

EPIRUBICINE HCL PHARMACHEMIE 2 MG/ML
oplossing voor injectie of intraveneuze infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 8 november 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Epirubicine HCl Pharmachemie 2 mg/ml, oplossing voor injectie of intraveneuze infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing voor injectie of intraveneuze infusie bevat 2 mg epirubicinehydrochloride

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

Hulpstof met bekend effect

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie of intraveneuze infusie.

Heldere rode oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

- borstcarcinoom
- maagcarcinoom.

Bij intravesicale toediening bleek epirubicine een gunstig effect te hebben bij de behandeling van:

- papillair transitioneel celcarcinoom van de blaas
- carcinoom in situ
- intravesicale profylaxe van recidivering van oppervlakkig blaascarcinoom na transurethrale resectie.

Epirubicine HCl Pharmachemie 2 mg/ml kan in polychemotherapieschema's gebruikt worden.

EPIRUBICINE HCL PHARMACHEMIE 2 MG/ML
oplossing voor injectie of intraveneuze infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 8 november 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 2

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering - Intraveneus gebruik

Het is raadzaam dat de rode oplossing, die helder en doorschijnend moet zijn, in een periode tot een duur van 30 minuten (afhankelijk van de dosis en het volume van de infusie) ingespoten wordt via de katheter van een vrij lopend intraveneus infuus van fysiologische zoutoplossing of glucose 5%. De naald moet goed in de ader zijn ingebracht. Deze methode vermindert de kans op trombose en extravasatie wat kan leiden tot ernstige cellulitis en necrose. Bij extravasatie moet de toediening onmiddellijk worden gestaakt. Injectie in kleine aders en herhaalde injectie in dezelfde ader kunnen leiden tot veneuze sclerose.

Gebruikelijke dosis (maagcarcinoom)

Indien epirubicinehydrochloride als monotherapie wordt gebruikt, bedraagt de aanbevolen dosering bij volwassenen 60-90 mg/m² lichaamsoppervlak. Epirubicinehydrochloride dient gedurende 3-5 minuten intraveneus te worden geïnjecteerd. De dosering wordt als enkele dosis toegediend of verdeeld over 2-3 dagen. Dit wordt herhaald met een tussenpoos van 21 dagen.

Bij het doseringsschema moet rekening gehouden worden met de hematolo-medullaire toestand van de patiënt.

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

Combinatie chemotherapie

Wanneer epirubicinehydrochloride wordt gebruikt in combinatie met andere antitumorale middelen, wordt de dosis dienovereenkomstig verlaagd. De gebruikelijke dosering bij een maagcarcinoom is 50 mg/m².

Hoge dosis (borstcarcinoom)

Epirubicine als monotherapie voor de behandeling van borstcarcinoom met een hoge dosis dient overeenkomstig de volgende regimes te worden toegediend:

Voor de behandeling met een hoge dosis kan epirubicine als een intraveneuze bolus gedurende 3 – 5 minuten of als een infusie tot een duur van 30 minuten worden gegeven.

In de adjuvante behandeling van vroege borstkankerpatiënten met positieve lymfeknopen worden intraveneuze doses epirubicinehydrochloride van 100 mg/m² (als enkele dosis op dag 1) tot 120 mg/m² (in twee gedeelde doses op de dagen 1 en 8) elke 3-4 weken in combinatie met intraveneuze cyclofosfamide en 5-fluorouracil en oraal tamoxifen aanbevolen.

Een lagere dosis (60-75 mg/m² voor gebruikelijke behandeling en 105-120 mg/m² voor behandeling met een hoge dosis) of uitstel van de volgende dosis zijn aanbevolen voor patiënten met verminderde beenmergfunctie door voorafgaande chemotherapie of radiotherapie, door leeftijd of neoplastische beenmerginfiltratie. De volledige dosis per cyclus kan over 2-3 opeenvolgende dagen worden verdeeld.

EPIRUBICINE HCL PHARMACHEMIE 2 MG/ML
oplossing voor injectie of intraveneuze infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 8 november 2022

Bladzijde : 3

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Het wordt aangeraden om de dosis bij ouderen te verlagen.

Pediatrische populatie

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

Verminderde leverfunctie

De uitscheiding van epirubicine verloopt voornamelijk via de lever. Bij patiënten met een gestoorde leverfunctie moet de dosis als volgt verlaagd worden, om een toename van de algemene toxiciteit te vermijden:

Serumbilirubine	ASAT (aspartaataminotransferase)	Dosisverlaging
1,4 - 3 mg/100 ml	2 - 4 keer de normale bovengrens	Dosisverlaging van 50%
> 3 mg/100 ml	> 4 keer de normale grens	Dosisverlaging van 75%

Verminderde nierfunctie

Matige nierinsufficiëntie is geen reden voor dosisreductie, gezien de beperkte hoeveelheid epirubicine die via deze route wordt uitgescheiden. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (serumcreatinine > 450 µmol/l) echter, wordt dosisverlaging wel aangeraden.

Dosering - Intravesicaal gebruik

Voor instructies met betrekking tot de verdunning van het product voor toediening, zie rubriek 6.6.

Epirubicine kan intravesicaal worden gegeven bij de behandeling van oppervlakkig blaascarcinoom, carcinoom in situ en profylactisch om recidivering na transurethrale resectie te voorkomen. Het mag niet intravesicaal worden gegeven voor de behandeling van invasieve tumoren die de blaaswand zijn doorgedrongen, systemische therapie of chirurgie is in deze situaties meer geschikt.

Verschillende doseringsschema's worden gebruikt. Het volgende kan als leidraad worden gebruikt:

- oppervlakkig blaascarcinoom: wekelijkse blaasspoeling gedurende 8 weken met 50 mg/50 ml (verdund met fysiologische zoutoplossing of steriel water). Een dosisverlaging van 30 mg per 50 ml wordt geadviseerd in geval van lokale toxiciteit (chemische cystitis).
- carcinoom in situ: tot 80 mg/50 ml (afhankelijk van de tolerantie van de patiënt).
- profylaxe van recidivering na transurethrale resectie: 4 keer een wekelijkse toediening van 50 mg/50 ml gevolgd door 11 keer een maandelijks instillatie van dezelfde dosis.

Verdunningstabel voor oplossingen voor instillatie in de blaas

EPIRUBICINE HCL PHARMACHEMIE 2 MG/ML
oplossing voor injectie of intraveneuze infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 8 november 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 4

Vereiste dosis epirubicinehydrochloride	Volume van injectie van 2 mg/ml epirubicinehydrochloride	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

De oplossing dient intravesicaal gedurende 1-2 uur te worden gehandhaafd. Om overmatige verdunning met urine te vermijden, dient men de patiënt te vertellen geen vloeistoffen te drinken in de 12 uur voor de instillatie. Gedurende de instillatie dient de patiënt nu en dan te worden gedraaid en te vertellen om aan het eind van de instillatieperiode te urineren.

Wijze van toediening

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

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

4.3 Contra-indicaties

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

Intraveneus gebruik

- Persisterende myelosuppressie.
- Ernstige leverfunctiestoornis.
- Ernstige myocardiële insufficiëntie (waaronder 4^{de} graads hartfalen, acuut hartinfarct en een eerdere hartaanval die leidde tot 3^{de} en 4^{de} graads hartfalen, acute inflammatoire hartziekten).
- Recent myocardinfarct.
- Instabiele angina pectoris.
- Cardiomyopathie.
- Ernstige aritmieën.
- Patiënten met een acute systemische infectie.
- Eerdere behandeling met maximale cumulatieve doses epirubicinehydrochloride en/of andere anthracyclines en anthraceendionen (zie rubriek 4.4).

Intravesicaal gebruik

- Urineweginfecties.
- Blaasontsteking.
- Hematurie.

EPIRUBICINE HCL PHARMACHEMIE 2 MG/ML
oplossing voor injectie of intraveneuze infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 8 november 2022

Bladzijde : 5

- Invasieve tumoren in de blaas.
- Katheterisatieproblemen.
- Groot volume residuele urine.
- Samengetrokken blaas.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Epirubicine mag niet subcutaan of intramusculair worden toegediend.

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

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

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

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

Hartfunctie - Harttoxiciteit behoort tot de risico's van behandeling met anthracyclines en kan direct (d.w.z. acuut) of later (vertraagd) optreden.

Het betreft een blijvende reductie van het QRS-voltage, een verlenging buiten de normale grenzen van het systolische tijdsinterval (PEP/LVET) en een reductie van de linkerventriculaire ejectiefractie.

Vroegtijdige klinische diagnose van hartdecompensatie geïnduceerd door cytostatica lijkt essentieel voor een succesvolle behandeling met digitalis, diuretica, perifere vasodilatoren, een dieet met een laag zoutgehalte en voldoende bedrust. Hartcontrole van patiënten die epirubicine krijgen is daarom uiterst belangrijk, en het is raadzaam de hartfunctie te beoordelen met behulp van niet-invasieve technieken.

Directe (d.w.z. acute) gevallen. Directe harttoxiciteit met epirubicine omvat met name sinustachycardie en/of afwijkingen op het electrocardiogram (ECG), zoals veranderingen van de T-golf of het ST-segment. Daarnaast is melding gemaakt van tachyarritmie, waaronder voortijdige ventrikelcontracties, ventrikeltachycardie en bradycardie, evenals atrioventriculair blok en bundeltakblok. Deze effecten hebben doorgaans geen voorspellende waarde voor verdere ontwikkeling van vertraagde harttoxiciteit,

EPIRUBICINE HCL PHARMACHEMIE 2 MG/ML
oplossing voor injectie of intraveneuze infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 8 november 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 6

zijn zelden van klinisch belang en vormen over het algemeen geen overweging om de behandeling met epirubicine te staken.

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

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

De hartfunctie dient te worden gecontroleerd door middel van een ECG, echocardiografie of nucleaire meting van de ejectiefractie (door middel van radionucleïde angiografie) voordat de patiënt behandeling met epirubicine ondergaat en deze moet gedurende de behandeling worden gevolgd om het risico op een ernstige hartfunctiestoornis te minimaliseren. Dit risico kan worden beperkt door een regelmatige controle van de LVEF gedurende de behandeling, waarbij epirubicine direct moet worden gestaakt bij de eerste tekenen van een gestoorde functie. De voorkeursmethode voor herhaalde beoordeling van de hartfunctie (evaluatie van LVEF) is meting door multi-gated radionuclide angiografie (MUGA) of echocardiografie (ECHO). Met name bij patiënten met risicofactoren voor toename van cardiale toxiciteit wordt aanbevolen bij aanvang een hartonderzoek met ECG en MUGA-scan of ECHO te verrichten. Herhaalde MUGA- of ECHO-bepalingen van de LVEF dienen te worden verricht, met name bij hogere, cumulatieve anthracyclinedoseringen. De beoordelingstechniek dient gedurende de follow-up dezelfde te zijn.

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

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

Hartfalen (New York Hart Vereniging (NYHA) Klasse II-IV) is geobserveerd bij patiënten die behandeld werden met trastuzumab als monotherapie of in combinatie met anthracyclines zoals epirubicine. De ernst kan matig tot ernstig zijn en is geassocieerd met overlijden.

EPIRUBICINE HCL PHARMACHEMIE 2 MG/ML
oplossing voor injectie of intraveneuze infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 8 november 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 7

Trastuzumab en anthracyclines zoals epirubicine dienen niet gelijktijdig gebruikt te worden tenzij dit plaatsvindt in een goed gecontroleerd klinische onderzoek waar hartbewaking bij aanwezig is. Patiënten die eerder anthracyclines hebben ontvangen lopen ook een risico op harttoxiciteit wanneer zij behandeld worden met trastuzumab, hoewel het risico lager is dan wanneer trastuzumab en anthracyclines gelijktijdig worden gebruikt.

De gerapporteerde halfwaardetijd van trastuzumab is variabel. Trastuzumab kan mogelijk 7 maanden na het stoppen met de behandeling met trastuzumab in de circulatie aanwezig blijven. Patiënten die anthracyclines zoals epirubicine ontvangen na het stoppen met de behandeling met trastuzumab lopen mogelijk meer risico op harttoxiciteit. Indien mogelijk, dienen artsen een behandeling met anthracycline te vermijden tot 7 maanden na het stoppen met trastuzumab. Als anthracyclines zoals epirubicine worden gebruikt moet de hartfunctie van de patiënt nauwlettend in de gaten worden gehouden. Als symptomatisch hartfalen zich ontwikkelt gedurende de behandeling met trastuzumab na een behandeling met epirubicine dient de gebruikelijke medicatie als behandeling ingezet te worden.

De hartfunctie moet met name streng worden gecontroleerd bij patiënten die hoge cumulatieve doses krijgen en patiënten met een verhoogd risico. Oudere patiënten, kinderen en patiënten met hartziekten in de anamnese lopen ook een groter risico op cardiotoxiciteit.

Echter, harttoxiciteit kan met epirubicine ook bij lagere cumulatieve doses optreden, ongeacht de aanwezigheid van risicofactoren.

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

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

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

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

EPIRUBICINE HCL PHARMACHEMIE 2 MG/ML
oplossing voor injectie of intraveneuze infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 8 november 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 8

5.1).

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

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

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

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

Extravasatie - Extravasatie van epirubicine tijdens intraveneuze injectie kan zorgen voor lokale pijn, ernstige weefsellaesies (blaarvorming, ernstige cellulitis) en necrose. Mochten er zich tekenen of symptomen van extravasatie voordoen tijdens intraveneuze toediening van epirubicine, dan moet de infusie direct worden gestaakt. De bijwerking van extravasatie van anthracyclines kan voorkomen of verminderd worden door direct gebruik van een specifieke behandeling, bijvoorbeeld dexrazoxaan (raadpleeg de bijbehorende bijsluiter) De pijn kan worden verlicht door het gebied te koelen en koel te houden, gebruik van hyaluronzuur en DMSO. De patiënt moet nauwlettend worden gevolgd gedurende de hierop volgende periode, aangezien necrose nog enkele weken na de extravasatie kan optreden; met het oog op een mogelijke excisie moet een plastisch chirurg worden geraadpleegd.

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

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

Immunosuppressieve effecten/Toegenomen gevoeligheid voor infecties - Toediening van levende

EPIRUBICINE HCL PHARMACHEMIE 2 MG/ML
oplossing voor injectie of intraveneuze infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 8 november 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 9

of levende verzwakte vaccins aan patiënten van wie het immuunsysteem is verzwakt door chemotherapeutische middelen, waaronder epirubicine, kan leiden tot ernstige of fatale infecties (zie rubriek 4.5). Vaccinatie met een levend vaccin moet vermeden worden bij patiënten die epirubicine ontvangen. Dode of gedeactiveerde vaccins mogen wel worden toegediend, echter, de reactie op dergelijke vaccins is mogelijk sterk verminderd.

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

Aanvullende waarschuwingen en voorzorgen bij andere toedieningswegen

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

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

Hulpstoffen

Natrium

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

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

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

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Epirubicine wordt overwegend in combinatie met andere cytotoxica gebruikt. Additieve toxiciteit kan

EPIRUBICINE HCL PHARMACHEMIE 2 MG/ML
oplossing voor injectie of intraveneuze infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 8 november 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 10

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

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

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

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

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

Cimetidine moet daarom gestaakt worden gedurende de behandeling met epirubicine.

Wanneer het voorafgaand aan epirubicine wordt gegeven, kan paclitaxel zorgen voor toegenomen plasmaconcentraties onveranderd epirubicine en diens metabolieten. Deze metabolieten zijn echter noch toxisch, noch actief. Bij één onderzoek was de hematologische toxiciteit hoger wanneer paclitaxel vóór epirubicine werd toegediend in vergelijking met toediening na epirubicine.

Gelijktijdige toediening van paclitaxel of docetaxel bleek geen invloed te hebben op de farmacokinetiek van epirubicine wanneer epirubicine eerder werd toegediend dan de taxaan.

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

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

EPIRUBICINE HCL PHARMACHEMIE 2 MG/ML
oplossing voor injectie of intraveneuze infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 8 november 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 11

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

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

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

Men dient rekening te houden met de mogelijkheid op een aanzienlijke verstoring van de hematopoëse bij een (voor)behandeling met geneesmiddelen die het beenmerg beïnvloeden (d.w.z. cytostatica, sulfonamide, chlooramfenicol, difenylhydantoïne, amidopyrinederivaten, antiretrovirale middelen).

Een toename van myelosuppressie kan voorkomen bij patiënten die een gecombineerde behandeling met anthracycline en dexrazoxaan ontvangen.

Pediatrische patiënten

Interactiestudies zijn alleen uitgevoerd bij volwassenen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

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

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

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

Borstvoeding

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

EPIRUBICINE HCL PHARMACHEMIE 2 MG/ML
oplossing voor injectie of intraveneuze infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 8 november 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 12

Vruchtbaarheid

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

Epirubicine kan bij premenopauzale vrouwen amenorroe of premature menopauze veroorzaken.

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten worden geadviseerd om tijdens de behandeling zwangerschap te voorkomen en om effectieve anticonceptiemethoden te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 6,5^e maand na de laatste dosis.

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

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

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

Systeem/Orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak	Infectie, conjunctivitis
	Soms	Sepsis*, pneumonie*
	Niet bekend	Septische shock ^a , cellulitis ^b
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Soms	Acute lymfocyttaire leukemie, acute myeloïde leukemie ^c
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Myelosuppressie (leukopenie, granulocytopenie en neutropenie, anemie, trombocytopenie en febrile neutropenie)

EPIRUBICINE HCL PHARMACHEMIE 2 MG/ML
oplossing voor injectie of intraveneuze infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 8 november 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 13

Systeem/Orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
	Niet bekend	Hemorragie en weefselhypoxie als gevolg van myelosuppressie
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Anafylaxie* ^d
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Anorexie, dehydratie*
	Zelden	Hyperurikemie* (zie rubriek 4.4)
Zenuwstelselaandoeningen	Zelden	Duizeligheid
	Niet bekend	Perifere neuropathie ^e , hoofdpijn
Oogaandoeningen	Zeer vaak	Keratitis
Hartaandoeningen	Vaak	Congestief hartfalen (dyspneu, oedeem, hepatomegalie, ascites, longoedeem, pleurale effusies, galopritme), ventriculaire tachycardie, bradycardie, AV-blok, bundeltakblok
	Zelden	Cardiotoxiciteit (bv. afwijkingen op het ECG, aritmieën, cardiomyopathie)
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Opvliegers, flebitis*
	Vaak	Hemorragie*, blozen*
	Soms	Embolie*, arteriële embolie*, tromboflebitis*
	Niet bekend	Shock*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Longembolie* ^f
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Misselijkheid en braken ^g , stomatitis, mucositis ^h , diarree ⁱ
	Vaak	Gastrointestinale pijn*, gastrointestinale erosie*, oesofagitis, gastrointestinale ulcus*
	Soms	Gastrointestinale bloeding*
	Niet bekend	Abdominaal ongemak, mondslijmvlies erosie, zweren in de mond, pijn in de mond, mucosonaal brandend gevoel, bloeding in de mond en buccale pigmentatie*
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Alopecia ^j , huidtoxiciteit
	Vaak	Huiduitslag/pruritus, nagelpigmentatie*, huidaandoening, hyperpigmentatie van de huid*
	Soms	Urticaria*, erytheem*
	Niet bekend	Fotosensitiviteitsreactie*
Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer vaak	Chromaturie* ^k
	Niet bekend	Proteïnurie ^l

EPIRUBICINE HCL PHARMACHEMIE 2 MG/ML
oplossing voor injectie of intraveneuze infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 8 november 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 14

Stelsel/Orgaan	Frequentie	Bijwerkingen
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Zeer vaak	Amenorroe
	Zelden	Azoöspermie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Malaise, pyrexie*
	Vaak	Erytheem op de toedieningsplaats, koude rillingen*
	Soms	Asthenie
	Zelden	Hyperpyrexie
	Niet bekend	Lokale pijn, weefselnecrose, flebosclerose ^m
Onderzoeken	Zeer vaak	Abnormale transaminasespiegels
	Vaak	Verminderde ejectionfractie
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Zeer vaak	Chemische cystitis* [#] (soms hemorragisch)
	Niet bekend	Overgevoeligheid van bestraalde huid (radiation-recall-reactie)*

* Bijwerking geïdentificeerd na het op de markt brengen.

Na intravesicale toediening (zie rubriek 4.4).

a Kan voorkomen als gevolg van myelosuppressie.

b Bv. ernstige weefselaesies.

c Met of zonder preleukemische fase, bij patiënten die behandeld werden met epirubicine in combinatie met DNA beschadigende antineoplastische geneesmiddelen. Deze gevallen hebben een korte (1-3 jaar) latentietijd.

d Anafylactische/anafylactoïde reacties met of zonder shock, inclusief huiduitslag, pruritus, koorts en rillingen.

e Met hoge doses.

f In geïsoleerde gevallen met fatale afloop.

g Treden vaak op binnen de eerste 24 uur (bij vrijwel alle patiënten).

h Kan 5 tot 10 dagen na start van de behandeling optreden.

i Wat kan leiden tot uitdroging.

j In 60-90% van de behandelde gevallen. Het gaat gepaard met een gebrek aan baardgroei bij mannen. Alopecia is dosisafhankelijk en in de meeste gevallen reversibel.

k Roodkleuring van de urine gedurende 1 tot 2 dagen na toediening.

l Bij patiënten die werden behandeld met een hoge dosis.

m Na per ongeluk toegediende paraveneuze injectie.

Intravesicale toediening

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

EPIRUBICINE HCL PHARMACHEMIE 2 MG/ML
oplossing voor injectie of intraveneuze infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 8 november 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 15

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 epirubicine leidt tot ernstige myelosuppressie (vooral leukopenie en trombocytopenie), gastro-intestinale toxische effecten (vooral mucositis) en acute hartcomplicaties. Gedurende deze periode is bloedtransfusie vereist en isolatie in een steriele kamer. Enkele maanden tot jaren na voltooiing van de behandeling is latent hartfalen waargenomen in verband met anthracyclines (zie rubriek 4.4). Patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd. Bij tekenen van hartfalen moet de patiënt worden behandeld volgens de conventionele richtlijnen.

Behandeling

Symptomatisch. Epirubicine is niet dialyseerbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anthracyclines en daaraan verwante middelen, ATC-code: L01DB03.

Het werkingsmechanisme van epirubicine berust op het vermogen om complexen te vormen met DNA. Experimentele studies met celculturen hebben aangetoond dat epirubicine snel in de cel doordringt en teruggevonden wordt in de kern waar het de nucleïnezuursynthese en de mitose remt. Epirubicine bleek actief te zijn tegen een breed spectrum van experimentele tumoren, waaronder leukemieën L1210 en P388, sarcoom SA 180 (vaste en ascetische vorm), B16 melanoom, borstcarcinoom, longcarcinoom van Lewis en coloncarcinoom 38. Ook is werking aangetoond tegen humane tumoren die in athymische naakte muizen waren getransplanteerd (melanoom, mamma-, long-, prostaat-, en ovariumcarcinoom).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bij patiënten met een normale lever- en nierfunctie daalt de plasmaspiegel van epirubicine na intraveneuze injectie van 60-150 mg/m² epirubicinehydrochloride op tri-exponentiële wijze met een zeer snelle eerste fase en een trage laatste fase met een gemiddelde halfwaardetijd van ongeveer 40 uur. Deze doses vallen binnen de grenzen van farmacokinetische lineariteit zowel wat betreft plasmaklaringswaarden als wat betreft metabolisme. Distributiestudies met ratten hebben aangetoond dat epirubicine de bloedschermbarrière niet passeert. De hoge plasmaklaringswaarden van epirubicine

EPIRUBICINE HCL PHARMACHEMIE 2 MG/ML
oplossing voor injectie of intraveneuze infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 8 november 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 16

(0,9 l/min) en de trage eliminatie wijzen op een groot verdelingsvolume.

Biotransformatie

De voornaamste geïdentificeerde metabolieten zijn epirubicinol (13-OH epirubicine), glucuroniden van epirubicine en van epirubicinol.

De 4'-O-glucuronidatie onderscheidt epirubicine van doxorubicine en kan de snellere eliminatie van epirubicine en zijn verminderde toxiciteit verklaren. Plasmaspiegels van de voornaamste metaboliet, epirubicinol, liggen steeds lager dan die van het onveranderde product en lopen praktisch parallel.

Eliminatie

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

Peri-/postnatale studies bij ratten duiden op bijwerkingen bij de nakomelingen bij klinische doseringen. Het is niet bekend of epirubicine wordt uitgescheiden in de moedermelk.

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

Dierstudies wijzen er op dat epirubicine een gunstigere therapeutische index en een lagere systemische en cardiale toxiciteit heeft dan doxorubicine.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride

EPIRUBICINE HCL PHARMACHEMIE 2 MG/ML
oplossing voor injectie of intraveneuze infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 8 november 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 17

Zoutzuur, voor aanpassing van de pH
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Langdurig contact met alkalische oplossingen dient te worden vermeden, omdat dit tot hydrolyse van het geneesmiddel kan leiden. Epirubicine HCl Pharmachemie 2 mg/ml mag niet gemengd worden met heparine in verband met een mogelijke vorming van neerslag.

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

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

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

De chemische en fysische stabiliteit na verdunning als volgt:

Viaflo (niet-PVC) zak	Koelkast 2-8 °C	Kamertemperatuur 15-25 °C, bij daglicht
0,9% NaCl voor injectie	28 dagen	14 dagen
5% glucose voor injectie	28 dagen	28 dagen
Polypropyleen spuit		
	Koelkast 2-8 °C	Kamertemperatuur 15-25 °C, bij daglicht
0,9% NaCl voor injectie	28 dagen	14 dagen
Water voor injectie	28 dagen	7 dagen
Onverdund	28 dagen	14 dagen

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product direct te worden gebruikt. Indien niet direct gebruikt, zijn de bewaartermijn en -condities voor toediening de verantwoordelijkheid van de gebruiker en hoort normaliter niet langer te zijn dan 24 uur bij 2-8°C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C).
Gekoeld bewaren en transporteren.
Niet in de vriezer bewaren.

**EPIRUBICINE HCL PHARMACHEMIE 2 MG/ML
oplossing voor injectie of intraveneuze infusie**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 8 november 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 18

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning en voor bewaring na openen, zie rubriek 6.3.

Koel bewaren van de oplossing voor injectie kan leiden tot de vorming van een geleiachtig product. Dit geleiachtige product gaat over in een licht viskeuze tot vloeibare oplossing na twee tot maximaal vier uur bij kamertemperatuur (15-25°C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies

Epirubicine HCl Pharmachemie 2 mg/ml wordt geleverd in kleurloze, type I glazen injectieflacons met broombutylrubberen stop, aluminium sluiting en snap-cap, met resp. 5 ml, 10 ml, 25 ml, 75 ml en 100 ml oplossing voor injectie of intraveneuze infusie.

Elke verpakking bevat één flacon.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Als een infusieoplossing bereid moet worden, dient dit te worden uitgevoerd door goed opgeleid personeel onder aseptische omstandigheden.

De bereiding van een infusieoplossing moet plaatsvinden in een speciaal daarvoor bestemde aseptische ruimte.

Personen die met Epirubicine HCl Pharmachemie 2 mg/ml werken zijn verplicht beschermende handschoenen, een veiligheidsbril en een mondmasker te dragen.

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

Voor intravesicale toediening dient het product met NaCl 0,9% of steriel water verdund te worden. De concentratie van het verdunde product moet 0,6-1,6 mg/ml zijn.

Epirubicine HCl Pharmachemie 2 mg/ml bevat geen conserveermiddelen en is daarom alleen geschikt voor eenmalig gebruik. Ongebruikte restanten dienen na gebruik vernietigd te worden volgens de regels voor cytostatica. Zie onder "Afval".

Inactivatie van gemorst of gelekt geneesmiddel wordt verkregen met 1% natriumhypochlorietoplossing of eenvoudigweg met fosfaatbuffer (pH >8) totdat de oplossing ontkleurd is. Alle reinigingsmaterialen worden opgeruimd zoals vermeld onder "Afval".

Zwangere vrouwen moeten contact met cytostatica vermijden.

**EPIRUBICINE HCL PHARMACHEMIE 2 MG/ML
oplossing voor injectie of intraveneuze infusie**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 8 november 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 19

Excreta en braaksel dienen met zorg opgeruimd te worden.

Een beschadigde flacon moet met dezelfde voorzorgsmaatregelen worden behandeld en beschouwd worden als besmet afval. Besmet afval moet opgeslagen worden in hiervoor bestemde gemerkte afvalcontainers. Zie onder "Afval".

Afval

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

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 101490

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 februari 2009

Datum van laatste verlenging: 29 februari 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.1, 4.2, 4.4, 4.5, 4.6 en 4.8: 3 november

2022

1122.11v.LD