

**SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA**

**Farmorubicin<sup>®</sup> CS, rastvor za injekciju, 2 mg/mL**

Pakovanje: bočica plastična, 1 x 5 mL

bočica plastična, 1 x 25 mL

Proizvođač: **PFIZER (PERTH) PTY. LIMITED**

Adresa: **15 Brodie Hall Drive Technology Park, Bentley, Australija**

Podnosilac zahteva: **PREDSTAVNIŠTVO PFIZER H.C.P. CORPORATION, BEOGRAD**

Adresa: **Trešnjinog cveta 1/VI, Beograd - Novi Beograd**

## 1. IME LEKA

**Farmorubicin® CS, 2 mg/mL, rastvor za injekciju**

INN: epirubicin

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mililitar rastvora za injekciju sadrži 2 mg epirubicin-hidrohlorida.  
Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: natrijum.

Jedna plastična bočica od 5 mL sadrži 10 mg epirubicin-hidrohlorida.

Jedna plastična bočica od 25 mL sadrži 50 mg epirubicin-hidrohlorida.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Bistar rastvor, crvene boje.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1. Terapijske indikacije

Epirubicin je indikovano za lečenje:

- karcinoma prelaznih ćelija mokraćne bešike
- ranog karcinoma dojke
- metastatskog/uznapredovalog karcinoma dojke
- gastroezofagealnog karcinoma
- karcinoma glave i vrata
- primarnog hepatocelularnog karcinoma
- akutne leukemije
- nemikrocelularnog karcinoma pluća
- mikrocelularnog karcinoma pluća
- ne-Hoćkinovog limfoma (eng. *non-Hodgkin lymphoma*)
- Hoćkinovog limfoma (eng. *Hodgkin lymphoma*)
- multiplog mijeloma
- karcinoma ovarijuma
- karcinoma pankreasa
- hormon refraktornog karcinoma prostate
- karcinoma rektuma
- sarkoma mekih tkiva i kostiju.

### 4.2. Doziranje i naćin primene

Epirubicin se obićno primenjuje u obliku intravenske injekcije. Intravezikalna primena daje pozitivne rezultate u lećenju superficijalnog karcinoma mokraćne bešike, kao i u prevenciji ponovne pojave tumora posle

transuretralne resekcije. Intraarterijska primena leka je korišćena za izazivanje intenzivnog lokalnog dejstva uz istovremenu redukciju sistemske toksičnosti (videti odeljak 4.4).

### Intravenska primena

Ukupna doza epirubicina primenjena u jednom ciklusu može da varira u odnosu na specifični terapijski protokol (npr. primena u obliku monoterapije ili u kombinaciji sa drugim citotoksičnim lekovima) i na indikaciju za koju je lek propisan.

Epirubicin treba aplikovati u sistem slobodnog toka intravenske infuzije (rastvor 0,9% natrijum-hlorida ili 5% glukoze). U cilju smanjenja rizika od tromboze ili perivenske ekstravazacije, uobičajeno vreme primene infuzije iznosi između 3 i 20 minuta, što zavisi od primenjene doze i volumena infuzionog rastvora. Primena epirubicina u obliku direktne intravenske injekcije se ne preporučuje usled rizika od ekstravazacije, koja se može pojaviti čak i u slučaju adekvatnog vraćanja krvi posle aspiracije (videti odeljak 4.4).

*Standardno doziranje na početku primene leka.* Ukoliko se epirubicin koristi kao monoterapija, kod odraslih se u jednom ciklusu preporučuje primena početne doze od 60-120 mg/m<sup>2</sup> telesne površine. Kada se epirubicin primenjuje kao jedna od komponenti adjuvantne terapije karcinoma dojke sa pozitivnim nalazom aksilarnih limfnih žlezdi, preporučuje se primena inicijalne doze od 100-120 mg/m<sup>2</sup>. Ukupna početna doza predviđena za jedan ciklus se može primeniti u obliku pojedinačne doze ili podeljeno u toku 2-3 uzastopna dana. U uslovima normalnog oporavka od toksičnih dejstava izazvanih lekom (posebno depresije koštane srži i stomatitisa), svaki sledeći ciklus primene epirubicina se može ponavljati na svake 3 do 4 nedelje. Ukoliko se epirubicin primenjuje u kombinaciji sa drugim citotoksičnim lekovima, koji imaju toksična dejstva koja se preklapaju, preporučenu dozu epirubicina za jedan ciklus treba smanjiti (pogledati specifične indikacije).

*Primena visokih početnih doza.* Visoke početne doze epirubicina se mogu primeniti u lečenju karcinoma dojke i pluća. Ukoliko se epirubicin koristi kao monoterapija, kod odraslih se u jednom ciklusu preporučuje primena visokih početnih doza (do 135 mg/m<sup>2</sup>) u obliku jednokratne doze (dan 1) ili podeljeno u toku 3 uzastopna dana (dan 1, 2 i 3), na svake 3 do 4 nedelje. U kombinovanoj terapiji, preporučenu visoku početnu dozu (do 120 mg/m<sup>2</sup>) treba jednokratno primeniti u toku prvog dana, a ciklus ponoviti na svake 3 do 4 nedelje.

### Prilagođavanje doze

*Poremećaj bubrežne funkcije.* Iako se specifične preporuke za doziranje ne mogu sačiniti na osnovu ograničenog broja raspoloživih podataka vezanih za pacijente sa oštećenjem funkcije bubrega, smanjenje početne doze epirubicina treba razmotriti kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (serumski kreatinin > 5 mg/dL).

*Poremećaj funkcije jetre.* Smanjenje doze se preporučuje kod pacijenata sa sledećim vrednostima bilirubina i AST u serumu:

Bilirubin 1,2 - 3,0 mg/dL ili AST 2-4 puta iznad gornje granice normalnih vrednosti:

½ preporučene početne doze

Bilirubin > 3,0 mg/dL ili AST > 4 puta iznad gornje granice normalnih vrednosti:

¼ preporučene početne doze.

*Ostale posebne populacije.* Inicijalnu primenu manjih doza ili produžavanje vremenskog intervala između ciklusa primene leka treba razmotriti kod pacijenata prethodno lečenih visokim dozama ili kod onih sa neoplastičnom infiltracijom koštane srži (videti odeljak 4.4). Kod starijih pacijenata se primenjuju standardne početne doze i režim doziranja.

### Intravezikalna primena

Instilacija epirubicina u mokraćnu bešiku se obavlja uz pomoć katetera i zadržava se intravezikalno u toku jednog sata. Tokom procesa instilacije, neophodno je da se pacijent rotira u cilju obezbeđivanja što boljeg kontakta mukoze mokraćne bešike i rastvora leka. Da bi se izbeglo dodatno razblaživanje rastvora leka urinom, pacijentu treba naložiti da obustavi unos bilo koje tečnosti na 12 sati pre instilacije leka. Pacijenta treba uputiti da na kraju instilacije isprazni bešiku. Intravezikalna primena nije pogodna za terapiju invazivnih tumora koji penetrišu u mišićni sloj zida bešike.

#### *Superficialni tumori mokraćne bešike*

*Pojedinačna instilacija:* Jednokratna instilacija leka u dozi od 80-100 mg se preporučuje neposredno posle transuretralne resekcije (TUR).

*Ciklus od 4 do 8 nedelja praćen mesečnim instilacijama:* Primena osam instilacija od 50 mg (u 20-50 mL fiziološkog rastvora) preporučuje se počev od drugog do sedmog dana posle transuretralne resekcije aplikovanih na svakih nedelju dana. U slučaju lokalne toksičnosti (hemijski cistitis), dozu treba smanjiti na 30 mg. Pacijenti takođe mogu da prime četiri instilacije od 50 mg primenjenih na svakih nedelju dana, a zatim 11 instilacija u istoj dozi na svakih mesec dana.

### Intraarterijska primena

Pacijenti sa hepatocelularnim karcinomom mogu da prime bolus infuziju u glavnu hepaticku arteriju u dozama od 60 do 90 mg/m<sup>2</sup> u intervalima od 3 nedelje do 3 meseca, ili u dozama od 40 do 60 mg/m<sup>2</sup> na svake četiri nedelje.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na epirubicin ili na neku od pomoćnih supstanci leka navedenih u odeljku 6.1, na druge antracikline ili antracendione.

- Tokom dojenja

#### *Intravenska primena:*

- perzistentna mijelosupresija
- teško oštećenje funkcije jetre
- kardiomiopatija
- nedavni infarkt miokarda
- teške aritmije
- prethodno lečenje maksimalnim kumulativnim dozama epirubicina i/ili drugim antraciklinima i antracendionima (videti odeljak 4.4)
- pacijenti sa akutnim sistemskim infekcijama
- nestabilna angina pectoris.

#### *Intravezikalna primena:*

- infekcije urinarnog trakta
- zapaljenje mokraćne bešike
- hematurija

- invazivni tumori sa penetracijom kroz mokraćnu bešiku
- problemi sa kateterizacijom.

#### 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

**Opšte upozorenje.** Epirubicin treba primenjivati isključivo pod nadzorom kvalifikovanih lekara specijalista sa iskustvom u primeni citotoksičnih lekova.

Pre početka terapije epirubicinom, pacijenti treba da se oporave od akutnih toksičnih dejstava (kao što su stomatitis, neutropenija, trombocitopenija i generalizovane infekcije) prethodne primene citotoksičnih lekova.

S obzirom na to da primena visokih doza epirubicina (npr.  $\geq 90 \text{ mg/m}^2$  na svake 3-4 nedelje) uzrokuje neželjene događaje u osnovi slične onima primećenim posle primene standardnih doza ( $< 90 \text{ mg/m}^2$  na svake 3-4 nedelje), može se javiti dodatno pogoršanje postojeće neutropenije i stomatitisa/mukozitisa. Primena visokih doza epirubicina zahteva posebnu pažnju u odnosu na moguće kliničke komplikacije uzrokovane izraženom mijelosupresijom.

**Srčana funkcija.** Primena antraciklina nosi rizik za razvoj kardiotoksičnosti, koja se može manifestovati u obliku ranih (tj. akutnih) ili kasnih (tj. odloženih) događaja.

**Rani (tj. akutni) događaji.** Rana kardiotoksičnost izazvana epirubicinom se uglavnom karakteriše sinusnom tahikardijom i/ili abnormalnostima u elektrokardiogramu (EKG), kao što su nespecifične promene ST-T talasa. Takođe su prijavljene i tahiaritmije, uključujući prevremene ventrikularne kontrakcije, ventrikularnu tahikardiju i bradikardiju, kao i atrioventrikularni blok i blok grane Hisovog snopa. Ovi efekti obično ne ukazuju na to da će kasnije doći do razvoja odložene kardiotoksičnosti, veoma retko su od kliničkog značaja i generalno ne predstavljaju razlog za obustavljanje primene epirubicina.

**Kasni (tj. odloženi) događaji.** Odložena kardiotoksičnost se obično razvija u kasnijim fazama terapijske primene epirubicina ili u toku od 2 do 3 meseca posle prekida primene leka, ali su takođe prijavljeni kasniji događaji (nekoliko meseci do nekoliko godina posle završene terapije). Odložena kardiomiopatija se manifestuje redukovanom ejeccionom frakcijom leve komore (eng. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) i/ili znacima i simptomima kongestivne srčane insuficijencije (eng. *congestive heart failure*, CHF), kao što su dispnea, plućni edem, drugi edemi, kardiomegalija i hepatomegalija, oligurija, ascites, pleuralne efuzije i ritam galopa. Kongestivna srčana insuficijencija, koja direktno ugrožava život, najozbiljniji je oblik kardiomiopatije uzrokovane antraciklinima i pokazatelj je kumulativne toksičnosti leka koja ograničava povećanje doze.

Rizik za razvoj kongestivne srčane insuficijencije se rapidno povećava sa povećanjem ukupne kumulativne doze epirubicina iznad  $900 \text{ mg/m}^2$ ; ova kumulativna doza može da se prekorači isključivo uz ekstremni oprez (videti odeljak 5.1).

Pre početka terapije epirubicinom potrebno je proceniti srčanu funkciju pacijenta i ona se mora pratiti tokom čitave terapije kako bi se smanjio rizik od pojave ozbiljnog srčanog oštećenja. Ovaj rizik se može smanjiti redovnim praćenjem LVEF tokom terapije uz momentalni prekid primene epirubicina na prvi znak oštećenja funkcije. Odgovarajući kvantitativni metod za ponovljenu procenu srčane funkcije (evaluacija LVEF) podrazumeva višekanalnu radionuklidnu angiografiju (eng. *multi-gated radionuclide angiography*, MUGA) ili ehokardiografiju (ECHO). Preporučuje se početna procena srčane funkcije uz pomoć EKG-a, MUGA skenera

ili ECHO-a, naročito kod pacijenata sa faktorima rizika za povećanu kardiotsičnost. U cilju procene LVEF treba obaviti ponovljene MUGA ili ECHO preglede, naročito kod primene većih, kumulativnih doza antraciklina. Jednom odabranu metodu za procenu ejskione fraksije leve komore ne treba menjati u toku redovnih kontrola pacijenta.

Uzimajući u obzir rizik za pojavu kardiomiopatije, kumulativna doza epirubicina od 900 mg/m<sup>2</sup> može da se prekorači isključivo uz krajnji oprez.

Faktori rizika za kardiotsičnost uključuju: aktivnu ili prikrivenu kardiovaskularnu bolest, prethodnu ili istovremenu radioterapiju u području medijastinuma/perikarda, prethodnu terapiju drugim antraciklinima ili antracendonima, istovremenu primenu drugih lekova koji imaju sposobnost da suprimiraju kontraktlnost srca ili kardiotsičnih lekova (npr. trastuzumab) (videti odeljak 4.5) sa povećanim rizikom kod starijih osoba.

Srčana insuficijencija (eng. *New York Heart Association* [NYHA] klasa II – IV) primećena je kod pacijenata koji primaju trastuzumab kao monoterapiju ili u kombinaciji sa antraciklinima kao što je epirubicin. Srčana insuficijencija može biti umerena do teška i može dovesti do smrtnog ishoda.

Trastuzumab i antracikline kao što je epirubicin ne treba istovremeno koristiti u kombinovanoj terapiji, izuzev u dobro kontrolisanoj kliničkoj studiji u kojoj se vrši monitoring srčane funkcije. Pacijenti koji su prethodno primali antracikline takođe imaju povećan rizik od kardiotsičnih efekata terapije trastuzumabom, ali je rizik manji nego kod istovremene primene trastuzumaba i antraciklina.

Kako je poluvreme eliminacije trastuzumaba oko 28 – 38 dana, trastuzumab može biti prisutan u cirkulaciji do 27 nedelja nakon prekida terapije. Pacijenti koji primaju antracikline kao što je epirubicin, nakon prekida terapije trastuzumabom mogu biti izloženi većem riziku od razvoja kardiotsičnosti. Ukoliko je moguće, lekari treba da izbegavaju terapiju zasnovanu na antraciklinima do 27 nedelja nakon prekida terapije trastuzumabom. Ako se u terapiji koriste antraciklini kao što je epirubicin, kod pacijenta se mora pažljivo pratiti funkcija srca.

Ako se tokom terapije trastuzumabom nakon terapije epirubicinom razvije simptomatska srčana insuficijencija treba je lečiti standardnom terapijom za tu indikaciju.

Monitoring srčane funkcije mora da bude posebno rigorozan kod pacijenata koji primaju visoke kumulativne doze leka i kod onih sa postojećim faktorima rizika. Međutim, kardiotsičnost uzrokovana epirubicinom se može javiti i sa nižim kumulativnim dozama, bez obzira na to da li su srčani faktori rizika prisutni ili ne.

Verovatno je da je toksičnost epirubicina i drugih antraciklina ili antracendonu aditivna.

**Hematološka toksičnost.** Kao što je to slučaj kod drugih citotoksičnih lekova, i epirubicin može da uzrokuje mijelosupresiju. Procenu hematoloških parametara treba vršiti pred početak i u toku svakog ciklusa primene epirubicina, uključujući i diferencijalni broj belih krvnih ćelija. Dozno zavisna, reverzibilna leukopenija i/ili granulocitopenija (neutropenija) predstavlja najčešću manifestaciju hematološke toksičnosti uzrokovane epirubicinom i najčešće je akutno toksično dejstvo ovog leka koje ograničava povećanje doze. Leukopenija i neutropenija su generalno izraženije posle primene protokola sa visokim dozama i u najvećem broju slučajeva broj leukocita i neutrofila dostiže najniže vrednosti (nadir) između 10-og i 14-og dana od početka primene leka; ovo je obično prolaznog karaktera i kod najvećeg broja pacijenata broj belih krvnih ćelija/neutrofila se vraća na fiziološke vrednosti do 21. dana. Trombocitopenija i anemija se takođe mogu pojaviti. Kliničke posledice teške mijelosupresije uključuju groznicu, infekcije, sepsu/septikemiju, septički šok, hemoragiju, hipoksiju tkiva ili smrtni ishod.

**Sekundarna leukemija.** Sekundarna leukemija, sa ili bez preleukemijske faze, prijavljena je kod pacijenata lečenih antraciklinima, uključujući i epirubicin. Sekundarna leukemija je češća ukoliko se ovi lekovi primenjuju u kombinaciji sa antineoplastičnim lekovima koji uzrokuju oštećenje DNK, u kombinaciji sa radioterapijom, kod pacijenata prethodno lečenih visokim dozama citotoksičnih lekova ili kod naglog povećanja doza antraciklina. Ove leukemije mogu da imaju latentni period u trajanju od 1 - 3 godine (videti odeljak 5.1).

**Gastrointestinalni sistem.** Epirubicin može da prouzrokuje povraćanje. U ranim fazama primene leka mogu se javiti mukozitis/stomatitis, koji ukoliko su teškog stepena mogu da u toku nekoliko dana progrediraju u mukozne ulceracije. Kod najvećeg broja pacijenata ovi neželjeni događaji se povlače do treće nedelje terapije.

**Funkcija jetre.** Glavni put eliminacije epirubicina je preko hepatobilijarnog sistema. Pre početka i u toku primene epirubicina je neophodna procena vrednosti ukupnog bilirubina i AST u serumu. Kod pacijenata sa povišenim vrednostima bilirubina ili AST, klirens leka može biti usporen sa istovremenim povećanjem ukupne toksičnosti. Kod ovih pacijenata se preporučuje primena manjih doza (videti odeljke 4.2 i 5.2). Pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije jetre ne bi smeli da budu na terapiji epirubicinom (videti odeljak 4.3).

**Funkcija bubrega.** Neophodno je kontrolisati klirens kreatinina pre i u toku primene leka. Dozu je neophodno korigovati kod pacijenata sa vrednostima serumskog kreatinina > 5 mg/dL (videti odeljak 4.2).

**Reakcije na mestu primene injekcije.** Kao rezultat primene injekcije u krvne sudove malog dijametra ili ponovljene primene u istu venu može se javiti fleboskleroza. Poštovanje preporuka o primeni leka može smanjiti rizik za flebitis/tromboflebitis na mestu primene injekcije (videti odeljak 4.2).

**Ekstravazacija.** Ekstravazacija epirubicina u toku primene intravenske injekcije može da izazove lokalni bol, teška oštećenja tkiva (pojava vezikula na koži, težak celulitis) i nekrozu. Ukoliko se u toku intravenske primene epirubicina pojave znaci i simptomi ekstravazacije, infuziju leka treba odmah prekinuti. Neželjena dejstva ekstravazacije antraciklina mogu se sprečiti ili smanjiti neposrednom primenom specifične terapije npr. deksrazoksanom (videti odgovarajući Sažetak karakteristika leka). Bol kod pacijenta se može ublažiti hlađenjem zahvaćene površine, kao i upotrebom hijaluronske kiseline ili dimetil sulfoksida (DMSO). Pacijente treba pažljivo pratiti tokom dovoljno dugog vremenskog perioda, pošto se nekroza može javiti i nekoliko nedelja nakon primene leka, treba konsultovati hirurga da bi se utvrdilo da li je eventualno potrebna ekscizija.

**Ostalo.** Kao i kod primene drugih citotoksičnih lekova, pri primeni epirubicina spontano su prijavljeni slučajevi tromboflebitisa, tromboembolizma i tromboembolijskih pojava, uključujući i plućnu emboliju (u nekim slučajevima sa fatalnim ishodom).

**Sindrom lize tumorskih ćelija.** Epirubicin može da izazove hiperurikemiju usled katabolizma purina u velikoj meri koju prati ubrzano liziranje neoplastičnih ćelija (eng. *tumor-lysis syndrome*) izazvano lekom. Na početku terapije treba proceniti vrednosti mokraćne kiseline, kalijuma, kalcijum-fosfata i kreatinina u krvi. Hidratacija, alkalizacija urina i profilaktička primena alopurinola u cilju sprečavanja hiperurikemije, mogu da umanje potencijalne komplikacije sindroma lize tumorskih ćelija.

**Imunosupresivni efekti/Povećana osetljivost na infekcije.** Primena živih ili živih atenuisanih vakcina, kod pacijenata koji su imunokompromitovani primenom hemioterapeutskih agenasa uključujući i epirubicin, može dovesti do nastanka ozbiljnih ili smrtonosnih infekcija (videti odeljak 4.5). Treba izbegavati vakcinaciju živim vakcinama kod pacijenata koji primaju epirubicin. Mrtve ili inaktivisane vakcine se mogu primenjivati,

međutim odgovor organizma na ove vakcine može biti umanjen.

**Reproduktivni sistem.** Epirubicin može prouzrokovati genotoksičnost. Muškarci i žene koji su na terapiji epirubicinom treba da primenjuju adekvatne metode kontracepcije. Pacijente koji žele da imaju decu nakon završetka terapije treba uputiti u genetsko savetovalište, ukoliko je odgovarajuće i ukoliko je takvo savetovalište dostupno.

#### Dodatna upozorenja i mere opreza kod drugih načina primene

**Intravezikalna primena.** Intravezikalna primena epirubicina može da izazove simptome hemijskog cistitisa (kao što su dizurija, poliurija, nokturija, strangurija, hematurija, neprijatni osećaj u predelu mokraćne bešike, nekroza zida mokraćne bešike) i konstrikcija mokraćne bešike. Posebna pažnja je neophodna prilikom aplikacije katetera (npr. opstrukcija uretera usled obimnih intravezikalnih tumora).

**Intraarterijska primena.** Intraarterijska primena epirubicina (transkateterska arterijska embolizacija u lokalnoj ili regionalnoj terapiji primarnog hepatocelularnog karcinoma ili metastaza u jetri) može da uzrokuje (uz sistemsku toksičnost kvalitativno sličnu onoj zabeleženoj posle intravenske primene epirubicina) lokalizovane ili regionalne neželjene događaje, koji obuhvataju gastro-duodenalne ulkuse (najverovatnije usled refluksa leka u želudačnu arteriju) i suženje bilijarnih puteva usled sklerozirajućeg holangitisa izazvanog lekom. Ovaj način primene može da dovede do rasprostranjene nekroze perfundovanih tkiva.

#### **Natrijum**

Lek Farmorubicin CS sadrži 0,153 mmol (3,53 mg) natrijuma po mL.

Bočica sa 5 mL rastvora za injekciju sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma, odnosno suštinski je bez natrijuma.

Bočica sa 25 mL rastvora za injekciju sadrži 3,8 mmol natrijuma. Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Epirubicin se najčešće primenjuje u kombinaciji sa drugim citotoksičnim lekovima. Stoga je moguća pojava aditivne toksičnosti, i to posebno mijelosupresivnih/hematoloških i gastrointestinalnih neželjenih dejstava (videti odeljak 4.4). Primena epirubicina u kombinovanoj hemioterapiji sa drugim potencijalno kardiotoksičnim lekovima, kao i istovremena primena drugih lekova koji imaju dejstva na srce (npr. blokatora kalcijumskih kanala), zahteva praćenje srčane funkcije tokom kompletne terapije.

Epirubicin se u velikoj meri metaboliše u jetri. Promene funkcije jetre izazvane istovremenom primenom drugih lekova mogu da utiču na metabolizam, farmakokinetiku, terapijsku efikasnost i/ili toksičnost epirubicina (videti odeljak 4.4).

Antraciklini, uključujući epirubicin, se ne smeju davati u kombinaciji sa drugim kardiotoksičnim agensima, osim ako se ne sprovodi pažljivo praćenje srčane funkcije pacijenta. Pacijenti koji primaju antracikline nakon prestanka terapije drugim kardiotoksičnim agensima, posebno onima sa dugim poluvremenom eliminacije poput trastuzumaba, takođe mogu biti pod većim rizikom od razvoja kardiotoksičnosti. Poluvreme eliminacije za trastuzumab iznosi oko 28 - 38 dana i on se može nalaziti u cirkulaciji do 27 nedelja. Stoga, ako je moguće,



lekari bi trebali da izbegavaju terapiju zasnovanu na antraciklinima maksimalno do 27 nedelja nakon prestanka terapije trastuzumabom. Ako se antraciklini primenjuju pre ovog vremena, preporučuje se pažljivo praćenje srčane funkcije.

Treba izbegavati vakcinaciju živim vakcinama kod pacijenata koji primaju epirubicin. Mrtve ili inaktivisane vakcine se mogu primenjivati; međutim, odgovor organizma na ove vakcine može biti umanjen.

Cimetidin povećava PIK epirubicina za 50% i njegovu primenu treba obustaviti u toku terapije epirubicinom.

Kada se primenjuje pre epirubicina, paklitaksel može da uzrokuje povećanje koncentracije nepromenjenog epirubicina i njegovih metabolita u plazmi. Međutim, metaboliti epirubicina nisu aktivni, niti su toksični. Istovremena primena paklitaksela ili docetaksela ne utiče na farmakokinetiku epirubicina primenjenog pre početka upotrebe taksana.

Ova kombinacija može se koristiti ukoliko se ovi lekovi primenjuju naizmenično. Infuziju epirubicina i paklitaksela treba primenjivati sa razmakom od najmanje 24 časa između primena ova dva leka.

Deksverapamil može izmeniti farmakokinetiku epirubicina i verovatno povećati njegove efekte na depresiju koštane srži.

Jedno ispitivanje je pokazalo da docetaksel može povećati koncentraciju metabolita epirubicina u plazmi ukoliko je primenjen odmah nakon epirubicina.

Hinin može ubrzati početnu distribuciju epirubicina iz krvi u tkiva i može uticati na odvajanje epirubicina od eritrocita.

Istovremena primena interferona alfa-2b može prouzrokovati smanjenje i terminalnog poluvremena eliminacije i ukupnog klirensa epirubicina.

Mogućnost pojave značajnog poremećaja hematopoeze treba imati na umu prilikom (pre) terapije lekovima koji utiču na koštanu srž (tj. citostatici, sulfonamidi, hloramfenikol, difenilhidantoin, derivati amidopirina, antiretrovirusni lekovi).

Povećanje mijelosupresije se može pojaviti kod pacijenata koji primaju kombinovanu terapiju antraciklina i deksrazoksana.

#### **4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja**

##### Oštećenje plodnosti

Epirubicin može da dovede do oštećenja hromozoma u humanim spermatozoidima. Muškarci koji se leče epirubicinom bi trebali da koriste efikasne metode kontracepcije i, ukoliko je moguće i dostupno, da zatraže savet u vezi sa čuvanjem sperme zbog moguće ireverzibilne neplodnosti prouzrokovane terapijom.

Epirubicin može da uzrokuje amenoreju ili prevremenu menopauzu kod žena u premenopauzi.

##### Trudnoća

Žene u reproduktivnom periodu treba savetovati da koriste efikasne mere kontracepcije da ne bi zatrudnele tokom terapije.

Eksperimentalni podaci kod životinja ukazuju da epirubicin može da uzrokuje oštećenje fetusa ukoliko se primeni kod trudnica. Ukoliko se epirubicin primenjuje tokom trudnoće ili ukoliko pacijentkinja zatrudni dok prima ovaj lek, pacijentkinju treba obavestiti o potencijalnom riziku po fetus.

Nisu sprovedena ispitivanja na trudnicama. Epirubicin treba koristiti tokom trudnoće samo ukoliko potencijalna korist za majku opravdava potencijalni rizik po fetus.

#### Dojenje

Nije poznato da li se epirubicin izlučuje u mleko dojilja. Uzimajući u obzir da se veliki broj lekova, uključujući i druge antracikline, izlučuje u mleko dojilja i imajući u vidu potencijal ozbiljnih neželjenih reakcija kod odojčadi majki lečenih epirubicinom, majke treba da prestanu sa dojenjem pre početka uzimanja ovog leka.

#### **4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama**

Uticaj epirubicina na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama nije sistematski procenjivan.

#### **4.8. Neželjena dejstva**

Sledeća neželjena dejstva zabeležena su i prijavljena tokom terapije epirubicinom sa sledećom učestalošću: veoma česta ( $\geq 1/10$ ); česta ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); povremena ( $\geq 1/1000$  do  $\leq 1/100$ ); retka ( $\geq 1/10000$  do  $\leq 1/1000$ ); veoma retka ( $\leq 1/10,000$ ), nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Više od 10% lečenih pacijenata može očekivati da će se kod njih javiti neželjena dejstva. Najčešća neželjena dejstva su mijelosupresija, gastrointestinalna neželjena dejstva, anoreksija, alopecija, infekcije.

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjena dejstva
Infekcije i infestacije	Česta	Infekcije
	Nepoznata	Septički šok, sepsa, zapaljenje pluća
Maligne i benigne neoplazme (uključujući ciste i polipe)	Retka	Akutna limfocitna leukemija, akutna mijeloidna leukemija
Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema	Veoma česta	Mijelosupresija (leukopenija, granulocitopenija i neutropenija, anemija i febrilna neutropenija)
	Povremena	Trombocitopenija
	Nepoznata	Krvarenje i hipoksija tkiva kao rezultat mijelosupresije
Imunološki poremećaji	Retka	Anafilaksa
Poremećaji metabolizma i ishrane	Česta	Anoreksija, dehidracija
	Retka	Hiperurikemija (videti odeljak 4.4)
Poremećaji nervnog sistema	Retka	Vrtoglavica
Poremećaji na nivou oka	Nepoznata	Konjunktivitis, keratitis

<b>Kardiološki poremećaji</b>	Retka	Kongestivna srčana insuficijencija (dispnea; edem, hepatomegalija, ascites, edem pluća, pleuralni izliv, ritam galopa), kardiotoksičnost (npr. abnormalnosti na EKG-u, aritmije, kardiomiopatija), ventrikularna tahikardija, bradikardija, AV blok, blok Hisovog snopa
<b>Vaskularni poremećaji</b>	Česta	Naleti vrućine
	Povremena	Flebitis, tromboflebitis
	Nepoznata	Šok, tromboembolija, uključujući emboliju pluća
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	Česta	Mukozitis, ezofagitis, stomatitis, povraćanje, dijareja, mučnina
	Nepoznata	Erozija oralne sluzokože, ulceracije u ustima, bol u ustima, osećaj žarenja sluzokože, krvarenje u ustima i bukalna pigmentacija
<b>Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva</b>	Veoma česta	Alopecija
	Retka	Urtikarija
	Nepoznata	Lokalna toksičnost, osip, svrab, promene na koži, eritem, napadi crvenila praćeni osećajem vrućine, hiperpigmentacija kože i noktiju, fotosenzitivnost, preosetljivost na ozračenoj koži (radijacioni dermatitis – eng. <i>radiation-recall reaction</i> )
<b>Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema</b>	Veoma česta	Crvena prebojenost urina 1 do 2 dana nakon primene
<b>Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojki</b>	Retka	Amenoreja, azoospermija
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>	Česta	Eritem na mestu primene infuzije
	Retka	Osećaj slabosti/astenija, groznica, jeza
	Nepoznata	Fleboskleroza, lokalni bol, težak celulitis, nekroza tkiva nakon slučajne paravenske injekcije
<b>Laboratorijska ispitivanja</b>	Retka	Promene vrednosti transaminaza
	Nepoznata	Asimptomatsko smanjenje ejakcione frakcije leve komore
<b>Povrede i trovanja</b>	Česta	Hemijski cistitis, nekad hemoragični, uočen je nakon intravezikalne primene (videti odeljak 4.4)

#### Intravezikalna primena

Imajući u vidu da se samo mala količina aktivne supstance resorbuje nakon intravezikalne instilacije, teške sistemske neželjene reakcije na lek, kao i alergijske reakcije, su retke. Najčešće su prijavljene lokalne reakcije poput osećaja pečenja i učestalog mokrenja (polakisurija). Povremeno su prijavljivani bakterijski ili hemijski cistitis (videti odeljak 4.4). Ove neželjene reakcije na lek su u većini slučajeva reverzibilne.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

---

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131

website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### 4.9. Predoziranje

Akutno predoziranje epirubicinom za posledicu ima tešku mijelosupresiju (uglavnom leukopeniju i trombocitopeniju), gastrointestinalne toksične efekte (uglavnom mukozitis) i akutne komplikacije na srcu. Latentna insuficijencija srca uočena je kod primene antraciklina nekoliko meseci do godina nakon završetka terapije (videti odeljak 4.4). Pacijente je potrebno pažljivo pratiti. Ukoliko se jave znaci srčane insuficijencije, pacijente treba lečiti u skladu sa konvencionalnim smernicama.

Terapija: Simptomatska. Epirubicin se ne može ukloniti dijalizom.

### 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

#### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Citotoksični antibiotici i srodne supstance; antraciklini i srodne supstance

**ATC kod:** L01DB03

Epirubicin je citotoksični antibiotik iz grupe antraciklina. Iako je poznato da antraciklini mogu da izazovu promene brojnih biohemijskih i bioloških funkcija u eukariotskim ćelijama, precizni mehanizmi nastanka citotoksičnih i/ili antiproliferativnih dejstava epirubicina još uvek nisu u potpunosti razjašnjeni.

Epirubicin formira kompleks sa DNK ćelije interkalacijom njegovih planarnih prstenova između parova nukleotidnih baza, posledica čega je inhibicija nukleinske kiseline (DNK i RNK) i sinteze proteina. Ova interkalacija epirubicina dovodi do cepanja DNK dejstvom topoizomeraze II, što rezultuje citocidnom aktivnošću. Epirubicin takođe inhibira aktivnost DNK-helikaze i time sprečava enzimsko odvajanje dvostruko uvrnutih lanaca DNK, čime ometa procese replikacije i transkripcije. Epirubicin je takođe uključen u reakcije oksidacije/redukcije stvaranjem slobodnih radikala sa citotoksičnim dejstvom. Smatra se da su antiproliferativna i citotoksična aktivnost epirubicina rezultat prethodno opisanih ili nekih drugih mogućih mehanizama.

Epirubicin, u *in vitro* uslovima, ispoljava citotoksično dejstvo na različitim i do sada često korišćenim ćelijskim linijama miševa i ljudi, kao i primarnim kulturama tumora kod ljudi. Takođe, u *in vivo* uslovima, je aktivan protiv različitih tumora miševa i humanih ksenograftova kod miševa sa odstranjenim timusom, uključujući i tumore dojke.

#### Kliničke studije

Broj rešenja: 515-01-03779-15-001 od 14.07.2016. za lek Farmorubicin<sup>®</sup> CS, rastvor za injekciju, 1 x 5mL, (2mg/mL)  
Broj rešenja: 515-01-03782-15-001 od 14.07.2016. za lek Farmorubicin<sup>®</sup> CS, rastvor za injekciju, 1 x 25mL, (2mg/mL)

### *Adjuvantna terapija kod pacijentkinja sa ranim karcinomom dojke*

Primena epirubicin-hidrohlorida u dozi od 100-120 mg/m<sup>2</sup> u kombinaciji sa ciklofosfamidom i fluorouracilom u adjuvantnoj terapiji kod pacijentkinja sa karcinomom dojke i pozitivnim nalazom aksilarnih limfnih žlezdi, ali bez nalaza udaljenih metastaza (gradus II ili III), procenjena je u dve randomizovane, otvorene i multicentrične studije. U studiji MA-5 procenjeno je dejstvo epirubicin-hidrohlorida u dozi od 120 mg/m<sup>2</sup> po jednom ciklusu u kombinaciji sa ciklofosfamidom i fluorouracilom (protokol CEF-120). U ovoj studiji žene u premenopauzi i perimenopauzi sa nalazom jednog ili više limfnih nodusa su randomizovane u grupu koja je primala epirubicin-hidrohlolid u okviru terapijskog protokola CEF-120 ili u grupu koja je primala kombinaciju ciklofosfamid/metotreksat/fluorouracil (protokol CMF). U studiji GFEA-05 procenjeno je dejstvo epirubicin-hidrohlorida u dozi od 100 mg/m<sup>2</sup> po jednom ciklusu u kombinaciji sa fluorouracilom i ciklofosfamidom (protokol FEC-100). U ovom ispitivanju žene u pre- i postmenopauzi su randomizovane u grupu sa FEC-100 protokolom ili u grupu koja je primala manju dozu epirubicin-hidrohlorida (50 mg/m<sup>2</sup>) u okviru terapijskog protokola FEC-50. Kriterijumi za uključivanje pacijentkinja u studiju GFEA-05 su bili sledeći: dijagnostikovani tumor i nalaz 4 ili više nodusa ili ukoliko je prisutno 1 do 3 nodusa, histološki verifikovan tumor gradusa 2 ili 3 i negativni nalaz estrogenih i progesteronskih receptora. Navedene studije su obuhvatile ukupno 1281 ispitanica. Pacijentkinje sa T4 tumorom nisu bile prikladne ni za jednu studiju.

U Tabeli 1 su prikazani terapijski protokoli korišćeni u pomenutim studijama. Primarni ishod ispitivanja je bio određivanje vremena preživljavanja bez ponovne pojave tumora (eng. *relapse-free survival*–RFS), tj. vreme do pojave lokalnih, regionalnih ili udaljenih metastaza, kao i vreme do smrtnog ishoda uzrokovanog bolešću. Pacijentkinje kod kojih je pri poslednjoj kontroli dijagnostikovani kontralateralni karcinom dojke, drugi primarni malignitet ili kod kojih je u međuvremenu došlo do smrtnog ishoda, koji nije bio u korelaciji sa karcinomom dojke nisu uzimane u obzir.

### **Tabela 1. Terapijski protokoli primenjivani u kliničkim studijama Faze 3 kod pacijentkinja sa ranim karcinomom dojke**

	Terapijske grupe	Lek	Doziranje
MA-5 <sup>1</sup> N=716	<b>CEF-120</b> (ukupno 6 ciklusa) <sup>2</sup> N=356	Ciklofosfamid Epirubicin- hidrohlorid Fluorouracil	75 mg/m <sup>2</sup> PO, dan 1-14, na 28 dana 60 mg/m <sup>2</sup> IV, dan 1 i 8, na 28 dana 500 mg/m <sup>2</sup> IV, dan 1 i 8, na 28 dana
	<b>CMF</b> (ukupno 6 ciklusa) N=360	Ciklofosfamid Metotreksat Fluorouracil	100 mg/m <sup>2</sup> PO, dan 1-14, na 28 dana 40 mg/m <sup>2</sup> IV, dan 1 i 8, na 28 dana 600 mg/m <sup>2</sup> IV, dan 1 i 8, na 28 dana
GFEA-05 <sup>3</sup> N=565	<b>FEC-100</b> (ukupno 6 ciklusa) N=276	Fluorouracil Epirubicin- hidrohlorid Ciklofosfamid	500 mg/m <sup>2</sup> IV, dan 1, na 21 dan 100 mg/m <sup>2</sup> IV, dan 1, na 21 dan 500 mg/m <sup>2</sup> IV, dan 1, na 21 dan
	<b>FEC-50</b> (ukupno 6 ciklusa) N=289	Fluorouracil Epirubicin- hidrohlorid Ciklofosfamid	500 mg/m <sup>2</sup> IV, dan 1, na 21 dan 50 mg/m <sup>2</sup> IV, dan 1, na 21 dan 500 mg/m <sup>2</sup> IV, dan 1, na 21 dan
	Tamoksifen 30 mg dnevno x 3 godine, žene u postmenopauzi, bez obzira na status receptora		

<sup>1</sup>Kod žena kod kojih je izvršena parcijalna mastektomija, predviđeno je dalje zračenje dojke posle završetka hemioterapije.

<sup>2</sup>Tokom primene hemioterapije, pacijentkinje su takođe profilaktički primale antibiotsku terapiju, koja je obuhvatala trimetoprim-sulfometoksazol ili fluorohinolone.

<sup>3</sup>Kod svih žena je posle završetka hemioterapije predviđeno dalje zračenje dojke.

U studiji MA-5, medijana uzrasta ispitivane populacije je iznosila 45 godina. Oko 60% pacijentkinja su bile sa nalazom od 1 do 3 limfna nodusa, a oko 40% sa nalazom 4 ili više nodusa povezanih sa tumorom. U studiji GFEA-05, medijana uzrasta je iznosila 51 godinu i oko polovine pacijentkinja je bilo u postmenopauzi. Oko 17% pacijentkinja je bilo sa nalazom od 1 do 3 pozitivna limfna nodusa, a oko 80% pacijentkinja sa nalazom 4 ili više limfnih nodusa. Faktori demografskih karakteristika i osobina tumora su bili dobro izbalansirani između ispitivanih grupa žena u svakoj studiji.

Procena efikasnosti ishoda ispitivanja je u svakoj studiji vršena utvrđivanjem vremena preživljavanja bez ponovne pojave tumora (eng. *relapse-free survival*, RFS) i vremena ukupnog preživljavanja (eng. *overall survival*, OS), a zatim njihovom analizom *Kaplan-Meier*-ovom metodom kod pacijentkinja uključenih u ispitivanje (eng. *intent-to-treat*, ITT). Rezultati ishoda ispitivanja su inicijalno analizirani nakon do 5 godina praćenja i ovi rezultati su prikazani u daljem tekstu i u Tabeli 2. Rezultati posle 10 godina praćenja su predstavljeni u Tabeli 2. U studiji MA-5, kombinovana terapija koja je uključivala epirubicin-hidrohlorid (CEF-120) bila je udružena sa značajno dužim RFS u odnosu na protokol CMF (petogodišnje procene su iznosile 62% za CEF-120 prema 53% za CMF, stratifikovani *logrank* za ukupni RFS p=0,013). Procenjeno smanjenje rizika za ponovnu pojavu tumora bilo je 24% na 5 godina. Vreme ukupnog preživljavanja (OS) je takođe bilo duže u grupi koja je primala epirubicin-hidrohlorid (protokol CEF-120) u odnosu na onu lečenu CMF protokolom (petogodišnje procene su iznosile 77% - CEF-120 prema 70% - CMF, stratifikovani *logrank* za OS p=0,043, a nestratifikovani *logrank* p=0,13). Procenjeno smanjenje rizika za smrtni ishod bilo je 29% na 5 godina.

Broj rešenja: 515-01-03779-15-001 od 14.07.2016. za lek Farmorubicin<sup>®</sup> CS, rastvor za injekciju, 1 x 5mL, (2mg/mL)

Broj rešenja: 515-01-03782-15-001 od 14.07.2016. za lek Farmorubicin<sup>®</sup> CS, rastvor za injekciju, 1 x 25mL, (2mg/mL)

U studiji GFEA-05, pacijentkinje na terapiji protokolom sa višom dozom epirubicin-hidrohlorida (FEC-100) imale su značajno duži petogodišnji RFS (procenjen 65% prema 52%, *logrank* za ukupni RFS  $p=0,007$ ) i OS (procenjen 76% prema 65%, *logrank* za ukupno preživljavanje  $p=0,007$ ) u odnosu na pacijentkinje lečene po protokolu sa nižom dozom (FEC-50). Procenjeno smanjenje rizika za ponovnu pojavu tumora bilo je 32% na 5 godina. Procenjeno smanjenje rizika za smrtni ishod bilo je 31% na 5 godina.

Rezultati desetogodišnjeg praćenja (medijana praćenja = 8,8 godina, odnosno 8,3 godine u studiji MA-5, odnosno studiji GFEA-05) prikazani su u Tabeli 2.

Iako opisana ispitivanja nisu imala dovoljnu statističku snagu za posebnu analizu podgrupa ispitanica, u studiji MA-5 su uočena poboljšanja RFS i OS posle primene CEF-120 protokola u odnosu na protokol CMF, kako kod pacijentkinja sa pozitivnim nalazom 1-3 nodusa, tako i kod pacijentkinja sa nalazom 4 ili više nodusa udruženih sa tumorom. U studiji GFEA-05 uočena su poboljšanja RFS i OS posle primene FEC-100 protokola u odnosu na protokol FEC-50, kako kod pacijentkinja u premenopauzi, tako i kod onih u postmenopauzi.

**Tabela 2. Rezultati efikasnosti u kliničkim ispitivanjima Faze 3 kod pacijentkinja sa ranim karcinomom dojke\***

	Studija MA-5		Studija GFEA-05	
	CEF-120 N=356	CMF N=360	FEC-100 N=276	FEC-50 N=289
<b>RFS na 5 godina (%)</b>	62	53	65	52
<i>Hazard ratio</i> <sup>†</sup>	0,76		0,68	
Opseg sa 95% CI	(0,60; 0,96)		(0,52; 0,89)	
<i>Log-rank Test stratifikovan</i> **	(p = 0,013)		(p = 0,007)	
<b>OS na 5 godina (%)</b>	77	70	76	65
<i>Hazard ratio</i> <sup>†</sup>	0,71		0,69	
Opseg sa 95% CI	(0,52; 0,98)		(0,51; 0,92)	
<i>Log-rank Test stratifikovan</i> **	(p = 0,043) (nestratifikovan p = 0,13)		(p = 0,007)	
<b>RFS na 10 godina (%)</b>	51	44	49	43
<i>Hazard ratio</i> <sup>†</sup>	0,78		0,78	
Opseg sa 95% CI	(0,63; 0,95)		(0,62; 0,99)	
<i>Log-rank Test stratifikovan</i> **	(p = 0,017) (nestratifikovan p = 0,023)		(p = 0,040) (nestratifikovan p = 0,09)	
<b>OS na 10 godina (%)</b>	61	57	56	50
<i>Hazard ratio</i> <sup>†</sup>	0,82		0,75	

Opseg sa 95% CI	(0,65, 1,04)	(0,58; 0,96)
<i>Log-rank</i> Test stratifikovan**	(p = 0,100) (nestratifikovan p = 0,18)	(p = 0,023) (nestratifikovan p = 0,039)

\* Bazirano na *Kaplan-Meier*-ovoj analizi

\*\*Pacijentkinje u studiji MA-5 stratifikovane prema broju limfnih nodusa (1-3, 4-10 i >10 nodusa), prema tipu inicijalnog hirurškog zahvata (parcijalna u odnosu na kompletnu mastektomiju) i prema pozitivnom nalazu estrogenih - ER ili progesteronskih - PR receptora (ER ili PR pozitivne ( $\geq 10$  fmol), ER i PR negativne ( $< 10$  fmol) ili nepoznat status). Pacijentkinje u studiji GFEA-05 stratifikovane prema broju limfnih nodusa (1-3, 4-10 i >10 nodusa).

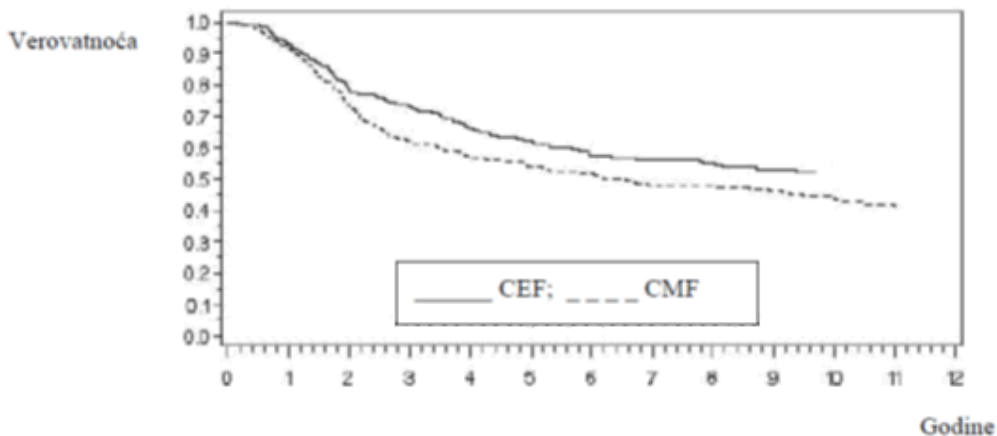
† *Hazard ratio*: CMF:CEF-120 u MA-5; FEC-50:FEC-100 u GFEA-05

RFS - vreme preživljavanja bez ponovne pojave tumora; OS - vreme ukupnog preživljavanja; CI - interval poverenja

*Kaplan-Meier*-ove krive za RFS i OS u studiji MA-5 prikazane su na slikama 1 i 2 i u studiji GFEA-05 prikazane su na slikama 3 i 4.

### Slika 1. Vreme preživljavanja bez ponovne pojave tumora (RFS) u studiji MA-5

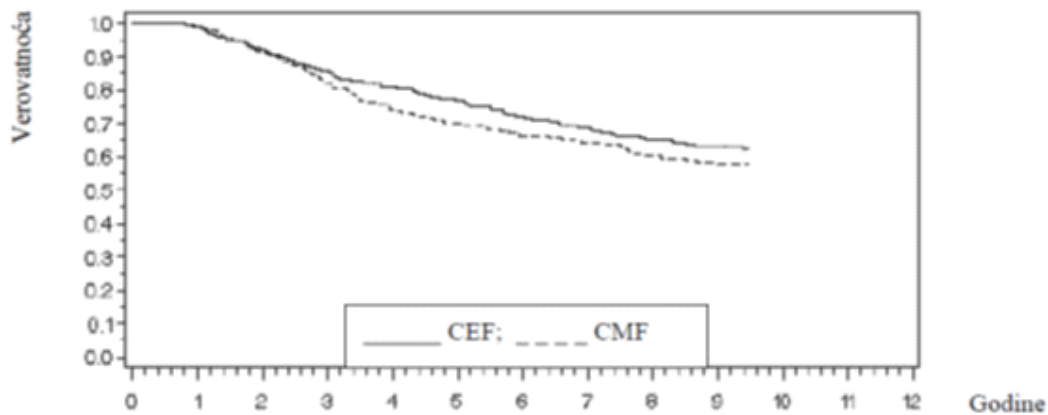
Epirubicin - CTN 068 103 - 999 - 10-ogodišnje praćenje  
Vreme preživljavanja bez ponovne pojave tumora (RFS)  
*Kaplan-Meier*-ove krive za lečenje (ITT populacija)





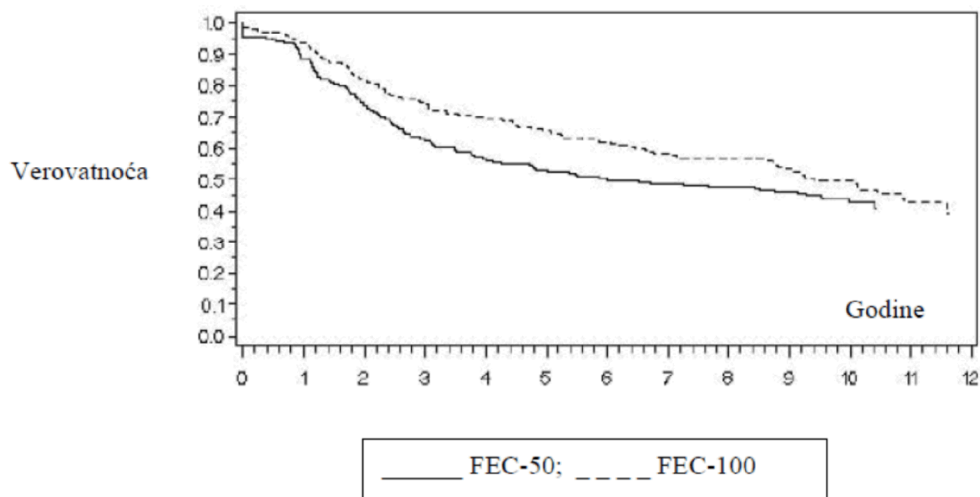
**Slika 2. Vreme ukupnog preživljavanja u studiji MA-5**

Epirubicin - CTN 068 103 - 999 - 10-ogodišnje praćenje  
Vreme ukupnog preživljavanja (OS)  
*Kaplan-Meier-ove krive za lečenje (ITT populacija)*



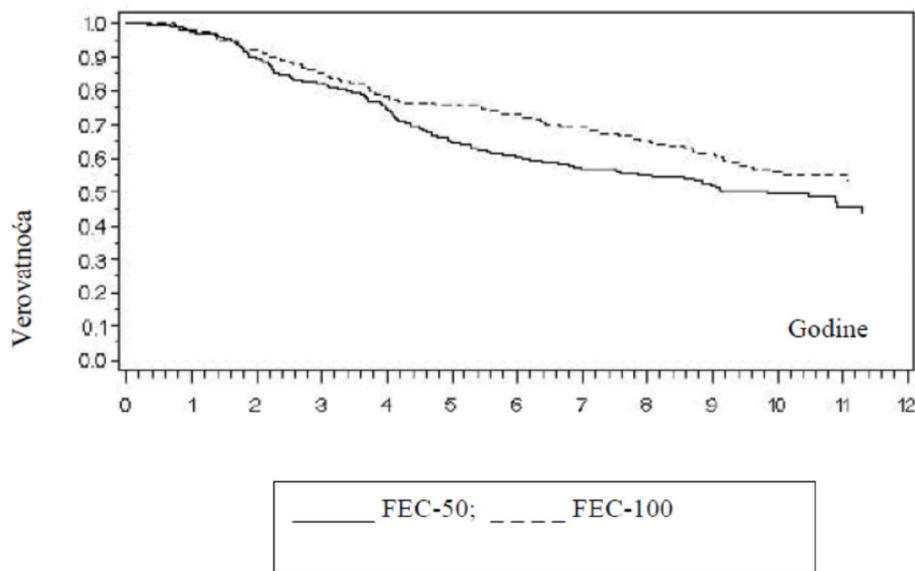
**Slika 3. Vreme preživljavanja bez ponovne pojave tumora (RFS) u studiji GFEA-05**

Epirubicin - GFEA 05 - 10-ogodišnje praćenje  
Vreme preživljavanja bez ponovne pojave tumora (RFS)  
*Kaplan-Meier-ove krive za lečenje (ITT populacija)*



**Slika 4. Vreme ukupnog preživljavanja u studiji GFEA-05**

Epirubicin - GFEA-05 - 10-ogodišnje praćenje  
Vreme ukupnog preživljavanja (OS)  
*Kaplan-Meier-ove krive za lečenje (ITT populacija)*

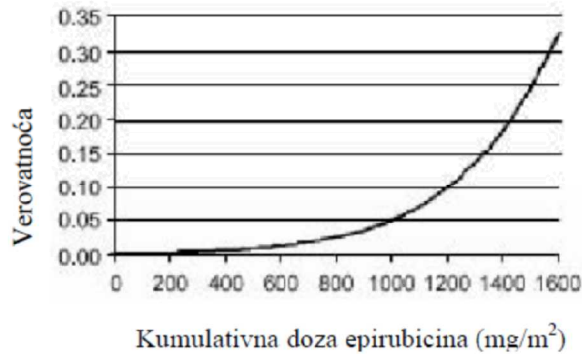


Videti Tabelu 2 za statistički prikaz petogodišnje i desetogodišnje analize.

Srčana funkcija

U retrospektivnom ispitivanju koje je obuhvatilo 9144 pacijenata, i to većinom sa solidnim tumorima u poodmaklim fazama, utvrđeno je da porast verovatnoće razvoja kongestivne srčane insuficijencije korelira sa povećanjem kumulativnih doza epirubicin-hidrohlorida (Slika 5). Procenjeni rizik za razvoj klinički evidentne kongestivne srčane insuficijencije je kod pacijenata lečenih epirubicin-hidrohloridom iznosio 0,9% za kumulativnu dozu od 550 mg/m<sup>2</sup>, 1,6% za kumulativnu dozu od 700 mg/m<sup>2</sup>, odnosno 3,3% za kumulativnu dozu od 900 mg/m<sup>2</sup>. U adjuvantnoj terapiji karcinoma dojke, maksimalna kumulativna doza primenjivana u kliničkim studijama je iznosila 720 mg/m<sup>2</sup>. Rizik razvoja kongestivne srčane insuficijencije, u odsustvu drugih faktora rizika za srčane bolesti, naglo se povećavao posle primene epirubicin-hidrohlorida u kumulativnoj dozi od 900 mg/m<sup>2</sup>.

**Slika 5. Rizik za kongestivnu srčanu insuficijenciju kod 9144 pacijenata lečenih epirubicin-hidrohloridom**

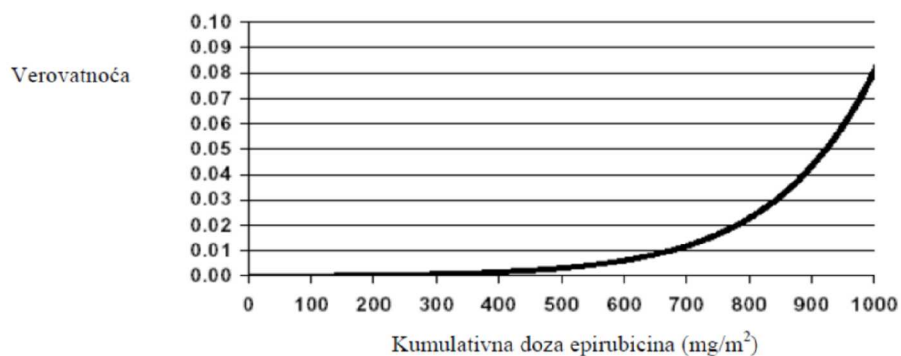


U drugom retrospektivnom ispitivanju, 469 pacijentkinja sa metastaziranim ili ranim karcinomom dojke je lečeno epirubicin-hidrohloridom, prijavljeni rizik za razvoj kongestivne srčane insuficijencije je bio uporediv onome primećenom u velikoj studiji sa preko 9000 pacijenata.

#### Sekundarna leukemija

Rezultati kontrolisanih kliničkih ispitivanja na ukupno 7110 pacijentkinja, koje su primale adjuvantnu terapiju epirubicin-hidrohloridom u sklopu terapijskih protokola sa drugim hemioterapijskim lekovima za terapiju ranog karcinoma dojke, pokazali su da je kumulativni rizik za sekundarnu akutnu mijeloidnu leukemiju ili mijeloidni displastički sindrom (AML/MDS) iznosio oko 0,27% (0,14-0,40, CI oko 95%) na 3 godine, 0,46% (0,28-0,65; CI oko 95%) na 5 godina i 0,55% (0,33-0,78; CI oko 95%) na 8 godina. Rizik za razvoj AML/MDS se povećavao sa porastom kumulativnih doza epirubicin-hidrohlorida kao što je prikazano na slici 6.

**Slika 6. Rizik za AML/MDS kod 7110 pacijentkinja lečenih epirubicin-hidrohloridom**



Procenat AML/MDS se povećavao sa povećanjem doze epirubicin-hidrohlorida po ciklusu i u odnosu na

kumulativnu dozu. Tako je na primer, kod pacijentkinja koje su primale visoke doze epirubicin-hidrohlorida ( $120 \text{ mg/m}^2$ ) u okviru studije MA-5, incidencija AML/MDS iznosila je 1,1% za 5 godina i nisu zabeleženi dodatni slučajevi tokom sledećih 5 godina (šesta do deseta godina) praćenja.

Kumulativna verovatnoća za razvoj AML/MDS je bila naročito povećana kod pacijentkinja koje su primile veće od maksimalne preporučene kumulativne doze epirubicin-hidrohlorida ( $720 \text{ mg/m}^2$ ) ili ciklofosfamida ( $6300 \text{ mg/m}^2$ ), kao što je prikazano u Tabeli 3.

**Tabela 3. Kumulativna verovatnoća za razvoj akutne mijeloidne leukemije ili mijeloidnog displastičkog sindroma (AML/MDS) u odnosu na kumulativne doze epirubicin-hidrohlorida i ciklofosfamida**

Godine od početka terapije	Kumulativna verovatnoća za razvoj AML/MDS % (95% CI)			
	Kumulativna doza ciklofosfamida $\leq 6300 \text{ mg/m}^2$		Kumulativna doza ciklofosfamida $>6300 \text{ mg/m}^2$	
	Kumulativna doza epirubicin-hidrohlorida $\leq 720 \text{ mg/m}^2$ N=4760	Kumulativna doza epirubicin-hidrohlorida $>720 \text{ mg/m}^2$ N=111	Kumulativna doza epirubicin-hidrohlorida $\leq 720 \text{ mg/m}^2$ N=890	Kumulativna doza epirubicin-hidrohlorida $>720 \text{ mg/m}^2$ N=261
	3	0,12 (0,01-0,22)	0,00 (0,00-0,00)	0,12 (0,00-0,37)
5	0,25 (0,08-0,42)	2,38 (0,00-6,99)	0,31 (0,00-0,75)	4,97 (2,06-7,87)
8	0,37 (0,13-0,61)	2,38 (0,00-6,99)	0,31 (0,00-0,75)	4,97 (2,06-7,87)

## 5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika epirubicin-hidrohlorida primenjenog u rasponu doza od  $60$  do  $150 \text{ mg/m}^2$  je linearnog tipa i na njegov klirens iz plazme ne utiču trajanje primene infuzije, niti režim doziranja.

### Distribucija

Posle intravenske primene, epirubicin se brzo i široko raspodeljuje u tkiva. Od primenjene doze epirubicina oko 77% se vezuje za proteine plazme, pretežno albumin, i na procenat vezivanja ne utiče koncentracija leka. Epirubicin se izgleda takođe koncentriše u eritrocitima; koncentracija u punoj krvi je oko dva puta veća u odnosu na plazmu.

### Metabolizam

Epirubicin se u velikoj meri i brzo metaboliše u jetri, a takođe se metaboliše i u drugim organima i ćelijama, uključujući i eritrocite. Identifikovana su četiri osnovna metabolička puta:

- (1) redukcija keto grupe na položaju C-13 do 13(S)-dihidro derivata epirubicinola;
- (2) konjugacija i nepromenjenog leka i epirubicinola sa glukuronskom kiselinom;
- (3) gubitak amino šećerne grupe kroz hidrolizu epirubicina do doksorubicina i doksorubicinol aglikona i
- (4) gubitak amino šećerne grupe kroz reakcije oksidoredukcije do 7-deoksi-doksorubicin aglikona i 7- deoksi-doksorubicinol aglikona.

U *in vitro* uslovima, epirubicinol pokazuje deseti deo citotoksičnog dejstva epirubicina. S obzirom na to da je količina epirubicinola u plazmi niža u odnosu na nepromenjeni lek, mala je verovatnoća da

koncentracija epirubicinola dostigne nivo neophodan za ispoljavanje citotoksične aktivnosti. Druga značajna farmakološka ili toksična dejstva ostalih metabolita epirubicina nisu prijavljena.

### Izlučivanje

Epirubicin i njegovi glavni metaboliti se primarno eliminišu putem bilijarne ekskrecije, a u manjoj meri i putem urina. Aplikacijom radioaktivno obeleženog leka je kod jednog pacijenta utvrđeno da se 34% unete doze eliminiše putem fecesa, a 27% putem urina (ukupno oko 60%). Ovi podaci su u saglasnosti sa onima dobijenim kod 3 pacijenta sa ekstrahepatičkom opstrukcijom i perkutanom drenažom, kod kojih je četiri dana posle terapije detektovano oko 35% unete doze u žuči i oko 20% u urinu u obliku epirubicina ili njegovih glavnih metabolita.

### Farmakokinetika u posebnim populacijama

*Oštećenje funkcije jetre.* Epirubicin se eliminiše metabolizmom u jetri i bilijarnom ekskrecijom i klirens epirubicina je smanjen kod pacijenata sa poremećenom funkcijom jetre. U ispitivanju efekata poremećaja funkcije jetre, pacijenti sa solidnim tumorima su raspoređeni u tri grupe. Pacijenti u grupi 1 (n = 22), koji su imali povećane vrednosti AST (SGOT) u serumu iznad gornje granice normalnog opsega (medijana: 93 i.j./L) i vrednosti serumskog bilirubina u granicama normale (medijana: 0,5 mg/dL), primali su epirubicin-hidrohlorid u dozama od 12,5 do 90 mg/m<sup>2</sup>. Pacijenti u grupi 2, kod kojih su zabeleženi poremećaji vrednosti serumskog AST (medijana: 175 i.j./L) i bilirubina (medijana: 2,7 mg/dL) i koji su lečeni epirubicin-hidrohloridom u dozi od 25 mg/m<sup>2</sup> (n = 8). Farmakokinetički profil je poreden između pobrojanih grupa i grupe pacijenata sa vrednostima serumskog AST i bilirubina u granicama normale, kod kojih je epirubicin-hidrohlorid primenjivan u dozama od 12,5 do 120 mg/m<sup>2</sup>. Medijana klirensa epirubicin-hidrohlorida iz plazme je u grupi 1 bila manja za oko 30%, odnosno u grupi 2 za oko 50% manja u odnosu na pacijente sa normalnom funkcijom jetre. Pacijenti sa teškim poremećajem funkcije jetre nisu do sada ispitivani (videti odeljke 4.2 i 4.4).

*Oštećenje funkcije bubrega.* Nisu zabeleženi značajni poremećaji u farmakokinetici epirubicin-hidrohlorida ili njegovog glavnog metabolita, epirubicinola, kod pacijenata sa serumskim kreatininom < 5 mg/dL. Smanjenje plazma klirensa za 50% prijavljeno je kod 4 pacijenta sa serumskim kreatininom ≥ 5 mg/dL (videti odeljke 4.2 i 4.4). Pacijenti na dijalizi nisu do sada ispitivani.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Kod životinja, epirubicin ima mutageno dejstvo, izaziva hromozomske aberacije i ispoljava karcinogene efekte.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Natrijum-hlorid  
Hlorovodonična kiselina 0,5 M  
Nitrogen  
Voda za injekcije u balku

### **6.2. Inkompatibilnost**

Epirubicin ne treba mešati sa drugim lekovima. Treba izbegavati kontakt sa alkalnim rastvorima, jer to može dovesti do hidrolize epirubicina. Epirubicin ne treba mešati sa heparinom usled hemijske inkompatibilnosti koja može dovesti do precipitacije.

### 6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe pre prvog otvaranja: tri (3) godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: upotrebiti odmah.

Farmorubicin CS, rastvor za injekciju ne sadrži konzervans niti bakteriostatski agens.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, lek nakon prvog otvaranja treba upotrebiti odmah. Ukoliko se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja tokom upotrebe su odgovornost korisnika.

Bočice su namenjene samo za jednokratnu upotrebu. Neupotrebljen rastvor leka treba baciti.

### 6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Uslovi čuvanja pre prvog otvaranja:

Lek čuvati na temperaturi 2 °C – 8 °C (u frižideru). Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetla.

Uslovi čuvanja rastvora za injekcije na temperaturi 2 °C – 8 °C (u frižideru) mogu da dovedu do formiranja želatinoznog proizvoda. Taj želatinozni proizvod će se opet pretvoriti u blago viskozni do mobilni rastvor posle dva do maksimalno četiri sata temperiranja na kontrolisanoj sobnoj temperaturi (od 15 °C do 25 °C).

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja, videti odeljak 6.3.

### 6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Unutrašnje pakovanje leka je polipropilenska bočica nominalnog kapaciteta 5 mL ili 25 mL. Bočice su zatvorene silikonizovanim gumenim halogenbutil čepovima (čepovi su obloženi Teflon® ili FluoroTec® Plus – inertni fluorokarbon polimernim filmom). Preko čepa nalazi se aluminijumski prsten sa plastičnim poklopcem - *flip-off* zatvarač.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 plastična bočica i Uputstvo za lek.

### 6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Date su sledeće zaštitne preporuke zbog toksične prirode ove supstance:

- Osoblje treba da bude dobro obučeno za procedure rastvaranja i rukovanja;
- Trudne žene, koje su deo osoblja, ne bi smele da dolaze u dodir sa ovim lekom;
- Osoblje koje rukuje epirubicinom treba da nosi zaštitnu odeću: zaštitne naočare, mantil, rukavice i masku za jednokratnu upotrebu;
- Neophodno je da se obezbedi odvojen prostor za rastvaranje leka (najbolje u sistemu sa laminarnim protokom vazduha); radna površina treba da bude pokrivena absorbujućim papirom sa plastificiranim naličjem za jednokratnu upotrebu;
- Svi predmeti korišćeni za rastvaranje leka, aplikaciju leka ili čišćenje, uključujući i zaštitne rukavice, treba da budu odloženi u kese namenjene odlaganju otpada sa visokim rizikom, koje će kasnije biti uništene

spaljivanjem;

- U slučaju prosipanja ili curenja leka, izdašno isprati rastvorom natrijum-hipohlorida (1% slobodni hlor), a zatim vodom;
- Sav korišćeni materijal treba odložiti na prethodno opisani način;
- U slučaju dodira leka sa kožom, zahvaćeno područje dobro oprati sapunom i vodom ili rastvorom natrijum-bikarbonata. Ipak, ne koristiti oštre četke, koje mogu uzrokovati oštećenje kože.
- U slučaju dodira leka sa okom/očima, podići kapak zahvaćenog oka i oko izdašno ispirati vodom najmanje 15 minuta. Posle ovog postupka neophodna je dodatna kontrola kod lekara.
- Uvek treba oprati ruke posle skidanja zaštitnih rukavica.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

## 7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO PFIZER H.C.P. CORPORATION, BEOGRAD, Trešnjinog cveta 1/VI, Beograd - Novi Beograd

## 8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

Broj prve dozvole za lek Farmorubicin<sup>®</sup> CS, rastvor za injekciju, 1 x 5 mL, (2mg/mL): 515-01-1841-10-001  
Broj obnove dozvole za lek Farmorubicin<sup>®</sup> CS, rastvor za injekciju, 1 x 5 mL, (2mg/mL): 515-01-03779-15-001

Broj prve dozvole za lek Farmorubicin<sup>®</sup> CS, rastvor za injekciju, 1 x 25 mL, (2mg/mL): 515-01-1842-10-001  
Broj obnove dozvole za lek Farmorubicin<sup>®</sup> CS, rastvor za injekciju, 1 x 25 mL, (2mg/mL): 515-01-03782-15-001

## 9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

Datum prve dozvole za lek Farmorubicin<sup>®</sup> CS, rastvor za injekciju, 1 x 5 mL, (2mg/mL): 15.03.2011.  
Datum obnove dozvole za lek Farmorubicin<sup>®</sup> CS, rastvor za injekciju, 1 x 5 mL, (2mg/mL): 14.07.2016.

Datum prve dozvole za lek Farmorubicin<sup>®</sup> CS, rastvor za injekciju, 1 x 25 mL, (2mg/mL): 15.03.2011.  
Datum obnove dozvole za lek Farmorubicin<sup>®</sup> CS, rastvor za injekciju, 1 x 25 mL, (2mg/mL): 14.07.2016.

## 10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2016.