

## **ALLEGATO I**

### **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Myocet liposomal 50 mg polvere, dispersione e solvente per concentrato per dispersione per infusione.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Complesso di doxorubicina citrato incapsulato all'interno di liposomi, che corrisponde a 50 mg di doxorubicina cloridrato (HCl).

Eccipiente(i) con effetti noti: il medicinale ricostituito contiene approssimativamente 108 mg di sodio per una dose di 50 mg di doxorubicina HCl

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere, dispersione e solvente per concentrato per dispersione per infusione

Myocet liposomal viene fornito come set contenente i seguenti 3 flaconcini:

Flaconcino 1 - doxorubicina HCl è una polvere liofilizzata rossa.

Flaconcino 2 - liposomi è una dispersione bianca o quasi bianca, opaca ed omogenea.

Flaconcino 3 - tampone è una soluzione limpida ed incolore.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Myocet liposomal, in associazione con la ciclofosfamide, è indicato per il trattamento di prima linea del cancro metastatizzato della mammella nelle donne adulte.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Myocet liposomal va utilizzato esclusivamente in strutture specializzate nella somministrazione di chemioterapici citotossici e la somministrazione deve avvenire solo sotto controllo di un medico esperto nell'uso della chemioterapia.

#### Posologia

Quando Myocet liposomal è somministrato insieme alla ciclofosfamide (600 mg/m<sup>2</sup>), la dose iniziale raccomandata è di 60-75 mg/m<sup>2</sup> di Myocet liposomal ogni tre settimane.

#### *Persone anziane*

La sicurezza e l'efficacia di Myocet liposomal sono state valutate in 61 pazienti di età pari e superiore ai 65 anni affetti da cancro metastatizzato della mammella. I dati degli studi clinici randomizzati controllati mostrano che l'efficacia e la sicurezza cardiaca di Myocet liposomal in questa popolazione sono paragonabili a quelle osservate nei pazienti di età inferiore ai 65 anni.

#### *Pazienti con compromissione epatica*

Poiché la doxorubicina viene metabolizzata ed escreta principalmente tramite la via epatobiliare, la valutazione della funzionalità epatobiliare deve essere eseguita prima e durante la terapia con Myocet liposomal.

Alla luce dei dati limitati disponibili in pazienti con metastasi epatiche, si consiglia di diminuire la dose iniziale di Myocet liposomal conformemente alla tabella che segue.

Test di funzionalità epatica	Dose
Bilirubina < ULN e AST normale	Dose standard di 60 - 75mg/m <sup>2</sup>
Bilirubina < ULN e AST innalzata	Considerare una riduzione della dose del 25%
Bilirubina > ULN ma < 50 µmol/l	Riduzione della dose del 50%
Bilirubina > 50 µmol/l	Riduzione della dose del 75%

Considerato che queste raccomandazioni sono basate su estrapolazioni, evitare, se possibile, di somministrare Myocet liposomal a pazienti con livelli di bilirubina > 50 µmol/l.

Per la riduzione della dose a causa di altre tossicità, vedere paragrafo 4.4.

#### *Pazienti con compromissione renale*

La doxorubicina viene metabolizzata principalmente dal fegato ed escreta nella bile. Non è dunque necessario modificare la dose nei pazienti con alterata funzionalità renale.

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Myocet liposomal nei bambini di età fino a 17 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Myocet liposomal deve essere ricostituito e diluito ulteriormente prima della somministrazione. La concentrazione finale deve essere tra 0,4-1,2 mg/ml di doxorubicina HCl. Myocet liposomal va somministrato come infusione endovenosa della durata di 1 ora.

Myocet liposomal non deve essere somministrato per via intramuscolare o sottocutanea o come iniezione in bolo.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Mielosoppressione

La terapia con Myocet liposomal provoca mielosoppressione. Non somministrare Myocet liposomal a persone con una conta assoluta di neutrofili (ANC) inferiore a 1.500 cellule/µl o con piastrine al di sotto di 100.000/µl prima del ciclo successivo. Si consiglia di monitorare attentamente i parametri ematologici (incluso la conta dei globuli bianchi e delle piastrine, e l'emoglobina) durante la terapia con Myocet liposomal.

Una meta-analisi ha dimostrato un tasso inferiore statisticamente significativo di neutropenia di grado 4 (RR = 0,82; p=0,005) nelle pazienti trattate con Myocet liposomal rispetto a quelle trattate con doxorubicina convenzionale. Tuttavia, non sono state identificate differenze significative nella comparsa di anemia, piastrinopenia ed episodi di neutropenia febbrile.

Oltre ad altre forme di tossicità, la tossicità ematologica può richiedere una riduzione della dose oppure un suo posticipo. Si consigliano le seguenti modifiche delle dosi durante la terapia, che devono essere eseguite contestualmente per Myocet liposomal e per la ciclofosfamide. La determinazione della dose in seguito ad una riduzione del dosaggio è a discrezione del medico che cura la paziente.

Tossicità Ematologica			
Grado	Nadir ANC (cellule/µl)	Nadir conta delle piastrine (cellule/µl)	Modifica

Tossicità Ematologica			
Grado	Nadir ANC (cellule/ $\mu$ l)	Nadir conta delle piastrine (cellule/ $\mu$ l)	Modifica
1	1500 – 1900	75.000 – 150.000	Nessuna
2	1000 – meno di 1500	50.000 – Meno di 75.000	Nessuna
3	500 – 999	25.000 – Meno di 50.000	Aspettare che l'ANC raggiunga i 1500 o più e/o che le piastrine giungano a 100.000 o più, quindi ridosare riducendo la dose del 25%
4	Meno di 500	Meno di 25.000	Aspettare che l'ANC raggiunga i 1500 e/o che le piastrine giungano a 100.000 o più, quindi ridosare riducendo la dose del 50%.

Se il trattamento è posticipato di oltre 35 giorni dopo la prima dose del ciclo precedente a causa della mielotossicità, si deve considerare l'interruzione del trattamento.

Mucosite		
Grado	Sintomi	Modifica
1	Ulcere indolori, eritema, o bruciore lieve.	Nessuna
2	Eritema doloroso, edema o ulcere ma in grado di mangiare.	Aspettare una settimana e se i sintomi migliorano ridosare al 100% della dose.
3	Eritema doloroso, edema o ulcere, non in grado di mangiare.	Aspettare una settimana e se i sintomi migliorano ridosare riducendo la dose del 25%
4	Richiede supporto parenterale o enterico.	Aspettare una settimana e se i sintomi migliorano ridosare riducendo la dose del 50%.

Per la riduzione della dose di Myocet liposomal a causa di alterata funzionalità epatica, vedere paragrafo 4.2.

#### Tossicità cardiaca

La doxorubicina ed altre antracicline possono causare cardiotoxicità. Il rischio di tossicità aumenta con dosi cumulative crescenti di tali medicinali ed è maggiore negli individui con anamnesi di cardiomiopatia, irradiazione mediastinica o patologia cardiaca preesistente.

Analisi della cardiotoxicità condotte negli studi clinici hanno dimostrato una riduzione statisticamente significativa negli eventi cardiaci nelle pazienti trattate con Myocet liposomal, rispetto alle pazienti trattate con la stessa dose in mg di doxorubicina tradizionale. Una meta-analisi ha dimostrato un tasso inferiore statisticamente significativo di insufficienza cardiaca sia clinica (RR = 0,20; p=0,02) che clinica e subclinica combinate (RR=0,38, p<0,0001) nelle pazienti trattate con Myocet liposomal rispetto a quelle trattate con doxorubicina convenzionale. Il rischio ridotto di cardiotoxicità è stato dimostrato anche in un'analisi retrospettiva, in pazienti che avevano ricevuto un precedente trattamento adiuvante con doxorubicina (log rank P=0,001, Hazard Ratio = 5,42).

In uno studio di fase III in associazione con la ciclofosfamide (CPA) in cui si è confrontato Myocet liposomal (60 mg/m<sup>2</sup>) + CPA (600 mg/m<sup>2</sup>) con la doxorubicina (60 mg/m<sup>2</sup>) + CPA (600 mg/m<sup>2</sup>), rispettivamente il 6% e il 21% delle pazienti ha sviluppato una riduzione significativa della frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS). In uno studio di fase III che ha confrontato Myocet liposomal in monoterapia (75 mg/m<sup>2</sup>) con la doxorubicina in monoterapia (75 mg/m<sup>2</sup>), rispettivamente il 12% e il 27% delle pazienti ha presentato una riduzione significativa della FEVS. Le percentuali corrispondenti per l'insufficienza cardiaca congestizia, che è stata valutata con minore precisione, erano 0% per Myocet liposomal + CPA rispetto a 3% per la doxorubicina + CPA e 2% per Myocet liposomal rispetto a 8% per la doxorubicina. La dose cumulativa mediana totale di Myocet liposomal associato

alla CPA risultante in un evento cardiaco è risultata  $> 1260 \text{ mg/m}^2$  rispetto a  $480 \text{ mg/m}^2$  per la doxorubicina associata alla CPA.

Non sono stati condotti studi con Myocet liposomal in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare, quale infarto miocardico, entro 6 mesi prima del trattamento. Pertanto, bisogna prestare particolare attenzione nelle pazienti affette da insufficienza cardiaca. La funzione cardiaca delle pazienti contemporaneamente trattate con Myocet liposomal e trastuzumab deve essere adeguatamente monitorata come descritto sotto.

La dose totale di Myocet liposomal deve anche tenere in considerazione qualsiasi terapia precedente o concomitante con altri composti cardiotossici, incluse le antracicline e gli antrachinoni.

Prima di iniziare la terapia con Myocet liposomal, si raccomanda di misurare regolarmente la frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS), tramite arteriografia a porte multiple (MUGA) o ecocardiografia. Questi esami devono anche essere eseguiti regolarmente durante la terapia con Myocet liposomal. È obbligatorio valutare la funzione ventricolare sinistra prima di ciascuna somministrazione ulteriore di Myocet liposomal, dopo che il paziente supera la dose cumulativa totale di antraciclina  $550 \text{ mg/m}^2$  nell'arco di tutta la vita o quando si sospetta la presenza di cardiomiopatia. Se la FEVS è significativamente ridotta dal valore iniziale, per es. di  $> 20$  punti, fino a un valore finale di  $> 50\%$ , o di  $> 10$  punti, fino a un valore finale di  $< 50\%$ , il beneficio di continuare la terapia deve essere attentamente valutato contro il rischio di danno cardiaco irreversibile. Tuttavia, si deve prendere in considerazione il test più risolutivo per le lesioni miocardiche causate dall'antraciclina, ossia la biopsia endomiocardica.

Tutte le pazienti che ricevono Myocet liposomal devono anche essere monitorate regolarmente con un ECG. Le alterazioni transitorie dell'ECG, quali l'appiattimento dell'onda T, una depressione del segmento S-T e le aritmie benigne, non indicano obbligatoriamente la necessità di interrompere la terapia con Myocet liposomal. In ogni caso, la riduzione del tratto QRS è considerata più indicativa di tossicità cardiaca.

L'insufficienza cardiaca congestizia causata dalla cardiomiopatia può insorgere inaspettatamente e anche dopo sospensione della terapia.

#### Patologie gastrointestinali

Nelle pazienti trattate con Myocet liposomal, rispetto a quelle trattate con doxorubicina convenzionale, una meta-analisi ha dimostrato un tasso inferiore statisticamente significativo di nausea/vomito di grado  $\geq 3$  (RR = 0,65;  $p=0,04$ ) e di diarrea di grado  $\geq 3$  (RR = 0,33;  $p=0,03$ ).

#### Reazioni nel sito d'iniezione

Myocet liposomal va considerato come un irritante e si deve prestare attenzione ad evitare lo stravasamento. Nel caso di stravasamento, sospendere immediatamente l'infusione. Si può applicare del ghiaccio sulla zona colpita per circa 30 minuti. In seguito, riprendere l'infusione di Myocet liposomal usando una vena diversa da quella dove si è verificato lo stravasamento. Myocet liposomal può essere somministrato in una vena centrale o periferica. Nel programma clinico sono stati riferiti nove casi di stravasamento accidentale di Myocet liposomal; nessuno di essi è stato associato a lesioni cutanee gravi, ulcere o necrosi.

#### Reazioni associate all'infusione

Sono state riferite reazioni acute associate alle infusioni liposomiali quando queste ultime vengono somministrate rapidamente. I sintomi riferiti includono vampate, dispnea, febbre, gonfiore facciale, cefalea, lombalgia, brividi, senso di oppressione al petto e alla gola e/o ipotensione arteriosa. Si possono evitare tali fenomeni acuti somministrando l'infusione nel corso di un'ora.

#### Altro

Per le precauzioni relative all'uso di Myocet liposomal con altri medicinali, vedere paragrafo 4.5. Come per le altre antracicline e gli altri preparati di doxorubicina, nei campi precedentemente irradiati può verificarsi il fenomeno del "radiation recall".

L'efficacia e la sicurezza di Myocet liposomal nel trattamento coadiuvante del cancro del seno non sono state determinate. Non è stata chiarita la rilevanza delle differenze apparenti nella distribuzione tissutale tra Myocet liposomal e la doxorubicina tradizionale rispetto all'efficacia antitumorale a lungo termine.

#### Eccipienti

##### *Sodio*

Questo medicinale contiene all'incirca 108 mg di sodio per dose di 50 mg di doxorubicina HCl equivalente al 5,4% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi clinici sulla compatibilità del medicinale specifico con Myocet liposomal. Myocet liposomal potrebbe interagire con sostanze che interagiscono notoriamente con la doxorubicina tradizionale. I livelli plasmatici della doxorubicina e del suo metabolita, il doxorubicinolo, possono aumentare quando si somministra la doxorubicina assieme a ciclosporina, verapamil, paclitaxel od altri agenti inibitori della glicoproteina-P (P-gP). Sono anche state riferite interazioni tra doxorubicina e streptozocina, fenobarbital, fenitoina e warfarin. Inoltre, non sono disponibili studi sull'interazione di Myocet liposomal con altre sostanze. Tuttavia, la doxorubicina potrebbe potenziare la tossicità di altri agenti antineoplastici. La terapia concomitante con altre sostanze cardiotossiche o cardiologicamente attive (es. calcio-antagonisti) può aumentare il rischio di cardiotossicità. La terapia concomitante con altre sostanze liposomiche, o contenenti complessi lipidici, oppure con emulsioni adipose endovenose, potrebbe alterare il profilo farmacocinetico di Myocet liposomal.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare una contraccezione efficace durante il trattamento con Myocet liposomal e per 6,5 mesi dopo la sua interruzione.

Alle donne che al termine del trattamento desiderino avere dei figli si raccomanda di sottoporsi a consulenza genetica e di chiedere consiglio sulle modalità per preservare la fertilità prima del trattamento.

##### Gravidanza

Date le note proprietà citotossiche, mutagene e embriotossiche della doxorubicina Myocet liposomal non deve essere usato durante la gravidanza salvo in casi di assoluta necessità.

##### Allattamento

Le donne trattate con Myocet liposomal non devono allattare.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

È stato riferito che Myocet liposomal causa capogiri. Pertanto, le pazienti che soffrono di capogiri devono evitare di guidare veicoli e di usare macchine.

## 4.8 Effetti indesiderati

Durante i trial clinici, le reazioni avverse riportate con maggiore frequenza erano nausea/vomito (73%), leucopenia (70%), alopecia (66%), neutropenia (46%), astenia/fatica (46%), stomatite/mucosite(42%), piastrinopenia (31%) e anemia (30%).

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate con Myocet liposomal durante gli studi clinici e l'esperienza post-marketing. Le reazioni avverse sono elencate sotto secondo la terminologia MedDRA per classe di sistemi e organi e frequenza (le frequenze sono così definite: molto comune  $\geq 1/10$ , comune  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ , non comune  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ , non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)).

	<b>Tutti i gradi</b>	<b>Gradi <math>\geq 3</math></b>
<b>Infezioni ed infestazioni</b>		
Febbre neutropenica	Molto comune	Molto comune
Infezioni	Molto comune	Comune
Herpes zoster	Non comune	Non comune
Sepsi	Non comune	Non comune
Infezione in sede di iniezione	Non comune	Non nota
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>		
Neutropenia	Molto comune	Molto comune
Trombocitopenia	Molto comune	Molto comune
Anemia	Molto comune	Molto comune
Leucopenia	Molto comune	Molto comune
Linfopenia	Comune	Comune
Pancitopenia	Comune	Non comune
Sepsi neutropenica	Non comune	Non comune
Porpora	Non comune	Non comune
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		
Anoressia	Molto comune	Molto comune
Disidratazione	Comune	Molto comune
Ipokaliemia	Comune	Non comune
Iperglicemia	Non comune	Non comune
<b>Disturbi psichiatrici</b>		
Agitazione	Non comune	Non nota
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		
Insonnia	Comune	Non comune
Andatura anormale	Non comune	Non comune
Disfonia	Non comune	Non nota
Sonnolenza	Non comune	Non nota
<b>Patologie cardiache</b>		
Aritmia	Comune	Non comune
Cardiomiopatia	Comune	Comune
Insufficienza cardiaca congestizia	Comune	Comune
Versamento pericardico	Non comune	Non comune
<b>Patologie vascolari</b>		
Vampate di calore	Comune	Non comune
Ipotensione	Non comune	Non comune

	<b>Tutti i gradi</b>	<b>Gradi <math>\geq 3</math></b>
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		
Dolore toracico	Comune	Non comune
Dispnea	Comune	Non comune
Epistassi	Comune	Non comune
Emottisi	Non comune	Non nota
Faringite	Non comune	Non nota
Versamento della pleura	Non comune	Non comune
Polmonite	Non comune	Non comune
<b>Patologie gastrointestinali</b>		
Nausea/vomito	Molto comune	Molto comune
Stomatite/mucosite	Molto comune	Comune
Diarrea	Molto comune	Comune
Stipsi	Comune	Non comune
Esofagite	Comune	Non comune
Ulcera gastrica	Non comune	Non comune
<b>Patologie epatobiliari</b>		
Aumento delle transaminasi epatiche	Comune	Non comune
Aumento della fosfatasi alcalina	Non comune	Non comune
Itterizia	Non comune	Non comune
Aumento della bilirubina sierica	Non comune	Non nota
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		
Alopecia	Molto comune	Comune
Eruzione cutanea	Comune	Non nota
Eritrodisestesia palmo-plantare	Non nota	Non nota
Patologia delle unghie	Comune	Non comune
Prurito	Non comune	Non comune
Follicolite	Non comune	Non comune
Cute secca	Non comune	Non nota
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>		
Dolore dorsale	Comune	Non comune
Mialgia	Comune	Non comune
Debolezza muscolare	Non comune	Non comune
<b>Patologie renali e urinarie</b>		
Cistite emorragica	Non comune	Non comune
Oliguria	Non comune	Non comune
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		
Astenia/Stanchezza	Molto comune	Comune
Febbre	Molto comune	Comune
Dolore	Molto comune	Comune
Brividi febbrili	Molto comune	Non comune
Capogiro	Comune	Non comune
Cefalea	Comune	Non comune
Calo ponderale	Comune	Non comune
Reazione in sede di iniezione	Non comune	Non comune
Malessere	Non comune	Non nota



#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

Il sovradosaggio acuto di Myocet liposomal aggrava gli effetti indesiderati tossici. Il trattamento del sovradosaggio acuto deve concentrarsi sulla terapia di supporto per la tossicità prevista e può comprendere il ricovero ospedaliero, la somministrazione di antibiotici, trasfusioni di piastrine e granulociti ed il trattamento sintomatico della mucosite.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, antracicline e sostanze correlate, codice ATC: L01DB01

Il principio attivo di Myocet liposomal è la doxorubicina HCl. La doxorubicina può espletare effetti antineoplastici e tossici tramite una serie di meccanismi d'azione, che includono l'inibizione della topoisomerasi II, l'intercalarsi con le polimerasi del DNA e dell'RNA, la formazione di radicali liberi e legami di membrana. In linee cellulari resistenti alla doxorubicina, la doxorubicina incapsulata all'interno di liposomi non ha dimostrato *in vitro* di essere più attiva rispetto alla doxorubicina tradizionale. Negli animali, la doxorubicina incapsulata all'interno di liposomi ha mostrato una ridotta distribuzione al cuore ed alla mucosa gastrointestinale rispetto alla doxorubicina tradizionale, mentre l'efficacia antitumorale risulta inalterata nei tumori sperimentali.

Myocet liposomal (60 mg/m<sup>2</sup>) + CPA (600 mg/m<sup>2</sup>) è stato confrontato con la doxorubicina tradizionale + CPA (a dosi uguali) e Myocet liposomal (75 mg/m<sup>2</sup>) + CPA (600 mg/m<sup>2</sup>) è stato confrontato con epirubicina + CPA (a dosi uguali). In un terzo studio, Myocet liposomal (75 mg/m<sup>2</sup>) in monoterapia è stato confrontato con la doxorubicina tradizionale in monoterapia (alla stessa dose). I risultati in termini di percentuale di risposta e di sopravvivenza libera da progressione della malattia sono riportati nella Tabella 3.

Tabella 3  
**Riassunto dell'efficacia antitumorale negli studi in associazione e in monoterapia**

	Myocet liposomal /CPA (60/600 mg/m <sup>2</sup> ) (n=142)	Dox 60/CPA (60/600 mg/m <sup>2</sup> ) (n=155)	Myocet liposomal /CPA (75/600 mg/m <sup>2</sup> ) (n=80)	Epi/CPA (75/600 mg/m <sup>2</sup> ) (n=80)	Myocet liposomal (75 mg/m <sup>2</sup> ) (n=108)	Dox (75 mg/m <sup>2</sup> ) (n=116)
Percentuale di risposta al tumore	43%	43%	46%	39%	26%	26%
Rischio relativo (95% I. C.)	1,01 (0,78-1,31)		1,19 (0,83-1,72)		1,00 (0,64-1,56)	
PFS mediana (mesi) <sup>a</sup>	5,1	5,5	7,7	5,6	2,9	3,2
Rapporto di rischio (95% I.C.)	1,03 (0,80-1,34)		1,52 (1,06-2,20)		0,87 (0,66-1,16)	

Abbreviazioni: PFS, sopravvivenza libera da progressione della malattia; Dox, doxorubicina; Epi, epirubicina; Rischio relativo, il braccio standard usato come riferimento; Rapporto di rischio, Myocet liposomal usato come riferimento

<sup>a</sup> Endpoint secondario

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica plasmatica della doxorubicina totale nelle pazienti trattate con Myocet liposomal mostra un elevato grado di variabilità tra pazienti. Tuttavia, in generale i livelli plasmatici della doxorubicina totale sono sostanzialmente più elevati con Myocet liposomal che con la doxorubicina tradizionale, mentre i dati indicano che i livelli plasmatici di picco di doxorubicina libera (non incapsulata in liposomi) sono inferiori con Myocet liposomal rispetto alla doxorubicina tradizionale. I dati farmacocinetici disponibili precludono conclusioni circa il rapporto tra i livelli plasmatici di doxorubicina totale/libera e l'influenza di questo sull'efficacia/sicurezza di Myocet liposomal. La clearance della doxorubicina totale era di  $5,1 \pm 4,8$  l/ora ed il volume di distribuzione allo stato stazionario ( $V_d$ ) era di  $56,6 \pm 61,5$  l, mentre dopo la doxorubicina tradizionale, la clearance ed il  $V_d$  erano rispettivamente  $46,7 \pm 9,6$  l/ora e  $1.451 \pm 258$  l. Il principale metabolita della doxorubicina in circolo, il doxorubicinolo, viene formato tramite l' aldo-cheto reductasi. I livelli plasmatici di picco del doxorubicinolo si riscontrano più tardivamente con Myocet liposomal che con la doxorubicina tradizionale.

La farmacocinetica di Myocet liposomal non è stata studiata specificatamente in pazienti con insufficienza renale. È noto che la doxorubicina è eliminata principalmente tramite il fegato. È stato dimostrato che è indicato ridurre il dosaggio di Myocet liposomal in pazienti con funzione epatica compromessa (per le raccomandazioni sul dosaggio, vedere paragrafo 4.2).

È stato dimostrato che le sostanze che inibiscono la glicoproteina-P (P-gP) alterano l'eliminazione della doxorubicina e del doxorubicinolo (vedere anche paragrafo 4.5).

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi sulla genotossicità, carcinogenicità e tossicità riproduttiva di Myocet liposomal, ma la doxorubicina ha sia effetti mutageni che carcinogenetici e può causare tossicità della riproduzione.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

## **6.1 Elenco degli eccipienti**

### Flaconcino 1 - doxorubicina HCl

- Lattosio

### Flaconcino 2 - liposomi

- fosfatidilcolina
- colesterolo
- acido citrico
- sodio idrossido
- acqua per preparazioni iniettabili

### Flaconcino 3 - tampone

- sodio carbonato
- acqua per preparazioni iniettabili

## **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

## **6.3 Periodo di validità**

18 mesi.

La stabilità chimica e fisica dopo ricostituzione è stata dimostrata fino 8 ore a 25°C, e fino a 5 giorni ad una temperatura tra 2°C e 8°C.

Dal punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, le condizioni ed il tempo di conservazione del prodotto dopo ricostituzione e diluizione prima dell'utilizzo sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore, e solitamente non devono superare le 24 ore a 2°C - 8°C, a meno che la ricostituzione e la diluizione siano state effettuate in condizioni asettiche controllate e convalidate.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Myocet liposomal è disponibile in confezioni contenenti 1 o 2 set dei tre flaconcini componenti. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### Flaconcino 1 - doxorubicina HCl

Flaconcini di vetro tipo I sigillati con tappi di gomma butilica grigia e ghiera a strappo di alluminio arancione, contenenti 50 mg di doxorubicina HCl in polvere liofilizzata.

### Flaconcino 2 - liposomi

Flaconcini di vetro flint tipo I sigillati con un tappo siliconato grigio e ghiera a strappo di alluminio verde, contenenti non meno di 1,9 ml di liposomi.

### Flaconcino 3 - tampone

Flaconcini di vetro sigillati con un tappo siliconato grigio e ghiera a strappo di alluminio blu, contenenti non meno di 3 ml di tampone,

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

### Preparazione di Myocet liposomal

Mentre si manipola Myocet liposomal occorre osservare rigorosamente una tecnica asettica, poiché non sono presenti conservanti.

Prestare attenzione mentre si manipola e prepara Myocet liposomal. Servirsi di guanti.

#### Punto 1: Predisposizione

È possibile ricorrere ad uno di due diversi metodi: un riscaldatore Techne DB-3 Dri Block oppure un bagnomaria:

- Accendere il riscaldatore Techne DB-3 Dri Block ed impostare il dispositivo di controllo su 75°C-76°C. Verificare il punto di regolazione della temperatura controllando il/i termometro/i su ciascun inserto del blocco termico.
- Se si usa il bagnomaria, accenderlo e lasciarlo equilibrare a 58°C (55°C-60°C). Verificare il punto di regolazione della temperatura controllando il termometro.

(Si ricorda che mentre le impostazioni di controllo sul bagnomaria e sul blocco termico sono regolate a livelli diversi, la temperatura del contenuto del flaconcino rientra nello stesso intervallo di temperature (55°C-60°C)).

Estrarre la confezione dei componenti dal frigorifero.

#### Punto 2: Ricostituire doxorubicina HCl

- Aspirare 20 ml di soluzione di sodio cloruro per iniezione (0,9%) (non fornito nella confezione) ed iniettarlo in ogni flaconcino di doxorubicina HCl che si desidera preparare.
- Agitare bene in posizione capovolta onde accertarsi che la doxorubicina si scioglia completamente.

#### Punto 3: Scaldare a bagnomaria o in blocco termico a secco

- Scaldare il flaconcino di doxorubicina HCl ricostituita nel riscaldatore Techne DB-3 Dri Block quando il termometro all'interno del blocco mostra una temperatura di 75°C-76°C, per 10 minuti (non oltre 15 minuti). Se si usa un bagnomaria, riscaldare il flaconcino di doxorubicina HCl quando la temperatura indicata dal termometro è pari a 55°C-60°C, per 10 minuti (non oltre 15 minuti).
- Mentre si riscalda il flaconcino, procedere al paragrafo 4

#### Paragrafo 4: Aggiustare il pH dei liposomi

- Aspirare 1,9 ml di liposomi. Iniettare nel flaconcino di tampone per aggiustare il pH dei liposomi. *Se la pressione aumenta, può risultare necessario sfiatare.*
- Agitare bene.

#### Punto 5: Aggiungere alla doxorubicina i liposomi a pH regolato

- Servendosi di una siringa, aspirare l'intero contenuto dei liposomi a pH regolato dal flaconcino di tampone.
- Togliere il flaconcino di doxorubicina HCl ricostituita dal bagnomaria o dal blocco a calore secco. AGITARE VIGOROSAMENTE. Inserire con cura un dispositivo di sfiato della pressione dotato di filtro idrofobo, quindi IMMEDIATAMENTE (entro 2 minuti) iniettare i liposomi a pH regolato nel flaconcino di doxorubicina HCl, ricostituita e riscaldata. Estrarre il dispositivo di sfiato.
- AGITARE VIGOROSAMENTE.
- ASPETTARE almeno 10 MINUTI prima di usarlo, tenendo il medicinale a temperatura ambiente.
- Il Riscaldatore Techne DB-3 Dri Block è pienamente convalidato per l'uso nella costituzione di Myocet liposomal. È necessario usare tre inserti, ciascuno provvisto di due aperture di 43,7mm. A

garanzia di un corretto controllo della temperatura, si raccomanda di utilizzare un termometro ad immersione di 35mm.

La preparazione ricostituita di MYOCET LIPOSOMAL che ne risulta contiene 50 mg di doxorubicina HCl/25 ml di dispersione liposomiale (2 mg/ml).

Dopo ricostituzione, il prodotto finito deve essere ulteriormente diluito in una soluzione di sodio cloruro allo 0,9% (p/v) per preparazioni iniettabili, oppure di soluzione glucosio al 5% (p/v) per preparazioni iniettabili, fino ad un volume finale da 40 ml a 120 ml, in modo da ottenere una concentrazione finale da 0,4 mg/ml a 1,2 mg/ml di doxorubicina.

Dopo ricostituzione, la dispersione liposomiale per infusione contenente la doxorubicina incapsulata all'interno dei liposomi dovrebbe essere una dispersione di colore arancione-rosso, opaca ed omogenea. Tutte le soluzioni parenterali devono essere ispezionate visivamente per controllare l'eventuale presenza di particelle e decolorazione prima della somministrazione. Non usare la preparazione se si riscontrano particelle estranee.

Procedura per un corretto smaltimento:

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Germania

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/00/141/001-002

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 13 luglio 2000  
Data del rinnovo più recente: 02 luglio 2010

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Non pertinente.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**



## **A. ETICHETTATURA**

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

**Imballaggio esterno (2 set da 3 componenti)**

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Myocet liposomal 50 mg polvere, dispersione e solvente per concentrato per dispersione per infusione  
Doxorubicina liposomiale cloridrato

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Doxorubicina incapsulata in liposomi, corrispondente a 50 mg doxorubicina cloridrato.

### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:

*Flaconcino 1 - doxorubicina cloridrato*

Lattosio

*Flaconcino 2 - liposomi*

fosfatidilcolina, colesterolo, acido citrico, sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili

*Flaconcino 3 - tampone*

sodio carbonato, acqua per preparazioni iniettabili

Contiene sodio. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere, dispersione e solvente per concentrato per dispersione per infusione

Contenuto della confezione:

2 set contenenti ognuno:

1 flaconcino di doxorubicina cloridrato

1 flaconcino di liposomi

1 flaconcino di tampone

### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

### 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Esclusivamente monouso.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Citotossico

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/00/141/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

<b>17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE</b>
---

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

<b>18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI</b>
--

PC  
SN  
NN

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO INTERMEDIO**

**(da utilizzare con l'imballaggio esterno da 2 set di 3 componenti)**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Myocet liposomal 50 mg polvere, dispersione e solvente per concentrato per dispersione per infusione  
Doxorubicina liposomiale cloridrato

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Doxorubicina incapsulata in liposomi, corrispondente a 50 mg doxorubicina cloridrato.

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti:

*Flaconcino 1 - doxorubicina cloridrato*

Lattosio

*Flaconcino 2 - liposomi*

fosfatidilcolina, colesterolo, acido citrico, sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili

*Flaconcino 3 - tampone*

sodio carbonato, acqua per preparazioni iniettabili

Contiene sodio. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere, dispersione e solvente per concentrato per dispersione per infusione

Contenuto della confezione:

1 flaconcino di doxorubicina cloridrato

1 flaconcino di liposomi

1 flaconcino di tampone

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Esclusivamente monouso.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Citotossico

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/00/141/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

<b>16. INFORMAZIONI IN BRAILLE</b>
------------------------------------

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

<b>17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE</b>
---

<b>18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI</b>
--

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

**Imballaggio esterno (1 set da 3 componenti)**

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Myocet liposomal 50 mg polvere, dispersione e solvente per concentrato per dispersione per infusione  
Doxorubicina liposomiale cloridrato

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Doxorubicina incapsulata in liposomi, corrispondente a 50 mg doxorubicina cloridrato.

### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:

*Flaconcino 1 - doxorubicina cloridrato*

Lattosio

*Flaconcino 2 - liposomi*

fosfatidilcolina, colesterolo, acido citrico, sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili

*Flaconcino 3 - tampone*

sodio carbonato, acqua per preparazioni iniettabili

Contiene sodio. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere, dispersione e solvente per concentrato per dispersione per infusione

Contenuto della confezione:

1 flaconcino di doxorubicina cloridrato

1 flaconcino di liposomi

1 flaconcino di tampone

### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

### 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.



**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Esclusivamente monouso.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Citotossico

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/00/141/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

<b>17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE</b>
---

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

<b>18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI</b>
--

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**FLACONCINO DI DOXORUBICINA HCl**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Myocet liposomal  
Doxorubicina cloridrato  
Uso e.v.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**3. DATA DI SCADENZA**

**4. NUMERO DI LOTTO**

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

50 mg

**6. ALTRO**

**ETICHETTA/SEZIONE A STRAPPO PER RIETICHETTARE IL FLACONCINO DI  
DOXORUBICINA HCl CONTENENTE IL CONCENTRATO RICOSTITUITO FINITO PER  
DISPERSIONE PER INFUSIONE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Myocet liposomal 50 mg concentrato per dispersione per infusione  
Doxorubicina liposomiale HCl  
Uso e.v.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'**

**6. ALTRO**

Data di preparazione: \_\_\_\_\_  
Ora di preparazione: \_\_\_\_\_  
Preparato da: \_\_\_\_\_

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**LIPOSOMI**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Myocet liposomal  
liposomi

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

1,9 ml

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**TAMPONE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Myocet liposomal  
tampone

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

3 ml

**6. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore**

### **MYOCET LIPOSOMAL 50 mg polvere, dispersione e solvente per concentrato per dispersione per infusione**

Doxorubicina liposomiale cloridrato

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Myocet liposomal e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Myocet liposomal
3. Come Myocet liposomal viene somministrato
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Myocet liposomal
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Myocet liposomal e a cosa serve**

Myocet liposomal contiene un principio attivo chiamato "doxorubicina" che danneggia le cellule del tumore. Questo tipo di medicinale è chiamato "chemioterapia". Il medicinale è contenuto all'interno di piccolissime goccioline di natura grassa chiamate "liposomi".

Myocet liposomal è usato in donne adulte per il trattamento di prima linea del cancro della mammella che si è diffuso ("cancro della mammella metastatico"). È usato con un altro medicinale chiamato "ciclofosfamide". Si prega inoltre di leggere attentamente il foglio illustrativo che accompagna il medicinale.

#### **2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Myocet liposomal**

##### **Non riceva Myocet liposomal:**

- se è allergica alla doxorubicina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Se questo è il suo caso, non riceva Myocet liposomal. Se non ne è sicura prima di riceverlo si rivolga al medico o all'infermiere.

##### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o all'infermiere prima di ricevere Myocet liposomal.

Prima di prendere il medicinale, controlli con il medico o con l'infermiere se:

- se ha mai avuto problemi di cuore come attacco cardiaco, insufficienza cardiaca, e se ha avuto per lungo tempo una pressione molto alta
- se ha problemi al fegato.

Se questo è il suo caso (o non ne è sicura), prima di ricevere Myocet liposomal si rivolga al medico o all'infermiere.



### **Test**

Durante il trattamento, il medico eseguirà dei controlli per vedere se il medicinale funziona bene. Questi controlli cercheranno anche eventuali effetti indesiderati, quali problemi a carico del sangue o del cuore.

### **Radioterapia**

Se è stata già sottoposta a radioterapia, questa può reagire con Myocet liposomal. Può avvertire dolori e presentare arrossamento o secchezza della pelle. Ciò può verificarsi immediatamente, o più tardi nel corso del trattamento.

### **Altri medicinali e Myocet liposomal**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli che è possibile acquistare senza prescrizione e a base di piante medicinali. Questo perché Myocet liposomal può influenzare il funzionamento di alcuni altri medicinali. Anche altri medicinali possono influenzare il funzionamento di Myocet liposomal.

In particolare, informi il medico o l'infermiere se sta prendendo qualcuno dei seguenti medicinali:

- fenobarbital o fenitoina – per l'epilessia
- warfarin – per la fluidità del sangue
- streptozotocina – per il cancro del pancreas
- ciclosporina – per il cambiamento del suo sistema immunitario.

Se questo è il suo caso (o non ne è sicura), prima di ricevere Myocet liposomal si rivolga al medico o all'infermiere.

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o all'infermiere prima di ricevere Myocet liposomal.

- Myocet liposomal non deve essere usato durante la gravidanza a meno che non sia chiaramente necessario.
- le donne che ricevono Myocet liposomal non devono allattare
- le donne in cui si potrebbe instaurare una gravidanza, devono utilizzare un metodo di contraccezione efficace, durante il trattamento con Myocet liposomal e per 6,5 mesi dopo aver smesso di prenderlo.
- alle donne che al termine del trattamento desiderino avere dei figli si raccomanda di sottoporsi a consulenza genetica e di chiedere consiglio sulle modalità per preservare la fertilità prima del trattamento.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Dopo aver ricevuto Myocet liposomal può sentirsi confusa. Se si sente confusa o non è sicura di come si sente, non guidi e non utilizzi strumenti o macchinari.

### **Myocet liposomal contiene sodio**

Myocet liposomal è disponibile in scatole contenenti uno o due set di 3 flaconcini (è possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate). Quando i 3 flaconcini sono stati mischiati insieme, il medicinale contiene circa 108 mg di sodio (componente principale del sale da cucina). Questo equivale al 5,4% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

## **3. Come Myocet liposomal viene somministrato**

Normalmente, questo medicinale viene somministrato dal medico o dall'infermiere. Esso viene somministrato in una vena per infusione (goccia a goccia).

### **Quanto ve ne sarà somministrato**

Il medico calcolerà esattamente la quantità necessaria per lei. Il calcolo si basa sulla superficie del corpo (misurato in “metri quadrati” o “m<sup>2</sup>”).

La dose raccomandata è in genere di 60–75 mg del medicinale per metro quadrato di superficie del corpo:

- essa viene somministrata una volta ogni 3 settimane
- il medicinale “ciclofosfamide” viene somministrato nello stesso giorno.

Il medico può darle una dose minore, se pensa che ciò sia necessario.

Il numero di volte in cui le verrà praticata l’infusione dipende:

- dallo stadio del tumore al seno
- da quanto risponde bene il corpo al medicinale.

Il trattamento dura in genere circa 3–6 mesi.

#### **Se Myocet liposomal cade sulla pelle**

Se una quantità qualsiasi del medicinale cade sulla pelle dalla fleboclisi (infusione), avverta immediatamente il medico o l’infermiere. Questo perché Myocet liposomal può danneggiare la pelle. L’infusione va arrestata immediatamente. Sulla zona interessata va messo del ghiaccio per 30 minuti. Successivamente, l’infusione va ripresa in un’altra vena.

Se ha qualsiasi dubbio sull’uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all’infermiere.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Con questo medicinale possono verificarsi i seguenti effetti indesiderati.

**Se nota qualcuno dei seguenti effetti indesiderati, avverta immediatamente il medico o l’infermiere. Questi sono segni di una reazione allergica, e può essere necessario sospendere l’infusione:**

- sensazione di: mancanza del respiro o di stretta al torace o alla gola
- mal di testa o dolore alla schiena
- febbre o brividi
- gonfiore al viso e rossore
- stanchezza, confusione o giramenti di testa.

Se nota qualcuno degli effetti indesiderati elencati qui sopra, avverta immediatamente il medico o l’infermiere.

#### **Altri effetti indesiderati**

**Molto comune** (può colpire più di 1 persona su 10):

- perdita di capelli
- febbre, brividi, dolore
- perdita dell’appetito, diarrea, nausea o vomito
- livelli diminuiti di certe cellule del sangue – per questo il medico controllerà regolarmente il sangue e deciderà se è necessario qualche trattamento. I segni possono comprendere:
  - aumento delle ecchimosi
  - dolore alla bocca, alla gola, o ulcere alla bocca
  - diminuita resistenza alle infezioni o febbre
  - stanchezza, confusione, mancanza di energia.

**Comune** (può colpire fino a 1 persona su 10):

- dolori muscolari, mal di schiena, mal di testa
- difficoltà respiratoria, dolori al torace
- avere sete, dolore o sensazione di difficoltà del passaggio del cibo nell’esofago
- respiro corto, gonfiore alle caviglie, crampi muscolari. Questi possono essere segni di insufficienza cardiaca, aritmia cardiaca o bassi livelli di potassio nel sangue

- test di funzionalità del fegato anormali
- difficoltà nel dormire
- sangue dal naso, vampate di calore
- stitichezza, perdita di peso
- eruzioni cutanee e problemi alle unghie.

**Non comune** (può colpire fino a 1 persona su 100):

- sangue nell'espettorato
- agitazione, sonnolenza
- pressione del sangue bassa, non sentirsi bene
- cambiamento nel modo di camminare, problemi nel parlare
- dolori allo stomaco che possono essere un segno di iniziale ulcera
- debolezza muscolare
- prurito, pelle secca o zone di rigonfiamento intorno alle radici dei capelli
- pelle tumefatta, rossa e con vesciche intorno alla sede dell'infusione
- glicemia elevata (il medico la vedrà per mezzo di un esame del sangue)
- pelle od occhi di colore giallo. Questi possono essere segni di un problema a carico del fegato, chiamato ittero
- cambiamento della quantità di urina, dolore nell'urinare, o presenza di sangue nell'urina.

**Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili**

Arrossamento e dolore alle mani e ai piedi.

Myocet liposomal può causare alcuni effetti indesiderati che dipendono dalla velocità con cui viene eseguita l'infusione. Questi comprendono vampate, febbre, brividi, mal di testa e mal di schiena. Questi effetti indesiderati possono cessare se l'infusione viene praticata più lentamente in un periodo di tempo più lungo.

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

### **5. Come conservare Myocet liposomal**

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola
- Conservare in frigorifero (2°C – 8°C)
- Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, le condizioni ed il tempo di conservazione del prodotto dopo ricostituzione e diluizione prima dell'utilizzo sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore, e solitamente non devono superare le 24 ore a 2°C -8°C, a meno che la ricostituzione e la diluizione siano state effettuate in condizioni asettiche controllate e convalidate.
- Non usi questo medicinale se nota segni di scolorimento o la formazione di precipitato o di altri particolari.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

### **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

#### **Cosa contiene Myocet liposomal**

- Il principio attivo è la doxorubicina incapsulata in liposomi corrispondente a 50 mg di doxorubicina cloridrato.
- Gli altri componenti sono lattosio (nel flaconcino di doxorubicina HCl), fosfatidilcolina, colesterolo, acido citrico, sodio idrossido ed acqua per preparazioni iniettabili (nel flaconcino dei liposomi) e sodio carbonato ed acqua per preparazioni iniettabili (nel flaconcino del tampone).

#### **Descrizione dell'aspetto di Myocet liposomal e contenuto della confezione**

Myocet liposomal è composto da una polvere, dispersione e solvente per concentrato per dispersione per infusione. Esso è fornito in un set contenente tre flaconcini: doxorubicina HCl, liposomi e tampone.

Una volta mischiato il contenuto dei flaconcini, la dispersione liposomiale che ne risulta è di colore rosso-arancio e opaco.

Myocet liposomal è disponibile in scatole contenenti 1 o 2 set dei tre componenti. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Germania

#### **Produttore**

GP-Pharm  
Polígon Industrial Els Vinyets – Els Fogars,  
Sector 2, Carretera Comarcal C244, Km 22  
08777 Sant Quintí de Mediona (Barcellona)  
Spagna

#### **Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

**Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari**

## **GUIDA ALLA PREPARAZIONE**

Myocet liposomal 50 mg polvere, dispersione e solvente per concentrato per dispersione per infusione  
Doxorubicina liposomiale cloridrato

**Prima di preparare il medicinale, è importante leggere tutta la presente guida.**

### **1. PRESENTAZIONE**

Myocet liposomal è fornito in un set contenente tre flaconcini: (1) doxorubicina cloridrato, (2) liposomi e (3) tampone. Oltre ai tre componenti forniti, è necessaria una soluzione di sodio cloruro allo 0,9% (p/v) per preparazioni iniettabili per ricostituire la doxorubicina cloridrato. Myocet liposomal deve essere ricostituito prima dell'uso.

### **2. RACCOMANDAZIONI PER UNA MANIPOLAZIONE SICURA**

Attenersi alle procedure normali per manipolare e smaltire i medicinali antitumorali, cioè:

- Il personale deve essere addestrato su come ricostituire il medicinale.
- Il personale in stato di gravidanza non deve manipolare il medicinale.
- Il personale che manipola questo medicinale durante la ricostituzione deve munirsi di indumenti protettivi, inclusi maschere, occhiali di protezione e guanti.
- Tutta l'apparecchiatura per la somministrazione o la pulizia, inclusi i guanti, deve essere collocata in una sacca per lo smaltimento ad alto rischio, per incenerimento ad alta temperatura. I rifiuti liquidi possono essere lavati con grandi quantità di acqua.
- Il contatto accidentale con la cute o con gli occhi deve essere trattato immediatamente con abbondante acqua.

### **3. PREPARAZIONE PER SOMMINISTRAZIONE ENDOVENOSA**

Si deve osservare rigorosamente una tecnica asettica mentre si manipola Myocet liposomal poiché non contiene conservanti.

#### **3.1 Preparazione di Myocet liposomal**

Punto 1: Predisposizione

È possibile ricorrere ad uno di due diversi metodi: un riscaldatore Techne DB-3 Dri Block oppure un bagnomaria:

- Accendere il riscaldatore Techne DB-3 Dri Block ed impostare il dispositivo di controllo su 75°C-76°C. Verificare il punto di regolazione della temperatura controllando il/i termometro/i su ciascun inserto del blocco termico.
- Se si usa il bagnomaria, accenderlo e lasciarlo equilibrare a 58°C (55°C-60°C). Verificare il punto di regolazione della temperatura controllando il termometro.

(Si ricorda che mentre le impostazioni di controllo sul bagnomaria e sul blocco termico sono regolate a livelli diversi, la temperatura del contenuto del flaconcino rientra nello stesso intervallo di temperature (55°C-60°C)).

- Estrarre la confezione dei componenti dal frigorifero.

Punto 2: Ricostituire doxorubicina cloridrato

- Aspirare 20 ml di soluzione di sodio cloruro per iniezione (0,9%) (non fornito nella confezione) ed iniettarlo in ogni flaconcino di doxorubicina cloridrato che si desidera preparare.
- Agitare bene in posizione capovolta onde accertarsi che la doxorubicina si sciogla completamente.

Punto 3: Riscaldare a bagnomaria o in blocco termico a secco.

- Scaldare il flaconcino di doxorubicina cloridrato ricostituita nel riscaldatore Techne Dri Block quando il termometro all'interno del blocco mostra una temperatura di 75°C-76°C, per 10 minuti (non oltre 15 minuti).
- Se si usa un bagnomaria, riscaldare il flaconcino di doxorubicina cloridrato quando la temperatura indicata dal termometro è pari a 55°C-60°C, per 10 minuti (non oltre 15 minuti).
- Mentre si riscalda il flaconcino, procedere al punto 4.

Punto 4: Aggiustare il pH dei liposomi

- Aspirare 1,9 ml di liposomi. Iniettare nel flaconcino di tampone per aggiustare il pH dei liposomi. *Se la pressione aumenta, può risultare necessario sfiatare.*
- Agitare bene

Punto 5: Aggiungere alla doxorubicina i liposomi a pH regolato

- Servendosi di una siringa, aspirare l'intero contenuto dei liposomi con il pH regolato dal flaconcino di tampone.
- Togliere il flaconcino di doxorubicina cloridrato ricostituita dal bagnomaria o dal blocco a calore secco. AGITARE VIGOROSAMENTE. Inserire con cura un dispositivo di sfiato della pressione dotato di filtro idrofobo, quindi IMMEDIATAMENTE (entro 2 minuti) iniettare i liposomi a pH regolato nel flaconcino di doxorubicina cloridrato ricostituita e riscaldata. Estrarre il dispositivo di sfiato.
- AGITARE VIGOROSAMENTE.
- ASPETTARE ALMENO 10 MINUTI PRIMA DI UTILIZZARE, TENENDO LA SOLUZIONE A TEMPERATURA AMBIENTE.

Il Riscaldatore Techne DB-3 Dri Block è pienamente convalidato per l'uso nella costituzione di Myocet liposomal. È necessario usare tre inserti, ciascuno provvisto di due aperture di 43,7mm. A garanzia di un corretto controllo della temperatura, si consiglia di utilizzare un termometro ad immersione di 35mm.

La preparazione ricostituita di Myocet liposomal che ne risulta contiene 50 mg di doxorubicina cloridrato/25 ml di concentrato per dispersione liposomiale per infusione (2 mg/ml).

Dopo ricostituzione, il prodotto finito deve essere ulteriormente diluito in una soluzione di sodio cloruro allo 0,9% (p/v) per preparazioni iniettabili, oppure una soluzione di glucosio al 5% (p/v) per preparazioni iniettabili, fino ad un volume finale da 40 ml a 120 ml per ogni 50 mg di Myocet liposomal ricostituito, in modo da ottenere una concentrazione finale da 0,4 mg/ml a 1,2 mg/ml di doxorubicina.

Dopo ricostituzione, la dispersione liposomiale per infusione contenente la doxorubicina incapsulata in liposomi dovrebbe essere una dispersione di colore arancione-rosso, opaca ed omogenea. Tutti i medicinali parenterali devono essere ispezionati visivamente per controllare l'eventuale presenza di particelle e decolorazione prima della somministrazione. Non usare la preparazione se si riscontrano particelle estranee.

È stato dimostrato che dopo ricostituzione Myocet liposomal ha una stabilità chimica e fisica in uso a temperatura ambiente fino a 8 ore oppure fino a 5 giorni in frigorifero (2°C-8°C).

Dal punto di vista microbiologico, il medicinale va utilizzato immediatamente. In caso contrario, le condizioni e il tempo di conservazione del medicinale dopo ricostituzione e diluizione prima dell'utilizzo sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovranno superare 24 ore

a 2°C-8°C, a meno che la ricostituzione e diluizione siano state eseguite sotto condizioni asettiche controllate e convalidate.

Myocet liposomal deve essere somministrato come infusione endovenosa della durata di un'ora.

Avvertenza: non somministrare Myocet liposomal per via intramuscolare o sottocutanea o come iniezione in bolo.

#### **4. SMALTIMENTO**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.