

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Myocet liposomal 50 mg poeder, dispersie en oplosmiddel voor concentraat voor dispersie voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

In liposomen ingekapseld doxorubicine-citraatcomplex, wat overeenkomt met 50 mg doxorubicinehydrochloride (HCl).

Hulpstof(fen) met bekend effect: het gereconstitueerde geneesmiddel bevat ongeveer 108 mg natrium per 50 mg doxorubicine HCL dosis.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder, dispersie en oplosmiddel voor concentraat voor dispersie voor infusie

Myocet liposomal wordt als volgt geleverd in de vorm van drie injectieflacons:

Injectieflacon 1 - doxorubicine HCl is een rood, gevriesdroogd poeder,

Injectieflacon 2 - liposomen is een witte tot gebroken witte, ondoorzichtige, homogene dispersie,

Injectieflacon 3 - buffer is een heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Myocet liposomal, samen met cyclofosfamide, is geïndiceerd voor gebruik in de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd mamma carcinoom bij volwassen vrouwen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Myocet liposomal mag alleen worden gebruikt op afdelingen gespecialiseerd in het geven van cytotoxische chemotherapie, en mag alleen worden toegediend onder toezicht van een arts met ervaring in chemotherapie.

Dosering

Als Myocet liposomal wordt toegediend samen met cyclofosfamide (600 mg/m²), is de aanbevolen aanvangsdosis van Myocet liposomal 60-75 mg/m² om de drie weken.

Ouderen

De veiligheid en werkzaamheid van Myocet liposomal zijn beoordeeld bij 61 patiënten met gemetastaseerd mamma carcinoom, van 65 jaar en ouder. Gegevens van gerandomiseerde, gecontroleerde klinische onderzoeken laten zien dat de werkzaamheid en cardiale veiligheid van Myocet liposomal bij deze populatie vergelijkbaar waren met die welke zijn waargenomen bij patiënten jonger dan 65.

Patiënten met leverfunctiestoornis

Omdat metabolisme en uitscheiding van doxorubicine voornamelijk via de lever en gal plaatsvinden, dient zowel vóór als tijdens de behandeling met Myocet liposomal de hepatobiliaire functie te worden beoordeeld.

Op basis van beperkte gegevens bij patiënten met levermetastase wordt aanbevolen de aanvangsdosis van Myocet liposomal volgens onderstaande tabel te verlagen:

Leverfunctietests	Dosis
Bilirubine < ULN en normale AST	Standaarddosis van 60 – 75 mg/m ²
Bilirubine < ULN en verhoogde AST	25% reductie van de dosis overwegen
Bilirubine >ULN maar < 50 µmol/l	50% reductie van de dosis
Bilirubine > 50 µmol/l	75% reductie van de dosis

Zo mogelijk, moet het gebruik van Myocet liposomal bij patiënten met bilirubine > 50µmol/l worden vermeden, omdat de aanbeveling voornamelijk op extrapolaties is gebaseerd.

Zie rubriek 4.4 voor verlaging van de dosis wegens andere toxiciteit.

Patiënten met nierfunctiestoornis

Aangezien doxorubicine grotendeels gemetaboliseerd wordt door de lever en uitgescheiden wordt met de gal, is het aanpassen van de dosis niet vereist bij patiënten met nierfunctiestoornissen.

Pediatrie patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Myocet liposomal bij kinderen in de leeftijd tot en met 17 jaar zijn niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Myocet liposomal moet vóór toediening worden gereconstitueerd en verder worden verdund. Een uiteindelijke concentratie van tussen 0,4 en 1,2 mg/ml doxorubicine HCl is noodzakelijk. Myocet liposomal wordt in 1 uur toegediend door middel van intraveneuze infusie.

Myocet liposomal mag niet intramusculair of subcutaan of als een bolusinjectie worden toegediend.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Myelosuppressie

Behandeling met Myocet liposomal veroorzaakt myelosuppressie. Myocet liposomal mag niet worden toegediend aan personen met een absoluut neutrofielenaantal onder 1500 cellen/µl of een trombocytenaantal onder 100.000/µl voorafgaand aan de volgende cyclus. Tijdens behandeling met Myocet liposomal dient nauwgezette hematologische controle plaats te vinden (inclusief leukocyten- en trombocytentellingen en hemoglobine).

Bij een meta-analyse is een statistisch significante lager percentage van graad 4 neutropenie (RR = 0,82, p=0,005) aangetoond in patiënten behandeld met Myocet liposomal vergeleken met conventionele doxorubicine. Er werden echter geen significante verschillen gezien in het optreden van anemie, trombocytopenie en episodes van neutropene koorts.

Vanwege zowel hematologische als andere toxiciteit kan dosisverlaging of uitstel van dosering nodig zijn. Tijdens behandeling worden de volgende aanpassingen van de dosering aanbevolen, die parallel

moeten worden uitgevoerd voor zowel Myocet liposomal als cyclofosfamide. Dosering na een dosisverlaging wordt overgelaten aan het oordeel van de arts die voor de patiënt verantwoordelijk is.

Hematologische Toxiciteit			
Graad	Nadir ANC (cellen/μl)	Nadir Trombocytenaantal (cellen/μl)	Aanpassing
1	1500 - 1900	75.000 – 150.000	Geen
2	1000 – Minder dan 1500	50.000 – Minder dan 75.000	Geen
3	500 – 999	25.000 – Minder dan 50.000	Wacht tot ANC 1500 of meer en/of trombocyten 100.000 of meer zijn, dan herdosereren met 25% reductie van dosis.
4	Minder dan 500	Minder dan 25.000	Wacht tot ANC 1500 en/of trombocyten 100.000 of meer zijn, dan herdosereren met 50% reductie van dosis

Wanneer de behandeling langer dan 35 dagen na de eerste dosis van de vorige cyclus wordt uitgesteld als gevolg van myelotoxiciteit, dan dient men te overwegen de behandeling te stoppen

Mucositis		
Graad	Symptomen	Aanpassing
1	Pijnloze zweren, erythema of lichte pijnlijkheid.	Geen
2	Pijnlijke erythema, oedemen of zweren, maar kan eten.	Wacht een week en als de symptomen verbeteren, herdosereren op 100% van de dosis.
3	Pijnlijke erythema, oedemen of zweren en kan niet eten	Wacht een week en als de symptomen verbeteren, herdosereren met 25% reductie van dosis.
4	Heeft parenterale of enterale ondersteuning nodig	Wacht een week en als de symptomen verbeteren, herdosereren met 50% reductie van dosis.

Zie rubriek 4.2 voor dosisverlaging van Myocet liposomal in verband met leverfunctiestoornissen

Cardiotoxiciteit

Doxorubicine en andere antracyclinen kunnen cardiotoxiciteit veroorzaken. Het risico van toxiciteit neemt toe met hogere cumulatieve doses van die geneesmiddelen en is hoger bij mensen met cardiomyopathie of mediastinumbestraling in de anamnese of een reeds bestaande hartaandoening.

Bij analyses van cardiotoxiciteit bij klinische onderzoeken is een statistisch significante afname van cardiale gebeurtenissen waargenomen bij met Myocet liposomal behandelde patiënten vergeleken met patiënten die met conventionele doxorubicine werden behandeld, met dezelfde dosis in mg. In een meta-analyse is een statistisch significant lager percentage aangetoond van zowel klinisch hartfalen (RR=0,20, p=0,02) als gecombineerd klinisch en subklinisch hartfalen (RR=0,38, p<0,0001) bij met Myocet liposomal behandelde patiënten vergeleken met patiënten die met conventionele doxorubicine werden behandeld. Het verlaagde risico op cardiotoxiciteit is ook aangetoond in een retrospectieve analyse bij patiënten die vooraf met adjuvante doxorubicine behandeld waren (log-rank P=0,001, Hazard Ratio=5,42).

Bij een fase III-onderzoek in combinatie met cyclofosfamide (CPA), waarbij men Myocet liposomal (60 mg/m²) + CPA (600 mg/m²) vergeleek met doxorubicine (60 mg/m²) + CPA (600 mg/m²) trad

respectievelijk bij 6% versus 21% van de patiënten een aanzienlijke afname in linkerventriculaire ejectiefractie (LVEF) op. In een fase III-onderzoek waarbij men Myocet liposomal (75 mg/m²) monotherapie vergeleek met doxorubicine (75 mg/m²) monotherapie, trad bij 12% versus 27 % van de patiënten respectievelijk een aanzienlijke afname in LVEF op. De corresponderende cijfers voor congestief hartfalen, dat minder accuraat werd beoordeeld, waren 0% voor Myocet liposomal + CPA versus 3 % voor doxorubicine + CPA en 2 % voor Myocet liposomal versus 8% voor doxorubicine. De gemiddelde cumulatieve dosis Myocet liposomal in combinatie met CPA voor de hele levensduur tot een hartaanval was > 1260 mg/m², vergeleken met 480 mg/m² voor doxorubicine in combinatie met CPA

Men heeft geen ervaring met Myocet liposomal bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen, bijv. hartinfarct minder dan 6 maanden voor aanvang van de behandeling. Extra voorzichtigheid is daarom geboden bij patiënten met een gestoorde hartfunctie. De hartfunctie van patiënten die gelijktijdig met Myocet liposomal en tratuzumab behandeld worden, dient nauwlettend gecontroleerd te worden zoals hieronder beschreven.

De totale dosis Myocet liposomal moet ook rekening houden met vroegere of gelijktijdige therapie met andere cardiotoxische verbindingen, inclusief antracyclinen en antrachinonen

Vóór aanvang van de Myocet liposomal-therapie wordt gewoonlijk meting van de linkerventriculaire ejectiefractie (LVEF) aanbevolen, hetzij door "Multiple Gated Acquisition" (MUGA), hetzij door echocardiografie. Deze methoden dienen tijdens de behandeling met Myocet liposomal regelmatig te worden herhaald. Beoordeling van de linkerventrikelfunctie wordt dwingend geacht vóór iedere additionele toediening van Myocet liposomal, zodra bij een patiënt een cumulatieve antracyclinendosis van 550 mg/m² is overschreden of wanneer cardiomyopathie wordt vermoed. Als de linkerventriculaire ejectiefractie aanzienlijk is afgenomen vanaf de basislijn bijv. met >20 punten tot een eindwaarde > 50% of met > 10 punten tot een eindwaarde van < 50% moeten de voordelen van het voortzetten van de therapie zorgvuldig worden afgewogen tegen het risico van irreversibele cardiale beschadiging. De duidelijkste test voor antracycline-myocardbeschadiging, namelijk een endomyocardiale biopsie, moet echter worden overwogen.

Bij alle patiënten die Myocet liposomal ontvangen, moet regelmatig een ECG worden gemaakt. Tijdelijke veranderingen in het ECG, zoals afvlakken van de T-golf, depressie van het S-T-segment en benigne aritmieën, worden niet gezien als dwingende redenen om de Myocet liposomal-therapie te beëindigen. Echter, een verlaging van het QRS complex wordt beschouwd als indicatief voor de cardiale toxiciteit.

Congestief hartfalen ten gevolge van cardiomyopathie kan plotseling optreden en kan ook na het stoppen met de therapie optreden.

Maagdarmsstelselaandoeningen:

In een meta-analyse is een statistisch significant lager optreden van nausea/braken graad ≥ 3 (RR = 0,65, p=0,04) en diarree graad ≥ 3 (RR = 0,33, p=0,03) aangetoond bij patiënten die behandeld werden met Myocet liposomal in vergelijking met patiënten die met conventionele doxorubicine behandeld werden.

Reacties op de injectieplaats

Myocet liposomal moet worden beschouwd als een irriterend middel en voorzorgen moeten worden genomen om extravasatie te voorkomen. Als extravasatie optreedt, moet de infusie onmiddellijk worden gestopt. IJs kan gedurende ongeveer 30 minuten op de aangetaste plaats worden gelegd. Vervolgens dient de Myocet liposomal-infusie te worden voortgezet in een andere vene dan die waarin de extravasatie heeft plaatsgehad. Merk op dat Myocet liposomal mag worden toegediend via een centrale of perifere vene. Tijdens het klinische programma waren er negen gevallen van accidentele extravasatie van Myocet liposomal die geen van alle in verband zijn gebracht met ernstige huidbeschadiging, ulceratie of necrose.

Met infusie in verband gebrachte reacties

Acute reacties in verband met snel geïnfuseerde liposomale infusies zijn gemeld. De beschreven symptomen omvatten blozen, dyspneu, koorts, zwelling van het gezicht, hoofdpijn, rugpijn, koude rillingen, een beklemd gevoel op de borst en keel en/of hypotensie. Deze acute verschijnselen kunnen worden voorkomen door een infusietijd van 1 uur aan te houden.

Andere

Voor voorzorgsmaatregelen met betrekking tot het gebruik van Myocet liposomal met andere geneesmiddelen, zie rubriek 4.5.

Zoals bij andere antracyclines en doxorubicinebevattende producten, kan het fenomeen van een radiatie recall optreden in de eerder bestraalde gebieden.

Werkzaamheid en veiligheid van Myocet liposomal bij de adjuvante therapie van borstkanker zijn niet vastgesteld. Het is niet opgehelderd hoe belangrijk de schijnbare verschillen in weefsel distributie tussen Myocet liposomal en conventionele doxorubicine zijn wat betreft de werkzaamheid tegen tumoren op de lange termijn.

Hulpstoffen

Natrium

Dit geneesmiddel bevat ongeveer 108 mg natrium per 50 mg doxorubicine HCL dosis, overeenkomend met 5,4% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen specifiek geneesmiddelonderzoek naar interacties van Myocet liposomal met andere geneesmiddelen uitgevoerd. Myocet liposomal vertoont waarschijnlijk interactie met stoffen waarvan bekend is dat ze interactie vertonen met conventionele doxorubicine. Plasmaconcentraties van doxorubicine en zijn metabooliet, doxorubicinol kunnen verhoogd worden wanneer doxorubicine toegediend wordt met ciclosporine, verapamil, paclitaxel of andere middelen die P-glycoproteïne (P-gP) remmen. Er zijn ook interacties met doxorubicine vermeld voor streptozocine, fenobarbital, fenytoïne en warfarine. Onderzoeken naar het effect van Myocet liposomal op andere stoffen ontbreken ook. Echter, doxorubicine kan de toxiciteit van andere oncolytica versterken. Gelijktijdige behandeling met andere stoffen die als cardiotoxisch vermeld zijn of met cardiologisch werkzame stoffen (bijv. calciumantagonisten) kan het risico van cardiotoxiciteit verhogen. Gelijktijdige behandeling met andere liposomale geneesmiddelen, geneesmiddelen die met lipiden een complex vormen, of intraveneuze vetemulsies zouden het farmacokinetische profiel van Myocet liposomal kunnen wijzigen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende zes maanden na de behandeling met Myocet liposomal.

Zwangerschap

Vanwege de bekende cytotoxische, mutagene en embryotoxische eigenschappen van doxorubicine mag Myocet liposomal niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij het duidelijk noodzakelijk is.

Borstvoeding

Vrouwen die Myocet liposomal krijgen mogen geen borstvoeding geven.

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

Van Myocet liposomal is beschreven dat het duizeligheid veroorzaakt. Patiënten die hieraan lijden, mogen niet autorijden en geen machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De meest gemelde bijwerkingen tijdens klinische studies waren nausea/braken(73%), leukopenie (70%), alopecia(66%), neutropenie(46%), asthenie/vermoeidheid(46%), stomatitis/mucositis(42), trombocytopenie(31%) en anemie(30%).

De volgende bijwerkingen zijn gemeld voor Myocet liposomal gedurende klinische onderzoeken en bij ervaringen na het op de markt brengen. De bijwerkingen zijn hieronder gerangschikt volgens MedDRA terminologie, systeemorgaanklasse en frequentie (frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak $\geq 1/10$, vaak $\geq 1/100$, $< 1/10$, soms $\geq 1/1.000$, $< 1/100$, niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald));

	Alle graden	Graad ≥ 3
Infecties en parasitaire aandoeningen		
Neutropene koorts	Zeer vaak	Zeer vaak
Infecties	Zeer vaak	Vaak
Herpes zoster	Soms	Soms
Sepsis	Soms	Soms
Injectieplaatsinfectie	Soms	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		
Neutropenie	Zeer vaak	Zeer vaak
Trombocytopenie	Zeer vaak	Zeer vaak
Anemie	Zeer vaak	Zeer vaak
Leukopenie	Zeer vaak	Zeer vaak
Lymfopenie	Vaak	Vaak
Pancytopenie	Vaak	Soms
Neutropenische sepsis	Soms	Soms
Purpura	Soms	Soms
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		
Anorexie	Zeer vaak	Zeer vaak
Dehydratie	Vaak	Zeer vaak
Hypokaliëmie	Vaak	Soms
Hyperglykemie	Soms	Soms
Psychische stoornissen		
Agitatie	Soms	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen		
Insomnia	Vaak	Soms
Loopstoornis	Soms	Soms
Dysfonie	Soms	Niet bekend
Somnolentie	Soms	Niet bekend
Hartaandoeningen		
Aritmie	Vaak	Soms
Cardiomyopathie	Vaak	Vaak
Congestief hartfalen	Vaak	Vaak
Pericardeffusie	Soms	Soms
Bloedvataandoeningen		
Opvliegers	Vaak	Soms

	Alle graden	Graad \geq 3
Hypotensie	Soms	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		
Borstkaspijn	Vaak	Soms
Dyspneu	Vaak	Soms
Bloedneus	Vaak	Soms
Haemoptysis	Soms	Niet bekend
Faryngitis	Soms	Niet bekend
Pleurale effusie	Soms	Soms
Pneumonitis	Soms	Soms
Maagdarmstelselaandoeningen		
Nausea/braken	Zeer vaak	Zeer vaak
Stomatitis/mucositis	Zeer vaak	Vaak
Diarree	Zeer vaak	Vaak
Constipatie	Vaak	Soms
Oesofagitis	Vaak	Soms
Maagulcus	Soms	Soms
Lever- en galaandoeningen		
Verhoogde hepatische transaminasen	Vaak	Soms
Verhoogde alkalische fosfatase	Soms	Soms
Geelzucht	Soms	Soms
Verhoogde serumbilirubine	Soms	Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen		
Alopecia	Zeer vaak	Vaak
Rash	Vaak	Niet bekend
Palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom	Niet bekend	Niet bekend
Nagelafwijking	Vaak	Soms
Pruritus	Soms	Soms
Folliculitis	Soms	Soms
Droge huid	Soms	Niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		
Rugpijn	Vaak	Soms
Myalgie	Vaak	Soms
Spierzwakte	Soms	Soms
Nier- en urinewegaandoeningen		
Hemorragische cystitis	Soms	Soms
Oligurie	Soms	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
Asthenie/vermoeidheid	Zeer vaak	Vaak
Koorts	Zeer vaak	Vaak
Pijn	Zeer vaak	Vaak
Koude rillingen	Zeer vaak	Soms
Duizeligheid	Vaak	Soms
Hoofdpijn	Vaak	Soms

	Alle graden	Graad \geq 3
Gewichtsverlies	Vaak	Soms
Injectieplaatsreactie	Soms	Soms
Malaise	Soms	Niet bekend

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Acute overdosering met Myocet liposomal zal de toxische bijwerkingen verergeren. De behandeling van een acute overdosering zou zich moeten richten op ondersteunende zorg voor verwachte toxiciteit en zou ziekenhuisopname, antibiotica, transfusies van bloedplaatjes en granulocyten en symptomatische behandeling van mucositis kunnen omvatten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, antracyclinen en verwante stoffen, ATC-code: L01DB01

De werkzame stof in Myocet liposomal is doxorubicine HCl. Doxorubicine kan zijn antitumorale en toxische effecten uitoefenen door een aantal mechanismen waaronder remming van topo-isomerase II, intercalatie met DNA- en RNA-polymerasen, de vorming van vrije radicalen en binding aan membranen. Liposomale ingekapselde doxorubicine, bleek in vergelijking met conventionele doxorubicine niet actiever te zijn in voor doxorubicine ongevoelige cellijnen *in vitro*. Bij dieren verlaagde liposomale ingekapselde doxorubicine de distributie naar het hart en gastro-intestinale slijmvliezen, in vergelijking met conventionele doxorubicine, terwijl effectiviteit tegen tumoren in experimentele tumoren werd gehandhaafd.

Myocet liposomal (60 mg/m²) + CPA (600 mg/m²) werd vergeleken met conventionele doxorubicine + CPA (in dezelfde doses) en Myocet liposomal (75 mg/m²) + CPA (600 mg/m²) werd vergeleken met epirubicine + CPA (in dezelfde doses). In een derde onderzoek werd monotherapie Myocet liposomal (75 mg/m²) vergeleken met enkelvoudige therapie met conventionele doxorubicine (in dezelfde dosis). In Tabel 3 staan gegevens vermeld met betrekking tot het responspercentage en progressie-vrije overleving.

Tabel 3

Samenvatting voor onderzoeken naar werkzaamheid tegen tumoren van stoffen in combinatie en enkelvoudig stoffen

	Myocet liposomal /CPA (60/600 mg/m ²) (n=142)	Dox 60/CPA (60/600 mg/m ²) (n=155)	Myocet liposomal /CPA (75/600 mg/m ²) (n=80)	Epi/CPA (75/600 mg/m ²) (n=80)	Myocet liposomal (75 mg/m ²) (n=108)	Dox (75 mg/m ²) (n=116)
Response-percentage van tumor	43%	43%	46%	39%	26%	26%
Relatief Risico (95% C.I.)	1,01 (0,78-1,31)		1,19 (0,83-1,72)		1,00 (0,64-1,56)	
Gemiddelde PVO (maanden) ^a	5,1	5,5	7,7	5,6	2,9	3,2
Risicoverhouding (95% C.I.)	1,03 (0,80-1,34)		1,52 (1,06-2,20)		0,87 (0,66-1,16)	

Afkortingen: PVO, progressie-vrije overleving; Dox, doxorubicine; Epi, epirubicine; Relatief Risico, vergelijkend middel als referentie genomen; Risicoverhouding, Myocet liposomal als referentie genomen

^a Secundair eindpunt

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De plasmafarmacokinetiek van totaal doxorubicine bij patiënten die Myocet liposomal ontvangen, vertoont grote veranderlijkheid tussen patiënten onderling. In het algemeen zijn de plasmaspiegels van totaal doxorubicine echter aanzienlijk hoger bij Myocet liposomal dan bij conventionele doxorubicine, terwijl de gegevens aanduiden dat piekplasmaspiegels van vrije (niet in liposomen ingekapselde) doxorubicine lager zijn met Myocet liposomal dan met conventionele doxorubicine. Op grond van de beschikbare farmacokinetische gegevens kunnen geen conclusies worden getrokken wat betreft de verhouding tussen plasmaspiegels van totaal/vrij doxorubicine en zijn invloed op de werkzaamheid / veiligheid van Myocet liposomal. De klaring van totaal doxorubicine was $5,1 \pm 4,8$ l/u en het distributievolume bij dynamisch evenwicht (V_d) was $56,6 \pm 61,5$ l, terwijl na conventionele doxorubicine klaring en V_d respectievelijk $46,7 \pm 9,6$ l/u en $1,451 \pm 258$ l waren. De belangrijkste circulerende metaboliet van doxorubicine, doxorubicinol wordt gevormd via aldo-keto-reductase. De piekniveaus van doxorubicinol in het plasma treden bij Myocet liposomal later op dan bij conventionele doxorubicine.

De farmacokinetiek van Myocet liposomal is niet specifiek onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie. Van doxorubicine is bekend dat het grotendeels via de lever wordt uitgescheiden. Het is gebleken dat een verlaging van de dosis Myocet liposomal op zijn plaats is bij patiënten met een gestoorde leverfunctie (zie rubriek 4.2 voor aanbevolen doseringen).

Het is aangetoond dat stoffen die P-glycoproteïne (P-gP) remmen de verdeling van doxorubicine en doxorubicinol veranderen. (zie ook rubriek 4.5)

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen onderzoeken naar de genotoxiciteit, carcinogeniciteit en reproductietoxiciteit van Myocet liposomal uitgevoerd, maar van doxorubicine is bekend dat deze zowel mutageen als carcinogeen is en toxiciteit t.a.v. reproductie zou kunnen veroorzaken.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Injectieflacon 1 - doxorubicine HCl

- lactose

Injectieflacon 2 - liposomen

- fosfatidylcholine
- cholesterol
- citroenzuur
- natriumhydroxide
- water voor injectie

Injectieflacon 3 - buffer

- natriumcarbonaat
- water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik na reconstitutie is aangetoond gedurende maximaal 8 uur bij 25°C en bij 2°C - 8°C gedurende maximaal 5 dagen.

Uit microbiologisch oogpunt dient het geneesmiddel onmiddellijk te worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartermijnen tijdens gebruik en de condities vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker; de bewaarduur is gewoonlijk niet langer dan 24 uur bij 2-8°C, tenzij reconstitutie en verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Myocet liposomal is verkrijgbaar in kartonnen dozen die 1 of 2 sets van de drie injectieflacons met bestanddelen bevatten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Injectieflacon 1 - doxorubicine HCl

Type I glazen injectieflacons, afgesloten met stoppen van grijs butylrubber en oranje, afneembare, aluminium kapjes, die 50 mg doxorubicine HCl gevriesdroogd poeder bevatten

Injectieflacon 2 - liposomen

Type I injectieflacons in de vorm van buisjes van flintglas, afgesloten met grijze stoppen, waaraan siliconen zijn toegevoegd, en groene, afneembare, aluminium kapjes met minimaal 1,9 ml liposomen.

Injectieflacon 3 - buffer

Glazen injectieflacons, afgesloten met grijze stoppen waaraan siliconen zijn toegevoegd, en blauwe, afneembare, aluminium kapjes met minimaal 3 ml buffer.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiding van Myocet liposomal

Bij het hanteren van Myocet liposomal moet de steriliteit worden gegarandeerd, omdat Myocet liposomal geen conserveermiddel bevat.

Bij het hanteren en bereiden van Myocet liposomal moet voorzichtigheid in acht worden genomen. Het gebruik van handschoenen is vereist.

Stap 1. Voorbereiding

Verwarming kan plaatsvinden met een Techne DB-3 Dri Block-verwarmingstoestel of een waterbad

- Zet het Techne DB-3 Dri Block verwarmingsblok aan en stel de regeling in op 75°C -76°C. Controleer de ingestelde temperatuur door de thermometer(s) op elk element van het verwarmingsblok af te lezen.
- Als u een waterbad gebruikt, zet het waterbad dan aan en geef het de tijd om op 58°C (55°C - 60°C) te komen. Controleer de ingestelde temperatuur door de thermometer af te lezen.

(Hoewel de temperatuurregelingen van het waterbad en het verwarmingsblok verschillend zijn ingesteld, zal de temperatuur van de inhoud van de injectieflacon in hetzelfde gebied liggen (55°C - 60°C)).

- Neem de doos met componenten uit de koelkast.

Stap 2. Reconstitueer de doxorubicine (hydrochloride)

- Zuig 20 ml natriumchloride oplossing voor injectie (0,9%) op, (niet in de verpakking meegeleverd), en injecteer in elke injectieflacon voor bereiding bedoelde doxorubicine (hydrochloride).
- Keer de injectieflacon om en schud goed om te waarborgen dat de doxorubicine volledig is opgelost.

Stap 3. Opwarmen in een waterbad of droog verwarmingstoestel.

- Verwarm de injectieflacon met gereconstitueerde doxorubicine (hydrochloride) gedurende 10 minuten (niet langer dan 15 minuten) in het Techne DB-3 Dri Block verwarmingsblok, waarbij de thermometer in het blok 75°C -76°C moet aangeven. Bij gebruik van een waterbad de injectieflacon met doxorubicine (hydrochloride) gedurende 10 minuten (niet langer dan 15 minuten) verwarmen, waarbij de thermometer 55°C -60°C moet aangeven.
- Ga tijdens het verwarmen verder met stap 4.

Stap 4: Regel de pH van de liposomen.

- Zuig 1,9 ml liposomen op. Injecteer het in de injectieflacon met de buffer om de pH van de liposomen te regelen. Vanwege de drukverhoging kan ontluchting nodig zijn.
- Goed schudden.

Stap 5. Voeg de liposomen met aangepaste pH toe aan de doxorubicine

- Zuig met een injectiespuit de volledige inhoud bestaande uit liposomen met aangepaste pH uit de buffer-injectieflacon.
- Haal de injectieflacon met de gereconstitueerde doxorubicine HCl uit het waterbad of het droge warmteblok. **SCHUD KRACHTIG**. Breng voorzichtig een ontluchtingshulpmiddel uitgerust met een hydrofoob filter in de injectieflacon. Injecteer daarna **DIRECT** (binnen 2 minuten) de

liposomen met aangepaste pH in de injectieflacon met de verwarmde 50 mg gereconstitueerde doxorubicine HCl. Verwijder het ontluchtingshulpmiddel.

- SCHUD KRACHTIG.
- WACHT minimaal 10 minuten alvorens het te gebruiken, waarbij het geneesmiddel op kamertemperatuur wordt gehouden.
- De Techne DB-3 Dri Block Heater is geheel gevalideerd voor gebruik bij de bereiding van Myocet liposomal. Drie inzetstukken, elk met twee openingen van 43,7 mm, moeten daarbij worden gebruikt. Om juiste temperatuurregeling te garanderen wordt aanbevolen een dompelthermometer van 35 mm te gebruiken.

Het resulterende gereconstitueerde Myocet liposomal-preparaat bevat 50 mg doxorubicine HCl/25 ml liposomale dispersie (2 mg/ml).

Na reconstitutie moet het eindproduct verder worden verdund in 0,9% (m/v) natriumchloride oplossing voor injectie, of 5% (m/v) glucose oplossing voor injectie tot een uiteindelijk volume van 40 tot 120 ml per 50 mg samengevoegde Myocet liposomal, zodat een uiteindelijke concentratie van 0,4 mg/ml - 1,2 mg/ml doxorubicine wordt verkregen.

Na reconstitutie hoort de liposomale dispersie voor infusie die in liposomen ingekapselde doxorubicine bevat, te bestaan uit een roodoranje, ondoorzichtig, homogene dispersie. Zoals met alle parenteraal toegediende oplossingen moet de oplossing vóór het toedienen visueel worden gecontroleerd op de aanwezigheid van vaste deeltjes en verkleuring. Gebruik het preparaat niet, als het vreemde deeltjes bevat.

Procedure voor juiste verwijdering

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

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

EU/1/00/141/001-002

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 juli 2000

Datum van laatste verlenging: 02 juli 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFENDE GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

Niet van toepassing.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS (2 sets van 3 bestanddelen)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Myocet liposomal 50 mg poeder, dispersie en oplosmiddel voor concentraat voor dispersie voor infusie
Liposomale doxorubicine hydrochloride.

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Liposomaal ingekapselde doxorubicine overeenkomend met 50 mg doxorubicine hydrochloride

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:

Injectieflacon 1 - doxorubicine HCl
lactose

Injectieflacon 2 - liposomen
fosfatidylcholine, cholesterol, citroenzuur, natriumhydroxide, water voor injectie

Injectieflacon 3 - buffer
natriumcarbonaat, water voor injectie

Bevat natrium. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder, dispersie en oplosmiddel voor concentraat voor dispersie voor infusie

Inhoud van doos:

2 sets die elk bevatten:

1 injectieflacon doxorubicine HCl

1 injectieflacon liposomen

1 injectieflacon buffer

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Uitsluitend voor eenmalig gebruik

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

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

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

EU/1/00/141/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

<Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar>

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE INTERMEDIAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

(te gebruiken bij een omdoos met 2 sets van 3 bestanddelen)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Myocet liposomal 50 mg poeder, dispersie en oplosmiddel voor concentraat voor dispersie voor infusie
Liposomale doxorubicine hydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Liposomaal ingekapselde doxorubicine overeenkomend met 50 mg doxorubicine hydrochloride.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:

Injectieflacon 1 - doxorubicine HCl
lactose

Injectieflacon 2 - liposomen
fosfatidylcholine, cholesterol, citroenzuur, natriumhydroxide, water voor injectie

Injectieflacon 3 - buffer
natriumcarbonaat, water voor injectie

Bevat natrium. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder, dispersie en oplosmiddel voor concentraat voor dispersie voor infusie

Inhoud van doos:

1 injectieflacon doxorubicine HCl
1 injectieflacon liposomen
1 injectieflacon buffer

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

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

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

EU/1/00/141/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

<Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar>

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS (1 set van 3 bestanddelen)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Myocet liposomal 50 mg poeder, dispersie en oplosmiddel voor concentraat voor dispersie voor infusie
Liposomale doxorubicine hydrochloride.

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Liposomaal ingekapselde doxorubicine overeenkomend met 50 mg doxorubicine hydrochloride

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:

Injectieflacon 1 - doxorubicine HCl
lactose

Injectieflacon 2 - liposomen
fosfatidylcholine, cholesterol, citroenzuur, natriumhydroxide, water voor injectie

Injectieflacon 3 - buffer
natriumcarbonaat, water voor injectie

Bevat natrium. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder, dispersie en oplosmiddel voor concentraat voor dispersie voor infusie

Inhoud van doos:

1 injectieflacon doxorubicine HCl
1 injectieflacon liposomen
1 injectieflacon buffer

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik na het reconstitutie en verdunning
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Uitsluitend voor eenmalig gebruik

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

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

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

EU/1/00/141/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

<Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar>

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON DOXORUBICINE HCL

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Myocet liposomal
Doxorubicine HCl
IV gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

50 mg

6. OVERIGE

STICKER/SCHOURSECTIE VAN ETIKET VOOR HET OPNIEUW ETIKETTEREN VAN DE INJECTIEFLACON MET DOXORUBICINE HCL DIE GERECONSTITUEERD EINDCONCENTRAAT VOOR DISPERSIE VOOR INFUSIE BEVAT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Myocet liposomal 50 mg concentraat voor dispersie voor infusie
Liposomale doxorubicine HCl
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

4. PARTIJNUMMER

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

Datum van bereiding: _____
Tijd van bereiding: _____
Bereid door: _____

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

LIPOSOMEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Myocet liposomal
liposomen

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1,9 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

BUFFER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Myocet liposomal
buffer

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

3 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Myocet liposomal 50 mg poeder, dispersie en oplosmiddel concentraat voor dispersie voor infusie

Liposomale doxorubicine hydrochloride

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Myocet liposomal en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Myocet liposomal en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Myocet liposomal bevat een geneesmiddel "doxorubicine", dat schade toebrengt aan tumorcellen. Deze groep geneesmiddelen behoren tot de zogenaamde "chemotherapie". Dit geneesmiddel is ingekapseld in microscopisch kleine vetbolletjes die bekendstaan als liposomen.

Myocet liposomal wordt gebruikt bij volwassen vrouwen voor de eerstelijnsbehandeling van borstkanker dat is uitgezaaid ("gemetastaseerd borstkanker"). Het wordt gebruikt met een ander geneesmiddel "cyclofosfamide". Lees ook nauwkeurig de bijsluiter voor dat geneesmiddel.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Gebruik Myocet liposomal niet als dit voor u van toepassing is. Indien u niet zeker bent, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u Myocet liposomaal gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

Overleg met uw arts of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel gebruikt, als:

- u een ooit een hartaandoening heeft gehad zoals een hartaanval, hartfalen of als u een hoge bloeddruk heeft gehad gedurende een lange tijd
- u leverproblemen hebt.

Als een van bovenstaande van toepassing is op u(of als u niet zeker weet), overleg dan met uw arts of verpleegkundige voordat u Myocet liposomal gebruikt.

Onderzoeken

Uw arts zal onderzoeken doen gedurende uw behandeling om te controleren of het geneesmiddel juist werkt. Zij zullen ook controleren op bijwerkingen zoals bloedafwijkingen of hartproblemen.

Bestralingstherapie

Indien u eerder met bestraling behandeld bent, kan dit met Myocet liposomal een reactie geven. U kunt dan een pijnlijke, rode of droge huid krijgen. Dit kan direct optreden of later tijdens de behandeling.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Myocet liposomal nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen en voor kruidengeneesmiddelen. Dit is omdat Myocet liposomal de werking kan beïnvloeden van sommige geneesmiddelen. Tevens kunnen sommige geneesmiddelen de werking van Myocet liposomal beïnvloeden.

In het bijzonder moet u uw arts of verpleegkundige informeren als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- fenobarbital of fenytoïne – tegen epilepsie
- Warfarine – om uw bloed te verdunnen.
- Streptozocine – voor behandeling van alvleesklierkanker.
- Cyclosporine – voor veranderen van uw immuunsysteem

Als een van bovenstaande van toepassing is op u (of als u niet zeker weet), neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u Myocet liposomal gebruikt.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

- Myocet liposomal mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt tenzij duidelijk noodzakelijk
- Vrouwen die Myocet liposomal krijgen mogen geen borstvoeding geven.
- Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende zes maanden na de behandeling met Myocet liposomal.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U kunt zich duizelig voelen na toediening van Myocet liposomal. Indien u zich duizelig voelt of niet zeker bent hoe u zich voelt, moet u niet autorijden of geen gereedschap of machines bedienen.

Myocet liposomal bevat natrium

Myocet liposomal is verkrijgbaar in kartonnen dozen die 1 of 2 sets met drie injectieflacons bevatten (niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht). Als de 3 injectieflacons samengevoegd zijn bevat u geneesmiddel ongeveer 108 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout). Dit komt overeen met 5,4% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Dit geneesmiddel wordt in het algemeen toegediend door een arts of verpleegkundige. Het wordt toegediend als intraveneuze druppel infusie in uw ader.

Hoeveel zal toegediend worden:

Uw arts zal precies uitrekenen hoeveel u nodig heeft. De gebruikelijke dosis is gebaseerd op het lichaamsoppervlak (gemeten in “vierkante meters” of “m²”).

De aanbevolen dosering ligt tussen de 60 en 75 mg geneesmiddel voor iedere vierkante meter van uw lichaamsoppervlak.

- dit zal u op één dag gegeven worden om de 3 weken.
 - Het geneesmiddel cyclosporine wordt op dezelfde dag gegeven.
- Uw arts kan de dosis verlagen als hij/zij denkt dat u dat nodig heeft.

Het aantal infusies is afhankelijk van:

- de aard van uw ziekte
- hoe u op het geneesmiddel reageert.

Behandeling duurt gewoonlijk 3-6 maanden.

Indien u Myocet liposomal op uw huid krijgt

Vertel uw arts of verpleegkundige onmiddellijk als er druppels lekken van de infusie op uw huid. Dit moet omdat Myocet liposomal uw huid kan beschadigen. De infusie moet onmiddellijk gestaakt worden. IJs kan op de getroffen gebieden worden aangebracht gedurende 30 minuten. Daarna kan de infusie worden voortgezet in een andere ader.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De volgende bijwerkingen kunnen optreden met dit geneesmiddel.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige als u een van de volgende bijwerkingen krijgt. Deze zijn symptomen van een allergische reactie en het infuus zou kunnen gestaakt moeten worden:

- Kortademigheid of een beklemd gevoel op de borst of keel.
- Hoofdpijn of rugpijn.
- Koorts of koude rillingen.
- Zwelling of roodheid in het gezicht.
- Vermoeidheid, duizeligheid of lichteid in het hoofd

Als u een van deze bijwerkingen hierboven bemerkt, licht dan uw arts of verpleegkundige in.

Andere bijwerkingen:

Zeer vaak (kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 patiënten)

- Haarverlies
- Koorts, koude rillingen, pijn
- Verlies van eetlust, diarree, ziek zijn of zich onwel voelen (misselijkheid of braken).
- Verlaagde concentraties van bepaalde bloedcellen, uw arts zal uw bloed regelmatig controleren en bepalen of behandeling nodig is. Zeer gebruikelijke symptomen zouden kunnen zijn:
 - Meer blauwe plekken of bloedingen.
 - Pijnlijke mond, keel en mondzweren.
 - Verminderde weerstand tegen infectie of koorts.
 - Vermoeidheid of duizeligheid, futloos.

Vaak (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 10 patiënten):

- spierpijn, rugpijn, hoofdpijn
- moeilijkheden bij het ademen, pijn op de borst
- dorst hebben, pijn en zwelling van uw slokdarm
- kortademigheid, gezwollen enkels, spierkrampen. Dit kunnen symptomen zijn van hartfalen of hartritmestoornissen, of een laag kaliumgehalte van uw bloed.
- afwijkende leverfunctie uitslagen
- slaapstoornissen

- neusbloedingen, opvliegers
- constipatie, gewichtsverlies
- huiduitslag of nagelafwijking

Soms (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 100 patiënten)

- bloed ophoesten
- opwinding voelen, slaperigheid
- lage bloeddruk, onwel voelen
- een loopstoornis, spraakstoornissen
- maagpijn dat een symptoom kan zijn voor een beginnende maagzweer.
- Spier zwakte
- Jeukerige, droge huid of gezwollen plekken rond de haarwortels.
- zwellend, roodheid en blaarvorming van de huid rond de injectieplaats.
- Hoog bloedsuikergehalte (uw arts zal dit zien in de bloedtest)
- Gele huid of ogen. Dit kan een voorbode zijn een leverfunctiestoornis ook wel geelzucht genoemd.
- minder vaak of vaker plassen, pijnlijk plassen en bloed in de urine.

Niet bekend: de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald:

Roodheid en pijn van de handen en voeten

Myocet liposomal kan bijwerkingen geven die met de infusiesnelheid samenhangt. Hieronder vallen blozen, koorts, koude rillingen, hoofdpijn en rugpijn. Deze bijwerkingen kunnen verdwijnen als het infuus over een langere tijdsperiode toegediend wordt.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos.
- Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).
Uit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartermijnen tijdens gebruik en de condities vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker; de bewaartermijn is gewoonlijk niet langer dan 24 uur bij 2-8°C, tenzij reconstitutie en verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat het verkleuring vertoont, of een neerslag of andere vreemde deeltjes bevat.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is in liposomen ingekapselde doxorubicine. Dit komt overeen met 50 mg doxorubicine hydrochloride.
- De andere stoffen in dit middel zijn lactose (in de injectieflacon doxorubicine HCl), fosfatidylcholine, cholesterol, citroenzuur, natriumhydroxide en water voor injectie (in de injectieflacon met liposomen) en natriumcarbonaat en water voor injectie (in de injectieflacon met buffer oplossing).

Hoe ziet Myocet liposomal eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Myocet liposomal bestaat uit een poeder, dispersie en oplosmiddel voor concentraat voor dispersie voor infusie en wordt geleverd in de vorm van drie injectieflacons: doxorubicine HCl, liposomen en buffer.

Na het mengen van de inhoud van de injectieflacons ontstaat een oranje-orode, ondoorzichtige liposomale dispersie.

Myocet liposomal is verkrijgbaar in kartonnen dozen die 1 of 2 sets met de drie bestanddelen bevatten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

Fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

BEREIDINGSHANDLEIDING

Myocet liposomal 50 mg poeder, dispersie en oplosmiddel voor concentraat voor dispersie voor infusie.

Liposomale doxorubicine hydrochloride.

Het is belangrijk deze handleiding geheel door te lezen alvorens dit geneesmiddel te bereiden.

1. PRESENTATIE

Myocet liposomal wordt geleverd in de vorm van drie injectieflacons: (1) doxorubicine HCl, (2) liposomen en (3) buffer. Naast deze drie bestanddelen is 0,9% (m/v) natriumchloride oplossing voor injectie nodig voor de reconstitutie van doxorubicine HCl. Myocet liposomal moet vóór toediening worden gereconstitueerd.

2. AANBEVELINGEN VOOR VEILIGE HANTERING

De gebruikelijke procedures voor het correct hanteren en afvoeren van oncolytica moeten worden gevolgd, namelijk:

- Het personeel moet worden getraind voor de reconstitutie van het geneesmiddel.
- Zwanger personeel mag het geneesmiddel niet hanteren.
- Het personeel dat dit geneesmiddel tijdens de reconstitutie hanteert, moet beschermende kleding dragen, inclusief een masker, veiligheidsbril en handschoenen.
- Alle voor toediening of reiniging gebruikte artikelen, inclusief handschoenen, moeten in een afvalzak voor zeer gevaarlijk afval worden gedaan, die bij een hoge temperatuur zal worden verbrand. Vloeibaar afval kan met grote hoeveelheden water worden weggespoeld.
- Onopzettelijke aanraking van de huid of ogen dient onmiddellijk met een ruime hoeveelheid water te worden behandeld.

3. BEREIDING VOOR INTRAVENEUZE TOEDIENING

Bij het hanteren van Myocet liposomal moet de steriliteit worden gegarandeerd, omdat Myocet liposomal geen conserveermiddel bevat.

3.1 Bereiding van Myocet liposomal

Stap 1. Opstelling

Verwarming kan plaatsvinden met een Techne DB-3 Dri Block-verwarmingstoestel of een waterbad

- Zet het Techne DB-3 Dri Block verwarmingsblok aan en stel de regeling in op 75°C-76°C. Controleer de ingestelde temperatuur door de thermometer(s) op elk element van het verwarmingsblok af te lezen.
- Als u een waterbad gebruikt, zet het waterbad dan aan en geef het de tijd om op 58°C (55°C.-60°C) te komen. Controleer de ingestelde temperatuur door de thermometer af te lezen.

(Hoewel de temperatuur regelingen van het waterbad en het verwarmingsblok verschillend zijn ingesteld, zal de temperatuur van de inhoud van de injectieflacon in hetzelfde gebied liggen (55°C.-60°C)).

- Neem de doos met componenten uit de koelkast.

Stap 2. Reconstitueer de doxorubicine (hydrochloride)

- Zuig 20 ml natriumchloride oplossing voor injectie (0,9%) op, (niet in de verpakking meegeleverd), en injecteer in elke injectieflacon voor bereiding bedoelde doxorubicine (hydrochloride).
- Keer de injectieflacon om en schud goed om te waarborgen dat de doxorubicine volledig is opgelost.

Stap 3. Opwarmen in een waterbad of droog verwarmingstoestel.

- Verwarm de injectieflacon met gereconstitueerde doxorubicine (hydrochloride) gedurende 10 minuten (niet langer dan 15 minuten) in het Techne DB-3 Dri Block verwarmingsblok, waarbij de thermometer in het blok 75°C-76°C moet aangeven.
- Bij gebruik van een waterbad de injectieflacon met doxorubicine (hydrochloride) gedurende 10 minuten (niet langer dan 15 minuten) verwarmen, waarbij de thermometer 55°C-60°C moet aangeven.
- Ga tijdens het verwarmen verder met stap 4.

Stap 4: Regel de pH van de liposomen.

- Zuig 1,9 ml liposomen op. Injecteer het in de injectieflacon met de buffer om de pH van de liposomen te regelen. Vanwege de drukverhoging kan ontluchting nodig zijn.
 - Goed schudden.

Stap 5. Voeg de liposomen met aangepaste pH toe aan de doxorubicine

- Zuig met een injectiespuit de volledige inhoud bestaande uit liposomen met aangepaste pH uit de buffer-injectieflacon.
- Haal de injectieflacon met de gereconstitueerde doxorubicine HCl uit het waterbad of het droge warmteblok. **SCHUD KRACHTIG.** Breng voorzichtig een ontluchtingshulpmiddel uitgerust met een hydrofoob filter in de injectieflacon. Injecteer daarna **DIRECT** (binnen 2 minuten) de liposomen met de aangepaste pH in de injectieflacon met de verwarmde 50 mg gereconstitueerde doxorubicine HCl. Verwijder het ontluchtingshulpmiddel.
- **SCHUD KRACHTIG.**
- **WACHT MINIMAAL 10 MINUTEN ALVORENS HET TE GEBRUIKEN, WAARBIJ HET GENEESMIDDEL OP KAMERTEMPERATUUR WORDT GEHOUDEN.**

De Techne DB-3 Dri Block Heater is geheel gevalideerd voor gebruik bij de bereiding van Myocet liposomal. Drie inzetstukken, elk met twee openingen van 43,7 mm, moeten daarbij worden gebruikt. Om juiste temperatuurregeling te garanderen wordt aanbevolen een dompelthermometer van 35 mm te gebruiken.

Het resulterende gereconstitueerde Myocet liposomal-preparaat bevat 50 mg doxorubicine HCl/25 ml liposomale dispersie (2 mg/ml).

Na reconstitutie moet het eindproduct verder worden verdund in 0,9% (m/v) natriumchloride oplossing voor injectie, of 5% (m/v) glucose oplossing voor injectie tot een uiteindelijk volume van 40 tot 120 ml per 50 mg samengevoegde Myocet liposomal, zodat een uiteindelijke concentratie van 0,4 mg/ml - 1,2 mg/ml doxorubicine wordt verkregen.

Na reconstitutie hoort de liposomale dispersie voor infusie die in liposomen ingekapselde doxorubicine bevat, te bestaan uit een roodoranje, ondoorzichtige, homogene dispersie. Zoals met alle parenteraal toegediende oplossingen moet de oplossing vóór het toedienen visueel worden gecontroleerd op de aanwezigheid van vaste deeltjes en verkleuring. Gebruik het preparaat niet, als het vreemde deeltjes bevat.

Er is aangetoond dat Myocet liposomal in gereconstitueerde vorm bij het gebruik in chemisch en fysisch opzicht stabiel is bij kamertemperatuur gedurende maximaal 8 uur en in een koelkast (2°C - 8°C) gedurende maximaal 5 dagen.

Uit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartermijnen tijdens gebruik en de condities vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker; de bewaarduur is gewoonlijk niet langer dan 24 uur bij 2°C - 8°C, tenzij samenvoeging en verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Myocet liposomal dient in 1 uur te worden toegediend door middel van intraveneuze infusie.

Waarschuwing: Myocet liposomal mag niet intramusculair of subcutaan of als bolusinjectie worden toegediend.

4. VERWIJDERING

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