

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Farmorubicine 10 mg CytoVial oplossing voor injectie
Farmorubicine 20 mg CytoVial oplossing voor injectie
Farmorubicine 50 mg CytoVial oplossing voor injectie
Farmorubicine 200 mg CytoVial oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Het werkzame bestanddeel is epirubicinehydrochloride.

Hulpstoffen met bekend effect :

Farmorubicine bevat natrium (zie rubriek 4.4)

Farmorubicine 20 mg, 50 mg en 200 mg CytoVial oplossing voor injectie bevatten respectievelijk 35,4 mg, 88,5 mg en 354 mg natrium per injectieflacon.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Farmorubicine 10, 20, 50 mg en 200 mg CytoVial oplossing voor injectie

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Farmorubicine intraveneus in monotherapie vertoont een antitumorale activiteit bij mammacarcinomen, maagcarcinomen en sarcomen van de weke weefsels.

Bovendien konden bij bepaalde andere tumoren (pancreas, ovaria, non-Hodgkin lymfoom) objectieve responses worden waargenomen bij een kleiner aantal behandelde patiënten. Farmorubicine kan opgenomen worden in schema's van polychemotherapie en vertoont een verlaagde cardiotoxiciteit ten opzichte van doxorubicine.

De intravesicale toediening van epirubicine heeft positieve resultaten opgeleverd bij oppervlakkige tumoren van de blaas, zowel bij therapeutisch gebruik als bij profylactisch gebruik na transurethrale resectie. Een intravesicale instillatie is evenwel tegenaangewezen als behandeling van een invasieve blaastumor welke door de blaaswand is gepenetreerd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Aanbevolen dosering en duur van de behandeling

De dosis Farmorubicine wordt doorgaans berekend op basis van de lichaamsoppervlakte. De aanbevolen dosis Farmorubicine voor monotherapie bedraagt 75 tot 90 mg/m² voor volwassenen. Dezelfde dosis wordt om de 21 dagen toegediend. De totale dosis per cyclus kan ook over twee opeenvolgende dagen worden verdeeld.

Aanpassing van dosering

- naargelang de hematologische toestand
Bij het behandelingsschema moet rekening worden gehouden met de hematologische toestand van de patiënt. Met name wordt een lagere dosis aanbevolen bij patiënten met een verminderde beenmergfunctie door chemotherapie of een vroegere radiotherapie.
- in geval van leverinsufficiëntie
Aangezien het hepatobiliaire systeem de voornaamste eliminatieweg vormt, dient bij patiënten met een verminderde leverfunctie de dosis verminderd te worden teneinde een toename van de algemene toxiciteit te vermijden. In geval van een matige vermindering van de leverfunctie (bilirubine 1,2 tot 3 mg/100 ml) moet de dosis met 50% verminderd worden. In geval van een ernstige vermindering (bilirubine > 3 mg/100 ml) moet de dosis met 75% verminderd worden.
- associatie met andere antitumorale producten
De dosis dient eveneens te worden aangepast als Farmorubicine in combinatie met andere antitumorale producten wordt gebruikt. In geval van een polychemotherapie mag Farmorubicine niet met andere geneesmiddelen worden gemengd.
- bij bejaarde patiënten

Lagere doses worden aanbevolen bij bejaarde patiënten.

Intravesicale toediening

Voor de intravesicale toediening kan, hoewel verschillende doseringen werden gebruikt, het volgende schema worden gevolgd:

- bij therapeutisch gebruik, wekelijkse toedieningen van 50 mg Farmorubicine in 50 ml fysiologische oplossing of water voor injecteerbare bereidingen gedurende 8 weken (25 ml Farmorubicine CytoVial verdund in 25 ml fysiologische oplossing of water voor injecteerbare bereidingen) .

Bij lokale toxiciteit (chemische cystitis) is een verlaging van de dosis tot 30 mg/50 ml aanbevolen.

- bij profylactisch gebruik is het gebruikelijke doseringsschema 50 mg/50 ml één keer per week gedurende 4 weken en dan verder één keer per maand gedurende 11 maanden.

De oplossing dient gedurende 1 uur in de blaas te blijven. Om verdunning met de urine te vermijden, moet aan de patiënt gevraagd worden niet te drinken gedurende de 12 laatste uren voor de instillatie. Gedurende de instillatie moet de patiënt zich omdraaien en op het einde van de instillatietijd moet de blaas geledigd worden.

Wijze van toediening

Voor de intraveneuze toediening dient de oplossing in 3 tot 5 minuten te worden ingespoten via de catheter van een vrij lopend intraveneus infuus van een fysiologische zoutoplossing. Deze methode vermindert het gevaar op trombose en op extravasatie die kan leiden tot ernstige cellulitis en weefselnecrose. Injectie in kleine venen en herhaalde injecties in dezelfde venen kunnen leiden tot veneuze sclerose.

Wanneer Farmorubicine wordt toegediend in een systeem met ingeplante catheter, dient het systeem tussen de toediening van heparine en die van Farmorubicine met fysiologisch serum te worden gespoeld.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor epirubicine of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, voor andere anthracyclines of anthracenedionen (zie rubriek 4.4).

Zwangerschap en borstvoeding

Intraveneus gebruik:

- persisterende myelosuppressie of ernstige stomatitis ten gevolge van een voorafgaande cytotoxische behandeling;
- aanwezigheid van veralgemeende infecties;
- ernstige leverfunctiestoornis
- voorgeschiedenis van ernstige aritmieën en myocardinsufficiëntie; voorafgaand myocardinfarct;
- ernstige myocardinsufficiëntie
- recent myocardinfarct
- ernstige aritmieën
- eerdere behandeling met maximale cumulatieve doses epirubicine en/of andere anthracyclines en anthracenedionen (zie rubriek 4.4)
- patiënten met acute systemische infecties
- instabiele angina pectoris
- myocardiopathie

Intravesicaal gebruik:

- infecties van de urinewegen
- blaasontsteking
- hematurie
- invasieve tumoren die de blaas penetreren
- catheterisatieproblemen

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

Hoewel behandeling met hoge doses Farmorubicine (bijv. $\geq 90 \text{ mg/m}^2$ iedere 3-4 weken) bijwerkingen veroorzaakt die over het algemeen vergelijkbaar zijn met de bijwerkingen gezien bij standaarddoses ($< 90 \text{ mg/m}^2$ iedere 3-4 weken), kan de ernst van neutropenie en stomatitis/slijmvliesontsteking toegenomen zijn. Bij behandeling met hoge doses epirubicine is speciale aandacht vereist voor mogelijke klinische complicaties als gevolg van ernstige myelosuppressie. Initiële behandeling met Farmorubicine moet voorafgegaan worden door een zorgvuldige monitoring van een aantal laboratoriumparameters zowel als van de cardiale functie. Gedurende elke behandelingscyclus moeten de patiënten frequent en zorgvuldig gecontroleerd worden.

Hartfunctie - Harttoxiciteit is een gekend risico van anthracyclinebehandelingen dat tot uiting kan komen in vroege (acute harttoxiciteit) of late (vertraagde harttoxiciteit) effecten.

Vroege effecten (acute harttoxiciteit). Acute harttoxiciteit met epirubicine omvat hoofdzakelijk sinustachycardie en/of afwijkingen op het elektrocardiogram (ECG), zoals niet specifieke veranderingen van het ST-segment of de T-golf. Daarnaast is melding gemaakt van tachyarritmie, waaronder vroegtijdige ventrikelcontracties, ventrikeltachycardie en bradycardie, evenals atrioventriculair blok en bundeltakblok. Deze effecten hebben doorgaans geen voorspellende waarde voor verdere ontwikkeling van vertraagde harttoxiciteit, zijn zelden van klinisch belang en vormen over het algemeen geen reden om de behandeling met Farmorubicine te staken.

Late effecten (vertraagde harttoxiciteit). Vertraagde harttoxiciteit ontwikkelt zich doorgaans op een later moment gedurende de behandeling met Farmorubicine of binnen 2 tot 3 maanden na de behandeling, maar er is ook melding gemaakt van latere gevallen (verscheidene maanden tot jaren na voltooiing van de behandeling). Vertraagde cardiomyopathie uit zich als een afgenomen ejectiefraction van het linkerventrikel (LVEF) en/of tekenen en symptomen van congestief hartfalen (CHF) zoals dyspneu, longoedeem, (enkel)oedeem, cardio- en hepatomegalie, oligurie, ascites, pleurale effusie en galopritme. Levensbedreigend CHF is de ernstigste vorm van anthracycline-geïnduceerde cardiomyopathie en vertegenwoordigt de cumulatieve dosisbeperkende toxiciteit van dit type geneesmiddel. Het risico op het ontwikkelen van CHF neemt snel toe met totale cumulatieve doses epirubicine hoger dan $900\text{-}1000 \text{ mg/m}^2$; deze cumulatieve dosis mag alleen met uiterste voorzichtigheid worden overschreden (zie rubriek 5.1 Farmacodynamische eigenschappen, Klinische studies).

De hartfunctie moet worden gecontroleerd voordat de patiënt behandeling met epirubicine ondergaat en moet gedurende de gehele 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 Farmorubicine direct moet worden gestaakt bij de eerste tekenen van een gestoorde functie.

Hoewel endomyocardiale biopsie wordt erkend als de meest aangewezen diagnostische manier om anthracycline-geïnduceerde cardiomyopathie te detecteren, kan dit invasief onderzoek niet gemakkelijk op routinebasis worden uitgevoerd. De routinebepaling van de hartfunctie voor en gedurende een behandeling met Farmorubicine kan bestaan uit een electrocardiogram (ECG) en de evaluatie van de LVEF via echografische of radio-isotopische methoden. ECG-veranderingen zijn doorgaans kenmerkend voor een voorbijgaande toxiciteit. Opdat medicamenteuze behandeling efficiënt zou zijn, is het belangrijk een vroegtijdige diagnose te stellen van de geïnduceerde myocardiële letsels. Een reductie van het QRS-voltage, of een verlenging boven de normale limieten van het systolische tijdsinterval (PEP/LVET) kunnen, net zoals een verlaging van de LVEF, kenmerkend zijn voor een typische anthracycline-geïnduceerde cardiomyopathie.

De geschikte kwantitatieve methode voor herhaalde bepaling van de hartfunctie (evaluatie van LVEF) bestaat uit echocardiografie (ECHO) of radio-isotopische methoden ('multi-gated radionuclide angiography' [MUGA]). Voornamelijk bij patiënten met risicofactoren voor verhoogde harttoxiciteit wordt aanbevolen bij aanvang een hartonderzoek met ECG en ofwel 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 900-1000 mg/m² epirubicine alleen met uiterste voorzichtigheid worden overschreden: boven deze cumulatieve doses neemt het risico op ontwikkeling van CHF sterk toe.

Bij aanwezigheid van andere risicofactoren (bijvoorbeeld een actieve of sluimerende hart- en vaatziekte, eerdere of gelijktijdige radiotherapie van het mediastinale/pericardiale gebied, eerdere behandeling met andere anthracyclines of anthracenedionen en gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die de hartcontractiliteit kunnen onderdrukken of cardiotoxische geneesmiddelen [bijv. trastuzumab]), kan cardiale toxiciteit voorkomen bij lagere cumulatieve doses (zie rubriek 4.5) met een verhoogd risico bij ouderen.

Anthracyclines, waaronder epirubicine, mogen niet in combinatie met andere cardiotoxische middelen worden toegediend, tenzij de hartfunctie van de patiënt nauwlettend wordt gecontroleerd (zie rubriek 4.5). 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 lopen. De gemelde halfwaardetijd van trastuzumab is variabel. Trastuzumab 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 dit niet mogelijk is, wordt nauwlettende controle van de hartfunctie van de patiënt aanbevolen.

De hartfunctie moet bijzonder nauwgezet worden gecontroleerd bij patiënten die hoge cumulatieve doses krijgen en patiënten met risicofactoren. Harttoxiciteit kan nochtans met epirubicine ook bij lagere cumulatieve doses optreden, ongeacht de aanwezigheid van risicofactoren: onder deze omstandigheden moet de controle van de hartfunctie bijzonder nauwgezet uitgevoerd worden. Bij patiënten met verstoorde hartfunctie moet het nut van een verdere behandeling nauwkeurig afgewogen worden tegen het mogelijke risico.

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

De resultaten verkregen met verschillende diersoorten en de klinische resultaten hebben duidelijk aangetoond dat epirubicine minder cardiotoxisch is dan doxorubicine.

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

Hematologische toxiciteit - Zoals andere cytotoxica kan epirubicine myelosuppressie veroorzaken. Het hematologisch profiel moet voorafgaand aan en tijdens iedere behandelingscyclus met Farmorubicine worden bepaald, inclusief totale en differentiële telling van witte bloedcellen (WBC) en telling van rode bloedcellen en bloedplaatjes. Dosisafhankelijke, reversibele leukopenie en/of granulocytopenie (neutropenie) is het voornaamste teken van epirubicine-hematologische toxiciteit en vormt de meest voorkomende acute dosisbeperkende toxiciteit van het geneesmiddel. Leukopenie en neutropenie zijn over het algemeen ernstiger bij schema's met hoge dosissen, waarbij de nadir in de meeste gevallen wordt bereikt tussen dag 10 en 14 van de behandeling; dit is doorgaans van voorbijgaande aard en WBC-/neutrofieltellingen keren in de meeste gevallen tegen dag 21 tot hun normale waarden terug. Hoe dan ook vereist de leukopenie een zorgvuldige hematologische controle, aangezien een persisterende ernstige myelosuppressie kan resulteren in superinfecties en/of hemorragieën die intensieve zorgen vereisen. Trombocytopenie en anemie kunnen eveneens optreden. Klinische gevolgen van ernstige myelosuppressie zijn pyrexie, infectie, sepsis, septische shock, hemorragie, weefselhypoxie of overlijden van de patiënt.

Secundaire leukemie - Secundaire leukemie, met of zonder preleukemische fase, werd gemeld bij patiënten die werden behandeld met anthracyclines, waaronder epirubicine. Secundaire leukemie komt vaker voor wanneer de patiënt wordt behandeld met anthracyclines 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 werden verhoogd. Deze gevallen van leukemie kunnen een latentietijd van 1 tot 3 jaar hebben (zie rubriek 5.1).

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

Leverfunctie - De voornaamste eliminatieweg van epirubicine is het hepatobiliair systeem; In het geval van een verminderde leverfunctie of bij een verstoorde galafvoer, kan een vertraagde eliminatie van het geneesmiddel optreden, samen met een versterking van de algehele toxiciteit. De totale bilirubine-, AST-, ALT- en alkalische fosfatasewaarden in het serum moeten voorafgaand aan en gedurende de behandeling met Farmorubicine worden bepaald. Bij patiënten met verhoogde bilirubine- of AST-waarden 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). Algemeen gebruikte richtlijnen voor dosisreductie bij leverinsufficiëntie zijn gebaseerd op volgende gegevens :

Serumbilirubine	Dosisreductie
1,2 – 3,0 mg/100 ml	50 %
3,1 – 5,0 mg/100 ml	75 %

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 herhaalde 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 aanleiding geven voor lokale pijn, ernstige weefselbeschadiging (blaarvorming, cellulitis) en -necrose. Veneuze sclerose kan het resultaat zijn van een injectie in een klein bloedvat of van herhaalde injecties in dezelfde ader. Om het risico op extravasatie te minimaliseren en zeker te zijn dat de ader behoorlijk doorspoeld wordt na toediening van het geneesmiddel, is het raadzaam het geneesmiddel toe te dienen via de leiding van een correct lopend infuus van een fysiologische zoutoplossing nadat gecheckt werd dat de naald correct werd ingebracht en gefixeerd.

Mochten er zich tekenen of symptomen van extravasatie voordoen tijdens intraveneuze toediening van epirubicine, dan moet de infusie van het geneesmiddel direct worden gestaakt, en de nodige ingrepen ter behandeling van de extravasatie moeten onmiddellijk gestart worden.

Extravasatie als bijwerking van anthracyclines kan worden voorkomen of verminderd door onmiddellijk gebruik van een specifieke behandeling, bijv. dexrazoxaan (zie de betreffende bijsluiter voor gebruik). De pijn van de patiënt kan worden verlicht door het gebied te koelen en koel te houden door 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 in geval van extravasatie.

Overige bijwerkingen - Zoals bij andere cytotoxica, is bij gebruik van epirubicine soms melding gemaakt van tromboflebitis en embolieën, waaronder longembolie (in enkele gevallen fataal).

Farmorubicine kan de toxiciteit van andere therapieën versterken. Hiermee moet rekening gehouden worden in het bijzonder wanneer hoge-dosescombinatietherapieën worden gebruikt, en de beschikbaarheid van ondersteunende zorgen en faciliteiten moet voorzien worden vooraleer een intensieve behandeling met hoge doses aan te vatten.

Tumorlyssyndroom - Epirubicine kan hyperuricemie induceren door het extensieve purinekatabolisme dat samengaat met de snelle door het geneesmiddel geïnduceerde lysis van neoplastische cellen (tumorlyssyndroom). Bloedspiegels van urinezuur, kalium, calcium, fosfaat en creatinine moeten worden gecontroleerd na de eerste behandeling teneinde dit fenomeen te herkennen en correct te behandelen. Hydratatie, alkalinisatie van de urine en profylaxe met allopurinol ter voorkoming van hyperuricemie kunnen mogelijke complicaties van tumorlyssyndroom minimaliseren.

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

Voortplantingsstelsel - Epirubicine kan genotoxiciteit veroorzaken. Mannen en vrouwen die worden behandeld met epirubicine moeten gedurende de behandeling en voor een periode na het einde van de behandeling passende voorbehoedsmiddelen gebruiken (zie rubriek 4.6). 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, blaasongemakken, necrose van de blaaswand) en blaasconstrictie. Speciale aandacht is vereist voor catheterisatieproblemen (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 voorvallen, waaronder gastroduodenale 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 wijdverspreide necrose van het geïnfuseerde weefsel tot gevolg hebben.

Hulpstof met bekend effect

Farmorubicine bevat natrium:

- Farmorubicine 10 mg CytoVial oplossing voor injectie bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen "natriumvrij" is.
- Farmorubicine 20 mg, 50 mg en 200 mg CytoVial oplossing voor injectie bevatten respectievelijk 35,4 mg, 88,5 mg en 354 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met, respectievelijk, 1,8%, 4,4% en 18% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Dit geneesmiddel kan verder worden bereid voor toediening met natrium bevattende oplossingen (zie rubriek 4.2) en hiermee dient rekening te worden gehouden in relatie tot het totale natriumgehalte uit alle bronnen dat aan de patiënt zal worden toegediend.

Farmorubicine kan de urine een rode kleur geven gedurende één à twee dagen na de toediening. De patiënten dienen erover geïnformeerd te worden dat deze verkleuring geen reden tot paniek is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

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

De inductie van leverenzymen door barbituraten kan een snellere metabolisatie van epirubicine en dus een verminderde activiteit veroorzaken.

Cimetidine verhoogde de AUC van epirubicine met 50% en moet daarom gestaakt worden gedurende de behandeling met Farmorubicine.

Wanneer het voorafgaand aan Farmorubicine wordt gegeven, kan paclitaxel zorgen voor toegenomen plasmaconcentraties van onveranderd epirubicine 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 Farmorubicine wanneer Farmorubicine 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 zijn beenmergonderdrukkende effecten verhogen.

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

Er dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van een aanzienlijke verstoring van de hematopoëse bij een (voor)behandeling met geneesmiddelen die het beenmerg beïnvloeden (bijv. cytostatica, sulfonamide, chlooramfenicol, difenylhydantoïne, amidopyrinederivaten, antiretrovirale middelen).

Beenmergfalen kan optreden bij patiënten die gelijktijdig anthracyclines en dexrazoxaan krijgen.

Neoplasma's, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			Acute myeloïde leukemie, Acute lymfocytair leukemie			
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Anemie, Leukopenie, Neutropenie, Trombocytopenie, Febriele neutropenie					
Immuunsysteemaandoeningen				Anafylactische reactie*		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Verminderde eetlust Dehydratie*		Hyperuricemie*		
Oogaandoeningen	Keratitis					
Hartaandoeningen		Ventriculaire tachycardie, Atrioventriculair blok, Bundeltakblok, Bradycardie, Congestief hartfalen				
Bloedvataandoeningen	Warmteopwellingen, Flebitis*	Hemorragie*, Blozen*	Embolie, Arteriële embolie*, Tromboflebitis*			Shock*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			Longembolie*			Hypoxie
Zenuwstelselaandoeningen				Duizeligheid		
Maagdarmstelselaandoeningen	Nausea, Braken, Stomatitis, Slijmvliesontsteking, Diarree	Gastro-intestinale pijn*, Gastro-intestinale erosie*, Gastro-intestinale ulcer*	Gastro-intestinale bloeding*			Abdominaal ongemak, Pigmentatie van mondslijmvlies *
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia, Huidtoxiciteit, Onderbreking van de baardgroei	Rash/pruritus, Pigmentatie van de nagels*, Huidaandoening, Hyperpigmentatie van de huid	Urticaria*, Erythema*,			Fotosensitiviteitsreactie*
Nier- en urinewegaandoeningen	Chromaturie†*			Pollakisurie§ Brandend gevoel§		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Amenorroe			Azoöspermie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Malaise, Pyrexie*	Koude rillingen*	Asthenie			
Onderzoeken	Transaminasen abnormaal	Ejectiefraction verlaagd				
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Chemische cystitis* §					Recall-fenomeen*Δ

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

† Roodkleuring van de urine gedurende 1-2 dagen na toediening.

§ Na intravesicale toediening.

Δ Overgevoeligheid van bestraalde huid (bestraling 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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, 1000 BRUSSEL, Madou (website: www.eenbijwerkingmelden.be; e-mail: adr@fagg.be).

4.9 Overdosering

Acute overdosering met Farmorubicine leidt tot ernstige myelosuppressie (vooral leukopenie en trombocytopenie), gastro-intestinale toxische effecten (vooral mucositis) en acute hartcomplicaties.

Na één enkele zeer hoge dosis epirubicine kan binnen de 24 uur een acute degeneratie van het myocard en binnen de 10 tot 14 dagen een ernstige myelosuppressie (voornamelijk leukopenie en trombocytopenie) worden verwacht. Een aangepaste, ondersteunende behandeling zoals bloedtransfusie en isolering in een steriele kamer is gedurende deze periode aangewezen.

Verscheidene maanden tot jaren na voltooiing van de behandeling is latent hartfalen waargenomen in verband met anthracyclines. Congestief hartfalen werd met andere anthracyclines tot 6 maanden na een overdosering waargenomen (zie rubriek 4.4). Patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd. Bij tekenen van hartfalen moet de patiënt worden behandeld volgens de conventionele richtlijnen.

Behandeling:

Symptomatisch. Farmorubicine is niet dialyseerbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: cytotoxisch antibioticum van de groep van de anthracyclines, ATC-code: L01DB03

Farmorubicine (epirubicinehydrochloride) is een gesynthetiseerd antimetabietisch antibioticum van de groep van de anthracyclines. De mogelijkheid van Farmorubicine om complexen te vormen met DNA leidt tot een werkingsmechanisme dat vergelijkbaar is met dat van andere anthracyclines.

Studies met celculturen hebben aangetoond dat Farmorubicine snel in de cel doordringt en teruggevonden wordt in de kern waar het de nucleïnezuuren en de mitose inhibeert.

De activiteit van Farmorubicine werd vastgesteld op vele experimentele tumoren, met name: de leukemieën L1210 en P388, de sarcomen SA180 (solide en ascitische vorm), het longcarcinoom van Lewis en het coloncarcinoom 38. Tevens is aangetoond dat Farmorubicine actief is op humane tumoren (melanoma, mamma-, long-, prostaat- en ovariumcarcinoom), getransplanteerd op naakte muizen zonder thymus. Studies bij dieren hebben hoofdzakelijk gewezen op een betere therapeutische index en een verminderde cardiale en systemische toxiciteit in vergelijking met doxorubicine.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bij patiënten met een normale lever- en nierfunctie wordt na een injectie van 75 tot 90 mg/m² een tri-exponentiële eliminatie waargenomen, gekenmerkt door een zeer snelle eerste eliminatiefase en een trage terminale fase met een gemiddelde halfwaardetijd van ongeveer 40 uur.

De plasmaconcentraties van de voornaamste metaboliet, epirubicinol, zijn voortdurend lager dan en parallel met die van het onveranderde product.

Farmorubicine wordt voornamelijk uitgescheiden via de lever. De hoge plasmaklaring (0,9 liter/min) en de trage eliminatie van Farmorubicine wijzen op een groot verdelingsvolume.

Farmorubicine gaat niet doorheen de bloed-hersenbarrière.

De glucuronidatie van Farmorubicine en van epirubicinol werkt als een bijkomende metabolisatieweg. Dit zou de snellere eliminatie van Farmorubicine tegenover doxorubicine kunnen verklaren.

Bij gebruikelijke doses van 70 mg/m² in monotherapie vertonen de plasmaconcentraties een exponentiële curve die na 48 uur daalt van een piek van 2.000 ng/ml tot 5 ng/ml.

Een rechtstreekse correlatie tussen deze plasmaconcentraties en de waargenomen effecten werd niet vastgesteld.

Na intravesicale toediening is de systemische absorptie zeer gering: plasmaconcentraties van epirubicine na vesicale instillatie benaderen de detectielimiet (0,5 ng epirubicine/ml) en zijn verwaarloosbaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In niet-klinische studies vertoonde epirubicine een toxiciteitsmodel dat overeenstemt met een cytotoxicum. De belangrijkste doelorganen van toxiciteit na toediening van epirubicine aan dieren waren: het hemolymfopoëtische systeem, het maagdarmkanaal, de huid, het hart, de nieren, de lever en de voortplantingsorganen. Tot congestief hartfalen leidende cardiomyopathie werd dikwijls waargenomen.

Epirubicine was toxisch voor mannelijke en vrouwelijke voortplantingsorganen in dierstudies. Bij mannelijke ratten veroorzaakte toediening van epirubicine verminderingen van afmetingen/gewicht van de testes en/of epididymides en verminderde spermatogenese. Bij vrouwelijke ratten veroorzaakte epirubicine ernstige veranderingen in de eierstokken en baarmoeder en baarmoederatrofie bij ratten en honden.

Epirubicine was embryotoxisch en teratogeen wanneer het tijdens de organogenese aan zwangere ratten werd toegediend: er werd een verhoogde incidentie van viscerale afwijkingen waargenomen. De misvormingen werden nochtans niet bij konijnen waargenomen. Een voortplantingstoxiciteit trad op bij dieren wanneer epirubicine werd toegediend aan lagere doses dan de doses die bij de mens worden aanbevolen op basis van het lichaamsoppervlak.

Epirubicine was genotoxisch in een batterij *in vitro* en *in vivo* testen. Een verhoogde incidentie van borsttumoren werd waargenomen bij vrouwelijke ratten na eenmalige en herhaalde intraveneuze doses van epirubicine.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

- Zoutzuur
- Natriumchloride
- Water voor injecteerbare bereidingen

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Het is niet aanbevolen Farmorubicine te mengen met andere geneesmiddelen in eenzelfde infuus.

Fysico-chemische onverenigbaarheden werden aangetoond met aminofylline, cefalotine, dexamethason, fluorouracil, heparine, hydrocortison. Langdurig contact met alkalische oplossingen, die tot hydrolyse van het geneesmiddel kunnen leiden, moet worden vermeden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

De bewaring van de oplossing voor injectie onder gekoelde condities kan leiden tot de vorming van een geleachtig product. Dit geleachtig product zal terugkeren naar een lichte viskeuze tot vloeibare oplossing na twee tot maximaal vier uur stabilisering bij gecontroleerde kamertemperatuur (15–25°C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1 injectieflacon per doos.

Farmorubicine 10 mg CytoVial oplossing voor injectie bevat 10 mg epirubicinehydrochloride.
Farmorubicine 20 mg CytoVial oplossing voor injectie bevat 20 mg epirubicinehydrochloride.
Farmorubicine 50 mg CytoVial oplossing voor injectie bevat 50 mg epirubicinehydrochloride.
Farmorubicine 200 mg CytoVial oplossing voor injectie bevat 200 mg epirubicinehydrochloride.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

• Beschermingsmaatregelen voor het ziekenhuispersoneel dat Farmorubicine hanteert

Omwille van het toxische karakter van dit geneesmiddel worden de volgende maatregelen inzake bescherming aanbevolen:

- Het personeel moet voldoende opgeleid zijn in het gebruik van de juiste technieken voor het reconstitueren en manipuleren van cytostatica.
- Zwangere personeelsleden mogen niet met deze medicatie werken.
- Het personeel dat cytostatica hanteert moet de meest strikte maatregelen toepassen om contact met het product of inhalatie te vermijden: beschermbril, lange beschermjas en wegwerphandschoenen en –maskers.
- Er dient een afgeschermd plaats bepaald te zijn voor de bereiding (bij voorkeur onder een laminar flow). Het werkoppervlak dient beschermd te zijn met absorberend geplastificeerd wegwerppapier.
- Alle voorwerpen die tijdens de bereiding, toediening of schoonmaak gebruikt worden, inclusief de handschoenen, dienen in een hoog-risico-afvalzak weggegooid te worden, en bij hoge temperatuur verbrand te worden.

Wanneer product werd gelekt of gemorst, dient dit behandeld te worden met een verdunde oplossing van natriumhypochloriet (1% vrij chloor), bij voorkeur door onderdompeling; daarna behandelen met water. Alle materialen gebruikt bij het opkuisen moeten weggegooid worden zoals hierboven aangegeven. Indien het product per ongeluk met de huid of de ogen in aanraking is gekomen, dient onmiddellijk overvloedig gespoeld te worden. De huid dient gespoeld te worden ofwel met water, ofwel met zeep en water, ofwel met een natriumbicarbonaatoplossing; de ogen moeten gespoeld worden met een fysiologische zoutoplossing; er dient een arts geraadpleegd te worden.

Het product moet binnen de 24 uur na het aanprikken van de rubberstop gebruikt worden: verwijder alle ongebruikte resten van de oplossing van het product zoals hierboven beschreven.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Pfizer NV/SA
Pleinlaan 17
1050 Brussel, België

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

Farmorubicine 10 mg CytoVial oplossing voor injectie: BE192464
Farmorubicine 20 mg CytoVial oplossing voor injectie: BE192455
Farmorubicine 50 mg CytoVial oplossing voor injectie: BE192446
Farmorubicine 200 mg CytoVial oplossing voor injectie: BE225373

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

A. Datum van eerste verlening van de vergunning:

Farmorubicine 10 mg CytoVial oplossing voor injectie: 27/04/1998

Farmorubicine 20 mg CytoVial oplossing voor injectie: 27/04/1998

Farmorubicine 50 mg CytoVial oplossing voor injectie: 27/04/1998

Farmorubicine 200 mg CytoVial oplossing voor injectie: 30/07/2001

B. Datum van laatste verlenging:

23/10/2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2023

22G28