

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Myocet liposomal 50 mg Pulver, Dispersion und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionsdispersion.

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Liposomenverkapselter Doxorubicin-Citrat-Komplex, entsprechend 50 mg Doxorubicinhydrochlorid (HCl).

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung: Das rekonstituierte Arzneimittel enthält circa 108 mg Natrium in einer 50 mg Doxorubicin-HCl Dosis.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver, Dispersion und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionsdispersion.

Myocet liposomal wird als ein System mit drei Durchstechflaschen wie folgt geliefert:

Durchstechflasche 1 – Doxorubicin-HCl ist ein rotes lyophilisiertes Pulver.

Durchstechflasche 2 – Die Liposomen sind eine weiße bis cremefarbene, opake und homogene Dispersion.

Durchstechflasche 3 – Der Puffer ist eine klare, farblose Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Myocet liposomal in Kombination mit Cyclophosphamid wird angewendet bei der *First-line*-Behandlung von metastasiertem Brustkrebs bei erwachsenen Frauen.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Myocet liposomal darf nur in Einrichtungen angewendet werden, die auf die Verabreichung von zytotoxischen Chemotherapeutika spezialisiert sind, und es darf nur unter Aufsicht eines Arztes, der Erfahrung in der Anwendung von Chemotherapeutika besitzt, verabreicht werden.

#### Dosierung

Bei Verabreichung von Myocet liposomal in Kombination mit Cyclophosphamid (600 mg/m<sup>2</sup>) beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Myocet liposomal 60-75 mg/m<sup>2</sup> alle drei Wochen.

#### *Ältere Patientinnen*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Myocet liposomal wurde an 61 Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs im Alter von mindestens 65 Jahren beurteilt. Daten aus randomisierten, kontrollierten klinischen Studien zeigen, dass die Wirksamkeit und kardiale Sicherheit von Myocet liposomal in diesem Kollektiv mit denen bei Patientinnen unter 65 Jahren vergleichbar waren.

#### *Patientinnen mit Leberfunktionsstörung*

Da Stoffwechsel und Ausscheidung von Doxorubicin hauptsächlich über den hepatobiliären Weg erfolgen, muss die Funktion von Leber und Galle vor und während der Therapie mit Myocet liposomal überprüft werden.

Auf Grundlage der begrenzten Daten, die von Patientinnen mit Lebermetastasen gewonnen wurden, wird eine Senkung der initialen Dosis nach folgender Tabelle empfohlen:

<b>Leberfunktionstests</b>	<b>Dosis</b>
Bilirubin < ULN und normaler AST-Spiegel	Standarddosis von 60-75 mg/m <sup>2</sup>
Bilirubin < ULN und erhöhter AST-Spiegel	25%ige Dosisreduktion in Erwägung ziehen
Bilirubin > ULN, aber < 50 µmol/l	50%ige Dosisreduktion
Bilirubin > 50 µmol/l	75%ige Dosisreduktion

Falls möglich sollte die Anwendung von Myocet liposomal bei Patientinnen mit Bilirubin-Werten > 50 µmol/l vermieden werden, da diese Empfehlung hauptsächlich auf Extrapolationen beruht.

Siehe Abschnitt 4.4 zu Dosisreduktionen aufgrund anderer Toxizitäten.

#### *Patientinnen mit Nierenfunktionsstörung*

Doxorubicin wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert und mit der Galle ausgeschieden. Eine Dosisanpassung ist bei Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion daher nicht erforderlich.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Myocet liposomal bei Kindern bis zum Alter von 17 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Myocet liposomal muss vor der Verabreichung rekonstituiert und weiter verdünnt werden. Es wird eine Endkonzentration von 0,4 mg/ml bis 1,2 mg/ml Doxorubicin-HCl benötigt. Myocet liposomal wird über einen Zeitraum von 1 Stunde durch intravenöse Infusion verabreicht.

Myocet liposomal darf nicht intramuskulär, subkutan oder als Bolus-Injektion verabreicht werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Myelosuppression

Die Therapie mit Myocet liposomal ruft eine Myelosuppression hervor. Myocet liposomal darf Patientinnen nicht verabreicht werden, wenn vor dem nächsten Zyklus die absolute Neutrophilen-Zahl (ANC) unter 1.500 Zellen/µl oder die Thrombozytenzahl unter 100.000/µl liegt. Während der Therapie mit Myocet liposomal ist eine sorgfältige Überwachung der Blutwerte (einschließlich Leukozyten- und Thrombozytenzahl und Hämoglobin) erforderlich.

Bei Patientinnen, die mit Myocet liposomal anstatt mit konventionellem Doxorubicin behandelt wurden, zeigte eine Meta-Analyse ein statistisch signifikant geringeres Auftreten von Neutropenie Grad 4 (RR = 0,82, p = 0,005). Jedoch traten bei Anämie, Thrombozytopenie und neutropenischen Fieberphasen keine signifikanten Unterschiede auf.

Bei Auftreten hämatologischer Toxizität sowie anderer Toxizitäten kann eine Reduktion oder Verschiebung der Dosis notwendig werden. Folgende Dosisänderungen werden während der Therapie empfohlen und sind für Myocet liposomal und Cyclophosphamid parallel zueinander vorzunehmen. Die Dosierung im Anschluss an eine Dosisreduktion erfolgt nach Ermessen des behandelnden Arztes der jeweiligen Patientin.

<b>Hämatologische Toxizität</b>			
<b>Grad</b>	<b>NADIR ANC (absolute Neutrophilen-Zahl) (Zellen/µl)</b>	<b>NADIR Thrombozytenzahl (Zellen/µl)</b>	<b>Änderung</b>

<b>Hämatologische Toxizität</b>			
<b>Grad</b>	<b>NADIR ANC (absolute Neutrophilen-Zahl) (Zellen/<math>\mu</math>l)</b>	<b>NADIR Thrombozytenzahl (Zellen/<math>\mu</math>l)</b>	<b>Änderung</b>
1	1.500 - 1.900	75.000 - 150.000	Keine
2	1.000 - unter 1.500	50.000 - unter 75.000	Keine
3	500 - 999	25.000 - unter 50.000	Warten, bis die ANC 1.500 oder höher und/oder die Thrombozytenzahl 100.000 oder höher ist, dann mit 25%iger Dosisreduktion erneut behandeln.
4	Unter 500	Unter 25.000	Warten, bis die ANC 1.500 und/oder die Thrombozytenzahl 100.000 oder höher ist, dann mit 50%iger Dosisreduktion erneut behandeln.

Wenn Myelotoxizität die Behandlung um mehr als 35 Tage nach der ersten Dosis des vorherigen Zyklus verzögert, sollte der Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen werden.

<b>Mukositis</b>		
<b>Grad</b>	<b>Symptome</b>	<b>Änderungen</b>
1	Schmerzlose Ulzera, Erytheme oder leichte Entzündung.	Keine
2	Schmerzhafte Erytheme, Ödeme oder Ulzera, kann aber essen.	Eine Woche warten, und wenn sich die Symptome bessern, mit 100%iger Dosis erneut behandeln.
3	Schmerzhafte Erytheme, Ödeme oder Ulzera, kann nicht essen.	Eine Woche warten, und wenn sich die Symptome bessern, mit 25%iger Dosisreduktion erneut behandeln.
4	Parenterale oder enterale Unterstützung erforderlich.	Eine Woche warten, und wenn sich die Symptome bessern, mit 50%iger Dosisreduktion erneut behandeln.

Siehe Abschnitt 4.2 zur Dosisreduktion von Myocet liposomal aufgrund eingeschränkter Leberfunktion.

#### Kardiale Toxizität

Doxorubicin und andere Anthrazykline können kardiotoxisch sein. Das Toxizitätsrisiko nimmt mit steigenden kumulativen Dosen dieser Arzneimittel zu und ist bei Patientinnen mit Kardiomyopathie in der Anamnese, mediastinaler Bestrahlung oder vorbestehender Herzkrankheit höher.

Analysen der Kardiotoxizität haben in klinischen Studien im Vergleich zu Patientinnen, die mit herkömmlichem Doxorubicin in der gleichen Dosis (in mg) behandelt wurden, eine statistisch signifikante Abnahme der kardialen Nebenwirkungen bei mit Myocet liposomal behandelten Patientinnen gezeigt. Bei Patientinnen, die mit Myocet liposomal anstatt mit konventionellem Doxorubicin behandelt wurden, zeigte eine Meta-Analyse ein statistisch signifikant geringeres Auftreten von sowohl klinischer Herzinsuffizienz (RR = 0,20, p = 0,02) als auch kombinierter klinischer und subklinischer Herzinsuffizienz (RR = 0,38, p < 0,0001). Das verminderte kardiotoxische Risiko wurde ebenso in einer retrospektiven Analyse mit Patientinnen, die zuvor Doxorubicin als Adjuvans erhalten haben, belegt (log-rank P = 0,001, Hazard Ratio = 5,42).

In einer Studie der Phase III in Kombination mit Cyclophosphamid (CPA) zum Vergleich von Myocet liposomal (60 mg/m<sup>2</sup>) + CPA (600 mg/m<sup>2</sup>) mit Doxorubicin (60 mg/m<sup>2</sup>) + CPA (600 mg/m<sup>2</sup>) trat bei

6 % bzw. 21 % der Patientinnen eine signifikante Verschlechterung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) auf. Bei 12 % bzw. 27 % der Patientinnen kam es in einer Studie der Phase III zum Vergleich von Myocet liposomal (75 mg/m<sup>2</sup>) mit Doxorubicin (75 mg/m<sup>2</sup>), beide als Monotherapie verabreicht, zu einer signifikanten Abnahme der LVEF. Die entsprechenden Zahlen für dekompensierte Herzinsuffizienz, welche weniger genau beurteilt wurde, waren 0 % für Myocet liposomal + CPA *versus* 3 % für Doxorubicin + CPA und 2 % für Myocet liposomal *versus* 8 % für Doxorubicin. Der Medianwert der über die Lebenszeit kumulativen Dosis von Myocet liposomal in Kombination mit CPA bis zum Auftreten einer kardialen Nebenwirkung betrug >1.260 mg/m<sup>2</sup>, im Vergleich zu 480 mg/m<sup>2</sup> für Doxorubicin in Kombination mit CPA.

Es gibt keine Erfahrungswerte für Patientinnen mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Anamnese, z. B. Myokardinfarkt innerhalb von 6 Monaten vor der Behandlung. Daher ist bei Patientinnen mit eingeschränkter Herzfunktion besondere Vorsicht geboten. Bei Patientinnen, die gleichzeitig mit Myocet liposomal und Trastuzumab behandelt werden, muss die Herzfunktion auf angemessene Weise, entsprechend der unten aufgeführten Beschreibung, überwacht werden. Für die Gesamtdosis von Myocet liposomal sind auch alle früheren oder gleichzeitigen Therapien mit anderen kardiotoxischen Verbindungen, einschließlich Anthrazyklinen und Anthrachinonen, zu berücksichtigen.

Vor Einleitung der Therapie mit Myocet liposomal wird routinemäßig eine Messung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) empfohlen, und zwar entweder durch MUGA (Multiple Gated Arteriography) oder Echokardiographie. Diese Verfahren sind auch während der Behandlung mit Myocet liposomal routinemäßig einzusetzen. Die Bewertung der linksventrikulären Funktion ist vor jeder weiteren Verabreichung von Myocet liposomal zwingend vorgeschrieben, sobald eine Patientin eine über die Lebenszeit kumulative Dosis Anthrazyklin von 550 mg/m<sup>2</sup> überschreitet oder ein Verdacht auf Kardiomyopathie besteht. Wenn die LVEF im Vergleich zu den Ausgangswerten erheblich gesunken ist, z. B. um >20 Punkte auf einen Endwert von >50 % oder um >10 Punkte auf einen Endwert von <50 %, müssen die Vorteile einer fortgesetzten Therapie sorgfältig gegen das Risiko einer irreversiblen Herzschiädigung abgewogen werden. Es sollte jedoch der aussagekräftigste Test auf eine durch Anthrazyklin verursachte Myokardschiädigung (Endomyokardbiopsie) in Betracht gezogen werden.

Alle Patientinnen, die Myocet liposomal erhalten, sollten außerdem routinemäßig einer EKG-Überwachung unterzogen werden. Vorübergehende EKG-Veränderungen wie abgeflachte T-Wellen, ST-Strecken-Senkung und benigne Arrhythmien werden nicht als zwingende Indikationen für ein Absetzen der Myocet-liposomal-Therapie betrachtet. Eine Verringerung des QRS-Komplexes weist hingegen eher auf eine kardiale Toxizität hin.

Stauungsinsuffizienz aufgrund von Kardiomyopathie kann plötzlich auftreten und kann auch nach Abbruch der Therapie vorkommen.

#### Magen-Darm-Beschwerden

Bei Patientinnen, die mit Myocet liposomal anstatt konventionellem Doxorubicin behandelt wurden, wurde in einer Meta-Analyse ein statistisch signifikant geringeres Auftreten von Übelkeit/Erbrechen Grad  $\geq 3$  (RR = 0,65, p = 0,04) und Diarrhoe Grad  $\geq 3$  (RR = 0,33, p = 0,03) gezeigt.

#### Reaktionen an der Injektionsstelle

Myocet liposomal muss als reizend angesehen werden, und es sind Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung einer Extravasation zu ergreifen. Bei Eintreten einer Extravasation muss die Infusion sofort abgebrochen werden. Die betroffene Stelle kann ca. 30 Minuten lang mit Eis gekühlt werden. Danach muss die Infusion von Myocet liposomal in einer anderen Vene als der, in der es zur Extravasation kam, wieder begonnen werden. Myocet liposomal kann durch eine zentrale oder durch eine periphere Vene verabreicht werden. Im klinischen Programm gab es neun Fälle einer unbeabsichtigten Extravasation von Myocet liposomal, wobei es in keinem Fall zu schweren Hautschäden, Ulzerationen oder zur Nekrose kam.

#### Infusionsbedingte Reaktionen

Bei schneller Infusion wurde im Zusammenhang mit Liposomeninfusionen über akute Reaktionen berichtet. Die Symptome umfassten Hitzegefühl (Flushing), Dyspnoe, Fieber, Schwellungen im Gesicht, Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Schüttelfrost, Engegefühl in Brust und Hals und/oder Hypotonie. Diese akuten Phänomene können durch Einhaltung einer Infusionszeit von einer Stunde vermieden werden.

#### Sonstige

Für Vorsichtsmaßnahmen im Zusammenhang mit der Anwendung von Myocet liposomal mit anderen Arzneimitteln siehe Abschnitt 4.5.

Wie bei anderen Anthrazyklinen und Doxorubicin-Arzneimitteln kann an zuvor bestrahlten Körperstellen eine Reaktion nach Absetzen der Bestrahlung auftreten (Radiation Recall). Die Wirksamkeit und Sicherheit von Myocet liposomal in der adjuvanten Behandlung des Brustkrebses wurden nicht ermittelt. Die Bedeutung der scheinbaren Unterschiede in der Gewebsverteilung zwischen Myocet liposomal und herkömmlichem Doxorubicin wurde in Bezug auf die langfristige Antitumorwirksamkeit nicht aufgeklärt.

#### Sonstige Bestandteile

##### *Natrium*

Dieses Arzneimittel enthält circa 108 mg Natrium in einer 50 mg Doxorubicin-HCl Dosis, entsprechend 5,4 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Mit Myocet liposomal wurden keine spezifischen Studien zur Untersuchung der Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln durchgeführt. Myocet liposomal kann wahrscheinlich Wechselwirkungen mit Substanzen hervorrufen, von denen bekannt ist, dass sie mit konventionellem Doxorubicin interagieren. Bei Anwendung von Doxorubicin mit Cyclosporin, Verapamil, Paclitaxel oder anderen Wirkstoffen, die p-Glykoprotein (p - GP) hemmen, können die Plasmawerte von Doxorubicin und seinem Metabolit, Doxorubicinol erhöht sein. Interaktionen mit Doxorubicin wurden auch für Streptozocin, Phenobarbital, Phenytoin und Warfarin berichtet. Studien zur Wirkung von Myocet liposomal auf sonstige Substanzen liegen nicht vor. Doxorubicin kann jedoch die toxischen Wirkungen anderer antineoplastischer Mittel verstärken. Eine gleichzeitige Behandlung mit anderen Substanzen, von denen berichtet wurde, dass sie kardiotoxisch sind, oder mit anderen kardiologisch aktiven Substanzen (z. B. Calciumantagonisten) kann das Kardiotoxizitätsrisiko erhöhen. Eine mit anderen liposomalen oder Lipidkomplex-Arzneimitteln oder intravenösen Fettemulsionen gleichzeitig durchgeführte Therapie kann gegebenenfalls das pharmakokinetische Profil von Myocet liposomal verändern.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Myocet liposomal und bis zu 6 Monate nach Behandlungsabbruch eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

#### Schwangerschaft

Wenn nicht eindeutig notwendig, darf Myocet liposomal aufgrund der bekannten zytotoxischen, mutagenen und embryotoxischen Eigenschaften von Doxorubicin während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

#### Stillzeit

Patientinnen, die Myocet liposomal erhalten, dürfen nicht stillen.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Myocet liposomal kann zu Schwindel führen. Patientinnen, die an Schwindelgefühlen leiden, dürfen kein Fahrzeug lenken und keine Maschinen bedienen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während klinischer Studien waren Übelkeit/Erbrechen (73 %), Leukopenie (70 %), Alopezie (66 %), Neutropenie (46 %), Asthenie/Fatigue (46 %), Stomatitis/Mukositis (42 %), Thrombozytopenie (31 %) und Anämie (30 %).

Die folgenden Nebenwirkungen mit Myocet liposomal wurden während klinischer Studien und nach der Zulassung berichtet. Die Nebenwirkungen sind nachstehend in der bevorzugten Bezeichnung gemäß MedDRA nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt (die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)).

	Alle Grade	Grade $\geq 3$
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		
Febrile Neutropenie	Sehr häufig	Sehr häufig
Infektionen	Sehr häufig	Häufig
Herpes Zoster	Gelegentlich	Gelegentlich
Sepsis	Gelegentlich	Gelegentlich
Infektionen an der Injektionsstelle	Gelegentlich	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		
Neutropenie	Sehr häufig	Sehr häufig
Thrombozytopenie	Sehr häufig	Sehr häufig
Anämie	Sehr häufig	Sehr häufig
Leukopenie	Sehr häufig	Sehr häufig
Lymphopenie	Häufig	Häufig
Panzytopenie	Häufig	Gelegentlich
Neutropenische Sepsis	Gelegentlich	Gelegentlich
Purpura	Gelegentlich	Gelegentlich
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		
Anorexie	Sehr häufig	Sehr häufig
Dehydratation	Häufig	Sehr häufig
Hypokaliämie	Häufig	Gelegentlich
Hyperglykämie	Gelegentlich	Gelegentlich
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		
Agitiertheit	Gelegentlich	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		
Schlaflosigkeit	Häufig	Gelegentlich
Ganganomalie	Gelegentlich	Gelegentlich
Dysphonie	Gelegentlich	Nicht bekannt
Somnolenz	Gelegentlich	Nicht bekannt
<b>Herzerkrankungen</b>		
Arrhythmie	Häufig	Gelegentlich

	<b>Alle Grade</b>	<b>Grade <math>\geq 3</math></b>
Kardiomyopathie	Häufig	Häufig
Stauungsinsuffizienz	Häufig	Häufig
Perikarderguss	Gelegentlich	Gelegentlich
<b>Gefäßerkrankungen</b>		
Hitzewallungen (Flush)	Häufig	Gelegentlich
Hypotonie	Gelegentlich	Gelegentlich
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		
Thoraxschmerzen	Häufig	Gelegentlich
Dyspnoe	Häufig	Gelegentlich
Nasenbluten	Häufig	Gelegentlich
Hämoptyse	Gelegentlich	Nicht bekannt
Pharyngitis	Gelegentlich	Nicht bekannt
Pleuraerguss	Gelegentlich	Gelegentlich
Pneumonitis	Gelegentlich	Gelegentlich
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		
Übelkeit/Erbrechen	Sehr häufig	Sehr häufig
Stomatitis/Mukositis	Sehr häufig	Häufig
Diarrhö	Sehr häufig	Häufig
Obstipation	Häufig	Gelegentlich
Ösophagitis	Häufig	Gelegentlich
peptisches Ulkus	Gelegentlich	Gelegentlich
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>		
Transaminasen erhöht	Häufig	Gelegentlich
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	Gelegentlich	Gelegentlich
Ikterus	Gelegentlich	Gelegentlich
Bilirubin im Blut erhöht	Gelegentlich	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		
Alopezie	Sehr häufig	Häufig
Ausschlag	Häufig	Nicht bekannt
Palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Nagelerkrankungen	Häufig	Gelegentlich
Pruritus	Gelegentlich	Gelegentlich
Follikulitis	Gelegentlich	Gelegentlich
Trockene Haut	Gelegentlich	Nicht bekannt
<b>Sklettektmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>		
Rückenschmerzen	Häufig	Gelegentlich
Myalgie	Häufig	Gelegentlich
Muskelschwäche	Gelegentlich	Gelegentlich
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		
Zystitis hämorrhagisch	Gelegentlich	Gelegentlich
Oligurie	Gelegentlich	Gelegentlich
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		



	<b>Alle Grade</b>	<b>Grade <math>\geq 3</math></b>
Asthenie/Fatigue	Sehr häufig	Häufig
Fieber	Sehr häufig	Häufig
Schmerzen	Sehr häufig	Häufig
Rigor	Sehr häufig	Gelegentlich
Schwindel	Häufig	Gelegentlich
Kopfschmerzen	Häufig	Gelegentlich
Gewichtsverlust	Häufig	Gelegentlich
Reaktionen an der Injektionsstelle	Gelegentlich	Gelegentlich
Generalisiertes Krankheitsgefühl	Gelegentlich	Nicht bekannt

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

Die toxischen Nebenwirkungen können bei einer akuten Überdosierung von Myocet liposomal verstärkt auftreten. Die Behandlung der akuten Überdosierung sollte sich auf die unterstützende Behandlung der zu erwartenden Toxizität konzentrieren und könnte eine Hospitalisierung, Antibiotikagabe, Thrombozyten- und Granulozytentransfusionen und eine symptomatische Behandlung der Mukositis umfassen.

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Anthracycline und verwandte Substanzen, ATC-Code: L01DB01

Der Wirkstoff in Myocet liposomal ist Doxorubicin-HCl. Doxorubicin kann seine antitumorigenen und toxischen Wirkungen über eine Reihe von Mechanismen ausüben, einschließlich Hemmung der Topoisomerase II, Interkalation mit DNS und RNS Polymerasen, Bildung freier Radikale und Membranbindung. Liposomenverkapseltes Doxorubicin war im Vergleich zu herkömmlichem Doxorubicin in Doxorubicin-resistenten Zelllinien *in vitro* nicht aktiver. Bei Tieren verringerte liposomenverkapseltes Doxorubicin im Vergleich zu konventionellem Doxorubicin die Verteilung in das Herz und in die gastrointestinale Schleimhaut, während die Antitumor-Wirksamkeit in experimentellen Tumoren erhalten blieb.

Myocet liposomal (60 mg/m<sup>2</sup>) + CPA (600 mg/m<sup>2</sup>) wurde mit konventionellem Doxorubicin + CPA (bei den gleichen Dosen) verglichen und Myocet liposomal (75 mg/m<sup>2</sup>) + CPA (600 mg/m<sup>2</sup>) wurde mit Epirubicin + CPA (bei den gleichen Dosen) verglichen. In einer dritten Studie wurde die Myocet liposomal -Monotherapie (75 mg/m<sup>2</sup>) mit der konventionellen Doxorubicin-Monotherapie (bei der gleichen Dosis) verglichen. Die Befunde in Bezug auf die Ansprechrate und die progressionsfreie Überlebensdauer gehen aus Tabelle 3 hervor.

Tabelle 3  
**Zusammenfassung der Antitumorwirksamkeit in Studien mit der Kombinations- und Monotherapie**

	Myocet liposomal /CPA (60/600 mg/m <sup>2</sup> ) (n = 142)	Dox 60/CPA (60/600 mg/m <sup>2</sup> ) (n = 155)	Myocet liposomal /CPA (75/600 mg/m <sup>2</sup> ) (n = 80)	Epi/CPA (75/600 mg/m <sup>2</sup> ) (n = 80)	Myocet liposomal (75 mg/m <sup>2</sup> ) (n = 108)	Dox (75 mg/m <sup>2</sup> ) (n = 116)
Tumor-Ansprechrare	43 %	43 %	46 %	39 %	26 %	26 %
Relatives Risiko (95%-KI)	1,01 (0,78 - 1,31)		1,19 (0,83 - 1,72)		1,00 (0,64 - 1,56)	
Median PFS (Monate) <sup>a</sup>	5,1	5,5	7,7	5,6	2,9	3,2
Risikoverhältnis (95%-KI)	1,03 (0,80 - 1,34)		1,52 (1,06 - 2,20)		0,87 (0,66 - 1,16)	

Abkürzungen: PFS, progressionsfreie Überlebensdauer; Dox, Doxorubicin; Epi, Epirubicin; Relatives Risiko, Vergleichssubstanz als Bezugswert gewählt; Risikoverhältnis, Myocet liposomal wurde als Bezugswert gewählt

<sup>a</sup> Sekundärer Endpunkt

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Plasmapharmakokinetik für Gesamt-Doxorubicin bei mit Myocet liposomal behandelten Patientinnen zeigt einen hohen Schwankungsgrad zwischen den Patientinnen. Im Allgemeinen liegen die Plasmaspiegel von Gesamt-Doxorubicin mit Myocet liposomal jedoch erheblich höher als bei herkömmlichem Doxorubicin, während die Daten darauf hindeuten, dass die Plasmaspitzenwerte von freiem (nicht liposomenverkapseltem) Doxorubicin unter Myocet liposomal niedriger sind als unter herkömmlichem Doxorubicin. Die verfügbaren pharmakokinetischen Daten lassen in Bezug auf den Zusammenhang zwischen Plasmaspiegeln des Gesamt-/freien Doxorubicins und seinen Einfluss auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Myocet liposomal keine Schlussfolgerungen zu. Die Clearance von Gesamt-Doxorubicin lag bei  $5,1 \pm 4,8$  l/h, und das Verteilungsvolumen im Steady-State ( $V_d$ ) betrug  $56,6 \pm 61,5$  l, wohingegen nach herkömmlichem Doxorubicin die Clearance und  $V_d$   $46,7 \pm 9,6$  l/h bzw.  $1.451 \pm 258$  l betragen. Der zirkulierende Hauptmetabolit von Doxorubicin, Doxorubicinol, wird über die Aldo-Keto-Reduktase gebildet. Die Plasmaspitzenwerte von Doxorubicinol werden bei Myocet liposomal später erreicht als bei herkömmlichem Doxorubicin.

Die Pharmakokinetik von Myocet liposomal wurde an Patientinnen mit Nieren- oder Leberinsuffizienz nicht speziell untersucht. Es ist bekannt, dass Doxorubicin zu einem großen Teil über die Leber ausgeschieden wird. Bei Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion hat sich eine Reduktion der Myocet-liposomal-Dosis als angemessen erwiesen (Dosierungsempfehlungen siehe Abschnitt 4.2).

Substanzen, die p-Glykoprotein (p-GP) inhibieren, verändern nachweislich die Verteilung von Doxorubicin und Doxorubicinol (siehe auch Abschnitt 4.5.).

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mit Myocet liposomal wurden keine Studien zur Genotoxizität, Kanzerogenität und Reproduktionstoxizität durchgeführt. Es ist jedoch bekannt, dass Doxorubicin mutagen und karzinogen ist und toxische Auswirkungen auf die Reproduktion haben kann.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Durchstechflasche 1 – Doxorubicin-HCl

- Lactose

#### Durchstechflasche 2 – Liposomen

- Phosphatidylcholin
- Cholesterol
- Citronensäure
- Natriumhydroxid
- Wasser für Injektionszwecke

#### Durchstechflasche 3 – Puffer

- Natriumcarbonat
- Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

18 Monate.

Die chemische und physikalische Stabilität nach der Zubereitung wurde bis zu 8 Stunden bei 25°C und bis zu 5 Tage bei 2°C - 8°C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Arzneimittel unverzüglich anzuwenden. Falls Myocet liposomal nicht sofort angewendet wird, liegt die Verantwortung für Aufbewahrungszeit und -bedingungen vor der Anwendung beim Anwender. Die Zubereitung sollte normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei einer Temperatur von 2°C - 8°C aufbewahrt werden, es sei denn, die Zubereitung fand unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen statt.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Myocet liposomal liegt in Umkartons mit 1 Set oder 2 Sets der drei Durchstechflaschen mit den Bestandteilen vor. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### Durchstechflasche 1 – Doxorubicin-HCl

Durchstechflaschen aus Typ I Glas versiegelt mit grauen Butylkautschuk-Stopfen und orangefarbenen Flip-off-Aluminiumkappen enthalten 50 mg lyophilisiertes Doxorubicin-HCl-Pulver.

#### Durchstechflasche 2 – Liposomen

Durchstechflaschen aus Typ I Flintglasrohr versiegelt mit silikonisierten grauen Stopfen und grünen Flip-off-Aluminiumkappen enthalten mindestens 1,9 ml Liposomen.

#### Durchstechflasche 3 – Puffer

Durchstechflaschen aus Glas versiegelt mit silikonisierten grauen Stopfen und blauen Flip-off-Aluminiumkappen enthalten mindestens 3 ml Puffer.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

### Zubereitung von Myocet liposomal

Während der gesamten Handhabung von Myocet liposomal muss unter strenger Beachtung aseptischer Bedingungen gearbeitet werden, da keine Konservierungsmittel enthalten sind.

Beim Umgang und bei der Zubereitung von Myocet liposomal ist Vorsicht geboten. Es sind Handschuhe zu tragen.

#### Schritt 1. Vorbereitung

Es können zwei verschiedene Heizmethoden angewendet werden: ein Techne DB-3-Dri-Heizblock oder ein Wasserbad.

- Den Techne DB-3-Dri-Heizblock einschalten und den Regler auf 75°C - 76°C einstellen. Den Temperatureinstellungspunkt durch Prüfen des an jedem Heizblockeinsatz angebrachten Thermometers verifizieren.
- Bei Verwendung eines Wasserbades, das Wasserbad einschalten und die Temperatur auf 58°C (55°C - 60°C) äquilibrieren lassen. Den Temperatureinstellungspunkt durch Prüfen des Thermometers verifizieren.

(Bitte beachten: Obwohl die Regler am Wasserbad und Heizblock auf unterschiedliche Temperaturgrade eingestellt werden, befindet sich die Temperatur des Durchstechflascheninhaltes jeweils im gleichen Bereich (55°C - 60°C).)

- Den Umkarton mit den Bestandteilen aus dem Kühlschrank nehmen.

#### Schritt 2. Rekonstitution von Doxorubicin-HCl

- 20 ml Natriumchloridlösung für Injektionszwecke (0,9 %) (nicht in der Packung enthalten) aufziehen und in jede der zur Aufbereitung vorgesehenen Durchstechflaschen mit Doxorubicin-HCl injizieren.
- Zur Gewährleistung, dass sich Doxorubicin vollständig löst, wird die Flasche umgedreht und der Inhalt durch Schütteln gut gemischt.

#### Schritt 3. Im Wasserbad oder auf einem Trockenheizblock erhitzen

- Die Durchstechflasche mit dem rekonstituierten Doxorubicin-HCl im Techne DB-3-Dri-Heizblock bei einer Temperatur von 75°C - 76°C (Anzeige des Thermometers am Heizblock) 10 Minuten lang (höchstens 15 Minuten) erhitzen.
- Bei Verwendung eines Wasserbades die Durchstechflasche mit rekonstituiertem Doxorubicin-HCl bei einer Temperatur von 55°C - 60°C (mit Thermometer überprüfen) 10 Minuten lang (höchstens 15 Minuten) erhitzen.
- Während des Erhitzens zu Schritt 4 übergehen.

#### Schritt 4. Einstellung des pH-Wertes der Liposomen

- 1,9 ml Liposomen entnehmen. Zwecks pH-Wert Einstellung werden die Liposomen in die Puffer-Durchstechflasche injiziert. Bei Druckaufbau kann Entlüftung erforderlich sein.
- Gut schütteln.

#### Schritt 5. Hinzufügen der auf den pH-Wert eingestellten Liposomen zum Doxorubicin

- Die auf den pH-Wert eingestellten Liposomen werden mittels einer Spritze vollständig der Puffer-Durchstechflasche entnommen.
- Die Durchstechflasche mit rekonstituiertem Doxorubicin-HCl aus dem Wasserbad oder Trockenheizblock nehmen. KRÄFTIG SCHÜTTELN. Eine Druckentspannungsvorrichtung mit hydrophobem Filter vorsichtig einführen. Danach SOFORT (innerhalb von 2 Minuten) die Liposomen mit eingestelltem pH in die Durchstechflasche mit erhitztem rekonstituierten Doxorubicin-HCl injizieren. Entspannungsvorrichtung wieder entfernen.
- KRÄFTIG SCHÜTTELN.
- Vor Anwendung mindestens 10 MINUTEN WARTEN. Das Arzneimittel dabei bei Raumtemperatur halten.

- Der Techné DB-3-Dri-Heizblock ist für die Anwendung bei der Zubereitung von Myocet liposomal ohne Einschränkungen anerkannt. Es müssen drei Einsätze mit jeweils zwei 43,7 mm Öffnungen pro Einsatz verwendet werden. Für eine korrekte Temperaturkontrolle wird die Verwendung eines 35 mm Immersionsthermometers empfohlen.

Das auf diese Weise zubereitete Myocet-liposomal-Präparat enthält 50 mg Doxorubicin-HCl in 25 ml liposomaler Dispersion. Dies entspricht einer Konzentration von 2 mg/ml.

Das fertige Produkt muss anschließend mit 0,9%iger Natriumchloridlösung für Injektionszwecke oder mit 5%iger Glukoselösung für Injektionszwecke auf ein Endvolumen von 40 ml bis 120 ml weiter verdünnt werden.

Mit dieser Verdünnung wird eine Endkonzentration von 0,4 mg/ml bis 1,2 mg/ml Doxorubicin-HCl erreicht.

Die so hergestellte liposomale Dispersion enthält liposomenverkapseltes Doxorubicin.

Diese Dispersion sollte orangerot, opak und homogen sein.

Alle parenteralen Lösungen müssen vor Verabreichung visuell auf Schwebeteilchen und Verfärbungen untersucht werden. Das Präparat darf nicht verwendet werden, wenn Fremdpartikel vorhanden sind.

#### Verfahren für die ordnungsgemäße Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Niederlande

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/00/141/001-002

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. Juli 2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02. Juli 2010

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

GP-Pharm  
Polígon Industrial Els Vinyets - Els Fogars,  
Sector 2, Carretera Comarcal C244, km 22  
08777 Sant Quintí de Mediona (Barcelona)  
Spanien

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Nicht zutreffend.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**



## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Äußerer Umkarton (2 Sets mit je 3 Bestandteilen)

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Myocet liposomal 50 mg Pulver, Dispersion und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionsdispersion.  
Liposomales Doxorubicinhydrochlorid

### 2. WIRKSTOFF(E)

Liposomen-verkapseltes Doxorubicin entsprechend 50 mg Doxorubicinhydrochlorid

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:

*Durchstechflasche 1 – Doxorubicin-HCl*

Lactose

*Durchstechflasche 2 – Liposomen*

Phosphatidylcholin, Cholesterol, Citronensäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke

*Durchstechflasche 3 – Puffer*

Natriumcarbonat, Wasser für Injektionszwecke

Enthält Natrium. Weitere Informationen sind in der Packungsbeilage zu finden.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver, Dispersion und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionsdispersion.

Inhalt des Umkartons:

2 Sets mit jeweils:

1 Durchstechflasche Doxorubicin-HCl

1 Durchstechflasche Liposomen

1 Durchstechflasche Puffer

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach der Zubereitung und Verdünnung  
Packungsbeilage beachten.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Zum einmaligen Gebrauch.

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Zytotoxisch. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/00/141/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

## **ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

**(Verwendung zusammen mit dem äußeren Umkarton für 2 Sets mit jeweils 3 Bestandteilen)**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Myocet liposomal 50 mg Pulver, Dispersion und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionsdispersion.  
Liposomales Doxorubicinhydrochlorid

### **2. WIRKSTOFF(E)**

Liposomen-verkapseltes Doxorubicin entsprechend 50 mg Doxorubicinhydrochlorid

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile:

*Durchstechflasche 1 – Doxorubicin-HCl*

Lactose

*Durchstechflasche 2 – Liposomen*

Phosphatidylcholin, Cholesterol, Citronensäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke

*Durchstechflasche 3 – Puffer*

Natriumcarbonat, Wasser für Injektionszwecke

Enthält Natrium. Weitere Informationen sind in der Packungsbeilage zu finden.

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Pulver, Dispersion und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionsdispersion.

Inhalt des Umkartons:

1 Durchstechflasche Doxorubicin-HCl

1 Durchstechflasche Liposomen

1 Durchstechflasche Puffer

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zur intravenösen Anwendung nach der Zubereitung und Verdünnung  
Packungsbeilage beachten.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Zum einmaligen Gebrauch.

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Zytotoxisch. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/00/141/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Äußerer Umkarton (1 Set mit je 3 Bestandteilen)

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Myocet liposomal 50 mg Pulver, Dispersion und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionsdispersion.  
Liposomales Doxorubicinhydrochlorid

### 2. WIRKSTOFF(E)

Liposomen-verkapseltes Doxorubicin entsprechend 50 mg Doxorubicinhydrochlorid

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:

*Durchstechflasche 1 – Doxorubicin-HCl*

Lactose

*Durchstechflasche 2 – Liposomen*

Phosphatidylcholin, Cholesterol, Citronensäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke

*Durchstechflasche 3 – Puffer*

Natriumcarbonat, Wasser für Injektionszwecke

Enthält Natrium. Weitere Informationen sind in der Packungsbeilage zu finden.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver, Dispersion und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionsdispersion.

Inhalt des Umkartons:

1 Durchstechflasche Doxorubicin-HCl

1 Durchstechflasche Liposomen

1 Durchstechflasche Puffer

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach der Zubereitung und Verdünnung  
Packungsbeilage beachten.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.



**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Zum einmaligen Gebrauch.

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Zytotoxisch. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/00/141/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**DURCHSTECHFLASCHE MIT DOXORUBICIN-HCL**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Myocet liposomal  
Doxorubicin-HCl  
i.v. Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

50 mg

**6. WEITERE ANGABEN**

**AUFKLEBER/ABREISSBARER TEIL DES ETIKETTS ZUM UMETIKETTIEREN DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DOXORUBICIN-HCL MIT REKONSTITUIERTEM FERTIGKONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INFUSIONSDISPERSION**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Myocet liposomal 50 mg, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionsdispersion  
Liposomales Doxorubicin HCl  
i.v.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

**3. VERFALLDATUM**

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

**6. WEITERE ANGABEN**

Zubereitungsdatum: \_\_\_\_\_

Zubereitungsuhrzeit: \_\_\_\_\_

Zubereitet von: \_\_\_\_\_

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**LIPOSOMEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Myocet liposomal  
Liposomen

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

1,9 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**PUFFER**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Myocet liposomal  
Puffer

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

3 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

### **Myocet liposomal 50 mg Pulver, Dispersion und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionsdispersion** Liposomales Doxorubicinhydrochlorid

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Myocet liposomal und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Myocet liposomal beachten?
3. Wie wird Myocet liposomal verabreicht?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Myocet liposomal aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Myocet liposomal und wofür wird es angewendet?**

Myocet liposomal enthält einen Arzneistoff genannt „Doxorubicin“, welcher Tumorzellen schädigt. Diese Art von Arzneimitteltherapie wird „Chemotherapie“ genannt. Der Arzneistoff ist innerhalb sehr kleiner Fetttröpfchen, sogenannten „Liposomen“ enthalten.

Myocet liposomal ist erste Wahl zur Behandlung von Brustkrebs, welcher sich ausgebreitet hat („metastasierender Brustkrebs“), bei erwachsenen Frauen. Es wird zusammen mit einem anderen Arzneistoff namens „Cyclophosphamid“ verwendet. Bitte lesen Sie auch diese Packungsbeilage aufmerksam durch.

#### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Myocet liposomal beachten?**

##### **Myocet liposomal darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Doxorubicin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Verwenden Sie Myocet liposomal nicht, wenn dies auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Myocet liposomal angewendet wird.

##### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Myocet liposomal verabreicht bekommen.

Überprüfen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Myocet liposomal verabreicht bekommen, ob:

- Sie jemals Herzprobleme hatten (wie zum Beispiel Herzinfarkt, Herzversagen oder ob Sie über sehr lange Zeit einen hohen Blutdruck hatten).



- Sie Leberprobleme haben.

Falls etwas von dem oben genannten auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Myocet liposomal verabreicht bekommen.

### **Tests**

Ihr Arzt wird während Ihrer Behandlung Tests durchführen, um zu überprüfen, ob Ihr Arzneimittel richtig wirkt. Auch wird auf mögliche Nebenwirkungen geachtet werden, wie zum Beispiel Probleme mit Ihrem Blutbild oder Herzen.

### **Bestrahlungstherapie**

Wenn Sie bereits eine Bestrahlungstherapie erhalten haben, können Sie möglicherweise auf Myocet liposomal mit schmerzender, roter oder trockener Haut reagieren. Dies kann während Ihrer Behandlung sofort oder erst später auftreten.

### **Anwendung von Myocet liposomal zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Das gilt auch, wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel und pflanzliche Arzneimittel handelt. Dies ist nötig, da Myocet liposomal die Wirkung von anderen Arzneimitteln beeinflussen kann. Auch können andere Arzneimittel die Wirkung von Myocet liposomal beeinflussen.

Sprechen Sie insbesondere mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Phenobarbital oder Phenytoin – gegen Epilepsie
- Warfarin – zur Blutverdünnung
- Streptozotocin – gegen Pankreaskrebs
- Cyclosporin – zur Beeinflussung des Immunsystems

Falls etwas von dem oben genannten auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Myocet liposomal verabreicht bekommen.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie, bevor Sie Myocet liposomal verabreicht bekommen, Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal um Rat.

- Myocet liposomal sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn es ist unbedingt erforderlich.
- Frauen, die Myocet liposomal verabreicht bekommen, sollten nicht stillen.
- Frauen, die schwanger werden könnten, sollten während der Behandlung mit Myocet liposomal und bis zu 6 Monate danach zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Sie könnten sich nach der Behandlung mit Myocet liposomal schwindelig fühlen. Wenn Sie sich schwindelig fühlen oder unsicher sind, dürfen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen, keine Werkzeuge benutzen oder Maschinen bedienen.

### **Myocet liposomal enthält Natrium**

Myocet liposomal ist in Umkartons erhältlich, die 1 oder 2 Sets mit je 3 Durchstechflaschen enthalten (es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht). Wenn die 3 Durchstechflaschen zusammengemischt worden sind, enthält Ihr Arzneimittel circa 108 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz). Dies entspricht 5,4 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

## **3. Wie wird Myocet liposomal verabreicht?**

Dieses Arzneimittel wird normalerweise von einem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal verabreicht. Es wird als Tropf (Infusion) in eine Vene verabreicht.

#### **Welche Dosis wird Ihnen verabreicht werden**

Ihr Arzt wird auf der Grundlage Ihrer spezifischen Anforderungen die von Ihnen benötigte Dosis genau berechnen. Die Grundlage ist Ihre Körperoberfläche (gemessen in „Quadratmetern“ oder „m<sup>2</sup>“).

Die empfohlene Dosis liegt zwischen 60 und 75 mg des Arzneimittels pro Quadratmeter Ihrer Körperoberfläche:

- Diese wird einmal alle drei Wochen verabreicht.
- Der Arzneistoff „Cyclophosphamid“ wird am gleichen Tag verabreicht.

Wenn der Arzt es für nötig erachtet, kann er Ihnen eine niedrigere Dosis verabreichen.

Die Anzahl der Zeitpunkte, an denen Sie die Infusion über den Tropf verabreicht bekommen, hängt ab von:

- Dem Stadium Ihres Brustkrebses.
- Wie gut Ihr Körper auf das Arzneimittel reagiert.

Die Behandlung dauert in der Regel ungefähr 3 bis 6 Monate.

#### **Wenn Sie Myocet liposomal auf Ihre Haut bekommen**

Teilen Sie Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal sofort mit, falls das Arzneimittel vom Tropf (Infusion) auf Ihre Haut gelangt oder mit Ihrer Haut in Kontakt kommt, da Myocet liposomal Ihre Haut schädigen kann. Der Tropf wird dann sofort gestoppt. Eis wird für 30 Minuten auf die betroffene Stelle gegeben. Danach wird der Tropf über eine andere Vene verabreicht.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die folgenden Nebenwirkungen können durch dieses Arzneimittel auftreten.

**Berichten Sie Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal sofort, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken. Diese sind Zeichen einer allergischen Reaktion und Ihr Tropf (Infusion) muss möglicherweise beendet werden:**

- Gefühl der Kurzatmigkeit oder einer engen Brust oder eines engen Halses
- Kopfschmerzen oder Rückenschmerzen
- Fieber oder Schüttelfrost
- Angeschwollenes oder gerötetes Gesicht
- Gefühl der Müdigkeit, Schwindel oder Benommenheit.

Informieren Sie bitte sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eine der oben aufgeführten Nebenwirkungen bemerken.

#### **Andere Nebenwirkungen**

**Sehr häufig (kann mehr als 1 Behandelten von 10 betreffen)**

- Haarausfall
- Fieber, Schüttelfrost, Schmerzen
- Appetitverlust, Durchfall, Übelkeit oder Gefühl der Übelkeit (Breachreiz oder Erbrechen)
- Herabgesetzte Anzahl bestimmter Blutzellen

Ihr Arzt wird Ihr Blut regelmäßig auf diese Wirkungen untersuchen und entscheiden, ob eine Behandlung erforderlich ist. Anzeichen können sein:

- Vermehrtes Entstehen von Blutergüssen
- Schmerzgefühle in der Mundhöhle oder im Hals und Geschwüre im Mund

- Verringerte Widerstandsfähigkeit gegen Infektionen oder Fieber
- Müdigkeits- oder Schwindelgefühl, Mangel an Energie.

**Häufig (kann 1 bis 10 Behandelte von 100 betreffen)**

- Muskelschmerzen, Rückenschmerzen, Kopfschmerzen
- Atembeschwerden, Brustschmerzen
- Durstgefühl, Schmerzen oder Schwellungen der Speiseröhre
- Kurzatmigkeit, geschwollene Knöchel, Muskelkrämpfe. Diese können Zeichen einer Herzschwäche, unregelmäßigen Herzschlages oder eines niedrigen Kaliumblutspiegels sein.
- Anormale Ergebnisse bei Leberfunktionstests
- Schlafschwierigkeiten
- Nasenbluten, Hitzewallungen
- Verstopfung, Gewichtsverlust
- Hautausschlag und Nagelprobleme.

**Gelegentlich (kann 1 bis 10 Behandelte von 1.000 betreffen)**

- Bluthusten
- Unruhegefühl, Schläfrigkeitsgefühl
- Niedriger Blutdruck, Unwohlsein
- Änderung in der Gangart, Sprachprobleme
- Magenschmerzen, welche Anzeichen der Ausprägung eines Magengeschwürs sein können
- Muskelschwäche
- Juckreiz, trockene Haut oder geschwollene Bereiche um die Haarwurzeln
- Anschwellen, Rötung und Blasenbildung der Haut rund um die Infusionsstelle
- Hohe Blutzuckerwerte (Ihr Arzt wird dies mithilfe eines Bluttests erkennen)
- Gelbfärbung der Haut oder Augen. Dies könnten Zeichen eines Leberproblems, genannt Gelbsucht, sein
- Veränderungen bei der Häufigkeit des Wasserlassens (Urin), Schmerzen beim Wasserlassen oder Blut im Urin

**Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlagen der verfügbaren Daten nicht abschätzbar:**

Schmerzhafte Rötungen an Handflächen und Fußsohlen

Myocet liposomal kann einige Nebenwirkungen verursachen, die im Zusammenhang mit der Geschwindigkeit der Verabreichung Ihres Tropfes stehen. Diese sind Hitzewallungen, Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen und Rückenschmerzen. Diese Nebenwirkungen können verhindert werden, wenn der Tropf langsamer über einen längeren Zeitraum verabreicht wird.

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

**5. Wie ist Myocet liposomal aufzubewahren?**

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.
- Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

- Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt unverzüglich angewendet werden. Falls Myocet liposomal nicht sofort angewendet wird, liegt die Verantwortung für Aufbewahrungszeit und -bedingungen vor der Anwendung beim Anwender. Die Zubereitung sollte normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei einer Temperatur von 2°C - 8°C aufbewahrt werden, es sei denn, die Zubereitung fand unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen statt.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Verfärbungen, Schwebeteilchen oder sonstige Fremdpartikel.
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Myocet liposomal enthält**

- Der Wirkstoff ist: Liposomen-verkapseltes Doxorubicin. Dies entspricht 50 mg Doxorubicinhydrochlorid.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Lactose (in der Durchstechflasche mit Doxorubicin-HCl), Phosphatidylcholin, Cholesterol, Citronensäure, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke (in der Durchstechflasche mit Liposomen) und Natriumcarbonat und Wasser für Injektionszwecke (in der Durchstechflasche mit Puffer).

### **Wie Myocet liposomal aussieht und Inhalt der Packung**

Myocet liposomal besteht aus einem Pulver, einer Dispersion und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionsdispersion. Es ist erhältlich als ein System mit 3 Durchstechflaschen: Doxorubicin-HCl, Liposomen und Puffer.

Sobald der Inhalt der Durchstechflaschen zusammengemischt wurde, ist die resultierende liposomale Dispersion orangerot und opak.

Myocet liposomal ist in Umkartons mit 1 oder 2 Sets der 3 Komponenten erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Niederlande

### **Hersteller**

GP-Pharm  
Polígon Industrial Els Vinyets - Els Fogars,  
Sector 2, Carretera Comarcal C244, km 22  
08777 Sant Quintí de Mediona (Barcelona)  
Spanien

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

**Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

## **LEITFADEN FÜR DIE ZUBEREITUNG**

Myocet liposomal 50 mg Pulver , Dispersion und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionsdispersion  
Liposomales Doxorubicinhydrochlorid

**Es ist wichtig, dass Sie diesen Leitfaden vollständig lesen, bevor Sie dieses Arzneimittel zubereiten.**

### **1. DARREICHUNGSFORM**

Myocet liposomal liegt in Form eines Systems aus drei Durchstechflaschen vor: (1) Doxorubicin-HCl, (2) Liposomen und (3) Puffer. Außer diesen drei Komponenten ist für die Rekonstitution von Doxorubicin-HCl eine 0,9%ige Natriumchloridlösung für Injektionszwecke erforderlich. Myocet liposomal muss vor der Verabreichung rekonstituiert werden.

### **2. EMPFEHLUNGEN FÜR DIE SICHERE HANDHABUNG**

Es sind die üblichen Maßnahmen für die ordnungsgemäße Handhabung und Entsorgung von Antitumor-Arzneimitteln zu ergreifen, d. h.:

- Das Personal muss in der Zubereitung des Arzneimittels geschult sein.
- Schwangeres Personal darf dieses Arzneimittel nicht handhaben.
- Personal, das dieses Arzneimittel bei der Rekonstitution handhabt, muss entsprechende Schutzkleidung wie Maske, Schutzbrille und Handschuhe tragen.
- Alle Gegenstände, die für die Verabreichung oder Reinigung verwendet werden, einschließlich Handschuhe, sind in einen Abfallbeutel für Gefahrgüter zur Verbrennung bei hoher Temperatur zu geben. Flüssigabfall kann mit großen Mengen Wasser weggespült werden.
- Bei versehentlicher Berührung der Haut oder Augen ist der betroffene Bereich sofort mit reichlich Wasser zu spülen.

### **3. VORBEREITUNG ZUR INTRAVENÖSEN VERABREICHUNG**

Während der gesamten Handhabung von Myocet liposomal muss unter strenger Beachtung aseptischer Bedingungen gearbeitet werden, da das Präparat keine Konservierungsmittel enthält.

#### **3.1 Zubereitung von Myocet liposomal**

Schritt 1. Vorbereitung

Es können zwei verschiedene Heizmethoden angewendet werden: ein Techne DB-3-Dri-Heizblock oder ein Wasserbad.

- Den Techne DB-3-Dri-Heizblock einschalten und den Regler auf 75°C - 76°C einstellen. Den Temperatureinstellungspunkt durch Prüfen des an jedem Heizblockeinsetz angebrachten Thermometers verifizieren.
- Bei Verwendung eines Wasserbades das Wasserbad einschalten, und die Temperatur auf 58°C (55°C - 60°C) äquilibrieren lassen. Den Temperatureinstellungspunkt durch Prüfen des Thermometers verifizieren.

(Bitte beachten: Obwohl die Regler am Wasserbad und Heizblock auf unterschiedliche Temperaturgrade eingestellt werden, befindet sich die Temperatur des Durchstechflascheninhaltes jeweils im gleichen Bereich (55°C - 60°C)).

- Den Umkarton mit den Bestandteilen aus dem Kühlschrank nehmen.

#### Schritt 2. Rekonstitution von Doxorubicin-HCl

- 20 ml Natriumchloridlösung für Injektionszwecke (0,9 %) (nicht in der Packung enthalten) aufziehen und in jede der zur Aufbereitung vorgesehenen Durchstechflaschen mit Doxorubicin-HCl injizieren.
- Zur Gewährleistung, dass sich Doxorubicin vollständig löst, wird die Flasche umgedreht und der Inhalt durch Schütteln gut gemischt.

#### Schritt 3. Im Wasserbad oder auf einem Trockenheizblock erhitzen

- Die Durchstechflasche mit dem rekonstituierten Doxorubicin-HCl im Techne DB-3-Dri-Heizblock bei einer Temperatur von 75°C - 76°C (Anzeige des Thermometers am Heizblock) 10 Minuten lang (höchstens 15 Minuten) erhitzen.
- Bei Verwendung eines Wasserbades die Durchstechflasche mit rekonstituiertem Doxorubicin-HCl bei einer Temperatur von 55°C - 60°C (mit Thermometer überprüfen) 10 Minuten lang (höchstens 15 Minuten) erhitzen.
- Während des Erhitzens zu Schritt 4 übergehen.

#### Schritt 4. Einstellung des pH-Wertes der Liposomen

- 1,9 ml Liposomen entnehmen. Zwecks pH-Wert Einstellung werden die Liposomen in die Puffer-Durchstechflasche injiziert. Bei Druckaufbau kann Entlüftung erforderlich sein.
- Gut schütteln.

#### Schritt 5. Hinzufügen der auf den pH-Wert eingestellten Liposomen zum Doxorubicin

- Die auf den pH-Wert eingestellten Liposomen werden mittels einer Spritze vollständig der Puffer-Durchstechflasche entnommen.
- Die Durchstechflasche mit rekonstituiertem Doxorubicin-HCl aus dem Wasserbad oder Trockenheizblock nehmen. KRÄFTIG SCHÜTTELN. Eine Druckentspannungsvorrichtung mit hydrophobem Filter vorsichtig einführen. Danach SOFORT (innerhalb von 2 Minuten) die Liposomen mit eingestelltem pH in die Durchstechflasche mit erhitztem rekonstituierten Doxorubicin-HCl injizieren. Entspannungsvorrichtung wieder entfernen.
- KRÄFTIG SCHÜTTELN.
- VOR ANWENDUNG MINDESTENS 10 MINUTEN WARTEN. DAS ARZNEIMITTEL DABEI BEI RAUMTEMPERATUR HALTEN.

Der Techne DB-3-Dri-Heizblock ist für die Anwendung bei der Zubereitung von Myocet liposomal ohne Einschränkungen anerkannt. Es müssen drei Einsätze mit jeweils zwei 43,7 mm Öffnungen pro Einsatz verwendet werden. Für eine korrekte Temperaturkontrolle wird die Verwendung eines 35 mm Immersionsthermometers empfohlen.

Das auf diese Weise zubereitete Myocet-liposomal-Präparat enthält 50 mg Doxorubicin-HCl in 25 ml liposomaler Dispersion. Dies entspricht einer Konzentration von 2 mg/ml.

Die 50 mg Doxorubicin-HCl/25 ml liposomale Dispersion (2 mg/ml) muss anschließend mit 0,9%iger Natriumchloridlösung für Injektionszwecke oder mit 5%iger Glukoselösung für Injektionszwecke auf ein Endvolumen von 40 ml bis 120 ml weiter verdünnt werden. Mit dieser Verdünnung wird eine Endkonzentration von 0,4 mg/ml bis 1,2 mg/ml Doxorubicin-HCl erreicht.

Die so hergestellte liposomale Dispersion enthält liposomenverkapseltes Doxorubicin. Diese Dispersion sollte orangerot, opak und homogen sein. Alle parenteralen Lösungen müssen vor Verabreichung visuell auf Schwebeteilchen und Verfärbungen untersucht werden. Das Präparat darf nicht verwendet werden, wenn Fremdpartikel vorhanden sind.

Es wurde gezeigt, dass Myocet liposomal nach der Zubereitung bei Raumtemperatur bis zu 8 Stunden oder im Kühlschrank (2°C - 8°C) bis zu 5 Tage chemisch und physikalisch stabil bleibt.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt unverzüglich angewendet werden. Falls Myocet liposomal nicht sofort angewendet wird, liegt die Verantwortung für Aufbewahrungszeit und -bedingungen vor der Anwendung beim Anwender. Die Zubereitung sollte normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei einer Temperatur von 2°C - 8°C aufbewahrt werden, es sei denn, die Zubereitung fand unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen statt.

Myocet liposomal ist über einen Zeitraum von 1 Stunde als intravenöse Infusion zu verabreichen

Warnhinweis: Myocet liposomal darf nicht intramuskulär oder subkutan oder als Bolus-Injektion verabreicht werden.

#### **4. ENTSORGUNG**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.