

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Epirubicine Hikma 2 mg/ml, intravesicale oplossing/oplossing voor injectie

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

1 ml oplossing voor injectie bevat 2 mg Epirubicinehydrochloride.

1 injectieflacon met 5 ml oplossing voor injectie van Epirubicine Hikma bevat 10 mg Epirubicinehydrochloride.

1 injectieflacon met 10 ml oplossing voor injectie van Epirubicine Hikma bevat 20 mg Epirubicinehydrochloride.

1 injectieflacon met 25 ml oplossing voor injectie van Epirubicine Hikma bevat 50 mg Epirubicinehydrochloride.

1 injectieflacon met 100 ml oplossing voor injectie van Epirubicine Hikma bevat 200 mg Epirubicinehydrochloride.

Hulpstoffen met bekend effect:

Epirubicine Hikma 10 mg/5 ml

Dit medicijn bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon.

Epirubicine Hikma 20 mg/10 ml

Dit medicijn bevat 34,48 mg natrium per injectieflacon.

Epirubicine Hikma 50 mg/25 ml

Dit medicijn bevat 86,19 mg natrium per injectieflacon.

Epirubicine Hikma 200 mg/100 ml

Dit medicijn bevat 344,73 mg natrium per injectieflacon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Intravesicale oplossing/oplossing voor injectie

Een helderrode oplossing.

pH: 2,5 – 3,5

Osmolaliteit: 270 – 330 mOsm/kg

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

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

- Borstkanker
- Gevorderde eierstokkanker
- 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
- Intravesicale profylaxe van recidivering van oppervlakkig blaascarcinoom na transurethrale resectie.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor intraveneus of intravesicaal gebruik.

Epirubicine is niet actief bij orale toediening en dient niet intramusculair of intrathecaal te worden ingespoten.

#### Intraveneuze toediening (IV)

Het is raadzaam het geneesmiddel via een vrij lopend infuus van een intraveneuze zoutoplossing toe te dienen nadat is gecontroleerd of de naald goed in de ader is ingebracht. Deze methode vermindert de kans op extravasatie van geneesmiddelen en garandeert dat het bloedvat na toediening van het geneesmiddel met een zoutoplossing wordt gespoeld. Extravasatie van Epirubicine tijdens injectie kan leiden tot ernstige weefselbeschadiging, zelfs necrose. Er kan adersclerose ontstaan door injectie in kleine aders of herhaaldelijke injecties in dezelfde ader.

#### Conventionele doses:

Wanneer epirubicinehydrochloride als enkelvoudig middel toegepast wordt, is de aanbevolen dosis bij volwassenen 60 - 90 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak; dit geneesmiddel dient te worden toegediend door intraveneuze injectie gedurende 3-5 minuten en, afhankelijk van de hemato-medullaire toestand van de patiënt, dient de dosis om de 21 dagen te worden herhaald.

#### Hoge doses:

*Epirubicinehydrochloride als enkelvoudig middel in hoge doses bij de behandeling van longkanker dient volgens het volgende schema te worden toegediend:*

Longkanker

- Kleincellige longkanker (eerder onbehandeld): 120 mg/m<sup>2</sup> op dag 1, om de 3 weken.

#### Borstkanker

In de adjuvans behandeling van borstkankerpatiënten in een vroeg stadium met positieve lymfnodi, worden intraveneuze doses epirubicinehydrochloride van 100 mg/m<sup>2</sup> (als eenmalige dosis op dag 1) tot 120 mg/m<sup>2</sup> (in twee gedeelde doses op dag 1 en 8) om de 3 tot 4 weken in combinatie met intraveneuze cyclofosfamide en 5-fluorouracil en oraal tamoxifen aanbevolen.

Het geneesmiddel dient als een intraveneuze bolus gedurende 3-5 minuten of als een infusie tot een duur van 30 minuten te worden gegeven. Lagere doses (60-75 mg/m<sup>2</sup> voor conventionele behandeling en 105-120 mg/m<sup>2</sup> voor hoge dosisschema's) worden aanbevolen voor patiënten van wie de beenmergfunctie reeds gestoord is door vroegere chemotherapie of radiotherapie, leeftijd, of neoplastische beenmerginfiltratie. De totale dosis per cyclus kan verdeeld worden over 2 tot 3 achtereenvolgende dagen.

Wanneer het geneesmiddel wordt gebruikt in combinatie met andere antitumorale middelen, wordt de dosis dienovereenkomstig verlaagd. De uitscheiding van epirubicinehydrochloride verloopt voornamelijk via de lever. Daarom dient de dosis bij patiënten met leverinsufficiëntie te worden verlaagd, om een toename van de algemene toxiciteit te vermijden. Matige leverinsufficiëntie (bilirubine: 1,4 - 3 mg/100 ml) vereist een dosisverlaging van 50%, terwijl ernstige leverinsufficiëntie (bilirubine > 3 mg/100 ml) een dosisverlaging van 75% vereist.

Matige nierinsufficiëntie is geen reden voor dosisreductie, gezien de beperkte hoeveelheid epirubicine die via deze route wordt uitgescheiden.

#### Intravesicale toediening:

Epirubicine kan intravesicaal worden toegediend bij de behandeling van oppervlakkige blaaskanker en carcinoom in situ. 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. Epirubicine is ook met succes intravesicaal gebruikt als profylaxe na transurethrale resectie van oppervlakkige tumoren om recidivering te voorkomen.

Verschillende doseringsschema's worden gebruikt. Het volgende kan als leidraad worden gebruikt: voor therapie, 8 keer een wekelijkse instillatie van 50 mg/50 ml (verdund met fysiologische zoutoplossing of steriel water). In geval van lokale toxiciteit (chemische cystitis) wordt een dosisverlaging van 30 mg/50 ml geadviseerd. Bij carcinoom in situ, afhankelijk van de tolerantie van de patiënt, kan de dosis worden verhoogd tot 80 mg/50 ml.

Bij profylaxe is 4 keer een wekelijkse toediening van 50 mg/50 ml gevolgd door 11 keer een maandelijkse instillatie van dezelfde dosis, het meestgebruikte doseringsschema.

De oplossing dient 1 uur intravesiculair te blijven. Om onnodige verdunning met urine te voorkomen moet de patiënt verteld worden geen vocht te drinken in de aan de

spoeling voorafgaande 12 uur. Tijdens de spoeling dient de patiënt af en toe te roteren. Aan het einde van de spoelingstijd moet hij zijn blaas ledigen.

### 4.3 Contra-indicaties

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

- Borstvoeding

Intraveneus gebruik:

- persisterende myelosuppressie
- ernstige leverinsufficiëntie
- ernstige myocardiale insufficiëntie
- recent myocardinfarct
- ernstige aritmieën
- eerdere behandelingen met maximale cumulatieve doses van epirubicine en/of andere anthracyclines en anthracenedionen (zie rubriek 4.4)
- patiënten met acute systemische infecties
- instabiele angina pectoris
- myocardiopathie

Intravesicaal gebruik

- urineweginfecties
- blaasontsteking
- hematurie
- invasieve tumoren die de blaas penetreren
- katherisatieproblemen

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

**Algemeen** – Epirubicine mag alleen worden toegediend onder toezicht van gekwalificeerde artsen met ervaring in het gebruik van cytotoxische therapie.

Patiënten moeten herstellen van acute toxiciteiten (zoals stomatitis, neutropenie, trombocytopenie, en gegeneraliseerde infecties) van eerdere cytotoxische behandeling voordat met de behandeling met epirubicine kan worden begonnen.

Terwijl behandeling met hoge doses epirubicinehydrochloride (bijv.  $\geq 90$  mg/m<sup>2</sup> elke 3 tot 4 weken) bijwerkingen veroorzaken die in het algemeen gelijk zijn aan die gezien worden met standaard doses ( $< 90$  mg/m<sup>2</sup> elke 3 tot 4 weken), kan de ernst van neutropenie en stomatitis/mucositis zijn toegenomen. Behandeling met hoge doses epirubicinehydrochloride vereist speciale aandacht voor mogelijke klinische complicaties wegens verborgen myelosuppressie.

**Hartfunctie** – Cardiotoxiciteit is een risico van anthracycline behandeling en kan zich vroeger (d.w.z. acuut) of later (d.w.z. vertraagd) uiten.

*Vroege (d.w.z. acute) bijwerkingen.* Vroege cardiotoxiciteit van epirubicine bestaat voornamelijk uit sinustachycardie en/of electrocardiogram (ECG) abnormaliteiten zoals niet-specifieke ST-T golf veranderingen. Tachyaritmieën, waaronder premature ventriculaire contracties, ventriculaire tachycardie, en bradycardie evenals atrioventriculaire en bundeltakblok zijn ook gerapporteerd. Deze effecten voorspellen normaal gesproken geen ontwikkeling van vertraagde cardiotoxiciteit, zijn zelden van klinisch belang en zijn in het algemeen geen overweging om de behandeling met epirubicine te onderbreken.

*Late (d.w.z. vertraagde) bijwerkingen.* Vertraagde cardiotoxiciteit ontwikkelt zich doorgaans laat in het verloop van de behandeling met epirubicine of binnen 2 tot 3 maanden na het beëindigen van de behandeling, maar latere bijwerkingen (verscheidene maanden tot jaren na de voltooiing van de behandeling) zijn ook gerapporteerd. Vertraagde cardiomyopathie manifesteert zich door verminderde ejectiefraction van het linker ventrikel (LVEF) en/of tekenen en symptomen van congestief hartfalen (CHF) zoals dyspneu, longoedeem, afhankelijk oedeem, hartvergroting en hepatomegalie, oligurie, ascites, pleurale effusie, en galop ritme. Levensbedreigende CHF is de meest ernstige vorm van anthracycline-geïnduceerde cardiomyopathie en vertegenwoordigt de cumulatieve dosis-beperkende toxiciteit van het geneesmiddel.

Het risico op het ontwikkelen van CHF neemt snel toe met toenemende totale cumulatieve doses epirubicinehydrochloride boven de 900 mg/m<sup>2</sup>; deze cumulatieve dosis mag alleen met uiterste voorzichtigheid worden overschreden (zie rubriek 5.1).

De hartfunctie moet worden beoordeeld voordat patiënten behandeling ondergaan met epirubicine en moet gedurende de behandeling worden gecontroleerd om het risico van het oplopen van ernstige hartafwijkingen te voorkomen. Het risico kan worden verminderd door regelmatige controle van LVEF tijdens de behandeling met directe stopzetting van epirubicine bij de eerste tekenen van een verminderde functie. De geschikte kwantitatieve methode voor herhaalde bepalingen van hartfunctie (evaluatie van LVEF) bestaat uit multi-gated radionuclide angiografie (MUGA) of echocardiografie (ECHO). Een basis hartevaluatie met een ECG en ofwel een MUGA of een ECHO wordt aangeraden, vooral in patiënten met risicofactoren voor toegenomen cardiotoxiciteit. Herhaalde MUGA of ECHO bepalingen van LVEF moet worden uitgevoerd, vooral bij hogere, cumulatieve anthracycline doses. De gebruikte techniek voor de bepaling dient tijdens de follow-up consistent te zijn.

Gezien het risico van cardiomyopathie mag een cumulatieve dosis van 900 mg/m<sup>2</sup> alleen met de uiterste voorzichtigheid overschreden worden.

Risicofactoren voor cardiotoxiciteit omvatten actieve of sluimerende hart- en vaatziekten, voorafgaande of gelijktijdige radiotherapie van het mediastinale/pericardiale gebied, eerdere behandeling met andere anthracyclines of anthracenedionen, gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen met het vermogen de hartcontractiliteit te onderdrukken of cardiotoxische geneesmiddelen (bijv. trastuzumab) (zie rubriek 4.5) met een verhoogd risico bij ouderen.

Hartfalen (New York Heart Association [NYHA] klasse II-IV) is waargenomen bij patiënten die behandeling met trastuzumab kregen alleen of in combinatie met

anthracyclines zoals epirubicine. Dit kan matig tot ernstig zijn en is geassocieerd met de dood.

Trastuzumab en anthracyclines zoals epirubicine moeten op dit moment niet in combinatie gebruikt worden behalve in een goed gecontroleerde klinische studie met hartmonitoring. Patiënten die voorheen anthracyclines hebben ontvangen, lopen ook het risico op cardiotoxiciteit met trastuzumab behandeling alhoewel het risico lager is dan bij het gelijktijdige gebruik van trastuzumab en anthracyclines.

Aangezien de halfwaardetijd van trastuzumab ongeveer 28-38 dag is, kan trastuzumab gedurende 27 weken in de bloedsomloop blijven na het stopzetten van de trastuzumab behandeling. Patiënten die anthracyclines zoals epirubicine ontvangen na het stopzetten van trastuzumab hebben een verhoogd risico op cardiotoxiciteit. Indien mogelijk moeten artsen anthracycline-bevattende behandeling gedurende 27 weken vermijden na het stoppen van trastuzumab. Als anthracyclines zoals epirubicine worden gebruikt, moet de hartfunctie van de patiënt zorgvuldig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.5).

Als zich na epirubicine therapie symptomatisch hartfalen ontwikkelt tijdens trastuzumab behandeling, moet dit met standaard geneesmiddelen voor dit doel behandeld worden.

Hartfunctie controle moet vooral strikt uitgevoerd worden in patiënten die hoge cumulatieve doses ontvangen en in patiënten met risicofactoren. Cardiotoxiciteit kan echter optreden bij lagere cumulatieve doses, bij aan- en afwezigheid van hart risicofactoren.

Het is mogelijk dat de toxiciteit van epirubicine en andere anthracyclines of anthracenedionen additief is.

***Hematologische toxiciteit*** – Zoals met andere cytotoxische stoffen kan epirubicine myelosuppressie veroorzaken. Hematologische profielen moeten voor en tijdens elke cyclus van epirubicinebehandeling worden beoordeeld, inclusief differentiële telling van witte bloedcellen (WBC) tellingen. Een dosis-afhankelijke, reversibele leukopenie en/of granulocytopenie (neutropenie) is het voornaamste teken van epirubicine hematologische toxiciteit en is de meest voorkomende acute dosis beperkende toxiciteit van dit geneesmiddel. Leukopenie en neutropenie zijn in het algemeen ernstiger bij hoge-dosis schema's, waarbij ze in de meeste gevallen de nadir bereiken tussen dag 10 en 14 na toediening van het geneesmiddel; dit is meestal voorbijgaand waarbij de WBC/neutrofiel tellingen in de meeste gevallen op dag 21 naar hun normale waarden terugkeren. Trombocytopenie en anemie kunnen ook voorkomen. Klinische gevolgen van ernstige myelosuppressie zijn onder meer koorts, infectie, sepsis/septikemie, septische shock, hemorragie, weefselhypoxie of overlijden.

***Secundaire leukemie*** – Secundaire leukemie, met of zonder een preleukemische fase, is waargenomen in patiënten behandeld met anthracyclines waaronder epirubicine. Secundaire leukemie komt vaker voor als zulke geneesmiddelen worden gegeven in combinatie met DNA-beschadigende antineoplastische stoffen, in combinatie met bestralingstherapie, als patiënten in sterke mate zijn voorbehandeld met cytotoxische

geneesmiddelen, of wanneer de anthracycline doses zijn verhoogd. Deze leukemieën kunnen een incubatietijd van 1 tot 3 jaar hebben (zie rubriek 5.1).

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

**Leverfunctie** – De belangrijkste eliminatieroute van epirubicine is het hepatobiliair systeem. Het totale serumbilirubine en AST-waarden moeten worden gecontroleerd voorafgaand aan en tijdens de behandeling met epirubicine. Bij patiënten met verhoogd bilirubine of AST kan een langzamere klaring van het geneesmiddel optreden 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 leverfunctiestoornis mogen geen epirubicine krijgen (zie rubriek 4.3).

**Nierfunctie** - Het serumcreatinine moet voorafgaand aan en tijdens 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 (vesicatie, 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 bijwerkingen van extravasatie van anthracyclines kunnen worden voorkomen of verminderd door direct gebruik van een specifieke behandeling bijv. dexrazoxan (zie de relevante labels voor gebruik). 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, zijn tromboflebitis en trombo-embolische fenomenen, waaronder longembolie (in enkele gevallen fataal), toevallig gemeld bij het gebruik van epirubicine.

**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 het tumorlysis syndroom minimaliseren.

***Immunosuppressieve effecten/Toegenomen gevoeligheid voor infecties*** - Toediening van levende of levend-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 worden vermeden in patiënten die epirubicine ontvangen. Gedood of geïnactiveerd vaccin kan worden toegediend; de respons op zulke vaccins kan echter verminderd zijn.

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

### **Aanvullende waarschuwingen en voorzorgen bij andere toedieningswegen**

***Intravesicale route*** – Toediening van epirubicine kan leiden tot symptomen van chemische cystitis (zoals dysurie, polyurie, nocturie, strangurie, hematurie, gevoelige blaas, necrose van de blaaswand) en blaasconstrictie. Speciale aandacht is vereist voor katheterisatie problemen (bijv. urethrale obstructie door massieve intravesicale tumoren).

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

### **Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Epirubicine Hikma**

#### **Epirubicine Hikma 10 mg/5 ml**

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

#### **Epirubicine Hikma 20 mg/10 ml**

Dit geneesmiddel bevat 34,48 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 1,72% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

#### **Epirubicine Hikma 50 mg/25 ml**

Dit geneesmiddel bevat 86,19 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 4,31% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

#### **Epirubicine Hikma 200 mg/100 ml**



Dit geneesmiddel bevat 344,73 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 17,24% 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 gebruikt in combinatie met andere cytotoxica. Additieve toxiciteit kan met name optreden 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 geneesmiddelen evenals bij gelijktijdig gebruik van andere cardio-actieve middelen (bijv. calciumkanaalblockers), vereist controle van de hartfunctie gedurende de gehele behandeling.

Epirubicine wordt uitgebreid gemetaboliseerd door de lever. Veranderingen in de leverfunctie die zijn geïnduceerd door gelijktijdige behandelingen, kunnen het epirubicinemetabolisme, de farmacokinetiek, het therapeutische effect en/of toxiciteit beïnvloeden (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 toegediend krijgen nadat behandeling met andere cardiotoxische middelen is stopgezet, vooral wanneer die middelen lange halfwaardetijden hebben, zoals trastuzumab, kunnen ook een verhoogd risico op het ontwikkelen van cardiotoxiciteit hebben. De halfwaardetijd van trastuzumab is ongeveer 28-38 dag en kan gedurende tot nog wel 27 weken in de circulatie aanwezig blijven. Daarom moeten artsen, indien mogelijk, anthracycline-bevattende therapie vermijden tot 27 weken na het stopzetten van de behandeling met trastuzumab. Als anthracyclines eerder worden gebruikt, wordt nauwlettende controle van de hartfunctie aanbevolen.

Vaccinatie met een levend vaccin moet worden vermeden in patiënten die epirubicine krijgen. Dode of geïnactiveerde vaccins kunnen echter worden toegediend hoewel de respons mogelijk minder zal zijn.

Cimetidine verhoogde de AUC van epirubicine met 50% en de behandeling moet worden stopgezet tijdens de behandeling met epirubicine.

Wanneer het voorafgaand aan epirubicine wordt gegeven, kan paclitaxel leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van onveranderd epirubicine en zijn metabolieten. Deze metabolieten zijn echter noch toxisch noch actief. Gelijktijdige toediening van paclitaxel of docetaxel had geen invloed op de farmacokinetiek van epirubicine wanneer epirubicine voorafgaand aan de taxaan werd toegediend.

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 versterken.

Bij één studie werd vastgesteld dat docetaxel de plasmaconcentratie van epirubicinemetabolieten kan verhogen wanneer het direct na epirubicine wordt toegediend.

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

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

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

Toename van myelosuppressie kan voorkomen in patiënten die een combinatietherapie van anthracyclines en dexrazoxane ontvangen.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

(zie rubriek 5.3)

##### **Zwangerschap**

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen te worden geadviseerd niet zwanger te worden tijdens de behandeling en dienen effectieve anticonceptie te gebruiken.

Experimentele gegevens in dieren suggereren dat epirubicine foetale schade kan veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan zwangere vrouwen. Als epirubicine wordt gebruikt tijdens de zwangerschap of als de patiënt zwanger wordt tijdens het gebruik van dit geneesmiddel, moet de patiënt worden gewaarschuwd voor het mogelijke gevaar voor de foetus.

Er zijn geen studies in zwangere vrouwen. Epirubicine mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als het mogelijke voordeel opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus.

##### **Borstvoeding**

Het is niet bekend of epirubicine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Omdat veel geneesmiddelen, waaronder andere anthracyclines, worden uitgescheiden in de moedermelk en vanwege de kans op ernstige bijwerkingen bij zuigelingen door epirubicine, dienen moeders het geven van borstvoeding te onderbreken voordat ze dit geneesmiddel gaan gebruiken.

##### **Vruchtbaarheid**

Epirubicine kan chromosomale schade aanrichten in de menselijke spermatozoa. Mannen die worden behandeld met epirubicine dienen effectieve anticonceptie te gebruiken en indien van toepassing en beschikbaar, advies inwinnen over sperma

preservatie aangezien de kans bestaat op onomkeerbare onvruchtbaarheid als gevolg van de therapie.

Epirubicine kan amenorroe of premature menopauze veroorzaken bij premenopauzale vrouwen.

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

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

#### 4.8 Bijwerkingen

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

Stelsel/orgaanklassen	Zeer vaak ≥1/10	Vaak ≥1/100, <1/10	Soms ≥1/1.000, <1/100	Zelden ≥1/10.000 <1/1.000
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie, conjunctivitis		Sepsis*, pneumonie*	
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			Acute myeloïde leukemie, acute lymfocyttaire leukemie	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Anemie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, febriele neutropenie			
Immuunsysteemaandoeningen				Anafylactische reactie*
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Verminderde eetlust, uitdroging*		Hyperuricaemie*
Oogaandoeningen	Keratitis			
Hartaandoeningen		Ventriculaire tachycardie, atrioventriculair blok, bundeltakblok, bradycardie, congestief hartfalen		
Bloedvataandoeningen	Opvliegers, flebitis*	Bloeding*, blozen*	Embolie, arteriële embolie*, tromboflebitis*	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			Longembolie*	
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid, braken, stomatitis,	Gastro-intestinale pijn*, gastro-	Gastro-intestinale	

		slijmvliesontsteking, diarree	intestinale erosie*, gastro-intestinale ulcus*	bloeding*	
Huid- onderhuidaandoeningen	en	Alopecia, huidtoxiciteit	Huiduitslag/pruritus, nagelpigmentatie*, huidaandoening, hyperpigmentatie van de huid*	Urticaria*, erytheem*	
Nier- urinewegaandoeningen	en	Chromaturie*†			
Voortplantingsstelsel- borstaandoeningen	en	Amenorroe			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	en	Malaise, pyrexie*	Rillingen*	Asthenie	
Onderzoeken		Abnormale transaminasespiegels	Verminderde ejectionfracatie		
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	en	Chemische cystitis*§			
*Bijwerking geïdentificeerd na het op de markt brengen. †Rode verkleuring van de urine gedurende 1-2 dagen na toediening. §Na intravesicale toediening. Δ Overgevoeligheid van bestraalde huid (radiation-recall-reactie).					

#### 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](http://www.lareb.nl).

#### **4.9 Overdosering**

Acute overdosering met epirubicine zal leiden tot ernstige myelosuppressie (vooral leukopenie en trombocytopenie), gastro-intestinale toxische effecten (vooral ontsteking van de slijmvliezen) en acute cardiale complicaties. Latent hartfalen is waargenomen met anthracyclines enkele maanden tot jaren na voltooiing van de behandeling (zie rubriek 4.4). Patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd. Als er tekenen van hartfalen optreden, moeten patiënten worden behandeld volgens de conventionele richtlijnen.

Behandeling:

Symptomatisch. Epirubicine kan niet worden verwijderd door dialyse.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Categorie 16.1.6 – Antineoplastisch middel. Cytotoxica. Intercalerende DNA cytostatica, ATC-code: L01D B03

Het werkingsmechanisme van epirubicine berust op zijn vermogen DNA te binden. Celkweekonderzoek toonde een snelle celpenetratie, lokalisatie in de nucleus en remming van nucleïnezuursynthese en mitose. Epirubicine bleek actief op een breed spectrum van experimentele tumoren waaronder L1210 en P388 leukemie, sarcomen SA180 (vaste en ascitische vorm), B16 melanoom, mammacarcinoom, Lewis longcarcinoom en coloncarcinoom 38. Het heeft eveneens activiteit tegen humane tumoren die getransplanteerd zijn in athymische haarloze muizen (melanoom, mamma-, long-, prostaat- en ovariumcarcinoom).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Bij patiënten met een normale hepatische en renale functie, volgen de plasmaspiegels na intraveneuze injectie van 60-150 mg/m<sup>2</sup> van het geneesmiddel een tri-exponentieel afnemend patroon met een zeer snelle eerste fase en een langzame terminale fase met een gemiddelde halfwaardetijd van ongeveer 40 uur. Deze doses bevinden zich binnen de grenzen van farmacokinetische lineariteit zowel wat betreft plasmaklaringwaarden en metabole route. De belangrijkste metabolieten die werden geïdentificeerd zijn epirubicinol (13-OH epirubicine) en glucuroniden van epirubicine en epirubicinol.

De 4'-O-glucuronidatie onderscheidt epirubicine van doxorubicine en kan de oorzaak zijn van de snellere eliminatie van epirubicine en de verlaagde toxiciteit. Plasmaspiegels van de belangrijkste metaboliet, het 13-OH derivaat (epirubicinol), zijn consequent lager en vrijwel parallel aan het ongewijzigde geneesmiddel.

Epirubicine wordt voornamelijk geëlimineerd door de lever; hoge plasmaklaringwaarden (0,9 l/min) zijn een aanwijzing dat deze langzame eliminatie te wijten is aan uitgebreide weefseldistributie. Via de urine wordt 9 tot 10% van de toegediende dosis wordt binnen 48 uur uitgescheiden.

Biliaire excretie is de belangrijkste route van eliminatie, ongeveer 40% van de toegediende dosis wordt binnen 72 uur in de gal teruggevonden.

Het geneesmiddel dringt niet door de bloed-hersenbarriere.

## **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 maagdarkanaal, de nieren, lever en voortplantingsorganen. Epirubicine was ook cardiotoxisch bij de geteste soorten.

Epirubicine was genotoxisch en, net als andere anthracyclines, carcinogeen bij ratten.

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

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumlactaat (50% oplossing)  
Zoutzuur (1N) voor pH-aanpassing  
Natriumchloride  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Langdurig contact met een oplossing van basische pH dient vermeden te worden omdat dit hydrolyse van het geneesmiddel veroorzaakt, met inbegrip van bicarbonaat bevattende oplossingen. Uitsluitend de verdunningsmiddelen in rubriek 6.3 dienen te worden gebruikt.

Noch Epirubicine injectie, noch enig andere epirubicine verdunde oplossingen dienen met andere geneesmiddelen te worden gemengd. Epirubicine dient niet met heparine te worden gemengd vanwege de fysiologische incompatibiliteit (neerslag).

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

De chemische en fysiologische stabiliteit werd aangetoond na verdunning in natriumchloride 0,9% of glucose 5% oplossing, gedurende 72 uur indien bewaard in een koelkast.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk gebruikt te worden. Indien niet onmiddellijk gebruikt, dan zijn de bewaarcondities en tijdsduur de verantwoordelijkheid van de gebruiker, maar deze zijn meestal niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Gekoeld bewaren en transporteren (2°C-8°C)  
Bewaren in de oorspronkelijke container ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Transparante injectieflacons (glas type I) met chlorobutyl rubber stop en aluminium dop.

10 mg/5 ml

Verpakkingen met 1 injectieflacon met 5 ml oplossing.

20 mg/10 ml

Verpakkingen met 1 injectieflacon met 10 ml oplossing.

50 mg/25 ml

Verpakkingen met 1 injectieflacon met 25 ml oplossing.

200 mg/100 ml

Verpakkingen met 1 injectieflacon met 100 ml oplossing.

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

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Epirubicine Hikma kan verder worden verdund in glucose 5% of natriumchloride 0,9% en toegediend als intraveneuze infusie. De infuusoplossing dient direct voor gebruik bereid te worden.

De injectieoplossing bevat geen conserveermiddel en elke ongebruikte portie van de injectieflacon dient onmiddellijk te worden weggegooid.

### **Intraveneuze toediening**

Epirubicine dient te worden toegediend via een katheter van een vrij lopend intraveneus infuus (0,9% natriumchloride of glucose 5%). Teneinde de kans op trombose of periveneuze extravasatie te beperken, duurt de infusie tussen 3 en 20 minuten, afhankelijk van de dosis en het volume van de infuusoplossing. Een direct-push injectie wordt niet aangeraden vanwege het risico op extravasatie, wat zelfs bij de juiste bloedterugloop in de naaldaspiratie kan voorkomen (zie rubriek 4.4).

Alle ongebruikte oplossing dient te worden weggegooid.

### **Intravesicale toediening**

Epirubicine dient intravesicaal via een instillatiekatheter gedurende 1 uur te worden gehandhaafd. Gedurende de instillatie dient de patiënt nu en dan te worden gedraaid zodat het blaasslijmvlies van het bekken zoveel mogelijk in contact komt met de oplossing. Om overmatige verdunning met urine te vermijden, dient men de patiënt te vertellen geen vloeistoffen te drinken in de 12 uur voor de instillatie. De patiënt dient aan het eind van de instillatieperiode te urineren.

## **Richtlijnen voor het veilige gebruik en verwijdering van antineoplastische middelen:**

1. Het bereiden van infuusoplossingen dient te geschieden door daarvoor opgeleid personeel onder aseptische omstandigheden.
2. Bereiding van een infuusoplossing dient plaats te vinden in een daarvoor bestemde aseptische ruimte.
3. Men dient geschikte beschermende weggooihandschoenen, een bril, schort en masker te dragen.
4. Zorg ervoor dat het geneesmiddel niet in contact komt met de ogen. Als het middel toch in de ogen komt, met grote hoeveelheden water en/of 0,9% natriumchloride oplossing spoelen. Vraag vervolgens advies aan een arts.

5. In geval van huidcontact dient u het betreffende gebied grondig te wassen met zeep en water of natriumbicarbonaat oplossing. Schuur de huid echter niet met een scrubborstel. Was altijd uw handen na verwijdering van de handschoenen.
6. Morsen of lekkage dient te worden verwijderd met verdunde natriumhypochloriet (1% beschikbaar chlorine) oplossing, bij voorkeur door weken, waarna water. Alle reinigingsmaterialen dienen te worden weggegooid zoals hieronder aangegeven.
7. Zwangere personeelsleden dienen geen contact te hebben met de cytotoxische bereiding.
8. Zorgvuldigheid en voorzichtigheid zijn geboden bij het weggooien van de artikelen (spuiten, naalden enz.) die gebruikt zijn bij de reconstitutie en/of verdunning van de cytotoxische geneesmiddelen. Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Hikma Farmacêutica (Portugal) SA  
Estrada do Rio da Mó, n° 8, 8A e 8B,  
Fervença,  
2075-906 Terrugem-SNT  
Portugal  
Tel.: +351 219 608 410  
e-mail: portugalgeral@hikma.com

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

RVG 101743

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 juli 2008  
Datum van laatste verlenging: 31 maart 2012

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken: 1-4.4, 4.6-4.8, 5.2, 5.3, 6.4 en 6.6:  
1 mei 2022