

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Myocet liposomal 50 mg pulbere, dispersie și solvent pentru concentrat pentru dispersie perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Complex de citrat de doxorubicină încapsulată în lipozomi, echivalentul a 50 mg clorhidrat de doxorubicină (HCl).

Excipient(ți) cu efect cunoscut: medicamentul reconstituit conține sodiu aproximativ 108 mg pentru o doză de 50 mg doxorubicină HCl.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere, dispersie și solvent pentru concentrat pentru dispersie perfuzabilă

Myocet liposomal este furnizat sub forma unui set de 3 flacoane, după cum urmează:

Flacon 1 - clorhidrat de doxorubicină este o pulbere liofilizată de culoare roșie

Flacon 2 - lipozomi este o dispersie omogenă și opacă, de culoare alb până la alb-gălbui

Flacon 3 - soluție tampon este o soluție limpede, incoloră

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Myocet liposomal, în asociere cu ciclofosfamida, este indicat ca terapie de primă linie în neoplasmul mamar metastazat, la femei adulte.

4.2 Doze și mod de administrare

Utilizarea de Myocet liposomal trebuie să se facă doar în cadrul unităților specializate în administrarea de chimioterapie citotoxică, iar administrarea trebuie să se facă doar sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea chimioterapiei.

Doze

În cazul administrării Myocet liposomal în asociere cu ciclofosamidă (600 mg/m²), doza inițială de Myocet liposomal recomandată este de 60-75 mg/m² la fiecare trei săptămâni.

Persoane vârstnice

Siguranța și eficacitatea administrării Myocet liposomal au fost evaluate la 61 de pacienți cu neoplasm mamar metastazat, cu vârsta peste 65 ani. Datele din studiile clinice controlate randomizate au evidențiat faptul că eficacitatea și siguranța cardiacă a utilizării Myocet liposomal la această categorie de pacienți au fost comparabile cu cele observate la pacienții cu vârste sub 65 ani.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Deoarece metabolizarea și excreția doxorubicinei au loc în principal pe cale hepatobiliară, este necesară evaluarea funcției hepatobiliare înainte și pe parcursul terapiei cu Myocet liposomal. Pe baza datelor limitate de la pacienți cu metastaze hepatice, se recomandă reducerea dozei inițiale de Myocet liposomal conform următorului tabel.

Teste funcționale hepatice	Doza
60 Bilirubinemie < LSVN și AST normal	Doza standard de 60 – 75 mg/m ²
Bilirubinemia < LSVN și AST crescut	Eventual reducerea dozei cu 25%
Bilirubinemia > LSVN dar < 50 μmol/l	Reducerea dozei cu 50%
Bilirubinemie > 50 μmol/l	Reducerea dozei cu 75%

Dacă este posibil, trebuie evitată utilizarea Myocet liposomal la paciențele cu concentrații de bilirubină > 50 μmol/l, deoarece recomandarea se bazează în principal pe extrapolări.

Pentru reducerea dozei din cauza altor toxicități, vezi pct. 4.4.

Paciențe cu insuficiență renală

Doxorubicina este metabolizată în mare parte la nivel hepatic și excretată prin bilă. De aceea, nu este necesară modificarea dozei la paciențele cu insuficiență renală.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Myocet liposomal la copii și adolescenți cu vârsta sub 17 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Myocet liposomal trebuie reconstituit și apoi diluat înainte de administrare. Este necesară o concentrație finală de clorhidrat de doxorubicină cuprinsă între 0,4 mg/ml și 1,2 mg/ml. Myocet liposomal se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă, cu durata de 1 oră.

Myocet liposomal nu trebuie administrat pe cale intramusculară sau subcutanată sau sub formă de injecție în *bolus*.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Mielosupresie

Tratamentul cu Myocet liposomal determină apariția mielosupresiei. Myocet liposomal nu trebuie administrat la persoanele cu număr absolut de neutrofile (NAN) mai mic de 1500 celule/μl sau cu număr de trombocite mai mic de 100000/μl înainte de următoarea cură. Pe parcursul tratamentului cu Myocet liposomal trebuie efectuată o monitorizare hematologică atentă (inclusiv număr de leucocite și număr de trombocite, și hemoglobină).

O metaanaliză a arătat o reducere statistic semnificativă a frecvenței de apariție a neutropeniei de gradul 4 (RR = 0,82, p=0,005) la paciențele tratate cu Myocet liposomal în comparație cu doxorubicina convențională. Cu toate acestea, nu au fost observate diferențe semnificative în ceea ce privește apariția anemiei, trombocitopeniei și episoadelor de febră neutropenică.

Efectele toxice hematologice, precum și alte tipuri de efecte toxice, pot impune reducerea dozei sau amânarea curei. Pe parcursul tratamentului sunt recomandate următoarele modificări ale dozei, fiind necesară efectuarea în paralel a acestora, atât pentru Myocet liposomal, cât și pentru ciclofosamidă. După o reducere a dozei, stabilirea dozei ulterioare rămâne la latitudinea medicului curant.

Toxicitate hematologică			
Grad	Limita inferioară a NAN (celule/μl)	Limita inferioară a numărului de trombocite (celule/μl)	Modificare
1	1500 – 1900	75000 – 150000	Fără

Toxicitate hematologică			
Grad	Limita inferioară a NAN (celule/μl)	Limita inferioară a numărului de trombocite (celule/μl)	Modificare
2	1000 – Sub 1500	50000 – Sub 75000	Fără
3	500 – 999	25000 – Sub 50000	Așteptați până la un NAN de peste 1500 și/sau trombocite peste 100000, apoi reîncepeți administrarea reducând doza cu 25%
4	Sub 500	Sub 25000	Așteptați până la un NAN de 1500 și/sau trombocite peste 100000, apoi reîncepeți administrarea reducând doza cu 50%

Dacă din cauza toxicității medulare se amână tratamentul cu mai mult de 35 zile de la prima doză a curei anterioare, trebuie luată în considerare întreruperea definitivă a tratamentului.

Mucozită		
Grad	Simptome	Modificare
1	Eritem, ulcere indolore, sau dureri ușoare.	Fără
2	Eritem, edem sau ulcere dureroase, dar pacienta se poate alimenta.	Se așteaptă o săptămână și dacă simptomele se ameliorează se reîncepe administrarea cu 100% din doză
3	Eritem, edem sau ulcere dureroase, pacienta neputându-se alimenta.	Se așteaptă o săptămână și dacă simptomele se ameliorează se reîncepe administrarea reducând doza cu 25%
4	Necesită măsuri de susținere, parenteral sau enteral	Se așteaptă o săptămână și dacă simptomele se ameliorează se reîncepe administrarea reducând doza cu 50%

Pentru reducerea dozei de Myocet liposomal din cauza insuficienței hepatice, vezi pct. 4.2.

Toxicitate cardiacă

Doxorubicina și alte antraciline pot determina cardiotoxicitate. Riscul de toxicitate crește cu creșterea dozelor cumulative ale acestor medicamente și este mai mare la persoanele cu antecedente de cardiomiopatie, sau de iradiere mediastinală sau cu boală cardiacă preexistentă.

Analizele cardiotoxicității în cadrul studiilor clinice au evidențiat o reducere semnificativă statistic în ceea ce privește evenimentele cardiace la pacientele tratate cu Myocet liposomal, comparativ cu pacientele tratate cu doxorubicină convențională, cu aceeași doză în mg. O metaanaliză a evidențiat o frecvență de apariție statistic semnificativ mai mică atât a insuficienței cardiace clinice (RR = 0,20, p=0,02) cât și a insuficienței cardiace simptomatice și subclinice combinate (RR = 0,38, p<0,0001) la pacientele tratate cu Myocet liposomal în comparație cu doxorubicina convențională. Riscul redus de cardiotoxicitate, a fost de asemenea, demonstrat într-o analiză retrospectivă la paciente cărora li s-a administrat anterior adjuvant doxorubicină (log-rank p=0,001, risc relativ=5,42).

Într-un studiu clinic de fază III, în asociere cu ciclofosfamida (CFA), care a comparat Myocet liposomal (60 mg/m²) + CFA (600 mg/m²) cu doxorubicină (60 mg/m²) + CFA (600 mg/m²), 6% față de, respectiv, 21% dintre paciente, au prezentat o scădere semnificativă a fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS). Într-un studiu clinic de fază III, care a comparat monoterapia cu Myocet liposomal (75 mg/m²) cu monoterapia cu doxorubicină (75 mg/m²), 12% față de, respectiv, 27% dintre paciente au prezentat o scădere semnificativă a FEVS. Valorile corespunzătoare pentru insuficiența cardiacă congestivă, care a fost evaluată mai puțin exact, au fost 0% în cazul Myocet liposomal + CFA față de 3% în cazul doxorubicinei + CFA, și 2% în cazul Myocet liposomal față de 8% în cazul

doxorubicinei. Mediana dozei maxime cumulate de Myocet liposomal în asociere cu CFA pentru apariția unui eveniment cardiac a fost $> 1260 \text{ mg/m}^2$, comparativ cu 480 mg/m^2 în cazul asocierii doxorubicinei cu CFA.

Nu există experiență cu Myocet liposomal la pacienții cu antecedente de boală cardiovasculară, de exemplu infarct miocardic în ultimele 6 luni dinaintea tratamentului. Astfel, este necesară precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă. Funcția cardiacă a pacienților tratați concomitent cu Myocet liposomal și trastuzumab trebuie monitorizată în mod corespunzător, așa cum este descris mai jos. Pentru doza totală de Myocet liposomal trebuie să se ia în calcul orice tratament anterior sau concomitent cu alți compuși cardiotoxici, inclusiv antraciline și antrachinone.

Înainte de inițierea tratamentului cu Myocet liposomal, este recomandată măsurarea de rutină a fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS), fie prin arteriografie cu achiziție multiplă (MUGA), fie prin ecocardiografie. De asemenea, aceste metode de măsurare trebuie utilizate de rutină în timpul tratamentului cu Myocet liposomal. Evaluarea funcției ventriculului stâng este considerată obligatorie înainte de fiecare administrare suplimentară de Myocet liposomal, după ce pacienta a depășit doza maximă cumulată de antracilină de 550 mg/m^2 sau de câte ori există suspiciunea de cardiomiopatie. Dacă FEVS a scăzut semnificativ față de momentul inițial, de exemplu cu > 20 puncte până la o valoare finală $> 50\%$ sau cu > 10 puncte până la o valoare finală $< 50\%$, beneficiile continuării terapiei trebuie evaluate cu atenție ținând cont de riscul de producere a afectării cardiace ireversibile. Cu toate acestea, trebuie luat în considerare efectuarea celui mai concludent test pentru leziunile miocardice provocate de antracilină, adică biopsia endomiocardică.

La toate pacienții care primesc Myocet liposomal, trebuie de asemenea să se efectueze de rutină monitorizarea ECG. Modificările ECG tranzitorii, cum sunt aplatizarea undelor T, subdenivelarea segmentului ST și aritmiile benigne, nu constituie indicații obligatorii de întrerupere a terapiei cu Myocet liposomal. Cu toate acestea, reducerea complexului QRS este considerată a fi un indiciu mai clar de toxicitate cardiacă.

Insuficiența cardiacă congestivă secundară cardiomiopatiei poate apare brusc și, de asemenea, poate fi întâlnită după întreruperea terapiei.

Tulburări gastro-intestinale

O metaanaliză a demonstrat o frecvență de apariție statistic semnificativ mai scăzută a senzației de greață/vărsături de grad ≥ 3 (RR = 0,65, $p=0,04$) și diaree de grad ≥ 3 (RR = 0,33, $p = 0,03$) la pacienții tratați cu Myocet liposomal în comparație cu doxorubicina convențională.

Reacții la locul injectării

Myocet liposomal trebuie considerat un iritant și trebuie luate precauții pentru evitarea extravazării. În cazul apariției extravazării, perfuzia trebuie întreruptă imediat. Trebuie aplicată gheață la nivelul regiunii afectate timp de aproximativ 30 minute. În continuare, perfuzia cu Myocet liposomal trebuie reîncepută într-o altă venă decât cea la nivelul căreia s-a produs extravazarea. Trebuie menționat că Myocet liposomal poate fi administrat la nivelul unei vene centrale sau periferice. În studiile clinice, au existat nouă cazuri de extravazare accidentală de Myocet liposomal, însă nici unul dintre acestea nu a fost asociat cu afectare cutanată severă, cu ulcerații sau cu necroză.

Reacții asociate cu perfuzia

În cazul perfuzării rapide, au fost raportate reacții acute asociate cu perfuziile lipozomale. Simptomele raportate au inclus bufeuri, dispnee, febră, edem facial, cefalee, dureri lombare, frisoane, senzație de constricție toracică și faringiană și/sau hipotensiune arterială. Aceste fenomene acute pot fi evitate prin administrarea perfuziei pe o perioadă de o oră.

Altele

Pentru precauții referitoare la utilizarea Myocet liposomal împreună cu alte medicamente, vezi pct. 4.5.

Similar altor antraciline și medicamente conținând doxorubicină, poate să apară dermatită de iradiere la nivelul zonelor iradiate anterior.

Eficacitatea și siguranța Myocet liposomal ca tratament adjuvant al neoplasmului mamar nu au fost stabilite.

În ceea ce privește eficacitatea antitumorală pe termen lung, importanța diferențelor aparente în distribuția tisulară dintre Myocet liposomal și doxorubicina convențională nu a fost stabilită.

Excipienți

Sodiu

Acest medicament conține aproximativ 108 mg sodiu pe doză de 50 mg de doxorubicină HCL, echivalent cu 5,4% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii de compatibilitate medicamentoasă specifică cu Myocet liposomal. Este probabil ca Myocet liposomal să interacționeze cu substanțele cunoscute că prezintă interacțiuni cu doxorubicina convențională. Concentrațiile plasmatiche de doxorubicină și metabolitul său, doxorubicinol, pot fi crescute în cazul administrării de doxorubicină împreună cu ciclosporină, verapamil, paclitaxel sau alte medicamente care inhibă glicoproteina P (gp-P). De asemenea, au fost raportate interacțiuni între doxorubicină și streptozocină, fenobarbital, fenitoină și warfarină. Nu există nici studii referitoare la efectul Myocetului liposomal asupra altor substanțe. Cu toate acestea, doxorubicina poate potența toxicitatea altor medicamente antineoplazice. Tratamentul concomitent cu alte substanțe prezentând cardiotoxicitate sau cu substanțe active cardiologic (de exemplu cu blocante ale canalelor de calciu) poate crește riscul de cardiotoxicitate. Tratamentul concomitent cu alte substanțe sub formă de lipozomi sau de complexe lipidice sau cu emulsii lipidice cu administrare intravenoasă poate modifica profilul farmacocinetic al Myocetului liposomal.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu Myocet liposomal și timp de 6,5 luni după întreruperea terapiei.

Femeile care doresc să rămână gravide după finalizarea terapiei trebuie sfătuite să obțină consiliere genetică și recomandări privind conservarea fertilității înainte de tratament.

Sarcina

Din cauza proprietăților citotoxice, mutagene și embriotoxice ale doxorubicinei, Myocet liposomal nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar.

Alăptarea

Femeile la care se administrează Myocet liposomal nu trebuie să alăpteze.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

S-a raportat că Myocet liposomal provoacă amețeli. Paciente care prezintă aceste reacții adverse, trebuie să evite conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

În decursul studiilor clinice, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent au fost greață/vărsături (73%), leucopenie (70%), alopecie (66%), neutropenie (46%), astenie/fatigabilitate (46%), stomatită/mucozită (42%), trombocitopenie (31%) și anemie (30%).

Următoarele reacții adverse au fost raportate la utilizarea Myocet liposomal în decursul studiilor clinice și a experienței ulterioare punerii pe piață. Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos sub formă de termeni utilizați preferențial de către MedDRA pe aparate, sisteme și organe și frecvențe (frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)).

	Toate gradele	Grad ≥ 3
Infecții și infestări		
Febră neutropenică	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Infecții	Foarte frecvente	Frecvente
Herpes zoster	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Sepsis	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Infecție la nivelul locului de injectare	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice		
Neutropenie	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Trombocitopenie	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Anemie	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Leucopenie	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Limfopenie	Frecvente	Frecvente
Pancitopenie	Frecvente	Mai puțin frecvente
Stare septică neutropenică	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Purpură	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție		
Anorexie	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Deshidratare	Frecvente	Foarte frecvente
Hipokaliemie	Frecvente	Mai puțin frecvente
Hiperglicemie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări psihice		
Stare de agitație	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos		
Insomnie	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări de mers	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Disfonie	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Somnolență	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări cardiace		
Aritmie	Frecvente	Mai puțin frecvente
Cardiomiopatie	Frecvente	Frecvente
Insuficiență cardiacă congestivă	Frecvente	Frecvente
Revărsat pericardic	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări vasculare		
Bufeuri	Frecvente	Mai puțin frecvente
Hipotensiune arterială	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		
Durere toracică	Frecvente	Mai puțin frecvente
Dispnee	Frecvente	Mai puțin frecvente
Epistaxis	Frecvente	Mai puțin frecvente
Hemoptizie	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Faringită	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Revărsat pleural	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Pneumonită	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente

	Toate gradele	Grad ≥ 3
Tulburări gastro-intestinale		
Greață/vărsături	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Stomatită/mucozită	Foarte frecvente	Frecvente
Diaree	Foarte frecvente	Frecvente
Constipație	Frecvente	Mai puțin frecvente
Esofagită	Frecvente	Mai puțin frecvente
Ulcer gastric	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări hepatobiliare		
Concentrații crescute ale transaminazelor hepatice	Frecvente	Mai puțin frecvente
Concentrații crescute ale fosfatazei alcaline	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Icter	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Bilirubinemie ridicată	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		
Alopecie	Foarte Frecvente	Frecvente
Erupție cutanată tranzitorie	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
Sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
Afecțiuni ale unghiilor	Frecvente	Mai puțin frecvente
Prurit	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Foliculită	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Uscăciune a pielii	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		
Dureri de spate	Frecvente	Mai puțin frecvente
Mialgie	Frecvente	Mai puțin frecvente
Slăbiciune musculară	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare		
Cistită hemoragică	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Oligurie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		
Astenie/Fatigabilitate	Foarte frecvente	Frecvente
Febră	Foarte frecvente	Frecvente
Durere	Foarte frecvente	Frecvente
Stare de contractură	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Amețeli	Frecvente	Mai puțin frecvente
Cefalee	Frecvente	Mai puțin frecvente
Pierdere în greutate	Frecvente	Mai puțin frecvente
Reacție la nivelul locului de injectare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Stare generală de rău	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Supradozajul acut cu Myocet liposomal agravează reacțiile adverse toxice. Tratamentul supradozajului acut trebuie să se concentreze pe tratamentul de susținere al fenomenelor toxice așteptate și poate include spitalizare, antibiotice, transfuzii plachetare și cu granulocite și tratamentul simptomatic al mucozitei.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antibiotice citotoxice, antracicline și substanțe înrudite, codul ATC: L01DB01

Substanța activă din Myocet liposomal este clorhidratul de doxorubicină. Doxorubicina își poate exercita efectele antitumorale și toxice prin mai multe mecanisme, incluzând inhibarea topoizomerazei II, intercalarea cu polimerazele ADN și ARN, formarea de radicali liberi și legarea de membrană. Doxorubicina încapsulată în lipozomi, comparativ cu doxorubicina convențională, nu s-a dovedit mai activă pe liniile celulare rezistente la doxorubicină *in vitro*. La animale, doxorubicina încapsulată în lipozomi a determinat scăderea distribuției la nivel cardiac și la nivelul mucoasei gastro-intestinale, comparativ cu doxorubicina convențională, păstrându-se în același timp eficacitatea antitumorală la nivelul tumorilor experimentale.

Myocet liposomal (60 mg/m²) + CFA (600 mg/m²) a fost comparat cu doxorubicină convențională + CFA (în aceleași doze), iar Myocet liposomal (75 mg/m²) + CFA (600 mg/m²) a fost comparat cu epirubicină + CFA (în aceleași doze). Într-un al treilea studiu, monoterapia cu Myocet liposomal (75 mg/m²) a fost comparată cu monoterapia cu doxorubicină convențională (în aceleași doze). Rezultatele cu privire la rata de răspuns și la supraviețuirea fără semne de progresie sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3
Rezumatul eficacității antitumorale în studiile cu monoterapie și terapie combinată

	Myocet liposomal /CFA (60/600 mg/m ²) (n=142)	Dox 60/CFA (60/600 mg/m ²) (n=155)	Myocet liposomal /CFA (75/600 mg/m ²) (n=80)	Epi/CFA (75/600 mg/m ²) (n=80)	Myocet liposomal (75 mg/m ²) (n=108)	Dox (75 mg/m ²) (n=116)
Rata de răspuns tumoral	43%	43%	46%	39%	26%	26%
Riscul relativ (ÎI 95%)	1,01 (0,78-1,31)		1,19 (0,83-1,72)		1,00 (0,64-1,56)	
SFP mediană (luni) ^a	5,1	5,5	7,7	5,6	2,9	3,2
Riscul relativ (ÎI 95%)	1,03 (0,80-1,34)		1,52 (1,06-2,20)		0,87 (0,66-1,16)	

Abrevieri: SFP, supraviețuirea fără progresie; Dox, doxorubicină; Epi, epirubicină; Risc relativ, medicamentul de control luat ca referință; Riscul relativ, Myocet liposomal luat ca referință

^a Criteriu de evaluare secundar final

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica plasmatică a doxorubicinei totale la pacientele la care se administrează Myocet liposomal prezintă un grad mare de variabilitate interindividuală. Cu toate acestea, în general, concentrațiile plasmatiche de doxorubicină totală sunt semnificativ mai mari în cazul Myocet liposomal, comparativ cu doxorubicina convențională, în timp ce datele indică faptul că concentrațiile plasmatiche maxime ale doxorubicinei libere (neîncapsulată în lipozomi) sunt mai scăzute în cazul Myocet liposomal, comparativ cu doxorubicina convențională. Datele de farmacocinetică disponibile nu permit concluzii cu privire la corelația dintre concentrațiile plasmatiche de doxorubicină totală/liberă și influența sa asupra eficacității/siguranței utilizării Myocet liposomal. Clearance-ul doxorubicinei totale a fost de $5,1 \pm 4,8$ l/oră, iar volumul de distribuție la starea de echilibru (V_d) a fost de $56,6 \pm 61,5$ l, în timp ce, după doxorubicină convențională, clearance-ul și V_d au fost de $46,7 \pm 9,6$ l/oră și, respectiv, $1,45 \pm 258$ l. Principalul metabolit din circulație al doxorubicinei, doxorubicinolul, este format pe calea aldocetoreductazei. Concentrațiile plasmatiche maxime de doxorubicinol sunt atinse mai târziu în cazul Myocet liposomal comparativ cu doxorubicina convențională.

Farmacocinetica Myocet liposomal nu a fost studiată în mod specific la pacientele cu insuficiență renală. Se cunoaște faptul că doxorubicina este eliminată în mare parte pe cale hepatică. S-a demonstrat că ar fi adecvată o reducere a dozei de Myocet liposomal la pacientele cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2 pentru recomandări referitoare la doză).

S-a demonstrat că substanțele care inhibă glicoproteina P (gp-P) modifică distribuția doxorubicinei și doxorubicinolului (vezi de asemenea și pct. 4.5).

5.3 Date preclinice de siguranță

În cazul Myocet liposomal nu s-au efectuat studii privind evaluarea genotoxicității, carcinogenității și toxicității asupra funcției de reproducere, dar se cunoaște faptul că doxorubicina are atât efecte mutagene cât și carcinogene și poate determina efecte toxice asupra funcției de reproducere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Flacon 1 - clorhidrat de doxorubicină

Lactoză

Flacon 2 - lipozomi

Fosfatidilcolină

Colesterol

Acid citric

Hidroxid de sodiu

Apă pentru preparate injectabile

Flacon 3 - soluție tampon

Carbonat de sodiu

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

18 luni

S-a demonstrat că, după reconstituire, stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării este de până la 8 ore la 25°C și de până la 5 zile la 2°C-8°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, durata și condițiile de păstrare înainte de utilizare reprezintă responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească în mod normal 24 ore la 2°C – 8°C, cu excepția cazurilor în care reconstituirea și diluarea au fost efectuate în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Myocet liposomal este disponibil în cutii care conțin câte 1 set sau 2 seturi cu cele trei componente. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Flacon 1 - clorhidrat de doxorubicină

Flacoane din sticlă de tip I, prevăzute cu dopuri din cauciuc butilic de culoare gri și capse din aluminiu de culoare portocalie, conținând 50 mg clorhidrat de doxorubicină sub formă de pulbere liofilizată.

Flacon 2 - lipozomi

Flacoane tubulare din sticlă flint de tip I, prevăzute cu dopuri siliconate de culoare gri și capse din aluminiu de culoare verde, conținând nu mai puțin de 1,9 ml de lipozomi.

Flacon 3 - soluție tampon

Flacoane de sticlă, prevăzute cu dopuri siliconate de culoare gri și capse din aluminiu de culoare albastră, conținând nu mai puțin de 3 ml de soluție tampon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Prepararea Myocet liposomal

Pe tot parcursul manipulării Myocet liposomal, trebuie strict respectate condițiile de asepsie, deoarece acesta nu conține conservanți.

Este necesară precauție la manipularea și prepararea Myocet liposomal. Este necesară utilizarea de mănuși.

Etapa 1. Pregătirea

Pot fi utilizate două metode alternative de încălzire: încălzitor Techne DB-3 Dri Block sau baie de apă:

- Aprindeți încălzitorul Techne DB-3 Dri Block și fixați butonul de reglare la 75°C-76°C. Verificați temperatura fixată cu termometrul(ele) la nivelul fiecărei unități a încălzitorului.
- Dacă utilizați o baie de apă, puneți la încălzit baia de apă și lăsați-o să ajungă la 58°C (55°C - 60°C). Controlați temperatura fixată prin verificarea termometrului.

(Vă rugăm să rețineți că, deși reglajele de la baia de apă și de la încălzitor au valori diferite, temperatura conținutului flaconului se situează în același interval (55°C-60°C)).

- Scoateți din frigider cutia cu componente.

Etapa 2. Reconstituirea clorhidratului de doxorubicină

- Aspirați 20 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu (0,9%), (nefurnizată în ambalaj) și injectați-i în fiecare flacon de clorhidrat de doxorubicină, pe care intenționați să îl preparați.
- Agitați bine în poziție răsturnată, pentru a garanta dizolvarea completă a doxorubicinei.

Etapa 3. Încălzirea în baia de apă sau în încălzitorul cu căldură uscată

- Încălziți flaconul de soluție reconstituită de clorhidrat de doxorubicină în încălzitorul Techne DB-3 Dri Block, cu termometrul de la nivelul blocului de încălzire indicând (75°C-76°C) timp de 10 minute (a nu se depăși 15 minute). Dacă utilizați o baie de apă, încălziți flaconul de clorhidrat de doxorubicină, cu termometrul indicând temperatura de 55°C-60°C timp de 10 minute (a nu se depăși 15 minute).
- În timpul încălzirii treceți la etapa 4.

Etapa 4. Ajustarea pH-ului lipozomilor

- Aspirați 1,9 ml din flaconul de lipozomi. Injectați aspiratul în flaconul de soluție tampon pentru ajustarea pH-ului lipozomilor. Creșterea presiunii poate necesita evacuarea aerului.
- Agitați bine.

Etapa 5. Adăugarea lipozomilor cu pH ajustat la doxorubicină

- Utilizând o seringă, aspirați tot conținutul flaconului cu lipozomi cu pH ajustat din flaconul de soluție tampon.
- Scoateți flaconul de soluție reconstituită de clorhidrat de doxorubicină din baia de apă sau din încălzitorul cu căldură uscată. AGITAȚI ENERGIC. Introduceți cu atenție un dispozitiv de depresurizare prevăzut cu un filtru hidrofob. Apoi injectați IMEDIAT (în următoarele 2 minute) lipozomii cu pH ajustat în flaconul de soluție reconstituită încălzită de clorhidrat de doxorubicină. Îndepărtați dispozitivul de depresurizare.
- AGITAȚI ENERGIC.
- AȘTEPTAȚI cel puțin 10 MINUTE înainte de utilizare, păstrând medicamentul la temperatura camerei.
- Încălzitorul Techne DB-3 Dri Block este complet validat pentru a fi utilizat pentru prepararea Myocet liposomal. Trebuie utilizate trei unități, fiecare cu câte două orificii de 43,7 mm. Pentru a asigura verificarea corectă a temperaturii, este recomandată utilizarea unui termometru de imersie de 35 mm.

Soluția de Myocet liposomal rezultată după reconstituire conține 50 mg clorhidrat de doxorubicină /25 ml dispersie lipozomală (2 mg/ml).

După reconstituire, produsul finit trebuie diluat suplimentar cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9% (m/v) sau cu soluție injectabilă de glucoză 5% (m/v), până la obținerea unui volum final cuprins între 40 și 120 ml, astfel încât să se obțină o concentrație finală de doxorubicină cuprinsă între 0,4 mg/ml și 1,2 mg/ml.

După reconstituire, dispersia lipozomală pentru perfuzie conținând doxorubicină încapsulată în lipozomi, trebuie să aibă un aspect omogen, opac, și culoare roșu-portocaliu. Toate soluțiile parenterale trebuie inspectate vizual pentru prezența de particule sau modificări de culoare înainte de administrare. Nu utilizați soluția preparată dacă prezintă particule străine.

Procedura pentru eliminarea corectă a reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 13 iulie 2000

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 02 iulie 2010

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Nu este cazul.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie (2 seturi cu 3 componente)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Myocet liposomal 50 mg pulbere, dispersie și solvent pentru concentrat pentru dispersie perfuzabilă
Clorhidrat de doxorubicină lipozomală

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Doxorubicină încapsulată în lipozomi corespunzând la 50 mg clorhidrat de doxorubicină.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți:

Flacon 1 - clorhidrat de doxorubicină
lactoză

Flacon 2 - lipozomi
fosfatidil colină, colesterol, acid citric, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile

Flacon 3 - soluție tampon
carbonat de sodiu, apă pentru preparate injectabile

Conține sodiu. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere, dispersie și solvent pentru concentrat pentru dispersie perfuzabilă

Cutia conține:

2 seturi fiecare conținând:

1 flacon de clorhidrat de doxorubicină

1 flacon de lipozomi

1 flacon de soluție tampon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Numai pentru utilizare unică.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Citotoxic

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/141/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTERMEDIAR
(utilizat împreună cu cutia a 2 seturi cu 3 componente)**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Myocet liposomal 50 mg pulbere, dispersie și solvent pentru concentrat pentru dispersie perfuzabilă
Clorhidrat de doxorubicină lipozomală

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Doxorubicină încapsulată în lipozomi corespunzând la 50 mg clorhidrat de doxorubicină.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți:

Flacon 1 - clorhidrat de doxorubicină
lactoză

Flacon 2 - lipozomi
fosfatidil colină, colesterol, acid citric, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile

Flacon 3 - soluție tampon
carbonat de sodiu, apă pentru preparate injectabile

Conține sodiu. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere, dispersie și solvent pentru concentrat pentru dispersie perfuzabilă

Cutia conține:

2 seturi fiecare conținând:

1 flacon de clorhidrat de doxorubicină

1 flacon de lipozomi

1 flacon de soluție tampon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Numai pentru utilizare unică.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Citotoxic

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/141/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie (1 set cu 3 componente)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Myocet liposomal 50 mg pulbere, dispersie și solvent pentru concentrat pentru dispersie perfuzabilă
Clorhidrat de doxorubicină lipozomală

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Doxorubicină încapsulată în lipozomi corespunzând la 50 mg clorhidrat de doxorubicină.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți:

Flacon 1 - clorhidrat de doxorubicină
lactoză

Flacon 2 - lipozomi
fosfatidil colină, colesterol, acid citric, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile

Flacon 3 - soluție tampon
carbonat de sodiu, apă pentru preparate injectabile

Conține sodiu. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere, dispersie și solvent pentru concentrat pentru dispersie perfuzabilă

Cutia conține:

1 flacon de clorhidrat de doxorubicină
1 flacon de lipozomi
1 flacon de soluție tampon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Numai pentru utilizare unică.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Citotoxic

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/141/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACONUL DE CLORHIDRAT DE DOXORUBICINĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Myocet liposomal
Doxorubicină HCl
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

4. SERIA DE FABRICAȚIE

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

50 mg

6. ALTE INFORMAȚII

**AUTOCOLANT/PARTE DETAȘABILĂ A ETICHETEI PENTRU REETICHETAREA
FLACONULUI DE CU CLORHIDRAT DE DOXORUBICINĂ CONȚINÂND
CONCENTRATUL FINAL RECONSTITUIT PENTRU DISPERSIA PENTRU PERFUZIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Myocet liposomal 50 mg concentrat pentru dispersie perfuzabilă
Doxorubicină HCl lipozomală
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

Data preparării: _____
Ora preparării: _____
Preparat de către: _____

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

LIPOZOMI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Myocet liposomal
lipozomi

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1,9 ml

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

SOLUȚIE TAMPON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Myocet liposomal
soluție tampon

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

3 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Myocet liposomal 50 mg pulbere, dispersie și solvent pentru concentrat pentru dispersie perfuzabilă

Clorhidrat de doxorubicină lipozomală

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Myocet liposomal și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Myocet liposomal
3. Cum se administrează Myocet liposomal
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Myocet liposomal
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Myocet liposomal și pentru ce se utilizează

Myocet liposomal conține un medicament numit „doxorubicină”, care distruge celulele tumorale. Acest tip de medicament se numește „chimioterapie”. Medicamentul este conținut în picături foarte mici de grăsime numite „lipozomi”.

Myocet liposomal se utilizează la femeile adulte ca terapie de primă linie a cancerului de sân care a diseminat la distanță („neoplasm mamar metastazat”). Se utilizează împreună cu un alt medicament numit „ciclofosamidă”. De asemenea, vă rugăm să citiți cu atenție prospectul care însoțește acel medicament.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Myocet liposomal

Nu vi se va administra Myocet liposomal:

- dacă sunteți alergic la doxorubicină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Nu utilizați Myocet liposomal dacă cele menționate se aplică în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte de a primi tratamentul cu Myocet liposomal.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Myocet liposomal, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

Consultați medicul sau asistenta medicală înainte de a vi se administra medicamentul dacă:

- ați avut probleme cu inima cum ar fi infarct miocardic, insuficiență cardiacă sau hipertensiune arterială de lungă durată
- aveți probleme cu ficatul.

Dacă oricare dintre cele menționate mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte de a vi se administra Myocet liposomal.

Analize

Medicul dumneavoastră va efectua analize de laborator în cursul tratamentului pentru a verifica dacă medicamentul acționează cum trebuie. El vă va supraveghea, de asemenea, referitor la reacțiile adverse cum ar fi tulburările la nivelul sângelui sau inimii.

Terapia de iradiere

Dacă ați efectuat deja ședințe de radioterapie, aceasta poate reacționa cu Myocet liposomal. Este posibil ca pielea dumneavoastră să devină dureroasă, să se înroșească sau să devină uscată. Aceasta se poate întâmpla imediat sau mai târziu în cursul tratamentului dumneavoastră.

Myocet liposomal împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Aceasta include medicamentele eliberate fără prescripție medicală și medicamentele pe bază de plante. Myocet liposomal poate afecta tipul de acțiune al anumitor altor medicamente. De asemenea, anumite alte medicamente pot afecta felul în care acționează Myocet liposomal.

În mod special spuneți-i medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați oricare dintre medicamentele următoare:

- fenobarbital sau fenitoină – pentru tratamentul epilepsiei
- warfarină – pentru subțierea sângelui
- streptozotocină – pentru tratamentul cancerului de pancreas
- ciclosporină – pentru influențarea sistemului imunitar.

Dacă oricare dintre cele menționate mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte de a vi se administra Myocet liposomal.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a vi se administra Myocet liposomal.

- Myocet liposomal nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar.
- Femeile la care se administrează Myocet liposomal nu trebuie să alăpteze.
- Femeile care pot rămâne gravide trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Myocet liposomal și timp de 6,5 luni după tratament.
- Femeile care doresc să rămână gravide după finalizarea terapiei sunt sfătuite să obțină consiliere genetică și recomandări privind conservarea fertilității înainte de tratament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este posibil să aveți o senzație de amețală după ce vi s-a administrat Myocet liposomal. Dacă aveți senzație de amețală sau nu sunteți sigur pe dumneavoastră, nu conduceți vehicule și nu folosiți unelte sau utilaje.

Myocet liposomal conține sodiu

Myocet liposomal este disponibil în cutii care conțin 1 set sau 2 seturi a 3 flacoane (este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate). După amestecarea celor 3 flacoane, medicamentul dumneavoastră conține aproximativ 108 mg sodiu (componenta principală stabilă/sare de masă). Aceasta este echivalentă cu 5,4% din maximul recomandat.

3. Cum se administrează Myocet liposomal

Acest medicament se administrează în mod normal de către un medic sau o asistentă medicală. Se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă.

Cantitatea care vi se va administra

Medicul dumneavoastră va calcula exact cantitatea de care aveți nevoie. Acest calcul se bazează pe suprafața dumneavoastră corporală (măsurată în „metri pătrați” sau „m²”).

Doza recomandată este cuprinsă între 60 și 75 mg de medicament pentru fiecare metru pătrat al suprafeței dumneavoastră corporale:

- Aceasta se administrează o dată la fiecare 3 săptămâni
- Medicamentul „ciclofosamidă” se administrează în aceeași zi.

Medicul poate să vă administreze o doză mai mică dacă consideră că aveți nevoie de aceasta.

Numărul de perfuzii care vă vor fi administrate depinde de:

- stadiul cancerului dumneavoastră de sân
- răspunsul organismului dumneavoastră la medicament.

Tratamentul durează, de regulă, aproximativ 3 până la 6 luni.

Dacă Myocet liposomal ajunge pe piele

Spuneți-i imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă din medicamentul conținut în perfuzie o parte se scurge pe piele. Procedați astfel deoarece Myocet liposomal poate cauza leziuni la nivelul pielii. Perfuzia trebuie oprită imediat. Pe suprafața afectată se va aplica gheață timp de 30 minute. După aceea perfuzia se va relua la nivelul altei vene.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Următoarele reacții adverse pot apărea la utilizarea acestui medicament.

Spuneți-i medicului dumneavoastră sau asistentei imediat dacă observați oricare dintre reacțiile adverse următoare. Acestea semnalează o reacție alergică și este posibil ca perfuzia dumneavoastră să trebuiască să fie oprită:

- Senzație de lipsă de aer sau senzație de constricție la nivelul pieptului sau al gâtului
- durere de cap sau de spate
- febră sau frisoane
- umflarea sau înroșirea feței
- senzație de oboseală, de amețală sau de confuzie.

Spuneți-i imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre reacțiile adverse menționate mai sus.

Alte reacții adverse

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- cădere a părului
- febră, frisoane, durere
- pierderea poftei de mâncare, diaree, senzație sau stare de rău (greață sau vărsături)
- număr mic al anumitor celule din sânge – medicul dumneavoastră va verifica periodic analizele dumneavoastră de sânge pentru identificarea acestor efecte și va decide dacă este necesar tratamentul. Simptomele pot să includă:
 - apariția mai ușoară a vânătăilor
 - inflamația cavității bucale sau gâtului și ulcere ale cavității bucale
 - scăderea rezistenței la infecții sau febră
 - senzație de oboseală sau de amețală, lipsă de energie.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- dureri musculare, dureri de spate, durere de cap
- dificultăți la respirație, dureri toracice
- senzație de sete, de durere sau inflamația esofagului
- scurtarea respirației, umflarea gleznelor, crampe musculare. Acestea pot fi simptome de insuficiență cardiacă, ritm cardiac neregulat sau scăderea concentrației de potasiu din sânge.
- valori anormale ale analizelor funcției ficatului
- dificultăți la adormire
- sângerare din nas, bufeuri
- constipație, scădere în greutate
- erupție pe piele și afecțiuni ale unghiilor.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- tuse însoțită de eliminare de secreție cu sânge
- stare de agitație, stare de somnolență
- tensiune arterială scăzută, stare generală de rău
- modificări ale mersului, tulburări de vorbire
- dureri de stomac care pot fi un simptom al apariției unui ulcer la nivelul stomacului
- slăbiciune musculară
- mâncărime la nivelul pielii, piele uscată sau umflături la nivelul rădăcinii firelor de păr
- umflarea, înroșirea pielii și apariția de vezicule la locul perfuziei
- concentrație crescută a glucozei în sânge (medicul dumneavoastră va constata aceasta printr-o analiză de sânge)
- colorarea în galben a pielii sau a albului ochilor. Acestea pot fi simptome al unei afecțiuni a ficatului numită icter
- modificări ale frecvenței de urinare, durere la urinare sau sânge în urină.

Cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile:

Înroșire și durere la nivelul mâinilor și picioarelor.

Myocet liposomal poate cauza anumite reacții adverse care sunt legate de viteza de administrare a perfuziei. Acestea includ roșeață, febră, frisoane, dureri de cap și dureri de spate. Aceste reacții adverse pot să dispară dacă perfuzia este administrată mai încet, pe o perioadă de timp mai îndelungată.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Myocet liposomal

- Nu lăsați acest medicament la vedere și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie.
- A se păstra la frigider (2°C până la 8°C).
- Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, durata și condițiile de păstrare înainte de utilizare reprezintă responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească în mod normal 24 ore la 2°-8°C, cu excepția cazurilor în care reconstituirea și diluarea au fost efectuate în condiții aseptice controlate și validate.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați că prezintă modificări de culoare, formare de precipitat sau orice alt tip de particule.

- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Myocet liposomal

- Substanța activă este doxorubicina încapsulată în lipozomi. Aceasta corespunde la clorhidrat de doxorubicină 50 mg.
- Celelalte componente sunt lactoză (în flaconul cu clorhidrat de doxorubicină), fosfatidilcolină, colesterol, acid citric, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile (în flaconul cu lipozomi) și carbonat de sodiu și apă pentru preparate injectabile (în flaconul cu soluție tampon).

Cum arată Myocet liposomal și conținutul ambalajului

Myocet liposomal constă dintr-o pulbere, dispersie și solvent pentru concentrat pentru dispersie perfuzabilă. Este furnizat ca sistem de trei flacoane: clorhidrat de doxorubicină, lipozomi și soluție tampon.

Odată ce conținutul flacoanelor a fost amestecat, dispersia lipozomală rezultată este de culoare portocalie-roșie și opacă.

Myocet liposomal este disponibil sub formă de cutii care conțin 1 set sau 2 seturi ale celor trei componente. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Germania

Fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

RECOMANDĂRI DE PREPARARE

Myocet liposomal 50 mg pulbere, dispersie și solvent pentru concentrat pentru dispersie perfuzabilă
Clorhidrat de doxorubicină lipozomală

Este important să citiți în întregime aceste recomandări înainte de prepararea acestui medicament.

1. PREZENTARE

Myocet liposomal este furnizat sub forma unui set de trei flacoane: (1) clorhidrat de doxorubicină, (2) lipozomi și (3) soluție tampon. Pe lângă aceste trei componente, pentru reconstituirea clorhidratului de doxorubicină, este necesară și soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9% (m/v). Myocet liposomal trebuie reconstituit înainte de administrare.

2. RECOMANDĂRI PENTRU MANIPULAREA ÎN CONDIȚII DE SIGURANȚĂ

Trebuie aplicate procedurile uzuale pentru manipularea și eliminarea corespunzătoare a medicamentelor citotoxice, adică:

- Personalul medical trebuie instruit în ceea ce privește reconstituirea medicamentului.
- Gravidele din cadrul personalului medical nu vor manipula acest medicament.
- Personalul medical care manipulează acest medicament trebuie să poarte în timpul reconstituirii îmbrăcăminte de protecție incluzând mască, ochelari și mănuși.
- Toate obiectele utilizate pentru administrare sau curățare, inclusiv mănușile, trebuie colectate în saci de deșeuri periculoase pentru a fi incinerate la temperatură mare. Deșeurile lichide pot fi îndepărtate cu cantități mari de apă.
- În caz de contact accidental cu tegumentele sau ochii, clătiți imediat cu cantități mari de apă.

3. PREPARAREA PENTRU ADMINISTRARE INTRAVENOASĂ

Pe tot parcursul manipulării Myocet liposomal, trebuie strict respectate condițiile de asepsie, deoarece acesta nu conține conservanți.

3.1 Prepararea Myocet liposomal

Etapa 1. Pregătirea

Pot fi utilizate două metode alternative de încălzire: încălzitor Techne DB-3 Dri Block sau baie de apă:

- Aprindeți încălzitorul Techne DB-3 Dri Block și fixați butonul de reglare la 75°C-76°C. Controlați temperatura fixată cu termometrul(ele) la nivelul fiecărei unități a încălzitorului.
- Dacă utilizați o baie de apă, puneți la încălzit baia de apă și lăsați-o să ajungă la 58°C (55°C-60°C). Controlați temperatura fixată prin verificarea termometrului.

(Vă rugăm să rețineți că, deși reglajele de la baia de apă și de la încălzitor au valori diferite, temperatura conținutului flaconului se situează în același interval (55°C-60°C)).

- Scoateți din frigider cutia cu componente.

Etapa 2. Reconstituirea clorhidratului de doxorubicină

- Aspirați 20 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu (0,9%), (nefurnizată în ambalaj) și injectați-i în fiecare flacon de clorhidrat de doxorubicină, pe care intenționați să îl preparați.
- Agitați bine în poziție răsturnată, pentru a garanta dizolvarea completă a doxorubicinei.

Etapa 3. Încălzirea în baia de apă sau în încălzitorul cu căldură uscată

- Încălziți flaconul de soluție reconstituită de clorhidrat de doxorubicină în încălzitorul Techne DB-3 Dri Block, cu termometrul de la nivelul blocului de încălzire indicând (75°C-76°C) timp de 10 minute (a nu se depăși 15 minute). Dacă utilizați o baie de apă, încălziți flaconul de clorhidrat de doxorubicină, cu termometrul indicând temperatura de 55°C-60°C timp de 10 minute (a nu se depăși 15 minute).
- În timpul încălzirii treceți la etapa 4.

Etapa 4. Ajustarea pH-ului lipozomilor

- Aspirați 1,9 ml din flaconul de lipozomi. Injectați aspiratul în flaconul de soluție tampon pentru ajustarea pH-ului lipozomilor. Creșterea presiunii poate necesita evacuarea aerului.
- Agitați bine.

Etapa 5. Adăugarea lipozomilor cu pH ajustat la doxorubicină

- Utilizând seringă, aspirați tot conținutul flaconului cu lipozomi cu pH ajustat din flaconul de soluție tampon.
- Scoateți flaconul de soluție reconstituită de clorhidrat de doxorubicină din baia de apă sau din încălzitorul cu căldură uscată. AGITAȚI ENERGIC. Introduceți cu atenție un dispozitiv de depresurizare prevăzut cu un filtru hidrofob. Apoi injectați IMEDIAT (în următoarele 2 minute) lipozomii cu pH ajustat în flaconul de soluție reconstituită încălzită de clorhidrat de doxorubicină. Îndepărtați dispozitivul de depresurizare.
- AGITAȚI ENERGIC.
- AȘTEPTAȚI CEL PUȚIN 10 MINUTE ÎNAINTE DE UTILIZARE, PĂSTRÂND MEDICAMENTUL LA TEMPERATURA CAMEREI.

Încălzitorul Techne DB-3 Dri Block este validat complet pentru a fi utilizat pentru prepararea Myocet liposomal. Trebuie utilizate trei unități, fiecare cu câte două orificii de 43,7 mm. Pentru a asigura verificarea corectă a temperaturii, este recomandată utilizarea unui termometru de imersie de 35 mm.

Soluția de Myocet liposomal rezultată după reconstituire conține 50 mg clorhidrat de doxorubicină /25 ml dispersie lipozomală (2 mg/ml).

După reconstituire, produsul finit trebuie diluat suplimentar cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9% (m/v) sau cu soluție injectabilă de glucoză 5% (m/v) până la obținerea unui volum final cuprins între 40 și 120 ml pentru 50 mg de Myocet liposomal reconstituit, astfel încât să se obțină o concentrație finală de doxorubicină cuprinsă între 0,4 mg/ml și 1,2 mg/ml.

După reconstituire, dispersia lipozomală pentru perfuzie conținând doxorubicină încapsulată în lipozomi, trebuie să aibă un aspect omogen, opac, de culoare roșu-portocaliu. Toate soluțiile parenterale trebuie inspectate vizual pentru prezența de particule sau modificări de culoare înainte de administrare. Nu utilizați soluția preparată dacă prezintă particule străine.

S-a demonstrat că, după reconstituire, stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a Myocet liposomal este de până la 8 ore la temperatura camerei și de până la 5 zile la frigider (2°C-8°C).

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, durata și condițiile de păstrare înainte de utilizare reprezintă responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească în mod normal 24 ore la 2°C-8°C, cu excepția cazurilor în care reconstituirea și diluarea au fost efectuate în condiții aseptice controlate și validate.

Myocet liposomal se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă, cu durata de 1 oră.

Atenție: Myocet liposomal nu trebuie administrat pe cale intramusculară sau subcutanată sau sub formă de injecție în *bolus*.

4. ELIMINAREA REZIDUURILOR

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.