

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Myocet liposomal 50 mg prášek, disperze a rozpouštědlo koncentrátu pro infuzní disperzi

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Doxorubicini citratis complexus enkapsulovaný do lipozomů odpovídající 50 mg doxorubicini hydrochloridum.

Pomocné látky se známým účinkem: Rekonstituovaný léčivý přípravek obsahuje asi 108 mg sodíku v dávce 50 mg doxorubicinu HCl.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek, disperze a rozpouštědlo koncentrátu pro infuzní disperzi

Myocet liposomal se dodává jako sada tří injekčních lahviček následně:

Injekční lahvička 1 – doxorubicin HCl je červený lyofilizovaný prášek.

Injekční lahvička 2 – lipozomy je bílá až bělavá neprůhledná homogenní disperze.

Injekční lahvička 3 – pufr je čirý bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Myocet liposomal, v kombinaci s cyklofosfamidem, je indikován pro primární léčbu (first line) metastatického karcinomu prsu u dospělých žen.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Myocet liposomal se smí podávat pouze na pracovištích, která se specializují na poskytování cytotoxické chemoterapie. Přípravek se smí podávat pouze pod dohledem lékaře s praktickými zkušenostmi v oblasti chemoterapie.

Dávkování

Pokud se přípravek Myocet liposomal podává v kombinaci s cyklofosfamidem (600 mg/m^2), činí počáteční doporučená dávka přípravku Myocet liposomal $60\text{-}75 \text{ mg/m}^2$ každé tři týdny.

Starší lidé

Bezpečnost a účinnost přípravku Myocet liposomal byla posuzována u 61 pacientek ve věku ≥ 65 let s metastatickým karcinomem prsu. Údaje z randomizovaných kontrolovaných klinických studií ukazují, že účinnost přípravku Myocet liposomal a bezpečnost jeho působení na srdce je u této populace srovnatelná s populací pacientek mladších 65 let.

Pacientky s poruchou funkce jater

Vzhledem k tomu, že metabolismus a vylučování doxorubicinu se děje především hepatobiliární cestou, je třeba před zahájením léčby přípravkem Myocet liposomal a v jejím průběhu provádět hodnocení hepatobiliární činnosti.

Vycházejíc z omezených údajů u pacientek s metastázami jater je doporučováno snižovat původní dávku přípravku Myocet liposomal a to dle následující tabulky.

Testy funkce jater	dávka
Bilirubin < ULN a normální AST	Standardní dávka 60-75 mg/m ²
Bilirubin < ULN a zvýšenéAST	uvážit 25% snížení dávky
Bilirubin > ULN nebo < 50 µmol/l	50% snížení dávky
Bilirubin > 50 µmol/l	75% snížení dávky

Myocet liposomal by neměl být podáván pacientkám s bilirubinem > 50 µmol/l, protože doporučené dávkování je založeno hlavně na extrapolacích.

Snížení dávek s ohledem na další toxicity je uvedeno v bodě 4.4.

Pacientky s poruchou funkce ledvin

Doxorubicin se metabolizuje především v játrech a vylučuje se žlučí. U pacientek trpících poruchou činnosti ledvin tedy není úprava dávkování nutná.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Myocet liposomal u dětí do 17 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Myocet liposomal musí být před podáním rekonstituován a dále ředěn. Konečná požadovaná koncentrace je od 0,4 mg/ml do 1,2 mg/ml doxorubicinu HCl. Myocet liposomal je podáván intravenózní infuzí po dobu 1 hodiny.

Myocet liposomal nesmí být podáván intramuskulárně, subkutánně nebo jako bolusová injekce.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Myelosuprese

Léčba přípravkem Myocet liposomal způsobuje myelosupresi. Přípravek Myocet liposomal by neměl být podáván osobám, u nichž je před dalším cyklem absolutní počet neutrofilů (ANC) nižší než 1 500 buněk/µl nebo které mají méně trombocytů než 100 000/µl. Během léčby přípravkem Myocet liposomal musí být pacientka pod přísným hematologickým dohledem (včetně sledování počtů leukocytů a trombocytů a hemoglobinu).

U pacientek léčených přípravkem Myocet liposomal bylo metaanalýzou prokázáno statisticky významné snížení neutropenie stupně 4 (RR=0,82, p=0,005) v porovnání s konvenční léčbou doxorubicinem. Signifikantní rozdíly však nebyly nalezeny ve výskytu případů anémie, trombocytopenie a neutropenické horečky.

Hematologická toxicita i jiné toxicity mohou vyžadovat snížené dávky nebo prodloužení intervalu mezi dávkami. V průběhu léčby se doporučuje následná úprava dávkování, která by měla být aplikována současně na přípravek Myocet liposomal i na cyklofosamid. V případě snížení dávky další dávkování určí ošetřující lékař.

Hematologická toxicita			
Stupeň	Nadir ANC (buněk/µl)	Nadir trombocytů (buněk/µl)	Úprava
1	1 500-1 900	75 000-15 000	Žádná
2	1 000-méně než 1 500	50 000-méně než 75 000	Žádná

Hematologická toxicita			
Stupeň	Nadir ANC (buňky/μl)	Nadir trombocytů (buňky/μl)	Úprava
3	500-999	25 000-méně než 50 000	Vyčkejte až ANC dosáhne 1 500 a více a/nebo počet trombocytů dosáhne 10 000 a více, potom podávejte dávku sníženou o 25 %
4	Méně než 500	Méně než 25 000	Vyčkejte až ANC dosáhne 1 500 a/nebo počet trombocytů dosáhne 10 000, potom podávejte dávku sníženou o 50 %

Pokud se vlivem myelotoxicity léčba zpozdí o více než 35 dní od první dávky předchozího cyklu, je třeba zvážit ukončení léčby.

Mukositida		
Stupeň	Symptomy	Úprava
1	Nebolestivé vředy, erytém či mírná bolestivost	Žádná
2	Bolestivý erytém, edémy nebo vředy, ale pacientka může jíst	Vyčkejte jeden týden, pokud se symptomy zlepší, pokračujte se 100% dávkou
3	Bolestivý erytém, edémy nebo vředy a pacientka nemůže jíst	Vyčkejte jeden týden, pokud se symptomy zlepší, podávejte dávku sníženou o 25 %
4	Pacientka vyžaduje parenterální nebo enterální podporu	Vyčkejte jeden týden, pokud se symptomy zlepší, podávejte dávku sníženou o 50 %

Snížení dávek přípravku Myocet liposomal v souvislosti s poruchami činnosti jater je uvedeno v bodě 4.2.

Srdeční toxicita

Doxorubicin a jiné antracykliny mohou vyvolat kardiotoxicitu. Riziko toxicity se zvyšuje se zvyšujícími se kumulativními dávkami těchto léčivých přípravků a je vyšší u osob s kardiomyopatií či srdeční chorobou v anamnéze a u osob, které prodělaly ozařování mediastina.

Analýzy kardiotoxicity v klinických studiích prokázaly statisticky významné snížení výskytu srdečních příhod u pacientek léčených přípravkem Myocet liposomal ve srovnání s pacientkami léčenými konvenčním doxorubicinem ve stejných dávkách v mg. U pacientek léčených přípravkem Myocet liposomal bylo metaanalýzou prokázáno statisticky významné snížení výskytu srdečního selhání s klinickými příznaky (RR=0,20, p=0,02) a kombinovaného srdečního selhání s klinickými příznaky a bez nich (RR=0,38, p=0,0001) v porovnání s konvenční léčbou doxorubicinem. V retrospektivní analýze u pacientek léčených nejdříve adjuvantně doxorubicinem bylo také prokázáno snížení rizika výskytu kardiotoxicity (long-rank P=0,001, poměr rizik=5,42).

Ve studii fáze III v kombinaci s cyklofosfamidem (CPA) porovnávající kombinaci Myocet liposomal (60 mg/m²) + CPA (600 mg/m²) s kombinací doxorubicin (60 mg/m²) + CPA (600 mg/m²) se u 6 % pacientek užívajících kombinaci Myocet liposomal + CPA oproti 21 % pacientek užívajících kombinaci doxorubicin + CPA projevilo výrazné snížení ejekční frakce levé komory (LVEF). Ve studii fáze III porovnávající samostatně působící Myocet liposomal (75 mg/m²) se samostatně působícím doxorubicinem (75 mg/m²), se u 12 % pacientek užívajících Myocet liposomal oproti 27 % pacientek užívajících doxorubicin projevilo výrazné snížení LVEF. Odpovídající údaje u městnavého srdečního selhání, jehož posouzení bylo méně přesné, činily 0 % u kombinace Myocet liposomal + CPA oproti 3 % u kombinace doxorubicin + CPA, a 2 % u samostatně působícího přípravku Myocet

liposomal oproti 8 % u samostatně působícího doxorubicinu. Medián celoživotní kumulativní dávky kombinace Myocet liposomal + CPA do srdeční příhody činil > 1 260 mg/m² oproti 480 mg/m² pro doxorubicin kombinovaný s CPA.

Zkušenosti s podáváním přípravku Myocet liposomal pacientkám s anamnézou kardiovaskulárních chorob, např. infarktu myokardu během šesti měsíců před zahájením léčby, nejsou k dispozici. U pacientek trpících poruchami srdeční činnosti je tedy třeba postupovat opatrně; Je nutné náležitě monitorovat srdeční funkce pacientek, léčených současně přípravkem Myocet liposomal a trastuzumabem, tak jak je popsáno níže.

Celková dávka přípravku Myocet liposomal by měla zohlednit i veškerou předchozí či souběžnou léčbu jinými kardiotoxickými látkami, včetně antracyklinů a antrachinonů.

Před zahájením léčby přípravkem Myocet liposomal se běžně doporučuje provést měření ejekční frakce levé komory (LVEF), a to buď MUGA scanem nebo echokardiografií. Tyto metody by se měly také běžně používat v průběhu léčby přípravkem Myocet liposomal. Vyhodnocení funkce levé komory se před každým dalším podáním přípravku Myocet liposomal považuje za povinné, jakmile pacientka přesáhne celoživotní kumulativní dávku antracyklinu ve výši 550 mg/m² nebo kdykoliv se vyskytne podezření na kardiomyopatii. Pokud se hodnota LVEF výrazně sníží oproti základní hodnotě, např. o více než 20 bodů na konečnou hodnotu převyšující 50 % nebo o více než 10 bodů na konečnou hodnotu nižší než 50 %, je třeba pečlivě zvážit přínosy pokračující léčby s ohledem na riziko vzniku nezvratného poškození srdce. Měla by být ovšem zvážena možnost provedení definitivního vyšetření na poškození myokardu vlivem antracyklinů, a to endomyokardiální biopsie.

Všechny pacientky, které dostávají přípravek Myocet liposomal, by měly být pravidelně podrobovány také kontrolnímu EKG. Přechodné změny v EKG, jako je snížení T-vlny, deprese ST segmentu a benigní arytmie se nepovažují za absolutní indikace pro ukončení léčby přípravkem Myocet liposomal. Nicméně, snížení komplexu QRS je považováno za více průkaznou známku srdeční toxicity.

Městnavé srdeční selhání vlivem kardiomyopatie se může projevit náhle, a to i po přerušení léčby.

Gastrointestinální poruchy

U pacientek léčených přípravkem Myocet liposomal bylo metaanalýzou prokázáno statisticky významné snížení výskytu nauzey/zvracení ≥ 3 (RR=0,65; p=0,04) a průjmu stupně ≥ 3 (RR=0,33; p=0,03) v porovnání s konvenční léčbou doxorubicinem.

Reakce v místě vpichu

Myocet liposomal by měl být považován za dráždivou látku a je třeba učinit opatření zabraňující vzniku extravazace. Pokud dojde k extravazaci, je třeba infuzi okamžitě přerušit. Na postiženou oblast lze na dobu přibližně 30 minut přiložit led. Poté lze v infuzi přípravku Myocet liposomal pokračovat, ovšem do jiné žíly, než kde došlo k extravazaci. Povšimněte si, že přípravek Myocet liposomal lze podávat do centrálních i periferních žil. V klinickém programu se vyskytlo devět případů nežádoucí extravazace přípravku Myocet liposomal, ovšem v žádném případě nedošlo k vážnému poškození kůže, ulceraci, nebo nekróze.

Reakce související s podáním infuze

Při rychlých infuzích byly hlášeny akutní reakce vyvolané lipozomálními infuzemi. Mezi hlášené symptomy patřily návaly, dušnost, horečka, otoky v obličejí, bolesti hlavy, bolesti v zádech, zimnice, tlak na prsou a stažené hrdlo a/nebo hypotenze. Výskytu těchto akutních jevů lze zabránit podáváním infuze po dobu jedné hodiny.

Jiné

Zvláštní opatření pro používání přípravku Myocet liposomal v kombinaci s jinými léčivými přípravky jsou uvedena v bodě 4.5.

Stejně jako u jiných antracyklinů a doxorubicinu se může vyskytnout reakce z ozáření v oblastech vystavených dříve radiační léčbě.

Účinnost a bezpečnost přípravku Myocet liposomal v adjuvatní terapii rakoviny prsu nebyly stanoveny. Význam zřejmých rozdílů v tkáňové distribuci u přípravku Myocet liposomal a u konvenčního doxorubicinu nebyl osvětlen s ohledem na dlouhodobý protinádorový účinek.

Pomocné látky

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje přibližně 108 mg sodíku v 50 mg doxorubicinu HCl, což odpovídá 5,4 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Specifické studie kompatibility přípravku Myocet liposomal s jinými léčivými přípravky nebyly prováděny. Je pravděpodobné, že přípravek Myocet liposomal bude interagovat s látkami, o nichž je známo, že interagují s konvenčním doxorubicinem. Hladina doxorubicinu a jeho metabolitu doxorubicinolu v plasmě se může zvýšit, pokud se doxorubicin podává s cyklosporinem, verapamilem, paklitaxelem nebo jinými látkami, které inhibují P-glykoprotein (P-Gp). Interakce s doxorubicinem byly dále hlášeny u streptozocinu, fenobarbitalu, fenytoinu a warfarinu. Studie účinku přípravku Myocet liposomal na jiné látky také nejsou k dispozici. Doxorubicin ovšem může umocnit toxicitu jiných antineoplastik. Souběžná terapie jinými látkami, u nichž byla hlášena kardiotoxicita, nebo s látkami účinnými z kardiologického hlediska (např. antagonisty vápníku) může riziko kardiotoxicity zvýšit. Souběžná terapie jinými lipozomálními látkami nebo látkami obsahujícími komplexy lipidů či intravenózní tukové emulze by mohla změnit farmakokinetický profil přípravku Myocet liposomal.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby přípravkem Myocet liposomal a ještě 6,5 měsíce po ukončení terapie účinnou antikoncepci.

Ženám, které si po skončení terapie přejí mít děti, je nutné doporučit, aby před léčbou vyhledaly služby genetického poradenství a informovaly se o možnostech zachování fertility.

Těhotenství

Vzhledem ke známým cytotoxickým, mutagenním a embryotoxickým vlastnostem doxorubicinu by přípravek Myocet liposomal měl být během těhotenství použit pouze tehdy, když je to nezbytně nutné.

Kojení

Ženy, jimž je přípravek Myocet liposomal podáván, nemají kojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Po podání přípravku Myocet liposomal byly hlášeny závratě. Pacientky, které trpí tímto příznakem, by neměly řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastější nežádoucí účinky v klinických zkouškách byly nauzea/zvracení (73 %), leukopenie (70 %), alopecie (66 %), neutropenie (46 %), astenie/únava (46 %), stomatitis/mukositis (42 %), trombocytopenie (31 %) a anémie (30 %).

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny při užívání přípravku Myocet liposomal v klinických zkouškách a postmarketingovém sledování. Frekvence a třídy orgánových systémů nežádoucích účinků jsou vyjádřeny podle MedDRA. Vyjadřování frekvence podle MedRA: velmi časté $\geq 1/10$, časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$, méně časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$, není známo (z dostupných údajů nelze určit).

	Všechny stupně	Stupně ≥ 3
Infekce a infestace		
Neutropenická horečka	Velmi časté	Velmi časté
Infekce	Velmi časté	Časté
Herpes zoster	Méně časté	Méně časté
Sepse	Méně časté	Méně časté
Infekce v místě vpichu injekce	Méně časté	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému		
Neutropenie	Velmi časté	Velmi časté
Trombocytopenie	Velmi časté	Velmi časté
Anémie	Velmi časté	Velmi časté
Leukopenie	Velmi časté	Velmi časté
Lymfopenie	Časté	Časté
Pancytopenie	Časté	Méně časté
Neutropenická sepse	Méně časté	Méně časté
Purpura	Méně časté	Méně časté
Poruchy metabolismu a výživy		
Anorexie	Velmi časté	Velmi časté
Dehydratace	Časté	Velmi časté
Hypokalémie	Časté	Méně časté
Hyperglykémie	Méně časté	Méně časté
Psychiatrické poruchy		
Agitace	Méně časté	Není známo
Poruchy nervového systému		
Insomnie	Časté	Méně časté
Abnormální chůze	Méně časté	Méně časté
Dysfonie	Méně časté	Není známo
Somnolence	Méně časté	Není známo
Srdeční poruchy		
Arytmie	Časté	Méně časté
Kardiomyopatie	Časté	Časté
Městnavé srdeční selhání	Časté	Časté
Perikardiální výpotek	Méně časté	Méně časté
Cévní poruchy		
Návaly horka	Časté	Méně časté
Hypotenze	Méně časté	Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		
Bolest na hrudi	Časté	Méně časté
Dyspnoe	Časté	Méně časté
Epistaxe	Časté	Méně časté
Hemoptýza	Méně časté	Není známo
Faryngitida	Méně časté	Není známo
Pleurální výpotek	Méně časté	Méně časté
Pneumonitida	Méně časté	Méně časté
Gastrointestinální poruchy		
Nauzea/zvracení	Velmi časté	Velmi časté

	Všechny stupně	Stupně ≥ 3
Stomatitida/mukositida	Velmi časté	Časté
Průjem	Velmi časté	Časté
Zácpa	Časté	Méně časté
Esofagitida	Časté	Méně časté
Žaludeční vřed	Méně časté	Méně časté
Poruchy jater a žlučových cest		
Zvýšení jaterních transamináz	Časté	Méně časté
Zvýšená alkalická fosfatáza	Méně časté	Méně časté
Žloutenka	Méně časté	Méně časté
Zvýšený sérový bilirubin	Méně časté	Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáně		
Alopecie	Velmi časté	Časté
Vyrážka	Časté	Není známo
Syndrom palmoplantární erytrodysestézie	Není známo	Není známo
Poruchy nehtů	Časté	Méně časté
Pruritus	Méně časté	Méně časté
Folikulitida	Méně časté	Méně časté
Suchá kůže	Méně časté	Není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		
Bolesti zad	Časté	Méně časté
Myalgie	Časté	Méně časté
Svalová slabost	Méně časté	Méně časté
Poruchy ledvin a močových cest		
Hemoragická cystitida	Méně časté	Méně časté
Oligurie	Méně časté	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
Astenie/Únava	Velmi časté	Časté
Horečka	Velmi časté	Časté
Bolest	Velmi časté	Časté
Rigor	Velmi časté	Méně časté
Závratě	Časté	Méně časté
Bolest hlavy	Časté	Méně časté
Úbytek hmotnosti	Časté	Méně časté
Reakce v místě vpichu	Méně časté	Méně časté
Malátnost	Méně časté	Není známo

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Akutní předávkování přípravkem Myocet liposomal zhorší toxické nežádoucí účinky. Léčba akutního předávkování by se měla zaměřit na podpurnou léčbu předpokládané toxicity a může zahrnovat hospitalizaci, antibiotika, transfuze trombocytů a granulocytů a symptomatickou léčbu mukositidy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastické látky, antracykliny a příbuzné látky, ATC kód: L01DB01

Léčivou látkou přípravku Myocet liposomal je doxorubicin-hydrochlorid. Doxorubicin může působit protinádorově a toxicky prostřednictvím mnoha mechanismů, včetně inhibice topoizomerázy II, interkalace s polymerázami DNA a RNA, tvorby volných radikálů a vazby k membránám. Bylo zjištěno, že ve srovnání s konvenčním doxorubicinem není doxorubicin enkapsulovaný do lipozomů aktivnější *in vitro* v buněčných liniích rezistentních vůči doxorubicinu. U zvířat doxorubicin enkapsulovaný do lipozomů snižoval, ve srovnání s konvenčním doxorubicinem, distribuci v srdci a ve sliznici gastrointestinálního traktu, přičemž protinádorový účinek zůstal u experimentálních tumorů zachován.

Kombinace Myocet liposomal (60 mg/m²) + CPA (600 mg/m²) byla porovnávána s kombinací konvenčního doxorubicinu + CPA (ve stejných dávkách) a kombinace Myocet liposomal (75 mg/m²) + CPA (600 mg/m²) byla porovnávána s kombinací epirubicinu + CPA (ve stejných dávkách). Ve třetí studii byla porovnávána monoterapie přípravkem Myocet liposomal (75 mg/m²) s monoterapií konvenčním doxorubicinem (ve stejných dávkách). Poznatky vztahující se k procentu odpovědi tumoru na přípravky a přežití bez progresse onemocnění (PFS) jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3

Shrnutí protinádorové účinnosti ve studiích kombinované terapie a v monoterapii

	Myocet liposomal/CPA (60/600 mg/m ²) (n=142)	Dox 60/CPA (60/600 mg/m ²) (n=155)	Myocet liposomal/CPA (75/600 mg/m ²) (n=80)	Epi/CPA (75/600 mg/m ²) (n=80)	Myocet liposomal (75 mg/m ²) (n=108)	Dox (75 mg/m ²) (n=116)
Procento odpovědi tumoru na přípravky	43 %	43 %	46 %	39 %	26 %	26 %
Relativní riziko (95% konf. int.)	1,01 (0,78-1,31)		1,19 (0,83-1,72)		1,00 (0,64-1,56)	
Medián PFS (měsíce) ^a	5,1	5,5	7,7	5,6	2,9	3,2
Poměr rizika (95% konf. int.)	1,03 (0,80-1,34)		1,52 (1,06-2,20)		0,87 (0,66-1,16)	

Zkratky: PFS – přežití bez progresse; Dox - doxorubicin; Epi - epirubicin; Relativní riziko – jako reference použit srovnávací přípravek; Poměr rizika – jako reference použit přípravek Myocet liposomal

^a Sekundární cílový parametr

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika celkového doxorubicinu v plasmě u pacientek, jimž byl podáván přípravek Myocet liposomal, vykazuje vysoký stupeň variability mezi pacientkami. Obecně ovšem platí, že celková hladina doxorubicinu v plasmě je u přípravku Myocet liposomal výrazně vyšší než u konvenčního doxorubicinu, přičemž údaje poukazují na to, že vrcholová hladina volného (tj. nikoliv enkapsulovaného do lipozomů) doxorubicinu je u přípravku Myocet liposomal nižší než u konvenčního doxorubicinu. Dostupné farmakokinetické údaje neumožňují vyvozovat závěry v otázce vztahu mezi hladinou celkového/volného doxorubicinu v plasmě a jeho vlivu na účinnost/bezpečnost přípravku Myocet liposomal. Clearance celkového doxorubicinu činila 5,1 ± 4,8 l/h a distribuční objem v ustáleném stavu (V_d) činil 56,6 ± 61,5 l, zatímco po podání konvenčního doxorubicinu byla

clearance $46,7 \pm 9,6$ l/h a V_d 1451 ± 258 l. Hlavní metabolit doxorubicinu v krevním oběhu, doxorubicinol, se tvoří prostřednictvím reduktázy aldóz a ketóz. Vrcholové hladiny doxorubicinolu v plasmě je dosaženo u přípravku Myocet liposomal později než u konvenčního doxorubicinu.

Farmakokinetika přípravku Myocet liposomal nebyla speciálně studována u pacientek s poruchami ledvin. Je známo, že doxorubicin je eliminován především játry. Snížení dávky přípravku Myocet liposomal se ukázalo vhodné u pacientů s narušenou hepatickou funkcí (viz bod 4.2, co se týče doporučení dávkování).

Bylo prokázáno, že látky, které inhibují P-glykoprotein (P-Gp), mění dispozici doxorubicinu a doxorubicinolu (viz též bod 4.5).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie genotoxicity, kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity přípravku Myocet liposomal nebyly provedeny, ale je známo, že doxorubicin je mutagenní i kancerogenní a může být i zdrojem reprodukční toxicity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Injekční lahvička 1 – doxorubicin HCl

- laktóza

Injekční lahvička 2 – lipozomy

- fosfatidylcholin
- cholesterol
- kyselina citrónová
- hydroxid sodný
- voda na injekci

Injekční lahvička 3 – pufr

- uhličitan sodný
- voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců

Chemická a fyzikální stabilita přípravku po rekonstituci byla prokázána až do 8 hodin při 25 °C a až do 5 dnů při 2 °C-8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být léčivý přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, přechází odpovědnost za dobu a podmínky uchování přípravku na uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C-8 °C, pokud rekonstituce a naředění neproběhly za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C-8 °C).

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Myocet liposomal se dodává v krabičkách obsahujících 1 nebo 2 soupravy všech tří složek injekčních lahviček. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Injekční lahvička 1 – doxorubicin HCl

Skleněné injekční lahvičky typu I uzavřené šedými zátkami z butylové pryže a oranžovými hliníkovými flip-off těsníci uzávěry, obsahující 50 mg doxorubicinu HCl lyofilizovaného prášku.

Injekční lahvička 2 – lipozomy

Úzké injekční lahvičky typu I z SiO₂ skla, uzavřené silikonizovanými šedými zátkami a zelenými hliníkovými flip-off těsníci uzávěry, obsahující nejméně 1,9 ml lipozomů.

Injekční lahvička 3 – pufr

Skleněné injekční lahvičky uzavřené silikonizovanými šedými zátkami a modrými hliníkovými flip-off těsníci uzávěry, obsahující minimálně 3 ml pufru.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Příprava léčivého přípravku Myocet liposomal

Při manipulaci s přípravkem Myocet liposomal musí být přísně dodržovány aseptické postupy, neboť přípravek neobsahuje žádnou konzervační látku.

Při manipulaci s přípravkem Myocet liposomal a při jeho přípravě je třeba zvýšené opatrnosti. Je nutné používat rukavice.

Krok 1. Příprava

Lze využít dva různé postupy zahřívání: pomocí ohřívače Techne DB-3 Dri Block nebo ve vodní lázni:

- Zapněte ohřívač Techne DB-3 Dri Block a nastavte teplotu na 75 °C-76 °C. Ověřte nastavenou teplotu kontrolou teploměru (teploměrů) v každém vstupu topného bloku.
- Pokud používáte vodní lázeň, zapněte ji a vyrovnejte teplotu na 58 °C (55 °C-60 °C). Ověřte nastavenou teplotu kontrolou teploměru.

(Pozor: Ačkoliv je nastavení teploty vodní lázně a ohřívače odlišné, teplota obsahu injekční lahvičky se pohybuje ve stejném rozmezí (55 °C-60 °C)).

Vyjměte krabičku obsahující složky z chladničky.

Krok 2. Proved'te rekonstituci doxorubicinu HCl

- Natáhněte 20 ml injekčního roztoku chloridu sodného (0,9%) (není součástí balení) a vpíchněte do každé injekční lahvičky s doxorubicinem HCl, který je určen k přípravě.
- V obrácené poloze řádně protřepejte, aby se doxorubicin úplně rozpustil.

Krok 3. Zahřejte ve vodní lázni nebo suchým teplem v topném bloku

- Zahřívajte injekční lahvičku obsahující rekonstituovaný doxorubicin HCl v ohřívači Techne DB-3 Dri Block po dobu 10 minut (nezahřívajte déle než 15 minut), při teplotě snímané teploměrem v topném bloku v rozmezí 75 °C-76 °C. Pokud používáte vodní lázeň, zahřívajte injekční lahvičku

obsahující doxorubicin HCl po dobu 10 minut (nezahřívajte déle než 15 minut), při teplotě snímané teploměrem v rozmezí 55 °C-60 °C.

- V průběhu zahřívání přistupte ke kroku 4.

Krok 4. Upravte pH lipozomů

- Natáhněte 1,9 ml lipozomů. Vpíchněte do injekční lahvičky obsahující pufr, aby došlo k úpravě pH lipozomů. Vzrůstající tlak může vyvolat nutnost odvodušnění.
- Dobře protřepejte.

Krok 5. Přidejte lipozomy s upraveným pH k doxorubicinu

- Pomocí injekční stříkačky natáhněte z injekční lahvičky obsahující pufr celý obsah lipozomů s upraveným pH.
- Vyjměte injekční lahvičku obsahující rekonstituovaný doxorubicin HCl z vodní lázně či z topného bloku pro zahřívání suchým teplem. INTENZIVNĚ PROTŘEPEJTE. Opatrně zasuňte bezpečnostní tlakový ventil opatřený hydrofobním filtrem. Potom IHNEDE (do dvou minut) vstříkněte lipozomy s upraveným pH do injekční lahvičky obsahující rekonstituovaný doxorubicin HCl. Odstraňte bezpečnostní tlakový ventil.
- INTENZIVNĚ PROTŘEPEJTE.
- Před použitím ponechte léčivý přípravek při pokojové teplotě, VYČKEJTE minimálně 10 MINUT.
- Ohřívač Techne DB-3 Dri Block je plně validován pro použití při konstituci přípravku Myocet liposomal. Je třeba použít tři vložené bloky, každý se dvěma otvory 43,7 mm. Aby byla zajištěna správná teplota, doporučuje se použití 35mm ponorného teploměru.

Výsledný rekonstituovaný přípravek Myocet liposomal obsahuje 50 mg doxorubicinu-hydrochloridu/25 ml lipozomální disperze (2 mg/ml).

Po rekonstituci je třeba přípravek dále naředit 0,9% (w/v) injekčním roztokem chloridu sodného nebo 5% (w/v) injekčním roztokem glukózy na konečný objem 40-120 ml, takže je dosaženo konečné koncentrace doxorubicinu 0,4 mg/ml až 1,2 mg/ml.

Konstituovaná infuzní lipozomální disperze obsahující doxorubicin enkapsulovaný v lipozomech by měla být červeně oranžová, neprůhledná a homogenní. Veškeré parenterální roztoky musí být před podáním podrobeny vizuální kontrole, aby se zjistilo, zda neobsahují částice či nežádoucí zbarvení. Pokud zjistíte přítomnost cizorodých částic, přípravek nepoužívejte.

Správná likvidace přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/00/141/001-002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. červenec 2000

Datum posledního prodloužení registrace: 2. červenec 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

GP-Pharm
Poligon Industrial Els Vinyets – Els Fogars,
Sector 2, Carretera Comarcal C244, km 22
08777 Saint Quinti de Mediona (Barcelona)
Španělsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2)

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Neuplatňuje se.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější krabička (2 soupravy 3 složek přípravku)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Myocet liposomal 50 mg prášek, disperze a rozpouštědlo koncentrátu pro infuzní disperzi
Lipozomální doxorubicini hydrochloridum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Doxorubicin enkapsulovaný v lipozomech odpovídá 50 mg doxorubicini hydrochloridum

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:

Injekční lahvička 1 – doxorubicin HCl
laktóza

Injekční lahvička 2 – lipozomy
fosfatidylcholin, cholesterol, kyselina citrónová, hydroxid sodný, voda na injekci

Injekční lahvička 3 – pufr
uhlíčitan sodný, voda na injekci

Obsahuje sodík. Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek, disperze a rozpouštědlo koncentrátu pro infuzní disperzi

Obsah krabičky:

2 soupravy, každá obsahující:
1 injekční lahvičku s doxorubicinem HCl
1 injekční lahvičku s lipozomy
1 injekční lahvičku s pufr

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Určeno pouze pro jedno použití.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Cytotoxické. Všechny nepoužité přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/00/141/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

(pro použití s vnější krabičkou pro 2 soupravy 3 složek přípravku)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Myocet liposomal 50 mg prášek, disperze a rozpouštědlo koncentrátu pro infuzní disperzi
Lipozomální doxorubicini hydrochloridum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Doxorubicin enkapsulovaný v lipozomech odpovídající 50 mg doxorubicini hydrochloridum

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:

Injekční lahvička 1 – doxorubicin HCl
laktóza

Injekční lahvička 2 – lipozomy
fosfatidylcholin, cholesterol, kyselina citrónová, hydroxid sodný, voda na injekci

Injekční lahvička 3 – pufr
uhličitan sodný, voda na injekci

Obsahuje sodík. Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek, disperze a rozpouštědlo koncentrátu pro infuzní disperzi

Obsah krabičky:

1 injekční lahvička s doxorubicinem HCl
1 injekční lahvička s lipozomy
1 injekční lahvička s pufr

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Určeno pouze pro jedno použití.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Cytotoxické. Všechny nepoužité přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRACNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/00/141/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější krabička (1 souprava 3 složek přípravku)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Myocet liposomal 50 mg prášek, disperze a rozpouštědlo koncentrátu pro infuzní disperzi
Lipozomální doxorubicini hydrochloridum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Doxorubicin enkapsulovaný v lipozomech odpovídá 50 mg doxorubicini hydrochloridum

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:

Injekční lahvička 1 – doxorubicin HCl
laktóza

Injekční lahvička 2 – lipozomy
fosfatidylcholin, cholesterol, kyselina citrónová, hydroxid sodný, voda na injekci

Injekční lahvička 3 – pufr
uhličitan sodný, voda na injekci

Obsahuje sodík. Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek, disperze a rozpouštědlo koncentrátu pro infuzní disperzi

Obsah krabičky:

1 injekční lahvička s doxorubicinem HCl
1 injekční lahvička s lipozomy
1 injekční lahvička s pufr

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Určeno pouze pro jedno použití.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Cytotoxické. Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/00/141/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

DOXORUBICIN HCL INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Myocet liposomal
doxorubicin HCl
i.v. podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

50 mg

6. JINÉ

**PŘELEPKA/ODTRHOVACÍ ČÁST ŠTÍTKU PRO OZNAČENÍ INJEKČNÍ LAHVIČKY
DOXORUBICIN HCL OBSAHUJÍCÍ REKONSTITUOVANÝ KONEČNÝ KONCENTRÁT
PRO INFUZNÍ DISPERZI**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Myocet liposomal 50 mg koncentrát pro infuzní disperzi
Lipozomální doxorubicin HCl
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

3. POUŽITELNOST

4. ČÍSLO ŠARŽE

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

Datum přípravy: _____

Čas přípravy: _____

Připravil(a): _____

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

LIPOZOMY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Myocet liposomal
lipozomy

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1,9 ml

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

PUFR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Myocet liposomal
pufr

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

3 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Myocet liposomal 50 mg prášek, disperze a rozpouštědlo koncentráту pro infuzní disperzi Lipozomální doxorubicini hydrochloridum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Myocet liposomal a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Myocet liposomal užívat
3. Jak se přípravek Myocet liposomal používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Myocet liposomal uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Myocet liposomal a k čemu se používá

Myocet liposomal je přípravek protinádorové látky doxorubicin, která je uzavřena do mikroskopických tukových částic nazývaných lipozomy. Doxorubicin spadá do skupiny protinádorových léků zvaných antracykliny. Poškozuje nádorové buňky.

Přípravek Myocet liposomal, v kombinaci s cyklofosfamidem, se používá pro primární léčbu metastatického karcinomu prsu u žen.

Přípravek Myocet liposomal obsahuje látku „doxorubicin“, která ničí nádorové buňky. Tento typ léku se nazývá „chemoterapie“. Látka je uzavřena uvnitř velmi malých kapek tuku nazývaných „lipozomy“.

Přípravek Myocet liposomal se používá u dospělých žen jako lék první volby k léčbě rakoviny prsu, která se rozšiřuje („metastatická rakovina prsu“). Je používán spolu s lékem nazývaným „cyklofosfamid“. Čtěte pozorně příbalovou informaci, která je součástí balení.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Myocet liposomal užívat

Neužívejte přípravek Myocet liposomal:

- jestliže jste alergický(á) na doxorubicin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Přípravek Myocet liposomal Vám v tomto případě nebude podán. Pokud si nejste jista, poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Myocet liposomal se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Před použitím přípravku Myocet liposomal informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, jestliže:

- jste někdy měla či máte kardiovaskulární onemocnění (např. infarkt, srdeční selhání nebo dlouhodobě vysoký krevní tlak),
- máte problémy s játry.

Jestli se Vás něco z výše uvedeného týká (nebo si nejste jista), poradte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Testy

Váš lékař bude v průběhu léčby kontrolovat, jestli lék správně účinkuje. Také bude kontrolovat možný výskyt nežádoucích účinků jako například krevní nebo srdeční problémy.

Radiační léčba

Pokud jste už prošla radiační léčbou (ozařování), může dojít po podání přípravku Myocet liposomal k reakci. Může se u vás vyskytnout bolestivost kůže, její zčervenání nebo suchost. Tyto příznaky se mohou vyskytnout okamžitě nebo v průběhu léčby.

Další léčivé přípravky a přípravek Myocet liposomal

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užívala nebo které možná budete užívat, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Přípravek Myocet liposomal totiž může ovlivnit účinek jiných léků. Stejně jako jiné léky mohou ovlivnit účinek přípravku Myocet liposomal.

Zejména informujte svého lékaře, pokud užíváte některé z následujících léků:

- fenobarbital nebo fenytoin – na epilepsii
- warfarin – na ředění krve
- streptozotocin – na rakovinu slinivky
- cyklosporin – na imunitní systém

Jestli se Vás některá z předchozích informací týká (nebo si nejste jista), poradte se prosím se svým lékařem nebo zdravotní sestrou předtím, než je Vám přípravek Myocet liposomal podán.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poradte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete přípravek Myocet liposomal užívat.

- Přípravek Myocet liposomal by se neměl podávat těhotným ženám, pokud to není absolutně nezbytné.
- Ženy, které se léčí přípravkem Myocet liposomal, by neměly kojit.
- Ženy v plodném věku musí používat během léčby přípravkem Myocet liposomal a ještě 6,5 měsíce po ukončení terapie účinnou antikoncepci.
- Ženám, které si po skončení terapie přejí mít děti, se doporučuje, aby před léčbou vyhledaly služby genetického poradenství a informovaly se o možnostech zachování plodnosti.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Po podání přípravku Myocet liposomal můžete pociťovat závrať. Pokud se Vám točí hlava nebo se cítíte nejistě, neříďte dopravní prostředky a neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

Přípravek Myocet liposomal obsahuje sodík

Přípravek Myocet liposomal je dostupný v krabičce obsahující 1 nebo 2 sady se 3 injekčními lahvičkami (na trhu nemusí být všechny velikosti balení). Po smíchání těchto 3 injekčních lahviček obsahuje Váš lék okolo 108 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli). To odpovídá 5,4 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

3. Jak se přípravek Myocet liposomal používá

Tento přípravek je podáván lékařem nebo zdravotní sestrou ve formě nitrožilní infuze.

Jaké množství Vám bude podáno

Váš lékař přesně zjistí, jaké množství potřebujete podle plochy povrchu Vašeho těla (měřeno v „metrech čtverečních“ neboli „m²“).

Obvyklá dávka je 60 až 75 mg na metr čtvereční povrchu Vašeho těla:

- podána každé 3 týdny
 - lék „cyklofosamid“ je podán ten samý den.
- Lékař Vám může podat nižší dávku, pokud usoudí, že snížení je třeba.

Počet opakování dávky závisí na:

- stadiu rakoviny prsu
- způsobu, jakým tělo reaguje na léčbu.

Léčba obvykle trvá 3 až 6 měsíců.

Jestliže se Vám dostane přípravek Myocet liposomal na kůži

Pokud léčivo vyteče z infuzního setu na Vaši kůži, informujte okamžitě lékaře nebo zdravotní sestru. Přípravek Myocet liposomal totiž může poškodit Vaši kůži. Infuze bude okamžitě zastavena. Na postíženou kůži bude na 30 minut aplikován led. Poté bude infuze opět zavedena do jiné žíly.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. U tohoto léku se mohou objevit následující nežádoucí účinky.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, sdělte to okamžitě svému lékaři nebo zdravotní sestře. Toto jsou příznaky alergické reakce, při kterých může být infuze okamžitě zastavena:

- dušnost, problémy s dýcháním
- bolest hlavy nebo v zádech
- horečka nebo zimnice
- otoky nebo zrudnutí obličeje
- pocit únavy, závrať nebo se cítíte zmámený

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z výše uvedených nežádoucích účinků, sdělte to okamžitě svému lékaři nebo zdravotní sestře.

Další nežádoucí účinky

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí):

- ztráta vlasů
- horečka, zimnice, bolest
- ztráta chuti k jídlu, průjem, nevolnost nebo zvracení
- snížená hladina určitých krevních buněk – lékař bude pravidelně monitorovat Vaši krev a rozhodne, je-li potřeba zavést nějakou léčbu. Příznaky mohou zahrnovat:
 - zvýšená tvorba modřin
 - bolest v ústech a krku, vředy v ústech
 - sníženou odolnost vůči infekcím nebo teplota
 - únava, točení hlavy nebo nedostatek energie

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí):

- bolest svalů a zad, bolest hlavy
- potíže s dýcháním, bolest na hrudi
- pocit žízně, bolest nebo otok jícnu
- potíže s dýcháním, otok kotníků, svalové křeče. Toto mohou být příznaky srdečního selhávání, nepravidelného srdečního rytmu nebo nízké hladiny draslíku v krvi.
- abnormální výsledky testů funkce jater
- potíže s usínáním
- krvácení z nosu, zčervenání pokožky

- zácpa, úbytek hmotnosti
- kožní vyrážka a problémy s nehty

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí):

- vykašlávání krve
- neklid, ospalost
- nízký krevní tlak, pocit nevolnosti
- změna způsobu chůze, problémy s řečí
- bolesti žaludku, které mohou předznamenat začínající žaludeční vřed
- svalová slabost
- svědění, suchá kůže nebo otoky okolo vlasových kořínek
- otok, zarudnutí a puchýřky na kůži okolo vpichu infuze
- vysoká hladina cukru v krvi (lékař zjistí vyšetřením krve)
- žloutnutí kůže nebo očí. To může být příznak problému s játry zvaný žloutenka
- změna ve frekvenci močení, bolestivé močení a krev v moči

Není známo: frekvenci nelze z dostupných údajů určit:

Zarudnutí a bolest rukou a chodidel

Některé nežádoucí účinky přípravku Myocet liposomal mohou ovlivnit rychlost podávání infuze. Mezi ty patří zrudnutí, horečka, zimnice, bolesti hlavy a zad. Tyto nežádoucí účinky mohou ustát, pokud je infuze podávána pomaleji po delší dobu.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Myocet liposomal uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a na krabičce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C-8 °C).

Z mikrobiologického pohledu je nutno přípravek použít okamžitě. Pokud není přípravek použit okamžitě, je doba a podmínky uchování v odpovědnosti uživatele, a nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, pokud rekonstituce a rozpuštění neproběhly v kontrolovaných a validovaných aseptických podmínkách.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je zbarven, vysrážen nebo si všimnete jiné výrazné změny.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Myocet liposomal obsahuje

- Léčivou látkou je lipozomem opouzdřený doxorubicin odpovídající 50 mg doxorubicini hydrochloridum.
- Dalšími složkami jsou laktóza (lahvička s doxorubicinem HCl), fosfatidylcholin, cholesterol, kyselina citronová, hydroxid sodný a voda na injekci (lahvička s lipozomy), uhličitan sodný a voda na injekci (lahvička s pufrem).

Jak přípravek Myocet liposomal vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Myocet liposomal obsahuje prášek, disperzi a rozpouštědlo koncentrátu pro infuzní disperzi. Je dodáván jako sada 3 injekčních lahviček: doxorubicin HCl, lipozomy a pufr.

Po naředění obsahu injekčních lahviček je výsledná lipozomální disperze oranžovo-červená a neprůhledná.

Přípravek Myocet liposomal se dodává v krabičce obsahující 1 nebo 2 sady se 3 složkami přípravku. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

Výrobce

GP-Pharm
Poligon Industrial Els Vinyets – Els Fogars,
Sector 2, Carretera Comarcal C244, km 22
08777 Sant Quinti de Mediona (Barcelona)
Španělsko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

<-----
Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

NÁVOD NA PŘÍPRAVU

Myocet liposomal 50 mg prášek, disperze a rozpouštědlo koncentrátu pro infuzní disperzi
Lipozomální doxorubicini hydrochloridum

Je důležité, abyste si přečetl(a) celý tento návod předtím, než budete tento léčivý přípravek připravovat.

1. ÚPRAVA BALENÍ

Přípravek Myocet liposomal se dodává jako souprava tří injekčních lahviček: (1) doxorubicin HCl, (2) lipozomy a (3) pufr. Kromě těchto tří složek budete pro rekonstituci doxorubicinu HCl dále potřebovat roztok chloridu sodného na injekci, 0,9% (w/v). Přípravek Myocet liposomal musí být před podáním rekonstituován.

2. DOPORUČENÍ K BEZPEČNÉMU ZACHÁZENÍ S PŘÍPRAVKEM

Je třeba dodržovat běžné postupy vztahující se na zacházení s protinádorovými léčivými přípravky a jejich likvidaci, a to zejména tyto:

- Pracovníci by měli být vyškoleni v rekonstituci léčivého přípravku.
- S přípravkem by neměly manipulovat pracovnice, které jsou těhotné.
- Pracovníci, kteří manipulují s tímto léčivým přípravkem během rekonstituce, by měli být vybaveni ochranným oděvem, včetně roušek, ochranných brýlí a rukavic.
- Veškeré předměty používané při podání anebo čištění, a to včetně rukavic, by měly být umístěny v odpadních kontejnerech určených pro vysoce rizikový odpad určený ke spalování za vysokých teplot. Tekutý odpad lze spláchnout pomocí velkého množství vody.
- Pokud dojde k náhodnému kontaktu s pokožkou či očima, je třeba postižené místo neprodleně opláchnout/vypláchnout velkým množstvím vody.

3. PŘÍPRAVA NA INTRAVENÓZNÍ PODÁNÍ

Při manipulaci s přípravkem Myocet liposomal musí být dodržovány přísně aseptické postupy, neboť přípravek neobsahuje žádnou konzervační látku.

3.1 Příprava léčivého přípravku Myocet liposomal

Krok 1. Příprava

Lze využít dva různé postupy zahřívání: pomocí ohřívače Techne DB-3 Dri Block nebo ve vodní lázni:

- Zapněte ohřívač Techne DB-3 Dri Block a nastavte teplotu na 75 °C-76 °C. Ověřte nastavenou teplotu kontrolou teploměru (teploměrů) v každém vstupu topného bloku.
- Pokud používáte vodní lázeň, zapněte ji a vyrovnejte teplotu na 58 °C (55 °C-60 °C). Ověřte nastavenou teplotu kontrolou teploměru.

(Pozor: Ačkoliv je nastavení teploty vodní lázně a ohřívače odlišné, teplota obsahu injekční lahvičky se pohybuje ve stejném rozmezí (55 °C-60 °C)).

Vyjměte krabičku obsahující složky přípravku z chladničky.

Krok 2. Proved'te rekonstituci doxorubicinu HCl

- Natáhněte 20 ml roztoku chloridu sodného na injekci (0,9%) (není součástí balení) a vpíchněte do každé injekční lahvičky s doxorubicinem HCl, který je určen k přípravě.
- V obrácené poloze řádně protřepejte, aby se doxorubicin úplně rozpustil.

Krok 3. Zahřejte ve vodní lázni nebo suchým teplem v topném bloku

- Zahřívajte injekční lahvičku obsahující rekonstituovaný doxorubicin HCl v ohřívači Techne DB-3 Dri Block po dobu 10 minut (nezahřívajte déle než 15 minut), při teplotě snímané teploměrem v topném bloku v rozmezí 75 °C-76 °C.
- Pokud používáte vodní lázeň, zahřívajte injekční lahvičku obsahující doxorubicin HCl po dobu 10 minut (nezahřívajte déle než 15 minut), při teplotě snímané teploměrem v rozmezí 55 °C-60 °C.
- V průběhu zahřívání přistupte ke kroku 4.

Krok 4. Upravte pH lipozomů

- Natáhněte 1,9 ml Myocet liposomal lipozomů. Vpíchněte do injekční lahvičky obsahující Myocet liposomal pufr, aby došlo k úpravě pH lipozomů. Vzrůstající tlak může vyvolat nutnost odvodušnění.
- Dobře protřepejte.

Krok 5. Přidejte lipozomy s upraveným pH k doxorubicinu

- Pomocí injekční stříkačky natáhněte z injekční lahvičky obsahující pufr celý obsah lipozomů s upraveným pH.
- Vyjměte injekční lahvičku obsahující rekonstituovaný doxorubicin HCl z vodní lázně či z topného bloku pro zahřívání suchým teplem. **INTENZIVNĚ PROTŘEPEJTE.** Opatrně zasuňte bezpečnostní tlakový ventil opatřený hydrofobním filtrem. Potom **IHNED** (do dvou minut) vstříkněte lipozomy s upraveným pH do injekční lahvičky obsahující rekonstituovaný doxorubicin HCl. Odstraňte bezpečnostní tlakový ventil.
- **INTENZIVNĚ PROTŘEPEJTE.**
- **PŘED POUŽITÍM VYČKEJTE MINIMÁLNĚ 10 MINUT, PŘÍPRAVEK PŘITOM UCHOVÁVEJTE PŘI POKOJOVÉ TEPLOTĚ.**

Ohřívač Techne DB-3 Dri Block je plně validován pro použití při konstituci přípravku Myocet liposomal. Je třeba použít tři vložené bloky, každý se dvěma otvory 43,7 mm. Aby byla zajištěna správná teplota, doporučuje se použití 35mm ponorného teploměru.

Výsledný rekonstituovaný přípravek Myocet liposomal obsahuje 50 mg doxorubicin-hydrochloridu/25 ml koncentrátu určeného pro přípravu infuzní lipozomální disperze (2 mg/ml).

Po rekonstituci je třeba přípravek dále naředit 0,9% (w/v) roztokem chloridu sodného na injekci nebo 5% (w/v) roztokem glukózy na injekci na konečný objem 40-120 ml na 50 mg rekonstituovaného přípravku Myocet liposomal, takže je dosaženo konečné koncentrace doxorubicinu 0,4 mg/ml až 1,2 mg/ml. Konstituovaná infuzní lipozomální disperze obsahující doxorubicin enkapsulovaný v lipozomech by měla být červeně oranžová, neprůhledná a homogenní. Veškeré parenterální léčivé přípravky musí být před podáním podrobeny vizuální kontrole, aby se zjistilo, zda neobsahují částice či nežádoucí zbarvení. Pokud zjistíte přítomnost cizorodých částic, přípravek nepoužívejte.

Bylo prokázáno, že po rekonstituci přípravek Myocet liposomal vykazuje chemickou a fyzikální stabilitu až 8 hodin, je-li uchováván za pokojové teploty, případně až 5 dní, je-li uchováván v chladničce (2 °C-8 °C).

Z mikrobiologického hlediska by měl být přípravek použit okamžitě. Pokud nebude použit okamžitě, přechází odpovědnost za dobu a podmínky uchovávání používaného přípravku na uživatele; v běžném případě by neměl být překročen limit 24 hodin při 2 °C-8 °C, pokud ovšem nebyly rekonstituce a naředění provedeny za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Přípravek Myocet liposomal se podává formou intravenózní infuze trvající 1 hodinu.

Pozor: Přípravek Myocet liposomal se nesmí podávat intramuskulárně ani subkutánně ani jako injekční bolus.

4. likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.