

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Myocet liposomal 50 mg, poudre, dispersion et solvant pour solution à diluer pour dispersion pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Complexe de citrate de doxorubicine encapsulé dans des liposomes correspondant à 50 mg de chlorhydrate (HCl) de doxorubicine.

Excipient(s) à effet notoire : Le médicament reconstitué contient approximativement 108 mg de sodium pour une dose de 50 mg de chlorhydrate de doxorubicine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre, dispersion et solvant pour solution à diluer pour dispersion pour perfusion.

Myocet liposomal est fourni sous forme d'un ensemble de trois flacons se présentant comme suit :

Flacon 1 - doxorubicine HCl est une poudre rouge lyophilisée.

Flacon 2 - liposomes pour perfusion est une dispersion homogène opaque blanche à blanchâtre.

Flacon 3 - solution tampon est une solution incolore transparente.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Myocet liposomal, en association au cyclophosphamide, est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique de la femme adulte, en première ligne.

4.2 Posologie et mode d'administration

L'utilisation de Myocet liposomal est réservée à des services spécialisés dans l'administration d'une chimiothérapie cytotoxique ; il ne doit être administré que sous le contrôle d'un médecin expérimenté dans l'utilisation de la chimiothérapie.

Posologie

Lorsque Myocet liposomal est administré en association au cyclophosphamide (600 mg/m²), la dose initiale de Myocet liposomal recommandée est de 60 à 75 mg/m² toutes les trois semaines.

Personnes âgées

La sécurité et l'efficacité de Myocet liposomal ont été évaluées chez 61 patientes, souffrant d'un cancer du sein métastatique et âgées de 65 ans et plus. Les données des essais cliniques randomisés contrôlés indiquent que l'efficacité et la sécurité cardiaque de Myocet liposomal dans cette population ont été comparables à celles observées chez des patientes de moins de 65 ans.

Patientes présentant une insuffisance hépatique

Comme le métabolisme et l'excrétion de la doxorubicine ont lieu principalement par voie hépato-biliaire, il convient d'évaluer la fonction hépato-biliaire avant et pendant le traitement par Myocet liposomal.

Sur la base des données limitées concernant les patientes présentant des métastases hépatiques, il est recommandé de réduire la dose initiale de Myocet liposomal conformément au tableau suivant.

Tests fonctionnels hépatiques	Dose
Bilirubine < LSN et taux ASAT normal	Dose standard de 60 à 75 mg/m ²
Bilirubine < LSN et taux ASAT élevé	Envisager diminution de dose de 25 %
Bilirubine > LSN mais < 50 µmol/L	Diminution de dose de 50 %
Bilirubine > 50 µmol/L	Diminution de dose de 75 %

Si possible, Myocet liposomal sera évité chez les patientes dont la bilirubine est > 50 µmol/L, la recommandation étant principalement fondée sur des extrapolations.

Pour les réductions posologiques dues à d'autres toxicités, voir rubrique 4.4.

Patientes présentant une insuffisance rénale

La doxorubicine est en grande partie métabolisée par le foie et excrétée par la bile. Par conséquent, une modification de la dose n'est pas nécessaire pour les patientes présentant une insuffisance rénale.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Myocet liposomal chez les enfants jusqu'à l'âge de 17 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Myocet liposomal doit être reconstitué puis dilué avant administration. Une concentration finale comprise entre 0,4 et 1,2 mg/mL de doxorubicine HCl est nécessaire. Myocet liposomal est administré par perfusion intraveineuse d'1 heure.

Myocet liposomal ne doit pas être administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée ni injecté en bolus.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Dépression médullaire

Un traitement par Myocet liposomal provoque une myélo-suppression. Myocet liposomal ne doit pas être administré à des personnes présentant un nombre de polynucléaires neutrophiles (PN) inférieur à 1 500 PN/µL et/ou une numération plaquettaire inférieure à 100 000/µL avant le prochain cycle. Une surveillance hématologique attentive (portant sur la numération des globules blancs, des plaquettes et de l'hémoglobine) doit être effectuée pendant le traitement par Myocet liposomal.

Une méta-analyse a montré une baisse statistiquement significative des neutropénies de grade 4 (RR = 0,82, p = 0,005) chez des patients traités par Myocet liposomal par rapport à ceux traités par doxorubicine conventionnelle. Cependant, aucune différence significative n'a été identifiée pour les cas d'anémie, de thrombocytopénie et d'épisodes de neutropénie fébrile.

La toxicité hématologique ainsi que d'autres toxicités peuvent nécessiter une réduction de la dose ou un report de cycle. Les modifications posologiques suivantes sont recommandées pendant le traitement, et doivent être observées parallèlement pour le Myocet liposomal et le cyclophosphamide. La dose qui suit une modification posologique relève de la responsabilité du médecin s'occupant du patient.

Toxicité hématologique			
Niveau	PN NADIR (cellules/μL)	Numération plaquettaire NADIR (cellules/μL)	Modification
1	1 500 – 1 900	75 000 – 150 000	Aucune
2	1 000 – inférieur à 1 500	50 000 – inférieure à 75 000	Aucune
3	500 – 999	25 000 – inférieure à 50 000	Attendre un PN $\geq$ 1 500 et/ou une numération plaquettaire $\geq$ 100 000, puis réduire la dose de 25 %.
4	Inférieur à 500	Inférieure à 25 000	Attendre un PN $\geq$ 1 500 et/ou une numération plaquettaire $\geq$ 100 000, puis réduire la dose de 50 %.

En cas de myélotoxicité retardant le traitement pendant plus de 35 jours après la première dose du cycle précédent, un arrêt du traitement doit être envisagé.

Inflammation de muqueuse		
Niveau	Symptômes	Modification
1	Érythèmes, ulcères indolores ou douleurs légères.	Aucune
2	Ulcères, œdèmes ou érythèmes douloureux, mais possibilité de manger.	Attendre une semaine et si les symptômes diminuent, garder la posologie à 100 % de la dose.
3	Ulcères, œdèmes ou érythèmes douloureux et impossibilité de manger.	Attendre une semaine et si les symptômes diminuent, réduire la dose de 25 %.
4	Nécessite une assistance parentérale ou entérale.	Attendre une semaine et si les symptômes diminuent, réduire la dose de 50 %.

Pour les réductions posologiques de Myocet liposomal liées à une altération de la fonction hépatique, voir rubrique 4.2.

Toxicité cardiaque

La doxorubicine et d'autres anthracyclines peuvent entraîner une toxicité cardiaque. Les risques de toxicité augmentent avec des doses cumulées croissantes de ces médicaments et sont supérieurs chez les sujets ayant des antécédents de cardiomyopathie, d'irradiation médiastinale ou de cardiopathie préexistante.

Les analyses de la cardiotoxicité dans les essais cliniques indiquent une réduction statistiquement significative des événements cardiaques chez les patients traités par Myocet liposomal, par comparaison avec les patients traités avec la doxorubicine conventionnelle pour une dose identique en mg. Une méta-analyse a montré une baisse statistiquement significative à la fois des cas d'insuffisance cardiaque clinique (RR = 0,20, p = 0,02) et d'insuffisance cardiaque clinique et infraclinique combinées (RR = 0,38, p < 0,0001) chez les patients traités par Myocet liposomal par rapport à ceux traités par doxorubicine conventionnelle. La réduction du risque de cardiotoxicité a aussi été montrée dans une analyse rétrospective chez des patients ayant antérieurement reçus une doxorubicine en adjuvant (test du log-rank p = 0,001, Hazard Ratio (ou risque relatif) = 5,42).

Dans une étude de phase III, en association au cyclophosphamide (CPA) comparant le Myocet liposomal (60 mg/m²) + CPA (600 mg/m²) à la doxorubicine (60 mg/m²) + CPA (600 mg/m²), 6 % et 21 % des patients ont respectivement développé une réduction significative de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG). Dans une étude de phase III comparant Myocet liposomal en monothérapie (75 mg/m²) à la doxorubicine en monothérapie (75 mg/m²) 12 % et 27 % des patients respectivement

ont développé une réduction significative de la FEVG. Les chiffres correspondants pour l'insuffisance cardiaque congestive, qui a été évaluée avec moins de précision, ont été de 0 % pour le Myocet liposomal + CPA, de 3 % pour la doxorubicine + CPA et de 2 % pour Myocet liposomal contre 8 % pour la doxorubicine. La dose cumulée médiane de Myocet liposomal en association au CPA pour l'apparition d'un événement cardiaque est $> 1\,260\text{ mg/m}^2$, en comparaison à 480 mg/m^2 pour la doxorubicine en association au CPA.

Il n'y a pas eu d'essai d'administration de Myocet liposomal chez des patients ayant un antécédent de maladie cardio-vasculaire, par exemple d'infarctus du myocarde datant de moins de 6 mois avant le traitement. Une attention particulière doit donc être apportée aux patients dont la fonction cardiaque est altérée. La fonction cardiaque des patients traités par l'association Myocet liposomal/trastuzumab doit être correctement surveillée, comme décrit ci-dessous.

La dose totale de Myocet liposomal doit également prendre en compte les traitements précédents ou concomitants, tels ceux comprenant des cardiotoxiques, dont les anthracyclines et les anthraquinones.

Avant le début du traitement par Myocet liposomal, une mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) est recommandée, par scintigraphie ventriculaire synchronisée (MUGA) ou par échocardiographie. Ces méthodes doivent également être régulièrement appliquées pendant le traitement par Myocet liposomal. L'évaluation de la fonction ventriculaire gauche est considérée obligatoire avant chaque administration supplémentaire de Myocet liposomal, lorsqu'un patient a dépassé une dose totale cumulée d'anthracyclines de 550 mg/m^2 ou lorsqu'une cardiomyopathie est soupçonnée. Si la FEVG a sensiblement diminué par rapport à la valeur initiale, par exemple de plus de 20 points jusqu'à une valeur finale $> 50\%$ ou de plus de 10 points jusqu'à une valeur finale $< 50\%$, les avantages de la poursuite du traitement doivent être soigneusement évalués par rapport au risque de provoquer une lésion cardiaque irréversible. Toutefois, on doit envisager le test le plus probant pour déceler les lésions myocardiques imputables à l'anthracycline, c'est-à-dire une biopsie endomyocardique.

En outre, tous les patients recevant Myocet liposomal doivent systématiquement faire l'objet d'une surveillance ECG. Des modifications transitoires de l'ECG, comme l'aplatissement des ondes T, la dépression des segments ST et les arythmies bénignes, ne sont pas considérées comme des indications formelles pour l'arrêt du traitement par Myocet liposomal. Cependant, la réduction du complexe QRS est considérée comme étant un meilleur indicateur de la toxicité cardiaque.

Une insuffisance cardiaque congestive due à une cardiomyopathie peut se produire soudainement et peut également être observée après interruption du traitement.

Affections gastro-intestinales

Une méta-analyse a montré une baisse statistiquement significative des nausées/vomissements de grade ≥ 3 (RR = 0,65, $p=0,04$) et de diarrhées de grade ≥ 3 (RR = 0,33, $p=0,03$) chez les patients traités par Myocet liposomal par rapport à ceux traités par doxorubicine conventionnelle.

Réactions au point d'injection

Myocet liposomal doit être considéré comme un agent irritant et des précautions doivent être prises pour éviter une extravasation sanguine. Si une extravasation se produit, la perfusion doit être immédiatement arrêtée. De la glace peut être appliquée sur la zone affectée pendant 30 minutes environ. Par la suite, la perfusion de Myocet liposomal doit être réalisée dans une autre veine que celle dans laquelle s'est produite l'extravasation. Il convient de noter que Myocet liposomal peut être administré dans une veine centrale ou périphérique. Dans les essais cliniques, il s'est produit neuf cas d'extravasation accidentelle de Myocet liposomal, dont aucun n'a été associé à une ulcération, une nécrose ou une lésion cutanée sévère.

Réactions associées à la perfusion

Lors d'une perfusion rapide, des réactions aiguës ont été observées. Les symptômes signalés comprennent rougeurs, dyspnée, fièvre, œdème facial, céphalées, douleurs lombaires, frissons,

oppressions thoraciques et pharyngées et/ou hypotension. Ces phénomènes aigus peuvent être évités grâce à une durée de perfusion de 1 heure.

Autres

Voir dans la rubrique 4.5 les précautions relatives à l'emploi de Myocet liposomal avec d'autres médicaments.

Comme pour d'autres anthracyclines et médicaments à base de doxorubicine, des dermatites radio-induites peuvent se produire dans des zones antérieurement irradiées.

L'efficacité et la sécurité de Myocet liposomal dans le traitement adjuvant du cancer du sein n'ont pas été déterminées. L'importance des différences dans la distribution tissulaire entre Myocet liposomal et la doxorubicine conventionnelle n'a pas été explicitée en ce qui concerne l'efficacité antitumorale à long terme.

Excipients

Sodium

Ce médicament contient approximativement 108 mg de sodium par dose de 50 mg de chlorhydrate de doxorubicine, ce qui équivaut à 5,4 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude de compatibilité entre des médicaments spécifiques et Myocet liposomal n'a été conduite. Myocet liposomal peut présenter une interaction avec des substances connues pour interagir avec la doxorubicine conventionnelle. Les concentrations plasmatiques de la doxorubicine et de son métabolite, le doxorubicinol, peuvent augmenter lorsque la doxorubicine est administrée avec de la ciclosporine, du vérapamil, du paclitaxel ou d'autres agents inhibiteurs de la glycoprotéine P (P-gP). Des interactions avec la doxorubicine ont également été observées avec la streptozocine, le phénobarbital, la phénytoïne et la warfarine. Des études sur l'effet de Myocet liposomal avec d'autres substances font également défaut. Toutefois, la doxorubicine est également susceptible de potentialiser la toxicité d'autres agents antinéoplasiques. Un traitement concomitant avec d'autres substances cardiotoxiques ou avec des substances actives sur le plan cardiologique (par exemple, les inhibiteurs calciques) peut augmenter le risque de cardiotoxicité. Un traitement concomitant avec d'autres substances lipidiques ou liposomales ou des émulsions de graisses intraveineuses peut changer le profil pharmacocinétique de Myocet liposomal.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Myocet liposomal et pendant 6,5 mois après l'arrêt du traitement.

Il convient de recommander aux femmes qui désirent avoir des enfants une fois le traitement terminé de demander une consultation génétique et des conseils concernant la préservation de la fertilité avant le traitement.

Grossesse

En raison des propriétés cytotoxiques, mutagènes et tératogènes connues de la doxorubicine, Myocet liposomal ne doit être utilisé qu'en cas de nécessité clairement établie.

Allaitement

Les femmes prenant Myocet liposomal ne doivent pas allaiter.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Myocet liposomal peut provoquer des étourdissements. Il est conseillé aux patientes souffrant de ces effets d'éviter de conduire et d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Au cours des études cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : nausées/vomissements (73%), leucopénie (70%), alopecie (66%), neutropénie (46%), asthénie/fatigue (46%), stomatite/inflammation des muqueuses (42%), thrombocytopénie (31%) et anémie (30%).

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec Myocet liposomal au cours des essais cliniques et depuis sa commercialisation. Les effets indésirables sont listés ci-dessous selon la terminologie MedDRA par classe de systèmes d'organes et par fréquence (les fréquences sont définies comme : très fréquent $\geq 1/10$, fréquent $\geq 1/100$, $< 1/10$, peu fréquent $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)).

	Tous grades	Grades ≥ 3
Infections et infestations		
Neutropénie fébrile	Très fréquent	Très fréquent
Infections	Très fréquent	Fréquent
Zona	Peu fréquent	Peu fréquent
Septicémie	Peu fréquent	Peu fréquent
Injection au point d'injection	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Neutropénie	Très fréquent	Très fréquent
Thrombocytopénie	Très fréquent	Très fréquent
Anémie	Très fréquent	Très fréquent
Leucopénie	Très fréquent	Très fréquent
Lymphopénie	Fréquent	Fréquent
Pancytopénie	Fréquent	Peu fréquent
Septicémie neutropénique	Peu fréquent	Peu fréquent
Purpura	Peu fréquent	Peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Anorexie	Très fréquent	Très fréquent
Déshydratation	Fréquent	Très fréquent
Hypokaliémie	Fréquent	Peu fréquent
Hyperglycémie	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections psychiatriques		
Agitation	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux		
Insomnie	Fréquent	Peu fréquent
Anomalies de la démarche	Peu fréquent	Peu fréquent
Dysphonie	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Somnolence	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections cardiaques		
Arythmie	Fréquent	Peu fréquent
Cardiomyopathie	Fréquent	Fréquent
Insuffisance cardiaque congestive	Fréquent	Fréquent
Epanchement péricardique	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections vasculaires		
Bouffées de chaleur	Fréquent	Peu fréquent

	Tous grades	Grades ≥ 3
Hypotension	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Douleurs thoraciques	Fréquent	Peu fréquent
Dyspnée	Fréquent	Peu fréquent
Epistaxis	Fréquent	Peu fréquent
Hémoptysie	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Pharyngite	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Epanchement pleural	Peu fréquent	Peu fréquent
Pneumopathie inflammatoire	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales		
Nausées/vomissements	Très fréquent	Très fréquent
Stomatite/inflammation des muqueuses	Très fréquent	Fréquent
Diarrhée	Très fréquent	Fréquent
Constipation	Fréquent	Peu fréquent
Oesophagite	Fréquent	Peu fréquent
Ulcère gastrique	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections hépatobiliaires		
Augmentation des transaminases hépatiques	Fréquent	Peu fréquent
Augmentation des phosphatases alcalines	Peu fréquent	Peu fréquent
Ictère	Peu fréquent	Peu fréquent
Augmentation de la bilirubine sérique	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Alopécie	Très fréquent	Fréquent
Rash	Fréquent	Fréquence indéterminée
Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Affection des ongles	Fréquent	Peu fréquent
Prurit	Peu fréquent	Peu fréquent
Folliculite	Peu fréquent	Peu fréquent
Peau sèche	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
Douleur dorsale	Fréquent	Peu fréquent
Myalgie	Fréquent	Peu fréquent
Faiblesse musculaire	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires		
Cystite hémorragique	Peu fréquent	Peu fréquent
Oligurie	Peu fréquent	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Asthénie/Fatigue	Très fréquent	Fréquent
Fièvre	Très fréquent	Fréquent
Douleur	Très fréquent	Fréquent
Frissons	Très fréquent	Peu fréquent

	Tous grades	Grades ≥ 3
Etourdissements	Fréquent	Peu fréquent
Céphalées	Fréquent	Peu fréquent
Perte de poids	Fréquent	Peu fréquent
Réaction au point d'injection	Peu fréquent	Peu fréquent
Malaise	Peu fréquent	Fréquence indéterminée

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via **le système national de déclaration – voir [Annexe V](#)**.

4.9 Surdosage

Un surdosage aigu de Myocet liposomal peut aggraver les effets indésirables toxiques. Le traitement du surdosage aigu doit viser à traiter symptomatiquement les toxicités attendues et peut inclure une hospitalisation, des antibiotiques, des transfusions de plaquettes et de leucocytes et un traitement symptomatique de la mucite.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, anthracyclines et substances apparentées,
Code ATC : L01DB01

La substance active de Myocet liposomal est la doxorubicine HCl. La doxorubicine peut exercer ses effets anticancéreux et toxiques selon plusieurs mécanismes dont l'inhibition de la topo-isomérase II, l'intercalation avec les polymérase de l'ADN et de l'ARN, la formation de radicaux libres et la fixation sur les membranes. La doxorubicine encapsulée dans des liposomes, en comparaison à la doxorubicine conventionnelle, ne s'est pas montrée plus active dans les lignées cellulaires résistantes à la doxorubicine *in vitro*. Chez l'animal, la doxorubicine encapsulée dans des liposomes réduit la distribution vers le cœur et la muqueuse gastro-intestinale, en comparaison à la doxorubicine conventionnelle, alors que l'efficacité anticancéreuse a été maintenue dans les tumeurs expérimentales.

Le traitement Myocet liposomal (60 mg/m²) + CPA (600 mg/m²) a été comparé au traitement basé sur la doxorubicine conventionnelle + CPA (posologies identiques) et le traitement Myocet liposomal (75 mg/m²) + CPA (600 mg/m²) a été comparé au traitement épirubicine + CPA (posologie identique). Dans le cadre d'un troisième essai, Myocet liposomal en monothérapie (75 mg/m²) a été comparé à la doxorubicine conventionnelle en monothérapie (posologie identique). Les résultats relatifs au taux de réponse et à la survie sans progression sont fournis dans le tableau 3.

Tableau 3
Résumé de l'efficacité antitumorale dans les études en associations et en monothérapies

	Myocet liposomal/CPA A (60/600 mg/m ²) (n = 142)	Dox 60/CPA (60/600 mg/m ²) (n = 155)	Myocet liposomal/CPA A (75/600 mg/m ²) (n = 80)	Épi/CPA (75/600 mg/m ²) (n = 80)	Myocet liposomal (75 mg/m ²) (n = 108)	Dox (75 mg/m ²) (n = 116)
Réponse tumorale	43 %	43 %	46 %	39 %	26 %	26 %

Risque relatif (I.C. à 95 %)	1,01 (0,78-1,31)	1,19 (0,83-1,72)	1,00 (0,64-1,56)
SSP médiane (mois) ^a	5,1 5,5	7,7 5,6	2,9 3,2
Risque relatif (I.C. à 95 %)	1,03 (0,80-1,34)	1,52 (1,06-2,20)	0,87 (0,66-1,16)

Abréviations : SSP, survie sans progression; Dox, doxorubicine, Épi, épirubicine ; risque relatif, comparateur pris comme référence ; risque relatif, Myocet liposomal pris comme référence

^a Critère de jugement secondaire

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique plasmatique de la doxorubicine totale chez les patientes sous Myocet liposomal montre un degré élevé de variabilité entre les patientes. Cependant, dans l'ensemble, les concentrations plasmatiques de doxorubicine totale sont considérablement plus élevées avec Myocet liposomal qu'avec la doxorubicine conventionnelle, alors que les données indiquent que les concentrations plasmatiques maximales de doxorubicine libre (non encapsulée par des liposomes) sont plus faibles avec Myocet liposomal qu'avec la doxorubicine conventionnelle. Les données pharmacocinétiques disponibles excluent toute conclusion relative à la relation entre les concentrations plasmatiques de la doxorubicine totale/libre et son influence sur l'efficacité/la sécurité de Myocet liposomal. La clairance de la doxorubicine totale a été de $5,1 \pm 4,8$ L/h et le volume de distribution à l'état stable (V_d) a été de $56,6 \pm 61,5$ L alors que pour la doxorubicine conventionnelle, la clairance et le V_d ont été respectivement de $46,7 \pm 9,6$ L/h et de $1\,451 \pm 258$ L. Le principal métabolite de la doxorubicine en circulation, le doxorubicinol, est formé par une aldo-céto réductase. Les concentrations maximales de doxorubicinol apparaissent dans le plasma plus tardivement avec Myocet liposomal qu'avec la doxorubicine conventionnelle.

La pharmacocinétique de Myocet liposomal n'a pas été spécifiquement étudiée chez les patientes présentant une insuffisance rénale. La doxorubicine est connue pour être éliminée en grande partie par le foie. Il a été montré qu'une réduction posologique de Myocet liposomal est appropriée chez les patientes avec une fonction hépatique altérée (voir rubrique 4.2 pour les recommandations posologiques).

Il a été démontré que les substances inhibitrices de la glycoprotéine P (P-gP) modifient la biodisponibilité de la doxorubicine et du doxorubicinol (voir également rubrique 4.5).

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune étude de génotoxicité, de cancérogenèse et de toxicité sur la reproduction n'a été effectuée avec Myocet liposomal, mais la doxorubicine, est connue pour être mutagène et carcinogène et peut s'avérer toxique pour la reproduction.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Flacon 1 - doxorubicine HCl

- Lactose

Flacon 2 - liposomes

- lécithine
- cholestérol
- acide citrique
- hydrate de sodium
- eau pour préparations injectables

Flacon 3 - solution tampon

- carbonate de sodium
- eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

18 mois

La stabilité d'utilisation physique et chimique du produit reconstitué a été démontrée jusqu'à 8 heures à 25°C et jusqu'à 5 jours entre +2°C et +8°C.

D'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement. Dans le cas contraire, et si la préparation a été réalisée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées, les durées et conditions de conservation après la dilution, mais avant l'utilisation, ne doivent pas dépasser 24 heures entre +2° et +8 °C et relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Myocet liposomal est disponible en boîtes contenant 1 ensemble ou 2 ensembles des trois constituants. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Flacon 1 - doxorubicine HCl

Flacons en verre de type I scellés par un bouchon en butyl-caoutchouc gris et un sertissage en aluminium orange, contenant 50 mg de poudre lyophilisée de doxorubicine HCl.

Flacon 2 - liposomes

Flacons en verre extra-blanc de type I en forme de tube scellés par un bouchon gris siliconé et un sertissage en aluminium vert, contenant au moins 1,9 mL de liposomes.

Flacon 3 - solution tampon

Flacons en verre scellés par un bouchon gris siliconé et un sertissage en aluminium bleu, contenant au moins 3 mL de solution tampon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Préparation de Myocet liposomal

Observer une technique strictement aseptique pendant la manipulation de Myocet liposomal car il ne contient aucun conservateur.

Manipuler et préparer Myocet liposomal avec précaution. Le port de gants est obligatoire.

Étape 1. Installation

Deux méthodes de chauffage peuvent être utilisées au choix : le bloc chauffant Techne DB-3 Dri Block ou le bain-marie.

- Mettre en marche le bloc chauffant Techne DB-3 Dri Block et régler le régulateur à 75°C - 76°C. Vérifier la température en utilisant le thermomètre sur chaque module du bloc chauffant.
- En cas d'utilisation d'un bain-marie, mettre le bain-marie à chauffer et le laisser se stabiliser à 58°C (55°C -60°C). Vérifier la température en utilisant le thermomètre.
- (Veuillez noter que, tandis que les dispositifs de contrôle de la température du bloc chauffant et du bain-marie sont réglés à des niveaux différents, la température du contenu du flacon se situe dans la même plage (55°C -60°C)).
- Sortir du réfrigérateur la boîte des constituants.

Étape 2. Reconstituer la doxorubicine HCl

- Prélever 20 mL de solution de chlorure de sodium pour injection (0,9%), (non fourni dans la boîte), et les injecter dans chaque flacon de doxorubicine HCl, prévue pour la préparation.
- Bien secouer en retournant le flacon pour assurer une dissolution complète de la doxorubicine.

Étape 3. Chauffer au bain-marie ou dans le bloc chauffant

- Chauffer le flacon de doxorubicine HCl reconstituée dans le bloc chauffant Techne DB-3 Dri Block, le thermomètre dans le bloc indiquant (75°C -76°C), pendant 10 minutes (ne pas dépasser 15 minutes). En cas d'utilisation du bain-marie, chauffer le flacon de doxorubicine HCl, le thermomètre indiquant 55°C -60°C, pendant 10 minutes (ne pas dépasser 15 minutes).
- Pendant le chauffage, passer à l'étape 4.

Étape 4. Ajuster le pH des liposomes

- Prélever 1,9 mL de la solution de liposomes. L' injecter dans la solution tampon pour ajuster le pH des liposomes. L'augmentation de la pression peut nécessiter l'utilisation d'une prise d'air.
- Bien secouer.

Étape 5. Ajouter les liposomes au pH ajusté à la doxorubicine

- Avec une seringue, prélever tout le liquide contenu dans le flacon de liposomes à pH ajusté.
- Retirer la doxorubicine HCl reconstituée du bain-marie ou du bloc chauffant. **SECOUER VIGOREUSEMENT.** Insérer avec précaution un dispositif de prise d'air équipé d'un filtre hydrophobe. Puis injecter **IMMÉDIATEMENT** (dans les 2 minutes) les liposomes à pH ajusté dans le flacon de doxorubicine HCl reconstituée et chauffée. Retirer le dispositif de prise d'air.
- **SECOUER VIGOREUSEMENT.**
- **ATTENDRE** au moins 10 MINUTES avant utilisation en maintenant le médicament à température ambiante.
- Le bloc chauffant Techne DB-3 Dri Block est totalement validé pour utilisation dans l'élaboration de Myocet liposomal. Trois modules, comportant chacun deux ouvertures de 43,7 mm, doivent être utilisés. Pour garantir un contrôle correct de la température, l'emploi d'un thermomètre à immersion de 35 mm est recommandé.

La préparation reconstituée de Myocet liposomal résultante contient 50 mg de doxorubicine HCl/ 25 mL de dispersion liposomale (2 mg/mL).

Après reconstitution, le produit fini doit être encore dilué dans du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection (p/v) ou une solution de glucose à 5 % pour injection (p/v), afin d'obtenir un volume final de 40 mL à 120 mL de façon à obtenir une concentration finale de 0,4 mg/mL à 1,2 mg/mL de doxorubicine.

Une fois reconstituée, la dispersion liposomale pour perfusion contenant la doxorubicine encapsulée dans des liposomes doit être homogène opaque, et rouge orangée. Comme pour toutes les solutions parentérales, vérifier l'absence de particules et de coloration anormale avant administration. Ne pas utiliser la préparation si des particules étrangères sont présentes.

Procédure d'élimination correcte

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/00/141/001-002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 13 juillet 2000
Date du dernier renouvellement : 02 juillet 2010

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Sans objet.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte extérieure (2 ensembles de 3 constituants)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Myocet liposomal 50 mg poudre, dispersion et solvant pour solution à diluer pour dispersion pour perfusion
Chlorhydrate de doxorubicine liposomale

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Doxorubicine encapsulée dans des liposomes correspondant à 50 mg de chlorhydrate de doxorubicine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients :

Flacon 1 - doxorubicine chlorhydrate
lactose

Flacon 2 - liposomes
lécithine, cholestérol, acide citrique, hydrate de sodium, eau pour préparations injectables

Flacon 3 - solution tampon
carbonate de sodium, eau pour préparations injectables

Contient du sodium. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre, dispersion et solvant pour solution à diluer pour dispersion pour perfusion

Contenu de la boîte :

2 ensembles contenant chacun :

1 flacon de doxorubicine chlorhydrate

1 flacon de liposomes

1 flacon de solution tampon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration par voie intraveineuse après reconstitution et dilution.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Réservé à un usage unique.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Cytotoxique

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/00/141/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D
--

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE INTERMÉDIAIRE

(utilisé avec la boîte extérieure contenant les 2 ensembles de 3 constituants)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Myocet liposomal 50 mg poudre, dispersion et solvant pour solution à diluer pour dispersion pour perfusion
Chlorhydrate de doxorubicine liposomale

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Doxorubicine encapsulée dans des liposomes correspondant à 50 mg de chlorhydrate de doxorubicine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients :

Flacon 1 – doxorubicine chlorhydrate
lactose

Flacon 2 – liposomes
lécithine, cholestérol, acide citrique et hydrate de sodium, eau pour préparations injectables

Flacon 3 – solution tampon
carbonate de sodium, eau pour préparations injectables

Contient du sodium. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre, dispersion et solvant pour solution à diluer pour dispersion pour perfusion

Contenu de la boîte :
1 flacon de doxorubicine chlorhydrate
1 flacon de liposomes
1 flacon de solution tampon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration par voie intraveineuse après reconstitution et dilution.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Réservé à un usage unique.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Cytotoxique

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/00/141/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D
--

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte extérieure (1 ensemble de 3 constituants)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Myocet liposomal 50 mg poudre, dispersion et solvant pour solution à diluer pour dispersion pour perfusion
Chlorhydrate de doxorubicine liposomale

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Doxorubicine encapsulée dans des liposomes correspondant à 50 mg de chlorhydrate de doxorubicine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients :

Flacon 1 - doxorubicine chlorhydrate
lactose

Flacon 2 - liposomes
lécithine, cholestérol, acide citrique, hydrate de sodium, eau pour préparations injectables

Flacon 3 - solution tampon
carbonate de sodium, eau pour préparations injectables

Contient du sodium. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre, dispersion et solvant solution à diluer pour dispersion pour perfusion

Contenu de la boîte :
1 flacon de doxorubicine chlorhydrate
1 flacon de liposomes
1 flacon de solution tampon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration par voie intraveineuse après reconstitution et dilution.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Réservé à un usage unique.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Cytotoxique

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/00/141/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D
--

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRE**

FLACON DE DOXORUBICINE CHLORHYDRATE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Myocet liposomal
doxorubicine HCl
Administration IV.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

4. NUMÉRO DU LOT

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

50 mg

6. AUTRE

AUTOCOLLANT/PARTIE DÉTACHABLE DE L'ÉTIQUETTE POUR LE RÉ-ÉTIQUETAGE DU FLACON DE DOXORUBICINE HCL CONTENANT LA SOLUTION À DILUER POUR DISPERSION POUR PERFUSION FINALE RECONSTITUÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Myocet liposomal 50 mg, solution à diluer pour dispersion pour perfusion
Doxorubicine liposomale HCl
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

Date de préparation : _____
Heure de préparation : _____
Préparé par : _____

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

LIPOSOMES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Myocet liposomal
liposomes

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1,9 mL

6. AUTRE

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SOLUTION TAMPON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Myocet liposomal
solution tampon

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

3 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Myocet liposomal 50 mg poudre, dispersion et solvant pour solution à diluer pour dispersion pour perfusion

Chlorhydrate de doxorubicine liposomale

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Myocet liposomal et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de vous faire administrer Myocet liposomal
3. Comment Myocet liposomal est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Myocet liposomal
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. Qu'est-ce que Myocet liposomal et dans quels cas est-il utilisé

Myocet liposomal contient un médicament dénommé « doxorubicine », qui détériore les cellules tumorales. Ce type de médicament est appelé « chimiothérapie ». Le médicament est enfermé dans de très petites particules de graisse appelées « liposomes ».

Myocet liposomal est utilisé chez les femmes adultes en première intention pour le traitement du cancer du sein qui s'est étendu (« cancer du sein métastatique »). Il est utilisé avec un autre médicament appelé « cyclophosphamide ». Veuillez aussi lire attentivement la notice fournie avec ce médicament.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de vous faire administrer Myocet liposomal

Ne vous faites jamais administrer Myocet liposomal :

- si vous êtes allergique à la doxorubicine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Ne prenez pas Myocet liposomal si c'est votre cas. En cas de doute, adressez-vous à votre médecin ou à votre infirmier/ère avant de recevoir Myocet liposomal.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir Myocet liposomal.

Vérifiez avec votre médecin ou votre infirmier/ère avant de recevoir votre médicament si :

- vous avez déjà eu des problèmes cardiaques, tels que crise cardiaque, insuffisance cardiaque ou si vous avez eu hypertension artérielle pendant longtemps
- vous avez des problèmes de foie.

Si c'est le cas (ou si vous n'en êtes pas sûre), adressez-vous à votre médecin ou à votre infirmier/ère avant de recevoir Myocet liposomal.

Tests

Votre médecin doit réaliser des tests pendant votre traitement afin de vérifier si le médicament agit correctement. Il va aussi rechercher les effets indésirables comme des troubles sanguins ou des problèmes cardiaques.

Radiothérapie

Si vous avez déjà été traitée par radiothérapie, cela peut réagir avec Myocet liposomal. Vous pouvez avoir une peau douloureuse, rouge ou sèche. Cela peut se produire tout de suite après votre traitement, ou plus tardivement.

Autres médicaments et Myocet liposomal

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Cela inclut les médicaments obtenus sans ordonnance ou les médicaments à base de plantes. Myocet liposomal peut en effet affecter la façon dont d'autres médicaments agissent. De même, d'autres médicaments peuvent affecter la façon dont agit Myocet liposomal.

En particulier, veuillez informer votre médecin ou votre infirmier/ère si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- phénobarbital ou phénytoïne – pour l'épilepsie
- warfarine – pour fluidifier le sang
- streptozocine – pour le cancer du pancréas
- ciclosporine – pour modifier votre système immunitaire.

Si c'est le cas (ou si vous n'en êtes pas sûre), veuillez vous adresser à votre médecin ou à votre infirmier/ère avant de recevoir Myocet liposomal.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir Myocet liposomal.

- Myocet liposomal ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité clairement établie.
- Myocet liposomal ne doit pas être administré à une femme qui allaite.
- Les femmes qui peuvent être enceintes doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement avec Myocet liposomal et pendant les 6,5 mois qui suivent le traitement par Myocet liposomal.
- Il est recommandé aux femmes qui désirent avoir des enfants une fois le traitement terminé de demander une consultation génétique et des conseils concernant la préservation de la fertilité avant le traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vous pouvez ressentir des vertiges après avoir reçu Myocet liposomal. Si vous vous sentez vertigineuse ou si vous n'êtes pas sûre de ce que vous ressentez, ne conduisez pas de véhicules ou n'utilisez pas d'outils ou de machines.

Myocet liposomal contient du sodium

Myocet liposomal est fourni dans une boîte contenant 1 ensemble ou 2 ensembles des 3 flacons (toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées). Quand les 3 flacons sont mélangés ensemble, votre médicament contient environ 108 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table). Cela équivaut à 5,4 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

3. Comment Myocet liposomal est-il administré

Ce médicament est normalement donné par un médecin ou un(e) infirmier/ère. Il est administré grâce à un goutte-à-goutte (perfusion) dans une veine.

Quelle quantité allez-vous recevoir ?

Votre médecin déterminera exactement la dose qui vous est nécessaire. Cette dose est calculée en fonction de la superficie de votre corps (en « mètres carrés » ou « m² »).

La dose recommandée est généralement entre 60 et 75 mg de médicament pour chaque mètre carré de votre corps :

- elle est administrée une fois toutes les 3 semaines
- le médicament « cyclophosphamide » est administré le même jour.

Le médecin pourra vous donner une dose plus faible s'il/elle pense que vous en avez besoin.

Le nombre de fois où vous recevez le traitement dépend :

- du stade de votre cancer du sein
- de comment votre corps va répondre au médicament.

Le traitement dure généralement environ 3 à 6 mois.

Si vous recevez du Myocet liposomal sur votre peau

Prévenez tout de suite votre médecin ou votre infirmier/ère s'il y a une fuite du médicament depuis le goutte-à-goutte (perfusion) sur votre peau. Myocet liposomal peut en effet abîmer votre peau. Le goutte-à-goutte sera stoppé immédiatement. De la glace sera appliquée pendant 30 minutes sur la zone affectée. Puis le goutte-à-goutte sera repris dans une autre veine.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables suivants peuvent survenir avec ce médicament.

Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous présentez l'un des effets indésirables suivants. Ceux-ci sont des signes d'une réaction allergique et votre goutte-à-goutte (perfusion) devrait avoir été stoppé :

- sensation d'essoufflement ou de poitrine ou gorge serrée
- mal de tête ou douleur de dos
- fièvre ou frissons
- visage gonflé ou rouge
- sensation de fatigue, de vertige ou d'étourdissement.

Si vous ressentez un des effets indésirables listés ci-dessus, veuillez en informer immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère.

Autres effets indésirables

Très fréquents (peuvent toucher plus d'1 personne sur 10) :

- perte de cheveux
- fièvre, frissons, douleur
- perte d'appétit, diarrhée, se sentir ou être malade (nausées ou vomissements)
- niveaux diminués de certaines cellules sanguines – votre médecin surveillera régulièrement votre sang et décidera si un traitement spécifique est nécessaire. Les signes peuvent être :
 - une aggravation des contusions
 - des maux de bouche, des ulcérations de la gorge ou de la bouche
 - une résistance réduite à l'infection ou à la fièvre
 - une sensation de fatigue ou d'étourdissement, avoir un manque d'énergie.

Fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personnes sur 10) :

- douleurs musculaires, douleurs de dos, mal de tête
- respiration difficile, douleurs thoraciques
- sensation de soif, douleur ou gonflement de votre œsophage
- essoufflement, œdème des chevilles, crampes musculaires. Cela peut être des signes d'insuffisance cardiaque, de perturbations du rythme cardiaque ou d'un taux bas de potassium dans votre sang
- modifications des résultats des tests sanguins évaluant le fonctionnement de votre foie
- difficulté à dormir
- saignements de nez, bouffées de chaleur
- constipation, perte d'appétit
- rashes cutanés et anomalies au niveau des ongles.

Peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personnes sur 100) :

- toux sanglantes
- sensation d'agitation, somnolence
- pression sanguine basse, sensation de malaise
- changement de votre façon de marcher, difficultés à parler
- douleurs d'estomac qui peuvent être un signe de la formation d'ulcère à l'estomac
- faiblesse musculaire
- démangeaisons, peau sèche ou zones gonflées autour de la racine des cheveux
- peau gonflée, rouge ou présence de cloques autour de l'endroit où a été donné le goutte-à-goutte
- niveau de glucose élevé dans le sang (votre médecin le verra grâce à un test sanguin)
- peau ou yeux jaunes. Cela peut être des signes d'un problème de foie appelé jaunisse
- modification de la fréquence où vous urinez, miction douloureuse ou présence de sang dans vos urines.

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

rougeur et douleur des mains et des pieds.

Myocet liposomal peut provoquer des effets indésirables liés à la vitesse à laquelle le goutte-à-goutte est administré. Cela inclut des bouffées de chaleur, de la fièvre, des frissons, des maux de tête et des douleurs de dos. Ceux-ci peuvent être évités si le goutte-à-goutte est administré plus lentement pendant une période de temps plus longue.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Myocet liposomal

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage après EXP.
- À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
- D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Dans le cas contraire, et si la préparation a été réalisée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées, les durées et conditions de conservation après la dilution, mais avant l'utilisation, ne doivent pas dépasser 24 heures entre +2°C et +8°C et relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez une décoloration ou précipitation du produit ou la présence de particules.

- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Myocet liposomal

- La substance active est la doxorubicine encapsulée dans des liposomes. Celle-ci correspond à 50 mg de chlorhydrate de doxorubicine.
- Les autres composants sont le lactose (dans le flacon de doxorubicine HCl), la lécithine, le cholestérol, l'acide citrique, l'hydrate de sodium et l'eau pour préparations injectables (dans le flacon de liposomes), le carbonate de sodium et l'eau pour préparations injectables (dans le flacon de solution tampon).

Comment se présente Myocet liposomal et contenu de l'emballage extérieur

Myocet liposomal est constitué d'une poudre, d'une dispersion et d'un solvant pour solution à diluer pour dispersion pour perfusion. Il est fourni dans un ensemble de trois flacons : doxorubicine HCl, liposomes et solution tampon.

Après le mélange des flacons, la dispersion liposomale obtenue est rouge-orangée et opaque.

Myocet liposomal est fourni dans une boîte contenant 1 ensemble ou 2 ensembles des trois composants.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Allemagne

Fabricant

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

GUIDE DE PRÉPARATION

Myocet liposomal 50 mg poudre, dispersion et solvant pour solution à diluer pour dispersion pour perfusion

Chlorhydrate de doxorubicine liposomale

Veuillez lire attentivement l'intégralité de ce guide avant de préparer ce médicament.

1. PRÉSENTATION

Myocet liposomal est fourni sous forme d'un ensemble de trois flacons : (1) doxorubicine chlorhydrate, (2) liposomes et (3) solution tampon. Outre ces trois composants, une solution de chlorure de sodium pour injection à 0,9 % (p/v) est également nécessaire pour la reconstitution de la doxorubicine HCl. Myocet liposomal doit être reconstitué immédiatement avant administration.

2. RECOMMANDATIONS POUR UNE MANIPULATION SÛRE

Les procédures normales pour la manipulation et l'élimination correctes des médicaments anticancéreux doivent être observées, c'est-à-dire :

- Le personnel doit être formé à reconstituer le médicament.
- Les femmes enceintes ne doivent pas manipuler ce médicament.
- Le personnel manipulant ce médicament pendant la reconstitution doit porter des vêtements protecteurs, notamment un masque, des lunettes et des gants.
- Tous les éléments nécessaires à l'administration ou au nettoyage, y compris les gants, doivent être placés dans un sac pour déchets à haut risque pour incinération à haute température. Les déchets liquides peuvent être rincés avec de grandes quantités d'eau.
- Tout contact accidentel avec la peau ou les yeux doit être traité immédiatement avec de grandes quantités d'eau.

3. PRÉPARATION POUR L'ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE

Observer une technique strictement aseptique pendant la manipulation de Myocet liposomal, car il ne contient aucun conservateur.

3.1 Préparation de Myocet liposomal

Étape 1. Installation

Deux méthodes de chauffage peuvent être utilisées au choix : le bloc chauffant Techne DB-3 Dri Block ou le bain-marie.

- Mettre en marche le bloc chauffant Techne DB-3 Dri Block et régler le régulateur à 75°C-76°C. Vérifier la température en utilisant le thermomètre sur chaque module de bloc chauffant.
- En cas d'utilisation d'un bain-marie, mettre le bain-marie à chauffer et le laisser se stabiliser à 58°C (55°C -60°C). Vérifier la température en utilisant le thermomètre.

(Veuillez noter que, tandis que les dispositifs de contrôle de la température du bloc chauffant et du bain-marie sont réglés à des niveaux différents, la température du contenu du flacon se situe dans la même plage [55°C -60°C]).

- Sortir du réfrigérateur la boîte des constituants.

Étape 2. Reconstituer la doxorubicine chlorhydrate

- Prélever 20 mL de solution de chlorure de sodium pour injection (0,9 %), (non fourni dans la boîte), et les injecter dans chaque flacon de doxorubicine chlorhydrate, prévue pour la préparation.
- Bien secouer en retournant le flacon pour assurer une dissolution complète de la doxorubicine.

Étape 3. Chauffer au bain-marie ou dans un bloc chauffant.

- Chauffer le flacon de doxorubicine chlorhydrate reconstituée dans le bloc chauffant Techne DB-3 Dri Block, le thermomètre dans le bloc indiquant (75°C -76°C), pendant 10 minutes (ne pas dépasser 15 minutes).
- En cas d'utilisation du bain-marie, chauffer le flacon de doxorubicine chlorhydrate, le thermomètre indiquant 55°C -60°C, pendant 10 minutes (ne pas dépasser 15 minutes).
- Pendant le chauffage, passer à l'étape 4.

Étape 4. Ajuster le pH des liposomes

- Prélever 1,9 mL de la solution de liposomes. L'injecter dans la solution tampon pour ajuster le pH des liposomes. L'augmentation de la pression peut nécessiter l'utilisation d'une prise d'air.
- Bien secouer.

Étape 5. Ajouter les liposomes au pH ajusté à la doxorubicine

- Avec une seringue, prélever tout le liquide contenu dans le flacon de liposomes à pH ajusté.
- Retirer la doxorubicine chlorhydrate reconstituée du bain-marie ou du bloc chauffant. **SECOUER VIGOREUSEMENT**. Insérer avec précaution un dispositif de prise d'air équipé d'un filtre hydrophobe. Puis injecter **IMMÉDIATEMENT** (dans les 2 minutes) les liposomes à pH ajusté dans le flacon de doxorubicine chlorhydrate reconstituée et chauffée. Retirer le dispositif de prise d'air.
- **SECOUER VIGOREUSEMENT**.
- **ATTENDRE AU MOINS 10 MINUTES AVANT UTILISATION EN MAINTENANT LE MÉDICAMENT À TEMPÉRATURE AMBIANTE.**

Le bloc chauffant Techne DB-3 Dri Block est totalement validé pour utilisation dans l'élaboration de Myocet liposomal. Trois modules, comportant chacun deux ouvertures de 43,7 mm, doivent être utilisés. Pour garantir un contrôle correct de la température, l'emploi d'un thermomètre à immersion de 35 mm est recommandé.

La préparation reconstituée de Myocet liposomal résultante contient 50 mg de doxorubicine chlorhydrate / 25 mL de concentré pour dispersion liposomale pour perfusion (2 mg/mL).

Après reconstitution, le produit fini doit être encore dilué dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection (p/v) ou une solution de glucose à 5 % pour injection (p/v), afin d'obtenir un volume final de 40 mL à 120 mL pour 50 mg de Myocet liposomal reconstitué de façon à obtenir une concentration finale de 0,4 mg/mL à 1,2 mg/mL de doxorubicine.

Une fois reconstituée, la dispersion liposomale pour perfusion contenant la doxorubicine encapsulée dans des liposomes doit être une dispersion homogène opaque, rouge orangée. Comme pour tous les médicaments parentéraux, vérifier l'absence de particules et de coloration anormale avant administration. Ne pas utiliser la préparation si des particules étrangères sont présentes.

Il a été démontré qu'une fois reconstitué, Myocet liposomal a une stabilité d'utilisation physique et chimique pouvant durer jusqu'à 8 heures à température ambiante ou jusqu'à 5 jours au réfrigérateur (2°C -8°C).

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Dans le cas contraire, et si la préparation a été réalisée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées, les durées et conditions de conservation après la dilution, mais avant l'utilisation, ne doivent pas dépasser 24 heures entre +2°C et +8°C et relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

Myocet liposomal doit être administré par perfusion intraveineuse d' 1 heure.

Mise en garde : Myocet liposomal ne doit pas être administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée ou injecté en bolus.

4. TRAITEMENT DES DECHETS

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.