

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Myocet liposomal 50 mg pó, dispersão e solvente para concentrado para dispersão para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Complexo de doxorubicina-citrato encapsulado em lipossomas, que corresponde a 50 mg de cloridrato de doxorubicina (HCl).

Excipiente(s) com efeito conhecido: O medicamento reconstituído contém aproximadamente 108 mg de sódio para cada dose de 50 mg de cloridrato de doxorubicina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó, dispersão e solvente para concentrado para dispersão para perfusão.

Myocet liposomal é fornecido sob a forma de um sistema de três frascos para injetáveis, conforme se segue:

Frasco para injetáveis 1: o cloridrato de doxorubicina é um pó liofilizado vermelho.

Frasco para injetáveis 2: os lipossomas são uma dispersão opaca e homogénea, branca a esbranquiçada.

Frasco para injetáveis 3: o tampão é uma solução transparente e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Myocet liposomal, em associação com ciclofosfamida, é indicado para o tratamento de primeira linha do cancro da mama metastático em mulheres adultas.

4.2 Posologia e modo de administração

A utilização de Myocet liposomal deve ser limitada às unidades especializadas na administração de quimioterapia citotóxica e só deve ser administrado sob a supervisão de um médico com experiência no uso de quimioterapia.

Posologia

Quando Myocet liposomal é administrado em associação com ciclofosfamida (600 mg/m²), a dose inicial recomendada de Myocet liposomal é de 60-75 mg/m² de três em três semanas.

Pessoas idosas

A segurança e eficácia de Myocet liposomal foram avaliadas em 61 doentes com cancro da mama metastático, com idade igual ou superior a 65 anos. Os dados obtidos em ensaios clínicos controlados e aleatorizados demonstram que a eficácia e segurança cardíaca de Myocet liposomal nesta população foi comparável à observada em doentes com menos de 65 anos de idade.

Doentes com afeção hepática

Como o metabolismo e a excreção da doxorubicina ocorrem principalmente pela via hepatobiliar, a avaliação da função hepatobiliar deve ser realizada antes e durante a terapêutica com Myocet liposomal.

Com base em dados limitados obtidos em doentes com metástases hepáticas, recomenda-se que a dose inicial de Myocet liposomal seja reduzida de acordo com a tabela seguinte:

Provas da função hepática	Dose
Bilirrubina < LNS e AST normal	Dose padrão de 60 – 75 mg/m ²
Bilirrubina < LNS e AST elevada	Considerar uma redução da dose de 25%
Bilirrubina > LNS mas < 50 µmol/l	Redução da dose de 50%
Bilirrubina > 50 µmol/l	Redução da dose de 75%

Se possível, deve evitar administrar Myocet liposomal em doentes com bilirrubina superior a 50 µmol/l, a recomendação baseia-se sobretudo em extrapolações.

Para reduções da dose devido a outros tipos de toxicidade, ver secção 4.4.

Doentes com compromisso renal

A doxorubicina é amplamente metabolizada pelo fígado e excretada na bÍlis. Por conseguinte, não é necessário alterar a dose em doentes com afecção da função renal.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Myocet liposomal em crianças até aos 17 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Myocet liposomal tem de ser reconstituído e posteriormente diluído antes da sua administração. É necessária uma concentração final entre 0,4 a 1,2 mg/ml de cloridrato de doxorubicina. Myocet liposomal é administrado por perfusão intravenosa durante um período de 1 hora.

Myocet liposomal não pode ser administrado pelas vias intramuscular ou subcutânea nem sob a forma de uma injeção por bólus.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Mielossupressão

A terapêutica com Myocet liposomal causa mielossupressão. Myocet liposomal não deve ser administrado a indivíduos que apresentem uma contagem absoluta de neutrófilos (ANC) inferior a 1.500 células/µl ou de plaquetas inferior a 100.000/µl antes do ciclo seguinte. Deve efetuar-se uma monitorização hematológica cuidadosa (incluindo a contagem de glóbulos brancos e de plaquetas e a determinação da hemoglobina) durante a terapêutica com Myocet liposomal.

Uma meta-análise mostrou uma taxa inferior estatisticamente significativa de neutropenia de grau 4 (RR = 0,82; p=0,005) em doentes tratados com Myocet liposomal *versus* doxorubicina convencional. Contudo, não foram identificadas diferenças significativas na ocorrência de anemia, trombocitopenia e episódios de febre neutropénica.

A toxicidade hematológica assim como outros tipos de toxicidade podem exigir reduções da dose ou atrasos na sua administração. São recomendadas as seguintes modificações da posologia durante a terapêutica, as quais devem ser efetuadas em paralelo para Myocet liposomal e para a ciclofosfamida. A administração subsequente a uma redução posológica fica ao critério do médico responsável pelo doente:

Toxicidade hematológica			
Grau	Nadir da ANC (células/μl)	Nadir da contagem de plaquetas (células/μl)	Modificação
1	1500 – 1900	75.000 – 150.000	Nenhuma
2	1000 – Menos de 1500	50.000 – Menos de 75.000	Nenhuma
3	500 – 999	25.000 – Menos de 50.000	Aguardar até ANC 1500 ou mais e/ou plaquetas 100.000 ou mais e depois repetir a administração com uma redução da dose de 25%.
4	Menos de 500	Menos de 25.000	Aguardar até ANC 1500 ou mais e/ou plaquetas 100 000 ou mais e depois repetir a administração com uma redução da dose de 50%.

Se a mielotoxicidade atrasar o tratamento em mais de 35 dias após a primeira dose do ciclo anterior, deve considerar-se a paragem do tratamento.

Mucosite		
Grau	Sintomas	Modificação
1	Úlceras indolores, eritema ou sensibilidade dolorosa ligeira.	Nenhuma
2	Eritema, edema ou úlceras dolorosos mas consegue ingerir alimentos.	Aguardar uma semana e, se os sintomas melhorarem, repetir a administração com uma dose a 100%.
3	Eritema, edema ou úlceras dolorosos e não consegue ingerir alimentos.	Aguardar uma semana e, se os sintomas melhorarem, repetir a administração com uma redução da dose de 25%.
4	Exige medidas de suporte parentéricas ou entéricas	Aguardar uma semana e, se os sintomas melhorarem, repetir a administração com uma redução da dose de 50%.

Para redução da dose de Myocet liposomal devida a insuficiência da função hepática, ver secção 4.2.

Toxicidade cardíaca

A doxorrubicina e outras antraciclinas podem causar cardiotoxicidade. O risco de toxicidade aumenta com doses cumulativas crescentes desses medicamentos, sendo mais alto em indivíduos com uma história de cardiomiopatia, irradiação mediastínica ou com doença cardíaca prévia.

As análises de cardiotoxicidade em ensaios clínicos demonstraram uma redução estatisticamente significativa dos efeitos cardíacos em doentes tratados com Myocet liposomal em comparação com doentes tratados com doxorrubicina convencional na mesma dose em mg. Uma meta-análise demonstrou uma taxa inferior estatisticamente significativa para insuficiência cardíaca clínica (RR = 0,20; p=0,02) e para insuficiência cardíaca clínica e subclínica associadas (RR = 0,38; p<0,0001) em doentes tratados com Myocet liposomal *versus* doxorrubicina convencional. O reduzido risco de cardiotoxicidade também ficou demonstrado numa análise retrospectiva em doentes que tinham recebido previamente doxorrubicina como adjuvante (log-rank P=0,001; Taxa de Risco=5,42)

Num estudo de fase III em associação com ciclofosfamida (CPA) que comparou Myocet liposomal (60 mg/m²) + CPA (600 mg/m²) com doxorubicina (60 mg/m²) + CPA (600 mg/m²), 6% *versus* 21% dos doentes desenvolveram, respetivamente, uma diminuição significativa da fração de ejeção ventricular esquerda (LVEF - *left ventricular ejection fraction*). Num estudo de fase III que comparou Myocet liposomal (75 mg/m²) em monoterapia com a doxorubicina (75 mg/m²) em monoterapia, 12% *versus* 27% dos doentes desenvolveram, respetivamente, uma diminuição significativa da LVEF. Os valores correspondentes para a insuficiência cardíaca congestiva, que foram avaliados com menos exatidão, foram de 0% para Myocet liposomal + CPA *versus* 3% para a doxorubicina + CPA e de 2% para Myocet liposomal *versus* 8% para a doxorubicina. A dose cumulativa da vida mediana de Myocet liposomal em associação com CPA para um efeito cardíaco foi superior a 1260 mg/m² em comparação com 480 mg/m² no caso da doxorubicina em associação com CPA.

Não existe qualquer experiência com Myocet liposomal em doentes com uma história de doença cardiovascular, por exemplo com enfarte do miocárdio no período de 6 meses antes do tratamento. Portanto, é necessário um cuidado adicional em doentes com afeção da função cardíaca. A função cardíaca dos doentes tratados concomitantemente com Myocet liposomal e trastuzumab deve ser apropriadamente monitorizada como abaixo se descreve.

A dose total de Myocet liposomal deve também tomar em consideração qualquer terapêutica anterior ou concomitante com outros compostos cardiotoxicos, incluindo antraciclina e antraquinonas.

Antes de iniciar a terapêutica com Myocet liposomal, recomenda-se a medição regular da fração de ejeção ventricular esquerda (LVEF) por arteriografia sequencial sincronizada múltipla (MUGA - *Multiple Gated Arteriography*) ou por ecocardiografia. Estes métodos também deverão ser utilizados com regularidade durante o tratamento com Myocet liposomal. A avaliação da função ventricular esquerda é considerada obrigatória antes de cada administração adicional de Myocet liposomal quando um doente excede a dose cumulativa da vida da antraciclina de 550 mg/m² ou sempre que existir uma suspeita de cardiomiopatia. Se a LVEF tiver diminuído substancialmente em relação ao nível basal, por exemplo em mais de 20 pontos para um valor final superior a 50% ou em mais de 10 pontos para um valor final inferior a 50%, o benefício da continuação da terapêutica tem de ser cuidadosamente avaliado em relação ao risco de produção de lesões cardíacas irreversíveis. No entanto, deve considerar-se a realização do teste mais definitivo para a deteção da lesão do miocárdio por antraciclina, ou seja, a biopsia do endomiocárdio.

Todos os doentes a receber Myocet liposomal deverão também ser sujeitos a uma monitorização eletrocardiográfica de rotina. As alterações transitórias do ECG, como achatamento da onda T, depressão do segmento S-T e arritmias benignas, não são consideradas indicações obrigatórias para a suspensão da terapêutica com Myocet liposomal. No entanto, a redução do complexo QRS é considerada mais indicadora de toxicidade cardíaca.

A insuficiência cardíaca congestiva causada por cardiomiopatia pode ocorrer subitamente, podendo também registar-se após interrupção da terapêutica.

Doenças gastrointestinais

Uma meta-análise mostrou uma taxa inferior estatisticamente significativa de náuseas/vómitos de grau ≥ 3 (RR = 0,65; p=0,04) e de diarreia de grau ≥ 3 (RR = 0,33; p=0,03) em doentes tratados com Myocet liposomal *versus* doxorubicina convencional.

Reações no local de injeção

Myocet liposomal deverá ser considerado um agente irritante e devem ser tomadas precauções para evitar o extravasamento. Se ocorrer extravasamento, a perfusão deverá ser imediatamente interrompida. Pode aplicar-se gelo na zona afetada durante cerca de 30 minutos. Posteriormente, a perfusão com Myocet liposomal deverá ser reiniciada numa veia diferente daquela onde ocorreu o extravasamento. Note que Myocet liposomal pode ser administrado numa veia central ou periférica. No programa clínico ocorreram

nove casos de extravasamento acidental de Myocet liposomal, nenhum dos quais associado a lesões cutâneas graves, ulceração ou necrose.

Reações associadas à perfusão

Foram referidas reações agudas associadas às perfusões de lipossomas quando rapidamente perfundidas. Os sintomas referidos incluíram rubor, dispneia, febre, edema facial, cefaleia, dor de costas, arrepios, sensação de compressão torácica e na garganta e/ou hipotensão. É possível evitar a ocorrência destes fenómenos agudos utilizando um período de perfusão de 1 hora.

Outras

Para as precauções relacionadas com a utilização de Myocet liposomal com outros medicamentos, ver secção 4.5.

Tal como para outras antraciclina e produtos derivados de doxorubicina, pode ocorrer reaparecimento dos efeitos da radiação em áreas previamente irradiadas.

Não foram determinadas a eficácia e segurança de Myocet liposomal no tratamento adjuvante do cancro da mama. Não foi esclarecida a importância de diferenças aparentes na distribuição tecidual entre Myocet liposomal e a doxorubicina convencional no que respeita à eficácia antitumoral a longo prazo.

Excipientes

Sódio

Este medicamento contém aproximadamente 108 mg de sódio por dose de 50 mg de doxorubicina HCl, equivalente a 5,4% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos específicos de compatibilidade farmacológica com Myocet liposomal. É provável que Myocet liposomal interaja com substâncias conhecidas por interagirem com a doxorubicina convencional. Os níveis plasmáticos de doxorubicina e do seu metabolito, doxorubicinol, podem aumentar quando a doxorubicina for administrada com ciclosporina, verapamil, paclitaxel ou com outros agentes que inibem a P-glicoproteína (P-gP). Foram também notificadas interações da estreptozocina, fenobarbital, fenitoína e varfarina com a doxorubicina. Também não existem estudos do efeito de Myocet liposomal sobre outras substâncias. Contudo, a doxorubicina pode potenciar a toxicidade de outros agentes antineoplásicos. O tratamento concomitante com outras substâncias descritas como cardiotoxícas ou com substâncias com atividade cardíaca (p. ex., antagonistas do cálcio) podem aumentar o risco de cardiotoxicidade. A terapêutica concomitante com outras substâncias lipossômicas ou constituídas por complexos lipídicos ou com emulsões lipídicas intravenosas pode alterar o perfil farmacocinético de Myocet liposomal.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com Myocet liposomal e até 6 meses após a interrupção da terapêutica.

Gravidez

Devido às propriedades citotóxicas, mutagénicas e embriotóxicas conhecidas da doxorubicina, Myocet liposomal não deve ser utilizado durante a gravidez, a não ser que seja claramente necessário.

Amamentação

As mulheres a receber Myocet liposomal não devem amamentar.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de condução e utilizar máquinas

Foi notificado que Myocet liposomal causa tonturas. Os doentes que sofrem de tonturas devem evitar conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Durante os ensaios clínicos, as reações adversas mais frequentemente notificadas foram náuseas/vômitos (73%), leucopenia (70%), alopecia (66%), neutropenia (46%), astenia/fadiga (46%), estomatite/mucosite (42%), trombocitopenia (31%) e anemia (30%).

Foram notificados os seguintes efeitos adversos com Myocet liposomal durante os ensaios clínicos e durante a experiência pós comercialização. As reações adversas estão a seguir listadas segundo os termos da convenção MedDRA por classes de sistemas de órgãos e frequência. As frequências estão definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

	Todos os graus	Graus ≥ 3
Infeções e infestações		
Febre neutropénica	Muito frequentes	Muito frequentes
Infeções	Muito frequentes	Frequentes
Herpes zóster	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Septicemia	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Infeção no local de injeção	Pouco frequentes	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático		
Neutropenia	Muito frequentes	Muito frequentes
Trombocitopenia	Muito frequentes	Muito frequentes
Anemia	Muito frequentes	Muito frequentes
Leucopenia	Muito frequentes	Muito frequentes
Linfopenia	Frequentes	Frequentes
Pancitopenia	Frequentes	Pouco frequentes
Septicemia neutropénica	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Púrpura	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Doenças do metabolismo e da nutrição		
Anorexia	Muito frequentes	Muito frequentes
Desidratação	Frequentes	Muito frequentes
Hipocaliemia	Frequentes	Pouco frequentes
Hiperglicemia	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Perturbações do foro psiquiátrico		
Agitação	Pouco frequentes	Desconhecido
Doenças do sistema nervoso		
Insónia	Frequentes	Pouco frequentes
Alteração da marcha	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Disfonia	Pouco frequentes	Desconhecido
Sonolência	Pouco frequentes	Desconhecido
Cardiopatias		

	Todos os graus	Graus ≥ 3
Arritmia	Frequentes	Pouco frequentes
Cardiomiopatia	Frequentes	Frequentes
Insuficiência cardíaca congestiva	Frequentes	Frequentes
Derrame pericárdico	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Vasculopatias		
Afrontamentos	Frequentes	Pouco frequentes
Hipotensão	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		
Dor torácica	Frequentes	Pouco frequentes
Dispneia	Frequentes	Pouco frequentes
Epístaxe	Frequentes	Pouco frequentes
Hemoptise	Pouco frequentes	Desconhecido
Faringite	Pouco frequentes	Desconhecido
Derrame pleural	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Pneumonite	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Doenças gastrointestinais		
Náuseas e/ou vômitos	Muito frequentes	Muito frequentes
Estomatite e/ou mucosite	Muito frequentes	Frequentes
Diarreia	Muito frequentes	Frequentes
Obstipação	Frequentes	Pouco frequentes
Esofagite	Frequentes	Pouco frequentes
Úlcera gástrica	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Afeções hepatobiliares		
Transaminases hepáticas aumentadas	Frequentes	Pouco frequentes
Fosfatase alcalina aumentada	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Icterícia	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Bilirrubina sérica aumentada	Pouco frequentes	Desconhecido
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		
Alopecia	Muito frequentes	Frequentes
Erupção cutânea	Frequentes	Desconhecido
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Desconhecido	Desconhecido
Afeções ungueais	Frequentes	Pouco frequentes
Prurido	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Foliculite	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Pele seca	Pouco frequentes	Desconhecido
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		
Dorsalgia	Frequentes	Pouco frequentes
Mialgia	Frequentes	Pouco frequentes
Fraqueza muscular	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Doenças renais e urinárias		

	Todos os graus	Graus ≥ 3
Cistite hemorrágica	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Oligúria	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração		
Astenia e/ou fadiga	Muito frequentes	Frequentes
Febre	Muito frequentes	Frequentes
Dor	Muito frequentes	Frequentes
Calafrios	Muito frequentes	Pouco frequentes
Tonturas	Frequentes	Pouco frequentes
Cefaleias	Frequentes	Pouco frequentes
Perda de peso	Frequentes	Pouco frequentes
Reação no local de injeção	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Mal-estar geral	Pouco frequentes	Desconhecido

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Uma sobredosagem aguda com Myocet liposomal agravará os efeitos indesejáveis tóxicos. O tratamento da sobredosagem aguda deverá concentrar-se nos cuidados de suporte da toxicidade esperada e pode incluir hospitalização, administração de antibióticos, transfusões de plaquetas e granulócitos e tratamento sintomático da mucosite.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, antraciclinas e substâncias aparentadas, código ATC: L01DB01

A substância ativa de Myocet liposomal é o cloridrato de doxorubicina. A doxorubicina pode exercer os seus efeitos antitumorais e tóxicos através de uma série de mecanismos, incluindo inibição da topoisomerase II, intercalação com polimerases do ADN e ARN, formação de radicais livres e ligação à membrana. Em comparação com a doxorubicina convencional, a doxorubicina encapsulada em lipossomas não apresentou atividade superior sobre as linhas celulares resistentes à doxorubicina *in vitro*. Em animais, a doxorubicina encapsulada em lipossomas diminuiu a distribuição para o coração e para a mucosa gastrointestinal em comparação com a doxorubicina convencional, ao mesmo tempo que se mantinha a sua eficácia antitumoral em tumores experimentais.

Myocet liposomal (60 mg/m²) + CPA (600 mg/m²) foi comparada com a doxorubicina convencional + CPA (nas mesmas doses) e Myocet liposomal (75 mg/m²) + CPA (600 mg/m²) foi comparada com a epirrubina + CPA (nas mesmas doses). Num terceiro ensaio, a monoterapia com Myocet liposomal (75 mg/m²) foi comparada com a monoterapia com doxorubicina convencional (na mesma dose). Os resultados respeitantes à taxa de resposta e à sobrevida sem progressão estão apresentados no Quadro 3.

Quadro 3

Resumo da eficácia antitumoral em estudos com os agentes em associação e em monoterapia

	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)
Taxa de resposta tumoral	43%	43%	46%	39%	26%	26%
Risco relativo (I.C. 95%)	1,01 (0,78-1,31)		1,19 (0,83-1,72)		1,00 (0,64-1,56)	
SSP mediana (meses) ^a	5,1	5,5	7,7	5,6	2,9	3,2
Razão do risco (I.C. 95%)	1,03 (0,80-1,34)		1,52 (1,06-2,20)		0,87 (0,66-1,16)	

Abreviaturas: SSP, sobrevida sem progressão; Dox, doxorubicina; Epi, epirubicina; Risco relativo, agente de comparação utilizado como referência; Razão do risco, Myocet liposomal utilizado como referência

^a Ponto final secundário

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética plasmática da doxorubicina total em doentes a receber Myocet liposomal indica um grau elevado de variabilidade interdoentes. Contudo, em geral, os níveis plasmáticos da doxorubicina total são substancialmente mais elevados com Myocet liposomal do que com a doxorubicina convencional, embora os dados indiquem que os níveis plasmáticos máximos da doxorubicina livre (não encapsulada em lipossomas) são inferiores com Myocet liposomal do que com a doxorubicina convencional. Os dados farmacocinéticos disponíveis não permitem concluir quanto à relação entre os níveis plasmáticos da doxorubicina total/doxorubicina livre e a sua influência sobre a eficácia/segurança de Myocet liposomal. A depuração da doxorubicina total foi de $5,1 \pm 4,8$ l/h e o volume de distribuição em estado de equilíbrio (V_d) foi de $56,6 \pm 61,5$ l enquanto que, após a doxorubicina convencional, a depuração e o V_d foram respetivamente de $46,7 \pm 9,6$ l/h e de 1451 ± 258 l. O principal metabolito circulante da doxorubicina, doxorubicinol, é formado pela via da aldo-cetoreductase. Os níveis máximos de doxorubicinol no plasma ocorrem mais tarde com Myocet liposomal do que com a doxorubicina convencional.

A farmacocinética de Myocet liposomal não foi especificamente estudada em doentes com insuficiência renal. Sabe-se que a doxorubicina é eliminada em grande parte pelo fígado. Demonstrou-se que uma redução da dose de Myocet liposomal é apropriada em doentes com afeção da função hepática (ver secção 4.2 para as recomendações posológicas)

Demonstrou-se que as substâncias que inibem a P-glicoproteína (P-gP) alteram a distribuição da doxorubicina e do doxorubicinol (ver também secção 4.5).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos de genotoxicidade, carcinogenicidade e toxicidade reprodutiva com Myocet liposomal, mas sabe-se que a doxorubicina é mutagénica e carcinogénica e pode causar toxicidade da reprodução.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Frasco para injetáveis 1: cloridrato de doxorrubicina

- lactose

Frasco para injetáveis 2: lipossomas

- fosfatidilcolina
- colesterol
- ácido cítrico
- hidróxido de sódio
- água para preparações injetáveis

Frasco para injetáveis 3: tampão

- carbonato de sódio
- água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

18 meses

Após a reconstituição, foi demonstrada estabilidade química e física de utilização, até 8 horas a 25°C e até 5 dias a 2°C - 8°C.

Sob um ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser imediatamente utilizado. Se não for imediatamente utilizado, os tempos e as condições de conservação antes da sua utilização são da inteira responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ultrapassar 24 horas a 2°C-8°C, exceto no caso da reconstituição e da diluição terem sido efetuadas em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Condições de conservação após reconstituição do medicamento, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Myocet liposomal é apresentado em embalagens que contêm 1 conjunto ou 2 conjuntos dos três componentes. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Frasco para injetáveis 1: cloridrato de doxorrubicina

Frascos para injetáveis de vidro do tipo I vedados com rolhas cinzentas de borracha butílica e cápsulas cor-de-laranja destacáveis de alumínio, contendo 50 mg de pó liofilizado de cloridrato de doxorrubicina.

Frasco para injetáveis 2: lipossomas

Frascos para injetáveis de vidro de chumbo de tipo I vedados com uma rolha cinzenta siliconizada e cápsulas verdes destacáveis de alumínio contendo no mínimo 1,9 ml de lipossomas.

Frasco para injetáveis 3: tampão

Frascos para injetáveis de vidro vedados com uma rolha cinzenta siliconizada e cápsulas azuis destacáveis de alumínio, contendo no mínimo 3 ml de solução tampão.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Preparação de Myocet liposomal

É rigorosamente obrigatório utilizar uma técnica asséptica durante todo o processo de manipulação de Myocet liposomal, dada a inexistência de conservante.

Devem ser tomadas as precauções necessárias na manipulação e preparação de Myocet liposomal. É obrigatório o uso de luvas.

Passo 1. Instalação

Podem ser utilizados dois métodos alternativos de aquecimento: um aquecedor Techne DB-3 Dri Block ou um banho-maria.

- Ligue o aquecedor Techne DB-3 Dri Block e regule o controlador em 75°C-76°C. Verifique o ponto de referência da temperatura lendo o termómetro de cada dispositivo de inserção do bloco de aquecimento.
- Se utilizar um banho-maria, ligue-o e deixe-o atingir uma temperatura de equilíbrio de 58°C (55°C-60°C). Verifique o ponto de referência da temperatura lendo o termómetro.

(Note que enquanto as regulações de controlo do banho-maria e do bloco de aquecimento estão regulados em diferentes níveis, a temperatura do conteúdo do frasco para injetáveis está sempre no mesmo intervalo (55°C-60°C)).

Retire a caixa dos constituintes do frigorífico.

Passo 2. Reconstitua a doxorrubicina HCl

- Extraia 20 ml de solução injetável de cloreto de sódio (0,9%), (não fornecido na embalagem) e injete em cada frasco para injetáveis de doxorrubicina HCl, destinado para preparação.
- Agite bem na posição invertida para assegurar que a doxorrubicina é completamente dissolvida.

Passo 3. Aquecer em banho-maria ou em bloco de calor seco.

- Aqueça o frasco para injetáveis de doxorrubicina HCl reconstituído no aquecedor Techne DB-3 Dri Block com o termómetro na leitura do bloco (75°C-76°C) durante 10 minutos (não exceda 15 minutos). Se utilizar um banho-maria, aqueça o frasco para injetáveis de doxorrubicina HCl com o termómetro indicando uma leitura da temperatura de 55°C-60°C durante 10 minutos (não exceda 15 minutos).
- Durante o aquecimento prossiga com o passo 4

Passo 4. Ajuste do pH dos lipossomas

- aspire 1,9 ml de lipossomas. Injete no frasco para injetáveis de tampão para ajustar o pH dos lipossomas. Um aumento de pressão pode exigir descompressão.
- Agite bem.

Passo 5. Adição dos lipossomas com o pH ajustado à doxorrubicina

- Utilizando uma seringa, aspire todo o conteúdo do frasco para injetáveis de lipossomas com o pH ajustado do frasco para injetáveis de tampão.

- Retire o frasco para injetáveis com doxorubicina HCl reconstituído do banho-maria ou do bloco de calor seco. **AGITE VIGOROSAMENTE**. Insira cuidadosamente um dispositivo de descarga de pressão equipado com um filtro hidrofóbico. Depois, injete **IMEDIATAMENTE** (em 2 minutos) os lipossomas com o pH ajustado no frasco para injetáveis com doxorubicina HCl reconstituído e aquecido. Remova o dispositivo de descarga.
- **AGITE VIGOROSAMENTE**.
- **AGUARDE** durante um mínimo de 10 MINUTOS antes de utilizar, mantendo o medicamento à temperatura ambiente.
- O aquecedor Techne DB-3 Dri Block está completamente validado para utilização na preparação de Myocet liposomal. Deverão utilizar-se três dispositivos de inserção, cada um com aberturas de 43,7 mm por dispositivo de inserção. Para garantir um controlo correto da temperatura, recomenda-se a utilização de um termómetro de imersão de 35 mm.

A preparação reconstituída resultante de Myocet liposomal contém 50 mg de cloridrato de doxorubicina/25 ml de dispersão lipossómica (2 mg/ml).

Após a reconstituição, o produto acabado tem de ser adicionalmente diluído em cloreto de sódio para injetáveis a 0,9% (p/v) ou em solução injetável de glucose a 5% (p/v) até perfazer um volume final de 40 ml a 120 ml para se obter uma concentração final de 0,4 mg/ml a 1,2 mg/ml de doxorubicina. Uma vez reconstituída, a dispersão de lipossomas para perfusão, contendo doxorubicina encapsulada em lipossomas, deverá apresentar-se como uma dispersão homogénea opaca vermelho-alaranjada. Todas as soluções parentéricas devem ser inspecionadas visualmente para deteção de partículas estranhas e de descoloração antes da administração. Não utilize a preparação em caso de presença de partículas estranhas.

Procedimento para uma eliminação adequada

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/00/141/001-002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 13 de julho de 2000
Data da última renovação: 02 de julho de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(eis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2.)

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

Não aplicável.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior (2 conjuntos de 3 componentes)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Myocet liposomal 50 mg pó, dispersão e solvente para concentrado para dispersão para perfusão cloridrato de doxorrubicina lipossômica

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS (S) ATIVA(S)

Doxorrubicina encapsulada em lipossomas correspondendo a 50 mg de cloridrato de doxorrubicina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes:

Frasco para injetáveis 1 - cloridrato de doxorrubicina
lactose

Frasco para injetáveis 2 - lipossomas
fosfatidilcolina, colesterol, ácido cítrico, hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis

Frasco para injetáveis 3 - tampão
carbonato de sódio, água para preparações injetáveis

Contém sódio. Consultar o folheto para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó, dispersão e solvente para concentrado para dispersão para perfusão

Conteúdo da caixa:

2 conjuntos, contendo cada:

1 frasco para injetáveis de cloridrato de doxorrubicina

1 frasco para injetáveis de lipossomas

1 frasco para injetáveis de tampão

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para via intravenosa após reconstituição e diluição.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Apenas para utilização única

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Citotóxico. O produto não utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/00/141/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM INTERMÉDIA
(utilizada com a embalagem exterior de 2 conjuntos de 3 componentes)**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Myocet liposomal 50 mg pó, dispersão e solvente para concentrado para dispersão para perfusão cloridrato de doxorrubicina lipossômica

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Doxorrubicina encapsulada em lipossomas correspondendo a 50 mg de cloridrato de doxorrubicina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes:

Frasco para injetáveis 1 - cloridrato de doxorrubicina
lactose

Frasco para injetáveis 2 - lipossomas
fosfatidilcolina, colesterol, ácido cítrico, hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis

Frasco para injetáveis 3 - tampão
carbonato de sódio, água para preparações injetáveis

Contém sódio. Consultar o folheto para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó, dispersão e solvente para concentrado para dispersão para perfusão

Conteúdo da caixa:

1 frasco para injetáveis de cloridrato de doxorrubicina

1 frasco para injetáveis de lipossomas

1 frasco para injetáveis de tampão

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para via intravenosa após reconstituição e diluição.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Apenas para utilização única

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Citotóxico. O produto não utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/00/141/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior (1 conjunto de 3 componentes)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Myocet liposomal 50 mg pó, dispersão e solvente para concentrado para dispersão para perfusão cloridrato de doxorrubicina lipossômica

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS (S) ATIVA(S)

Doxorrubicina encapsulada em lipossomas correspondendo a 50 mg de cloridrato de doxorrubicina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes:

Frasco para injetáveis 1 - cloridrato de doxorrubicina
lactose

Frasco para injetáveis 2 - lipossomas
fosfatidilcolina, colesterol, ácido cítrico, hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis

Frasco para injetáveis 3 - tampão
carbonato de sódio, água para preparações injetáveis

Contém sódio. Consultar o folheto para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó, dispersão e solvente para concentrado para dispersão para perfusão

Conteúdo da caixa:

1 frasco para injetáveis de cloridrato de doxorrubicina

1 frasco para injetáveis de lipossomas

1 frasco para injetáveis de tampão

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para via intravenosa após reconstituição e diluição.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Apenas para utilização única

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Citotóxico. O produto não utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/00/141/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS DE CLORIDRATO DE DOXORRUBICINA

1 NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Myocet liposomal
HCl doxorubicina
Via IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

50 mg

6. OUTROS

PARTE ADESIVA OU PARA CORTAR DO RÓTULO PARA ROTULAR NOVAMENTE O FRASCO PARA INJETÁVEIS DE CLORIDRATO DE DOXORRUBICINA CONTENDO O CONCENTRADO ACABADO RECONSTITUÍDO PARA DISPERSÃO PARA PERFUSÃO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Myocet liposomal 50 mg concentrado para dispersão para perfusão
HCl doxorubicina lipossômica
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

3. PRAZO DE VALIDADE

4. NÚMERO DO LOTE

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

Data de preparação: _____
Hora de preparação: _____
Preparado por: _____

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

LIPOSSOMAS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Myocet liposomal
lipossomas

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1,9 ml

6. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

TAMPÃO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Myocet liposomal
tampão

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

3 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Myocet liposomal 50 mg pó, dispersão e solvente para concentrado para dispersão para perfusão cloridrato de doxorrubicina lipossómica

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso tenha dúvidas, consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Myocet liposomal e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Myocet liposomal
3. Como é administrado Myocet liposomal
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Myocet liposomal
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Myocet liposomal e para que é utilizado

Myocet liposomal contém um medicamento chamado “doxorrubicina” que danifica as células tumorais. A este tipo de medicamento chama-se “quimioterapia”. O medicamento encontra-se dentro de gotas muito pequenas de gordura chamadas “lipossomas”.

Myocet liposomal é utilizado em mulheres adultas para o tratamento de primeira linha do cancro da mama que se espalhou pelo corpo (cancro da mama metastático). É utilizado com outro medicamento chamado “ciclofosfamida”. Por favor, leia cuidadosamente também o folheto informativo que vem com este medicamento.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Myocet liposomal

Não receba Myocet liposomal:

- se tem alergia à doxorrubicina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6.)

Não receba Myocet liposomal se isto se aplica a si. Se não tem a certeza, fale com o seu médico ou enfermeiro antes de receber Myocet liposomal.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de utilizar Myocet liposomal.

Consulte o seu médico ou enfermeiro antes de receber o medicamento se:

- alguma vez teve problemas cardíacos, tais como um ataque cardíaco, insuficiência cardíaca ou tensão arterial elevada de longa duração
- tiver problemas de fígado.

Se alguma das situações acima descritas se aplicar a si (ou se não tem a certeza), fale com o seu médico ou enfermeiro antes de receber Myocet liposomal.

Exames

O seu médico fará exames durante o tratamento para avaliar se a medicação está a fazer efeito. Também vai avaliar os efeitos indesejáveis tais como problemas do sangue e cardíacos.

Radioterapia

Se já fez radioterapia, esta poderá reagir com Myocet liposomal. Pode vir a ter pele dorida, vermelha ou seca. Isto pode acontecer imediatamente ou mais tarde durante o tratamento.

Outros medicamentos e Myocet liposomal

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica e medicamentos à base de plantas. Isto, porque Myocet liposomal pode afetar o modo como outros medicamentos atuam. Também alguns medicamentos podem afetar o modo como Myocet liposomal atua.

Em especial, informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- fenobarbital ou fenitoína – para a epilepsia
- varfarina – para tornar o sangue menos espesso
- estreptozotina - para cancro do pâncreas
- ciclosporina – para modificar o seu sistema imunitário.

Se alguma das situações acima descritas se aplicar a si (ou se não tem a certeza), fale com o seu médico ou enfermeiro antes de receber Myocet liposomal.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou enfermeiro antes de tomar este medicamento.

- Myocet liposomal não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que seja absolutamente necessário.
- As mulheres a receber Myocet liposomal não devem amamentar.
- As mulheres em idade fértil devem utilizar um contraceptivo eficaz durante o tratamento com Myocet liposomal e até 6 meses após a sua interrupção.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Pode sentir tonturas depois de receber Myocet liposomal. Se sentir tonturas ou tem dúvidas em como se sente, não conduza nem utilize máquinas.

Myocet liposomal contém sódio

Myocet liposomal é apresentado em embalagens que contêm 1 conjunto ou 2 conjuntos de 3 frascos para injetáveis (é possível que não sejam comercializadas todas as apresentações). Quando os três frascos para injetáveis são misturados o medicamento contém cerca de 108 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa). Isto é equivalente a 5,4% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

3. Como é administrado Myocet liposomal

Este medicamento é normalmente administrado por um médico ou enfermeiro. É administrado gota a gota (perfusão) numa veia.

Que quantidade será administrada

O seu médico calculará exatamente a quantidade que necessita. A quantidade é calculada de acordo com a área de superfície do seu corpo (medida em “metros quadrados” ou “m²”).

A dose recomendada situa-se entre 60 e 75 mg do medicamento por cada metro quadrado de superfície corporal:

- a dose é administrada uma vez de 3 em 3 semanas
- o medicamento “ciclofosfamida” é administrado no mesmo dia.

O seu médico pode diminuir a dose se achar necessário.

O número de perfusões dependerá do

- estágio do seu cancro da mama
- da resposta do seu organismo ao medicamento.

O tratamento dura normalmente cerca de 3 a 6 meses.

Se ocorrer derrame de Myocet liposomal na pele

Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se houver algum derrame de medicamento durante a administração (perfusão) para a sua pele. Isto é porque Myocet liposomal pode lesar a pele. A perfusão será imediatamente interrompida. Será posto gelo na área afetada durante 30 minutos. Depois a perfusão será retomada noutra veia.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os efeitos indesejáveis seguintes podem manifestar-se com este medicamento.

Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se detetar algum dos seguintes efeitos indesejáveis. São sinais de uma reação alérgica e poderá ter de parar a perfusão.

- sentir falta de ar ou um aperto no peito ou na garganta
- dor de cabeça ou dor de costas
- febre ou arrepios
- inchaço ou rubor da face
- sensação de cansaço, tonturas ou de cabeça vazia.

Se detetar algum dos efeitos indesejáveis acima descritos, informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro.

Outros efeitos indesejáveis

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 pessoa em cada 10)

- queda de cabelo
- febre, arrepios, dor
- perda de apetite, diarreia, sentir ou estar doente (náuseas ou vômitos)
- níveis diminuídos de certas células sanguíneas - o seu médico monitorizará o seu sangue com regularidade para controlar estes efeitos e decidirá se é necessário um tratamento específico. Os sinais podem incluir:
 - aumento da formação de nódos negros
 - dores na boca ou garganta e úlceras da boca
 - diminuição da resistência à infeção ou febre
 - sensação de cansaço ou tonturas, falta de energia.

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- dor muscular, dor de costas, dor de cabeça
- dificuldade respiratória, dores no peito
- sensação de sede, dor ou inchaço do seu tubo digestivo
- encurtamento da respiração, tornozelos inchados, câibras. Estes podem ser sinais de insuficiência cardíaca, batimento do coração irregular, ou nível de potássio baixo no seu sangue
- valores anormais dos testes da função do fígado
- dificuldade em adormecer
- sangramentos do nariz, afrontamentos
- prisão de ventre, perda de peso
- erupção cutânea e doenças das unhas.

Pouco frequentes (podem afetar 1 em cada 100 pessoas)

- tosse com sangue
- sensação de agitação, sensação de sonolência
- tensão arterial baixa, sensação de mal-estar
- maneira anormal de andar, dificuldades da fala
- dores de estômago que podem ser um sinal de formação de úlcera do estômago
- fraqueza muscular
- comichão, pele seca ou áreas inchadas à volta das raízes dos pelos
- pele com bolhas, avermelhada e inchada ao redor do local onde foi dada a perfusão
- níveis elevados de açúcar no sangue (o seu médico verá este efeito numa análise sanguínea)
- cor amarelada da pele ou dos olhos. Podem ser sinais de um problema de fígado chamado icterícia.
- alteração na frequência de urinar, dor a urinar e sangue na urina.

Desconhecido: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis:

vermelhidão e dor nas mãos e pés

Myocet liposomal pode provocar alguns efeitos indesejáveis que estão relacionados com a velocidade de perfusão. Estes efeitos incluem vermelhidão, febre, arrepios, dor de cabeça e dor de costas. Estes efeitos indesejáveis podem desaparecer se a perfusão for administrada mais lentamente durante um maior período de tempo.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Myocet liposomal

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior após EXP.
- Conservar no frigorífico (2°C a 8°C).
- Sob um ponto de vista microbiológico, o produto deve ser imediatamente utilizado. Se não for imediatamente utilizado, os tempos e as condições de conservação antes da sua utilização são da inteira responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ultrapassar 24 horas a 2°C-8°C, exceto no caso da reconstituição e da diluição terem sido efetuadas em condições assépticas controladas e validadas.
- Não utilize este medicamento se verificar sinais de descoloração, precipitação ou outras partículas.

- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Myocet liposomal

- A substância ativa é a doxorrubicina encapsulada em lipossomas. Esta corresponde a 50 mg de cloridrato de doxorrubicina.
- Os outros componentes são lactose (no frasco para injetáveis de cloridrato de doxorrubicina), fosfatidilcolina, colesterol, ácido cítrico, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis (no frasco para injetáveis de lipossomas) e carbonato de sódio e água para preparações injetáveis (no frasco para injetáveis de tampão).

Qual o aspeto de Myocet liposomal e conteúdo da embalagem

Myocet liposomal é constituído por pó, dispersão e solvente para concentrado para dispersão para perfusão. É fornecido na forma de um sistema de três frascos para injetáveis: cloridrato de doxorrubicina, lipossomas e tampão.

Depois dos conteúdos dos três frascos para injetáveis terem sido misturados a dispersão lipossómica resultante é vermelho-alaranjada e opaca.

Myocet liposomal é apresentado em embalagens que contêm 1 conjunto ou 2 conjuntos dos três componentes. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Países Baixos

Fabricante

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

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

GUIA DE PREPARAÇÃO

Myocet liposomal 50 mg pó, dispersão e solvente para concentrado para dispersão para perfusão
Cloridrato de doxorubicina lipossómica

É importante ler este guia na íntegra antes da preparação deste medicamento.

1. APRESENTAÇÃO

Myocet liposomal é fornecido sob a forma de um sistema de três frascos para injetáveis: (1) cloridrato de doxorubicina, (2) lipossomas e (3) tampão. Além destes três componentes, é também necessário solução injetável de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) para a reconstituição do cloridrato de doxorubicina. Myocet liposomal tem de ser reconstituído antes da sua administração.

2. RECOMENDAÇÕES PARA UMA MANIPULAÇÃO SEGURA

Devem ser adotados os procedimentos habituais para a manipulação e eliminação adequadas de medicamentos antitumorais, nomeadamente:

- O pessoal deve receber formação para a reconstituição do medicamento.
- Os membros do pessoal, durante a gravidez, devem ser excluídos da manipulação do medicamento.
- O pessoal que manipula este medicamento durante a sua reconstituição deve usar vestuário protetor, incluindo máscaras, óculos e luvas.
- Todos os artigos para administração ou limpeza, incluindo luvas, devem ser colocados num saco de eliminação de resíduos de alto risco para incineração a temperatura elevada. Os resíduos líquidos podem ser eliminados através do uso de grandes quantidades de água.
- O contacto acidental com a pele ou com os olhos exige o tratamento imediato com quantidades abundantes de água.

3. PREPARAÇÃO PARA A ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA

É rigorosamente obrigatório utilizar uma técnica asséptica durante todo o processo de manipulação de Myocet liposomal, dada a inexistência de conservante.

3.1 Preparação de Myocet liposomal

Passo 1. Instalação

- Podem ser utilizados dois métodos alternativos de aquecimento: um aquecedor Techne DB-3 Dri Block ou um banho-maria. Ligue o aquecedor Techne DB-3 Dri Block e regule o controlador em 75°C -76°C. Verifique o ponto de referência da temperatura lendo o termómetro de cada dispositivo de inserção do bloco de aquecimento.
- Se utilizar um banho-maria, ligue-o e deixe-o atingir uma temperatura de equilíbrio de 58°C (55°C-60°C). Verifique o ponto de referência da temperatura lendo o termómetro.

(Note que enquanto as regulações de controlo do banho-maria e do bloco de aquecimento estão regulados em diferentes níveis, a temperatura do conteúdo do frasco para injetáveis está sempre no mesmo intervalo (55°C-60°C)).

- Retire a caixa dos constituintes do frigorífico.

Passo 2. Reconstitua a doxorubicina HCl

- Extraia 20 ml da solução injetável de cloreto de sódio (0,9%), (não fornecido na embalagem) e injete em cada frasco para injetáveis de doxorubicina HCl, destinado para preparação.
- Agite bem na posição invertida para assegurar que a doxorubicina é completamente dissolvida.

Passo 3. Aquecer em banho-maria ou em bloco de calor seco.

- Aqueça o frasco para injetáveis de doxorubicina HCl reconstituído no aquecedor Techne Dri Block com o termómetro na leitura do bloco (75°C-76°C) durante 10 minutos (não exceda 15 minutos).
- Se utilizar um banho-maria, aqueça o frasco para injetáveis de doxorubicina HCl com o termómetro indicando uma leitura da temperatura de 55°C-60°C durante 10 minutos (não exceda 15 minutos).
- Durante o aquecimento prossiga com o passo 4

Passo 4. Ajuste do pH dos lipossomas

- aspire 1,9 ml de lipossomas. Injete no frasco para injetáveis de tampão para ajustar o pH dos lipossomas. Um aumento de pressão pode exigir descompressão.
- Agite bem.

Passo 5. Acrescente os lipossomas com o pH ajustado à doxorubicina

- Utilizando a seringa, aspire todo o conteúdo do frasco para injetáveis de lipossomas com o pH ajustado do frasco para injetáveis de tampão.
- Retire o frasco para injetáveis com doxorubicina HCl reconstituído do banho-maria ou do bloco de calor seco. **AGITE VIGOROSAMENTE.** Insira cuidadosamente um dispositivo de descarga de pressão equipado com um filtro hidrofóbico. Depois, injete **IMEDIATAMENTE** (em 2 minutos) os lipossomas com o pH ajustado no frasco para injetáveis com doxorubicina HCl reconstituído e aquecido. Remova o dispositivo de descarga.
- **AGITE VIGOROSAMENTE.**
- **AGUARDE DURANTE UM MÍNIMO DE 10 MINUTOS ANTES DE UTILIZAR, MANTENDO O MEDICAMENTO À TEMPERATURA AMBIENTE.**

O aquecedor Techne DB-3 Dri Block está completamente validado para utilização na reconstituição de Myocet liposomal. Deverão utilizar-se três dispositivos de inserção, cada um com aberturas de 43,7 mm por dispositivo de inserção. Para garantir um controlo correto da temperatura, recomenda-se a utilização de um termómetro de imersão de 35 mm.

A preparação reconstituída resultante de Myocet liposomal contém 50 mg de cloridrato de doxorubicina/25 ml de dispersão lipossómica (2 mg/ml).

Após a reconstituição, o produto acabado tem de ser adicionalmente diluído em solução injetável de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) ou em solução injetável de glucose a 5% (p/v) até perfazer um volume final de 40 ml a 120 ml por 50 mg de Myocet liposomal reconstituído para se obter uma concentração final de 0,4 mg/ml a 1,2 mg/ml de doxorubicina.

Uma vez reconstituída, a dispersão de lipossomas para perfusão, contendo doxorubicina encapsulada em lipossomas, deverá apresentar-se como uma dispersão homogénea opaca vermelho-alaranjada. Todas as soluções parentéricas devem ser inspecionadas visualmente para deteção de partículas estranhas e de descoloração antes da administração. Não utilize a preparação no caso de presença de partículas estranhas.

Foi demonstrado que, uma vez reconstituído, Myocet liposomal tem uma estabilidade química e física de utilização à temperatura ambiente até 8 horas ou num frigorífico (2°C-8°C) até 5 dias.

De um ponto de vista microbiológico, o produto deve ser imediatamente utilizado. Se não for imediatamente utilizado, os tempos e as condições de armazenamento antes da utilização são da inteira responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ultrapassar 24 horas a 2°C a 8°C, exceto no caso da reconstituição e da diluição terem sido efetuadas em condições assépticas controladas e validadas.

Myocet liposomal deve ser administrado por perfusão intravenosa durante um período de 1 hora.

Advertência: Myocet liposomal não pode ser administrado pelas vias intramuscular ou subcutânea nem sob a forma de uma injeção por bolus.

4. ELIMINAÇÃO

O produto não utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.