutylrubber en een witte aluminium dop.

Injectieflacon van 25 ml: glazen injectieflacon (type I) met een 20 mm RTS stop van chloorbutylrubber en een wit/blauwe aluminium dop.

Injectieflacon van 50 ml: glazen, doorzichtige injectieflacon (type I) met een 20 mm RTS stop van chloorbutylrubber en een blauwe aluminium dop.

Injectieflacon van 100 ml: glazen, doorzichtige injectieflacon (type I) met een 20 mm RTS stop van chloorbutylrubber en een wit/blauwe aluminium dop.

Verpakkingsgrootte: 1 injectieflacon.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

De oplossing voor injectie of infusie bevat geen conserveermiddel en al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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 dienen voorzorgsmaatregelen te worden getroffen om te voorkomen dat het geneesmiddel per ongeluk in contact komt met de ogen. Mocht de oplossing in contact komen met de ogen, was deze dan grondig met een ruime hoeveelheid water en/of een 0,9% NaCl-oplossing. Vraag vervolgens medisch advies van een arts.
5. Bij contact met de huid moet deze grondig gereinigd worden met zeep en water of een natriumbicarbonaatoplossing. Gebruik echter geen schuursponsje om de huid af te schuren. Was altijd uw handen nadat u de handschoenen heeft uitgetrokken.
6. Gemorste of gelekte vloeistof moet worden behandeld met een verdunde natriumhypochloriet-oplossing (1% beschikbaar chloor), bij voorkeur door het te laten inweken, en vervolgens met water te spoelen. Alle schoonmaakmaterialen moeten worden weggegooid zoals hieronder beschreven.
7. Zwanger personeel mag niet met het cytotoxische preparaat werken.
8. Verwijdering van gebruikte middelen (injectiespuiten, naalden enz.) die gebruikt zijn voor de reconstitutie en/of de verdunning van cytotoxica dient plaats te vinden met voldoende voorzichtigheid en adequate voorzorgsmaatregelen. Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nederland

8. Nummer(s) van de vergunning voor het in de handel brengen

RVG 100134

9. Datum van eerste verlening van de vergunning/verlenging van de vergunning

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 juli 2009

Datum van laatste verlenging: 11 januari 2014

10. Datum van herziening van de tekst

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.1, 4.2, 4.4, 4.5, 4.6, 4.8: 19 juli 2024