

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Myocet liposomal 50 mg прах, дисперсия и разтворител за концентрат за инфузионна дисперсия

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Липозомно – инкапсулиран доксорубицин-цитрат (doxorubicin–citrate) комплекс, съответстващ на 50 mg доксорубицинов хидрохлорид (doxorubicin hydrochloride).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие: Реконституираният лекарствен продукт съдържа приблизително 108 mg натрий в една доза от 50 mg доксорубицин HCl.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах, дисперсия и разтворител за концентрат за инфузионна дисперсия

Myocet liposomal се предлага на пазара като система от три флакона, както следва:  
Флакон 1 - доксорубицинов хидрохлорид е червен лиофилизиран прах,  
Флакон 2 - липозоми е бяла до почти бяла, непрозрачна и хомогенна дисперсия,  
Флакон 3 - буфер е бистър безцветен разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Myocet liposomal, в комбинация с циклофосфамид, е показан за лечение от първа линия на метастатичен карцином на гърдата при възрастни жени.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Употребата на Myocet liposomal трябва да бъде ограничена до звена, специализирани в приложението на цитотоксична химиотерапия и трябва да се прилага само под контрола на лекар с опит в приложението на химиотерапия.

#### Дозировка

Когато Myocet liposomal се прилага в комбинация с циклофосфамид ( $600 \text{ mg/m}^2$ ), началната препоръчителна доза на Myocet liposomal е  $60\text{-}75 \text{ mg/m}^2$  на всеки три седмици.

#### *По-възрастни хора*

Безопасността и ефикасността на Myocet liposomal бяха оценени при 61 пациенти с метастатичен карцином на гърдата на възраст 65 и повече години. Данните от рандомизираните контролирани клинични проучвания показват, че ефикасността и сърдечната безопасност на Myocet liposomal при тази популация са сравними с отчетените при пациенти на възраст под 65 години.

#### *Пациенти с чернодробно увреждане*

Тъй като метаболизмът и екскрецията на доксорубицин се извършват предимно по хепатобилиарен път, преди и по време на терапия с Myocet liposomal трябва да се извърши оценка на хепатобилиарната функция.  
Въз основа на ограничената информация натрупана при пациенти с чернодробни метастази, препоръчително е началната доза на Myocet liposomal да бъде намалена съобразно следната таблица.

<b>Функционални чернодробни изследвания</b>	<b>Доза</b>
Билирубин < ГГН* и нормална AST	Стандартна доза от 60-75 mg/m <sup>2</sup>
Билирубин < ГГН и повишена AST	Да се обмисли намаляване на дозата с 25%
Билирубин > ГГН, но < 50 µmol/l	намаляване на дозата с 50%
Билирубин > 50 µmol/l	намаляване на дозата със 75%

\* Горна граница на нормата

При възможност, Myocet liposomal трябва да се избягва при пациенти с билирубин > 50 µmol/l, тъй като препоръките се основават главно на екстраполации.

За намаляване на дозите поради други видове токсичност вижте точка 4.4.

#### *Пациенти с бъбречно увреждане*

Доксорубин се метаболизира основно в черния дроб и се екскретира в жлъчката. Поради това, при пациенти с нарушена бъбречна функция не се налага промяна в дозата.

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Myocet liposomal при деца на възраст до 17 години не са установени. Липсват данни.

#### Начин на приложение

Преди приложение, Myocet liposomal трябва да се реконституира и допълнително да се разрежда. Необходима е крайна концентрация между 0,4 mg/ml до 1,2 mg/ml доксорубиново хидрохлорид. Myocet liposomal се прилага под формата на интравенозна инфузия в продължение на 1 час.

Myocet liposomal не трябва да се прилага интрамускулно или подкожно, или под формата на болус инжекция.

За указания относно реконституирането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### **4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба**

#### Миелосупресия

Терапията с Myocet liposomal предизвиква миелосупресия. Myocet liposomal не трябва да се прилага при лица с абсолютен брой на неутрофилите (АБН) под 1 500 клетки/µl или тромбоцити под 100 000/µl преди следващия цикъл. По време на терапия с Myocet liposomal трябва да се извършва внимателно хематологично мониториране (включително брой на левкоцити и тромбоцити, и хемоглобин).

Мета-анализът показва статистически значимо по-ниска честота на неутропения от степен 4 (RR = 0,82, p=0,005) при пациенти, лекувани с Myocet liposomal в сравнение със стандартен доксорубин. Не са установени обаче значими разлики по отношение честотата на анемия, тромбоцитопения и епизоди с неутропенична треска.

Хематологичната, както и други видове токсичности могат да наложат намаляване на дозата или забавяния на циклите. По време на терапия се препоръчват следните модификации на дозата, които трябва да се извършват успоредно както за Myocet liposomal, така и за циклофосфамид. Дозирането последващо намалението на дозата се оставя на преценката на лекаря, отговарящ за пациента.

<b>Хематологична токсичност</b>			
<b>Степен</b>	<b>Най-ниска стойност на АБН (клетки/<math>\mu</math>л)</b>	<b>Най-ниска стойност на броя на тромбоцитите (клетки/<math>\mu</math>л)</b>	<b>Модификация</b>
1	1 500 – 1 900	75 000 – 150 000	Няма
2	1 000 – под 1 500	50 000 – под 75 000	Няма
3	500 – 999	25 000 – под 50 000	Изчакайте до АБН 1 500 или повече и/или тромбоцити 100 000 или повече, след което намалете дозата с 25%
4	Под 500	Под 25 000	Изчакайте до АБН 1 500 и/или тромбоцити 100 000 или повече, след което намалете дозата с 50%

Ако миелотоксичността забави лечението до над 35 дни след първата доза на предходния цикъл, трябва да се обсъди прекратяване на лечението.

<b>Мукозит</b>		
<b>Степен</b>	<b>Симптоми</b>	<b>Модификация</b>
1	Неболезнени язви, еритем, или леко възпаление.	Няма
2	Болезнен еритем, оток или язви, но пациентът може да се храни.	Изчакайте 1 седмица и ако симптомите се подобрят, приложете доза 100%
3	Болезнен еритем, оток или язви и пациентът не може да се храни	Изчакайте 1 седмица и ако симптомите се подобрят, приложете доза намалена с 25%
4	Налага се парентерална или ентерална поддръжка	Изчакайте 1 седмица и ако симптомите се подобрят, приложете доза намалена с 50%

За намаляване дозата на Муосет liposomal поради нарушение на чернодробната функция вижте точка 4.2.

#### Сърдечна токсичност

Доксорубицин и други антрациклини могат да предизвикат кардиотоксичност. Рискът от токсичност се повишава с увеличаване на кумулативните дози на тези лекарствени продукти и е по-висок при лица с анамнеза за кардиомиопатия или облъчване на медиастинума или предходно налично сърдечно заболяване.

Анализите на кардиотоксичността по време на клинични проучвания показаха статистически значимо снижение на сърдечните събития при пациенти лекувани с Муосет liposomal в сравнение с пациенти лекувани с конвенционален доксорубицин при същата доза в mg. Мета-анализът показва статистически значимо по-ниска честота на клиничната сърдечна недостатъчност (RR = 0,20, p=0,02) и комбинирано клинична и субклинична сърдечна недостатъчност (RR = 0,38, p< 0,0001) при пациенти, лекувани с Муосет liposomal в сравнение със стандартен доксорубицин. Понижението на риска за кардиотоксичност също така е показано и при един ретроспективен анализ при пациенти, които преди това са получавали адювантно доксорубицин (log-rank P=0,001, коефициент на риск=5,42).

В фаза III на проучване в комбинация с циклофосфамид (CPA) сравняващо Муосет liposomal (60 mg/m<sup>2</sup>) + CPA (600 mg/m<sup>2</sup>) спрямо доксорубицин (60 mg/m<sup>2</sup>) + CPA (600 mg/m<sup>2</sup>), съответно 6% спрямо 21% от пациентите развиха значимо намаление на левокамерната фракция на изтласкване (LVEF). Фаза III на проучване сравняващо монотерапия с Муосет liposomal (75 mg/m<sup>2</sup>) спрямо монотерапия доксорубицин (75 mg/m<sup>2</sup>), съответно 12% спрямо 27% от

пациентите развиха значимо намаление на LVEF. Съответните цифри за застойна сърдечна недостатъчност, която беше оценена с по-малка точност, бяха 0% за Myocet liposomal + CPA спрямо 3% за доксорубицин + CPA, и 2% за Myocet liposomal спрямо 8% за доксорубицин. Средната пожизнена кумулативна доза на Myocet liposomal в комбинация с CPA за сърдечни събития беше > 1260 mg/m<sup>2</sup>, в сравнение с 480 mg/m<sup>2</sup> за комбинацията доксорубицин и CPA.

Няма опит с Myocet liposomal при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдово заболяване, напр. миокарден инфаркт в рамките на 6 месеца преди лечението. Поради това, трябва да се подхожда с повишено внимание при пациенти с нарушена сърдечна функция. Сърдечната функция на пациентите, лекувани едновременно с Myocet liposomal и трастузумаб, трябва да се проследява по подходящ начин, както е описано по-долу.

Общата доза на Myocet liposomal трябва също да се съобразява с предходна или съпътстваща терапия с други кардиотоксични съединения, включително антрациклини и антрахинони.

Преди започване на терапия с Myocet liposomal се препоръчва рутинно изследване на левокамерната фракция на изтласкване (LVEF) или чрез изотопна сцинтиграфска артерио-коронарография (MUGA), или чрез ехокардиография. Също така, тези методи трябва да се прилагат рутинно по време на лечението с Myocet liposomal. Оценката на левокамерната функция се приема за задължително преди всяко допълнително приложение на Myocet liposomal, след като пациентът надхвърли пожизнената кумулативна доза на антрациклин от 550 mg/m<sup>2</sup> или когато се подозира кардиомиопатия. Ако левокамерната фракция на изтласкване е значимо намалена в сравнение с първоначалното състояние, напр. с > 20 пункта до крайна стойност > 50% или с > 10 пункта до крайна стойност < 50%, ползата от продължаването на терапията трябва внимателно да се оцени спрямо риска от предизвикване на необратимо сърдечно увреждане. Необходимо е да се обмисли извършването на най-определящото изследване за миокардно увреждане от антрациклини, т.е. ендомиокардна биопсия.

Всички пациенти, получаващи Myocet liposomal трябва също рутинно да бъдат мониторираны електрокардиографски. Преходни ЕКГ промени като изглаждане на Т-вълната, депресия на S-T сегмента и бенигнени аритмии не се считат за задължителни показания за прекратяване на терапията с Myocet liposomal. Независимо от това, редуцията на QRS комплекса се счита за по-показателна за сърдечна токсичност.

Застойна сърдечна слабост поради кардиомиопатия може да възникне внезапно и се среща също след прекратяване на терапията.

#### Стомашно-чревни нарушения

Един мета-анализ е показал статистически значимо по-ниска честота на гадене/повръщане от степен  $\geq 3$  (RR = 0,65, p=0,04) и диария от степен  $\geq 3$  (RR = 0,33, p=0,03) при пациенти, лекувани с Myocet liposomal в сравнение със стандартен доксорубицин.

#### Реакции в мястото на инжектиране

Myocet liposomal трябва да се третира като вещество с дразнещо действие и трябва да се вземат предпазни мерки за избягване на екстравазация. Ако възникне екстравазация, инфузията трябва да се прекрати незабавно. Върху засегнатата област може да се постави лед за около 30 минути. След това инфузията с Myocet liposomal трябва да се започне отново във вена различна от тази, при която е възникнала екстравазацията. Отбележете, че Myocet liposomal може да се прилага през централна или периферна вена. По време на клиничната програма имаше 9 случая на случайна екстравазация на Myocet liposomal, като никой от тях не беше свързан с тежки кожни увреждания, улцерации или некроза.

#### Реакции свързани с инфузията

При бързо вливане се съобщава за остри реакции свързани с липозомните инфузии. Докладваните симптоми включват зачервяване, диспнея, втрисане, оток на лицето, главоболие, болки в гърба, студени тръпки, стягане в гръдния кош и гърлото и/или хипотензия. Тези остри явления могат да се избегнат при избор на време за инфузия от 1 час.

### Други

Относно предпазни мерки свързани с употребата на Myocet liposomal заедно с други лекарствени продукти вижте точка 4.5.

Подобно на други антрациклини и доксорубицинови продукти, възможно е да възникнат вторични пострадиационни поражения в предварително облъчвани зони.

Ефикасността и безопасността на Myocet liposomal в адювантното лечение на карцинома на гърдата не са определяни. Значението на очевидните разлики в тъканното разпределение между Myocet liposomal и конвенционален доксорубицин не са изяснени по отношение дългосрочната антигуморна ефикасност.

### Помощни вещества

#### *Натрий*

Този лекарствен продукт съдържа приблизително 108 mg натрий на доза от 50 mg доксорубицинов HCl, които са еквивалентни на 5,4% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са извършвани специфични изпитвания за съвместимост на Myocet liposomal с други лекарствени продукти. Съществува вероятност Myocet liposomal да си взаимодейства с вещества, за които е известно, че си взаимодействат с конвенционален доксорубицин. Плазмените нива на доксорубицин и неговия метаболит, доксорубинол, могат да се повишат в случай че доксорубицин се прилага с циклоспорин, верапамил, паклитаксел или други агенти, които инхибират P-гликопротеина (P-Gp). За взаимодействия с доксорубицин се съобщава също при стрептозоцин, фенобарбитал, фенитоин и варфарин. Изследванията относно ефекта на Myocet liposomal върху други вещества също липсват. Доксорубицин обаче, може да потенцира токсичността на други антинеопластични агенти. Едновременното лечение с други вещества, за които е докладвано, че са кардиотоксични или съдържат кардиологично активни вещества (напр. калциеви антагонисти) може да повиши риска от кардиотоксичност. Едновременната терапия с други липозомни или липидно-комплексни вещества или интравенозни мастни емулсии може да промени фармакокинетичния профил на Myocet liposomal.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективно контрацептивно средство по време на лечението с Myocet liposomal и в продължение на 6,5 месеца след прекратяване на терапията.

На жените, които искат да имат деца, след завършване на терапията, трябва да се препоръча да получат генетична консултация и съвет преди лечението относно запазване на фертилитета.

### Бременност

Поради известните цитотоксични, мутагенни и ембриотоксични свойства на доксорубицин, Myocet liposomal не трябва да се използва по време на бременност, освен при подчертана необходимост.

### Кърмене

Жените, които получават Myocet liposomal не трябва да кърмят.

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Съобщава се, че Myocet liposomal предизвиква замайване. Пациенти, страдащи от това трябва да избягват да шофират и да работят с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

По време на клинични изпитвания най-често съобщаваните нежелани реакции са били гадене/повръщане (73%), левкопения (70%), алоpecia (66%), неутропения (46%), астения/умора (46%), стоматит/мукозит (42%), тромбоцитопения (31%) и анемия (30%).

По време на клинични проучвания и при постмаркетинговия опит са съобщавани следните нежелани реакции при употреба на Myocet liposomal. Нежеланите реакции са изброени по-долу с предпочитания термин по системно-органични класове и честота по MedDRA (честотите се дефинират като: много чести  $\geq 1/10$ , чести  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ , нечести  $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ , с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)).

	Всички степени	Степени $\geq 3$
<b>Инфекции и инфестации</b>		
Неутропенична треска	Много чести	Много чести
Инфекции	Много чести	Чести
Херпес зостер	Нечести	Нечести
Сепсис	Нечести	Нечести
Инфекция на мястото на инжектиране	Нечести	С неизвестна честота
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>		
Неутропения	Много чести	Много чести
Тромбоцитопения	Много чести	Много чести
Анемия	Много чести	Много чести
Левкопения	Много чести	Много чести
Лимфопения	Чести	Чести
Панцитопения	Чести	Нечести
Неутропеничен сепсис	Нечести	Нечести
Пурпура	Нечести	Нечести
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>		
Анорексия	Много чести	Много чести
Дехидратация	Чести	Много чести
Хипокалиемия	Чести	Нечести
Хипергликемия	Нечести	Нечести
<b>Психични нарушения</b>		
Възбуда	Нечести	С неизвестна честота
<b>Нарушения на нервната система</b>		
Безсъние	Чести	Нечести
Нарушения на походката	Нечести	Нечести
Дисфония	Нечести	С неизвестна честота
Сомнолентност	Нечести	С неизвестна честота
<b>Сърдечни нарушения</b>		
Аритмия	Чести	Нечести
Кардиомиопатия	Чести	Чести
Застойна сърдечна недостатъчност	Чести	Чести
Перикардиален излив	Нечести	Нечести
<b>Съдови нарушения</b>		
Горещи вълни	Чести	Нечести

	<b>Всички степени</b>	<b>Степени ≥ 3</b>
Хипотония	Нечести	Нечести
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>		
Гръдна болка	Чести	Нечести
Диспнея	Чести	Нечести
Епистаксис	Чести	Нечести
Хемоптиза	Нечести	С неизвестна честота
Фарингит	Нечести	С неизвестна честота
Плеврален излив	Нечести	Нечести
Пневмонит	Нечести	Нечести
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>		
Гадене/повръщане	Много чести	Много чести
Стоматит/мукозит	Много чести	Чести
Диария	Много чести	Чести
Запек	Чести	Нечести
Езофагит	Чести	Нечести
Стомашна язва	Нечести	Нечести
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>		
Повишение на чернодробните трансаминази	Чести	Нечести
Повишена алкална фосфатаза	Нечести	Нечести
Иктер	Нечести	Нечести
Повишен серумен албумин	Нечести	С неизвестна честота
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>		
Алоpecia	Много чести	Чести
Обрив	Чести	С неизвестна честота
Синдром на палмаро-плантарна еритродисестезия	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Нарушения на ноктите	Чести	Нечести
Сърбеж	Нечести	Нечести
Фоликулит	Нечести	Нечести
Суха кожа	Нечести	С неизвестна честота
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>		
Болки в гърба	Чести	Нечести
Миалгия	Чести	Нечести
Мускулна слабост	Нечести	Нечести
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>		
Хеморагичен цистит	Нечести	Нечести
Олигурия	Нечести	Нечести
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>		
Астения/умора	Много чести	Чести
Повишена температура	Много чести	Чести
Болка	Много чести	Чести
Тръпки	Много чести	Нечести
Замаяност	Чести	Нечести
Главоболие	Чести	Нечести



	Всички степени	Степени $\geq 3$
Загуба на тегло	Чести	Нечести
Реакции на мястото на инжектиране	Нечести	Нечести
Общо неразположение	Нечести	С неизвестна честота

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## 4.9 Предозиране

Острото предозиране на Муосет liposomal влошава токсичните нежелани лекарствени реакции. Лечението на острото предозиране трябва да се концентрира върху поддържащи мерки по отношение очакваната токсичност и може да включва хоспитализация, антибиотици, трансфузия на тромбоцити и гранулоцити и симптоматично лечение на мукозита.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, антрациклини и сродни вещества, АТС код: L01DB01.

Активното вещество в Муосет liposomal е доксорубицинов хидрохлорид. Доксорубицин може да проявява своите противотуморни и токсични ефекти по редица механизми, в това число инхибиране на топоизомераза II, взаимодействие с ДНК и РНК полимеразите, образуване на свободни радикали и свързване с мембраните. Липозомно-инкапсулираният доксорубицин в сравнение с конвенционалния доксорубицин не се оказва по-активен *in vitro* при доксорубицин-резистентните клетъчни линии. При животни, липозомно-инкапсулираният доксорубицин намалява разпределението в сърцето и стомашно-чревната мукоза в сравнение с конвенционалния доксорубицин, като противотуморната ефикасност при експериментални тумори се запазва.

Муосет liposomal (60 mg/m<sup>2</sup>) + CPA (600 mg/m<sup>2</sup>) беше сравнен с конвенционален доксорубицин + CPA (в същите дози) и Муосет liposomal (75 mg/m<sup>2</sup>) + CPA (600 mg/m<sup>2</sup>) беше сравнен с епирубицин + CPA (в същите дози). При трето проучване, Муосет liposomal (75 mg/m<sup>2</sup>) монотерапия беше сравнен с конвенционален доксорубицин монотерапия (в същата доза). Резултатите по отношение степен на повлияване и преживяемост без прогресия са представени в Таблица 3.

Таблица 3

**Обобщение на противотуморна ефективност от проучвания върху комбинирана терапия и монотерапия**

	Myocet liposomal /CPA (60/600 mg/m <sup>2</sup> ) (n=142)	Dox 60/CPA (60/600 mg/m <sup>2</sup> ) (n=155)	Myocet liposomal /CPA (75/600 mg/m <sup>2</sup> ) (n=80)	Epi/CPA (75/600 mg/m <sup>2</sup> ) (n=80)	Myocet liposomal (75 mg/m <sup>2</sup> ) (n=108)	Dox (75 mg/m <sup>2</sup> ) (n=116)
Степен на туморно повлияване	43%	43%	46%	39%	26%	26%
Относителен риск (95% С.І.)	1,01 (0,78-1,31)		1,19 (0,83-1,72)		1,00 (0,64-1,56)	
Средна ПБП (месеци) <sup>a</sup>	5,1	5,5	7,7	5,6	2,9	3,2
Рисково съотношение (95% С.І.)	1,03 (0,80-1,34)		1,52 (1,06-2,20)		0,87 (0,66-1,16)	

Съкращения: ПБП, преживяемост без прогресия; Dox, доксорубицин; Epi, епирубицин; Относителен риск, стандарт приет за сравнение; Рисково съотношение, Myocet liposomal взет за сравнение

<sup>a</sup> Вторична крайна точка

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Плазмената фармакокинетика на общия доксорубицин при пациенти, получаващи Myocet liposomal показва висока степен на варибилност между различните пациенти. Като цяло обаче, плазмените нива на общия доксорубицин са значително по-високи при Myocet liposomal в сравнение с тези при конвенционалния доксорубицин, като същевременно данните сочат, че пиковите плазмени нива на свободния (некапсулиран в липозоми) доксорубицин са по-ниски при Myocet liposomal в сравнение с конвенционалния доксорубицин. Наличната фармакокинетична информация изключва изводи относно връзката между плазмените нива на общия/свободен доксорубицин и неговото влияние върху ефикасността/безопасността на Myocet liposomal. Клирънсът на общия доксорубицин беше  $5,1 \pm 4,8$  l/h и обемът на разпределение при стационарно състояние ( $V_d$ ) беше  $56,6 \pm 61,5$  l докато след конвенционалния доксорубицин, клирънсът и  $V_d$  бяха съответно  $46,7 \pm 9,6$  l/h и  $1451 \pm 258$  l. Основният циркулиращ метаболит на доксорубицин, доксорубинол, се образува чрез алдокеторедуктаза. Пиковите нива на доксорубинол възникват в плазмата по-късно при Myocet liposomal в сравнение с конвенционалния доксорубицин.

Фармакокинетиката на Myocet liposomal не е изследвана специално при пациенти с бъбречна недостатъчност. Известно е, че доксорубицин се елиминира основно през черния дроб. Посочено беше, че е уместно дозата на Myocet liposomal да бъде редуцирана при пациенти с нарушена чернодробна функция (относно препоръки за дозирането, вж. точка 4.2).

Посочено беше, че вещества, които инхибират Р-гликопротеин (P-Gp) променят диспозицията на доксорубицин и доксорубинол (вж. също точка 4.5).

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са извършвани изследвания върху генотоксичността, канцерогенния потенциал и репродуктивната токсичност на Myocet liposomal, но е добре известно, че доксорубицин е и мутагенно и канцерогенно вещество и може да предизвика токсичност на репродуктивността.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Флакон 1 - доксорубицинов хидрохлорид

- лактоза

#### Флакон 2 - липозоми

- фосфатидилхолин
- холестерол
- лимонена киселина
- натриев хидроксид
- вода за инжекции

#### Флакон 3 - буфер

- натриев карбонат
- вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

### **6.3 Срок на годност**

18 месеца

Доказанана е химическа и физическа стабилност по време на употреба след реконституиране е до 8 часа при 25°C, и до 5 дни при 2°C – 8°C.

От микробиологична гледна точка, лекарственият продукт трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времената и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и нормално не трябва да превишават 24 часа при 2°C – 8°C, освен ако реконституирането и разреждането не са извършени при контролирани и валидирани асептични условия.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

За условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Myocet liposomal се предлага в картонени опаковки, съдържащи 1 комплект или 2 комплекта от флаконите с трите компонента. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

#### Флакон 1 - доксорубицинов хидрохлорид

Флакони от стъкло тип I, запечатани със сиви запушалки от бутилова гума и оранжеви отчупващи се алуминиеви обкатки, съдържащи 50 mg доксорубицинов хидрохлорид лиофилизиран прах.

#### Флакон 2 - липозоми

Цилиндрични флакони от флинтново стъкло тип I, запечатани със силиконизирани сиви запушалки и зелени отчупващи се алуминиеви обкатки, съдържащи не по-малко от 1,9 ml липозоми.

### Флакони 3 - буфер

Стъклени флакони, запечатани със силиконизирани сиви запушалки и сини отчупващи се алуминиеви обкатки, съдържащи не по-малко от 3 ml буфер.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

### Приготвяне на Myocet liposomal

Тъй като в продукта няма консервант, през целия процес на работа с Myocet liposomal трябва стриктно да се спазва асептична техника.

По време на работата и подготовката на Myocet liposomal трябва да се подхожда с повишено внимание. Изисква се използването на ръкавици.

#### Стъпка 1. Подготовка

Могат да се използват два алтернативни метода на нагряване: блок-нагревател Techne DB-3 Dri или водна баня:

- Включете блок-нагревателя Techne DB-3 Dri и настройте регулатора на 75°C-76°C. Уверете се, че температурата съответства на желаната като проверите термометъра(ите) във всеки от блоковете.
  - Ако използвате водна баня, включете водната баня и я оставете да достигне равновесно състояние при 58°C (55°C - 60°C). Уверете се, че температурата съответства на желаната като проверите термометъра.

(Моля, отбележете, че макар регулаторите на водната баня и на блок-нагревателя са настроени на различни нива, температурата на съдържанието на флакона е в един и същ диапазон (55°C - 60°C)).

Извадете от хладилника картонената опаковка с компонентите.

#### Стъпка 2. Реконституиране на доксорубицин хидрохлорид

- Изтеглете 20 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид (0,9%) (не е включен в опаковката), и ги инжектирайте във всеки флакон с доксорубицинов хидрохлорид, предназначен за приготвяне.
- Разклатете добре в обърнато положение за да гарантирате пълното разтваряне на доксорубицин.

#### Стъпка 3. Загряване във водна баня или блок-нагревател

- Загрейте флакона с реконституирания доксорубицинов хидрохлорид в блок-нагревател Techne DB-3 Dri отчитайки термометъра в блока (75°C - 76°C) в продължение на 10 минути (не превишавайте над 15 минути). Ако използвате водна баня, загрейте флакона с доксорубицинов хидрохлорид, когато термометърът показва 55°C - 60°C в продължение на 10 минути (не превишавайте над 15 минути).
- Докато извършвате загряването, преминете към стъпка 4

#### Стъпка 4. Нагласяне рН на липозомите

- Изтеглете 1,9 ml от липозомите. Инжектирайте във флакона с буфер, за да нагласите рН на липозомите. Повишаването на налягането може да наложи изпускане на излишния въздух.
- Разклатете добре.

#### Стъпка 5. Прибавяне на липозомите с коригирано рН към доксорубицин

- С помощта на спринцовка, изтеглете от флакона с буфер цялото съдържание с липозоми с коригирано рН.
- Извадете флакона с реконституирания доксорубицинов хидрохлорид от водната баня или сухия блок-нагревател. **РАЗКЛАТЕТЕ ЕНЕРГИЧНО.** Внимателно вмъкнете снабдено с хидрофобен филтър приспособление за освобождаване на налягането. След това

НЕЗАБАВНО (в рамките на 2 минути) инжектирайте липозомите с коригирано рН във флакона със загрят реконституиран доксорубицинов хидрохлорид. Извадете приспособлението за освобождаване на налягането.

- РАЗКЛАТЕТЕ ЕНЕРГИЧНО.
- ИЗЧАКАЙТЕ най-малко 10 МИНУТИ преди употреба като държите лекарствения продукт при стайна температура.
- Блок-нагревателят Techne DB-3 Dri е напълно валидиран за употреба при разтварянето на Myocet liposomal. Трябва да се използват три вложки, всяка от които с по два отвора с диаметър 43,7 mm. За гарантиране на точна температура се препоръчва използването на 35 mm имерсионен термометър.

Полученият реконституиран препарат на Myocet liposomal съдържа 50 mg доксорубицинов хидрохлорид/25 ml липозомна дисперсия (2 mg/ml).

След реконституиране, готовият продукт трябва допълнително да се разрежи в 0,9% (т./об.) натриев хлорид за инжекции или 5% (т./об.) инжекционен разтвор на глюкоза до краен обем от 40 ml до 120 ml така, че да се получи крайна концентрация на доксорубицин от 0,4 mg/ml до 1,2 mg/ml.

След приготвяне, липозомната дисперсия за инфузия съдържаща липозомно-инкапсулиран доксорубицин трябва да представлява червено-оранжева непрозрачна хомогенна дисперсия. Всички парентерални разтвори преди приложение трябва да се проверяват визуално за видими частици и промяна на цвета. Не използвайте препарата, ако в него има видими частици.

#### Процедура за правилно изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Германия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/00/141/001-002

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 13 юли 2000 г.

Дата на последно подновяване: 02 юли 2010 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Неприложимо

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**



## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**Картонена опаковка (2 комплекта от три компонента)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Myocet liposomal 50 mg прах, дисперсия и разтворител за концентрат за инфузионна дисперсия липозомален доксорубицинов хидрохлорид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОНО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Липозомно – инкапсулиран доксорубицин, съответстващ на 50 mg доксорубицинов хидрохлорид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества:

*Флакон 1 - доксорубицинов хидрохлорид*  
лактоза

*Флакон 2 - липозоми*  
фосфатидилхолин, холестерол, лимонена киселина, натриев хидроксид, вода за инжекции

*Флакон 3 - буфер*  
Натриев карбонат, вода за инжекции

Съдържа натрий. Вижте листовката за повече информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах, дисперсия и разтворител за концентрат за инфузионна дисперсия

Съдържание на картонената опаковка  
2 комплекта, всеки от които съдържа:  
1 флакон доксорубицинов хидрохлорид  
1 флакон липозоми  
1 флакон буфер

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Интравенозно приложение след реконституиране и разреждане.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Само за еднократна употреба.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Цитотоксично

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/00/141/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА**

(използват се с картонената опаковка с 2 комплекта от три компонента)

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Муосет liposomal 50 mg на прах, дисперсия и разтворител за концентрат за инфузионна дисперсия  
липозомален доксорубицинов хидрохлорид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Липозомно – инкапсулиран доксорубицин, съответстващ на 50 mg доксорубицинов хидрохлорид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества:

*Флакон 1 - доксорубицинов хидрохлорид*  
лактоза

*Флакон 2 - липозоми*  
фосфатидилхолин, холестерол, лимонена киселина, натриев хидроксид, вода за инжекции

*Флакон 3 - буфер*  
натриев карбонат, вода за инжекции

Съдържа натрий. Вижте листовката за повече информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах, дисперсия и разтворител за концентрат за инфузионна дисперсия

Съдържание на картонената опаковка:

1 флакон доксорубицинов хидрохлорид

1 флакон липозоми

1 флакон буфер

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Интравенозна употреба след реконституиране и разреждане.

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Само за еднократна употреба.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Цитотоксично

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/00/141/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

## **ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

Картонена опаковка (1 комплект от три компонента)

### **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Myocet liposomal 50 mg прах, дисперсия и разтворител за концентрат за инфузионна дисперсия липозомален доксорубицинов хидрохлорид

### **2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОНО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Липозомно – инкапсулиран доксорубицин, съответстващ на 50 mg доксорубицинов хидрохлорид.

### **3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества:

*Флакон 1 - доксорубицинов хидрохлорид*  
лактоза

*Флакон 2 - липозоми*  
фосфатидилхолин, холестерол, лимонена киселина, натриев хидроксид, вода за инжекции

*Флакон 3 - буфер*  
Натриев карбонат, вода за инжекции

Съдържа натрий. Вижте листовката за повече информация.

### **4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах, дисперсия и разтворител за инфузионна дисперсия

Съдържание на картонената опаковка  
1 флакон доксорубицинов хидрохлорид  
1 флакон липозоми  
1 флакон буфер

### **5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Интравенозно приложение след реконституиране и разреждане.  
Преди употреба прочетете листовката.

### **6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.



**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Само за еднократна употреба.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Цитотоксично

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/00/141/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ФЛАКОН ДОКСОРУБИЦИНОВ ХИДРОХЛОРИД**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУК И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Myocet liposomal  
доксорубицинов хидрохлорид  
i.v.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

50 mg

**6. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ  
СТИКЕРИТЕ/ОТКЪСВАЩИТЕ СЕ ЛЕНТИ НА ЕТИКЕТА ЗА ПОВТОРНО  
ОЗНАЧАВАНЕ НА ДОКСОРУБИЦИНОВ ХИДРОХЛОРИД ФЛАКОН, СЪДЪРЖАЩ  
РЕКОНСТИТУИРАН ГОТОВ КОНЦЕНТРАТ ЗА ДИСПЕРСИЯ ЗА ИНФУЗИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Муосет liposomal 50 mg концентрат за инфузионна дисперсия  
липозомален доксорубицинов хидрохлорид  
i.v.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт.№

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**

Дата на приготвяне: \_\_\_\_\_

Време на приготвяне: \_\_\_\_\_

Приготвен от: \_\_\_\_\_

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЛИПОЗОМИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУК И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Myocet liposomal  
липозоми

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт.№

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

1,9 ml

**6. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**БУФЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУК И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Муосет liposomal  
буфер

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт.№

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

3 ml

**6. ДРУГО**

## **В. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### Myocet liposomal 50 mg прах, дисперсия и разтворител за концентрат за инфузионна дисперсия липозомален доксорубицинов хидрохлорид (liposomal doxorubicin hydrochloride)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинската сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Myocet liposomal и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Myocet liposomal
3. Как се прилага Myocet liposomal
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Myocet liposomal
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Myocet liposomal и за какво се използва

Myocet liposomal съдържа лекарство, наречено “доксорубицин”, което уврежда туморните клетки. Лечението с такъв вид лекарство се нарича “химиотерапия”. Лекарството се съдържа в микроскопични мастни капчици, наречени “липозоми”.

Myocet liposomal се използва при възрастни жени за лечение от първа линия на рак на гърдата с разсейки (метастатичен карцином на гърдата). Използва се заедно с друго лекарство, наречено „циклофосфамид“. Моля, също така внимателно прочетете приложената към лекарството листовка с информация за потребителя.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да ви бъде приложен Myocet liposomal

##### Не използвайте Myocet liposomal:

- ако сте алергични към доксорубицин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Не използвайте Myocet liposomal, ако това се отнася за Вас. Ако не сте сигурни в нещо, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Myocet liposomal.

##### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да започнете да прилагате Myocet liposomal.

Посъветвайте се с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложено лекарството, ако:

- някога сте имали сърдечни проблеми като сърдечен инфаркт, сърдечна недостатъчност или сте имали продължително време високо кръвно налягане;
- имате проблеми с черния дроб.



Ако някое от изброените по-горе се отнася до Вас (или ако не сте сигурни в нещо), говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Myocet liposomal.

### **Изследвания**

Вашият лекар ще Ви направи изследвания по време на лечението, за да провери дали лекарството действа както трябва. С тяхна помощ ще се следи и за възможни нежелани лекарствени реакции като например нарушения на кръвта или проблеми със сърцето.

### **Лъчетерапия**

Ако вече сте били подложени на лъчетерапия, това може да има взаимодействие с Myocet liposomal. Възможно е кожата Ви да стане болезнена, зачервена или суха. Това може да се развие веднага или по-нататък в хода на лечението Ви.

### **Други лекарства и Myocet liposomal**

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва лекарства, отпускани без рецепта и лекарства с растителен произход. Това е необходимо, тъй като Myocet liposomal може да повлияе на ефекта на някои други лекарства. Също така е възможно други лекарства да променят ефекта на Myocet liposomal.

По-специално трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате някое от следните лекарства:

- фенobarбитал или фенитоин – за епилепсия;
- варфарин – за разреждане на кръвта;
- стрептозотоцин – за рак на панкреаса;
- циклоспорин – за промяна на функцията на имунната Ви система.

Ако някое от изброените по-горе се отнася до Вас (или ако не сте сигурни в нещо), моля, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Myocet liposomal.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Myocet liposomal.

- Myocet liposomal не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако не е абсолютно необходимо.
- Жените на лечение с Myocet liposomal не трябва да кърмят.
- Жените, които биха могли да забременеят, трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с Myocet liposomal и в продължение на 6,5 месеца след това.
- На жените, които искат да имат деца след завършване на терапията, се препоръчва да получат генетична консултация и съвет преди лечението относно запазване на фертилитета.

### **Шофиране и работа с машини**

Възможно е да се почувствате замаяни след прилагане на Myocet liposomal. Ако се чувствате замаяни или не сте сигурни как се чувствате, не шофирайте и не работете с машини.

### **Myocet liposomal съдържа натрий**

Myocet liposomal се предлага в картонени опаковки, съдържащи 1 набор или 2 набора от по 3 флакона (не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара). Когато трите флакона се смесят лекарството съдържа около 108 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол). Това количество е еквивалентно на 5,4% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

## **3. Как се прилага Myocet liposomal**

Това лекарство обикновено се прилага от лекар или медицинска сестра. Прилага се чрез система във вена (инфузия) .

#### **Каква доза ще Ви бъде приложена**

Вашият лекар ще определи точно от каква доза се нуждаете. Това зависи от телесната Ви повърхност (измерена в квадратни метри или m<sup>2</sup>).

Препоръчителната доза е между 60 и 75 mg лекарство на един квадратен метър телесна повърхност:

- прилага се един път на 3 седмици;
- в същия ден се прилага и лекарството циклофосфамид.

Лекарят може да Ви приложи по-ниска доза, ако той/тя смята, че е необходимо.

Броят на вливанията зависи от:

- стадия на рака на гърдата при Вас;
- доколко добре Вашият организъм реагира на лекарството.

Лечението обикновено продължава около 3 до 6 месеца.

#### **Ако Myocet liposomal попадне върху кожата Ви**

Незабавно трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако от системата се процежда течност върху кожата Ви. Това е необходимо, понеже Myocet liposomal може да увреди кожата Ви. Системата ще бъде спряна незабавно. На засегнатото място трябва да се постави лед за 30 минути. След това системата трябва да се включи в друга вена.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

#### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. При употреба на това лекарство са възможни следните нежелани лекарствени реакции.

**Незабавно трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра ако забележите при Вас някои от следните нежелани реакции. Това са признаци на алергична реакция и е възможно да се наложи спиране на системата:**

- задух или стягане в гърдите или гърлото;
- главоболие или болки в гърба;
- повишена температура или студени тръпки;
- оток или зачервяване на лицето;
- усещане за умора, замаяност или примаяване.

Ако забележите някоя от изброените по-горе нежелани лекарствени реакции, незабавно трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра.

#### **Други нежелани реакции**

**Много чести** (могат да засегнат повече от 1 на 10 пациенти):

- косопад;
- повишена температура, студени тръпки, болка
- загуба на апетит, диария, гадене или повръщане
- понижен брой на някои кръвни клетки – Вашият лекар периодично ще проверява за това кръвта Ви и ще прецени дали се налага някакво лечение. Признаците могат да включват:
  - повишено образуване на синини;
  - възпаление на устата, гърлото или язви в устата;
  - намалена устойчивост към инфекции или повишена температура;

- усещане за умора или замаяност, липса на енергия.

**Чести** (могат да засегнат до 1 на всеки 10 пациенти):

- болки в мускулте, болки в гърба, главоболие;
- затруднено дишане, гръдна болка;
- жажда, болка или оток на хранопровода;
- задух, отоци в глезените, мускулни крампи. Възможно е това да са признаци на сърдечна недостатъчност, неравномерен пулс или ниско ниво на калия в кръвта;
- отклонения във функционалните чернодробни показатели;
- проблеми със съня;
- кървене от носа, горещи вълни;
- запек, загуба на тегло;
- обрив по кожата и проблеми с ноктите.

**Нечести** (могат да засегнат до 1 на всеки 100 пациенти):

- кървави храчки;
- възбуда, сънливост;
- ниско кръвно налягане, неразположение;
- промени в походката Ви, проблеми с говора;
- стомашни болки, които е възможно да са признак на поява на стомашна язва;
- мускулна слабост;
- сърбяща, суха кожа или подути места около корените на космите;
- подута, зачервена кожа с мехури около мястото на вливане на системата;
- високи нива на кръвна захар (Вашият лекар ще провери това чрез изследване на кръв);
- жълто оцветяване на кожата или очите. Възможно е това да са признаци на проблеми с черния дроб, наречени жълтеница;
- промяна в честотата на уриниране, болки при уриниране или поява на кръв в урината.

**С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка за честотата:**

Зачервяване и болки в ръцете и ходилата.

Възможно е Myocet liposomal да причини нежелани реакции, които зависят от скоростта на вливането. Те включват зачервяване, повишена температура, студени тръпки, главоболие или болки в гърба. Тези нежелани реакции могат да изчезнат, ако вливането става по-бавно за по-дълъг период от време.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Myocet liposomal**

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка.
- Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).
- От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времената и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и нормално не трябва да превишават 24 часа при 2°C – 8°C, освен ако реконституирането (разтварянето) и разреждането не са извършени при контролирани и валидирани асептични условия.

- Не използвайте това лекарство, ако забележите, че има данни за промяна в цвета, образуване на утайка или някакви други видими частици.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Myocet liposomal**

- Активно вещество: липозомно – инкапсулиран доксорубицин. Това съответства на 50 mg доксорубицинов хидрохлорид.
- Други съставки : лактоза (във флакона с доксорубицинов хидрохлорид), фосфатидилхолин, холестерол, лимонена киселина, натриев хидроксид и вода за инжекции (във флакона с липозоми), натриев карбонат и вода за инжекции (във флакона с буфер).

### **Как изглежда Myocet liposomal и какво съдържа опаковката**

Myocet liposomal съдържа прах, дисперсия и разтворител за концентрат за инфузионна дисперсия. Доставка се като комплект от три флакона: доксорубицинов хидрохлорид, липозоми и буфер.

След смесване на съдържанието на флаконите, получената липозомна дисперсия е червенооранжева и непрозрачна.

Myocet liposomal се предлага в картонени опаковки, съдържащи 1 набор или 2 набора от трите компонента. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **Притежател на разрешението за употреба**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Германия

### **Производител**

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

**Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ /ГГГГ}.**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
**Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:**

## **РЪКОВОДСТВО ЗА ПРИГОТВЯНЕ**

Myocet liposomal 50 mg прах, дисперсия и разтворител за концентрат за инфузионна дисперсия  
Липозомален доксорубицинов хидрохлорид (doxorubicin hydrochloride)

**Важно е да прочетете цялото съдържание на настоящото ръководство преди приготвянето на лекарствения продукт.**

### **1. ТЪРГОВСКА ФОРМА**

Myocet liposomal се доставя под формата на система от три флакона: (1) доксорубицинов хидрохлорид, (2) липозоми и (3) буфер. В допълнение към тези три компонента, за реконституирането на доксорубицинов хидрохлорид е необходим също инжекционен разтвор на натриев хлорид (0,9%). Преди приложение, Myocet liposomal трябва да се реконституира.

### **2. ПРЕПОРЪКИ ЗА БЕЗОПАСНА РАБОТА**

Трябва да се прилагат нормалните процедури за правилна работа и изхвърляне на противотуморни лекарствени продукти, а именно:

- Персоналът трябва да е обучен да реконституира лекарствения продукт.
- Бременният персонал трябва да бъде изключен от работата с лекарствения продукт.
- По време на реконституирането, персоналът работещ с този лекарствен продукт трябва да носи защитно облекло, включително маски, очила и ръкавици.
- Всички предмети за приложение или почистване, включително ръкавици, трябва да бъдат поставени в контейнер за високо-рискови отпадъци за изгаряне при висока температура. Течните отпадъци могат да се отмият с големи количества вода.
- Случайното попадане върху кожата или в очите трябва да се лекува незабавно чрез промиване с обилно количество вода.

### **3. ПОДГОТОВКА ЗА ИНТРАВЕНОЗНО ПРИЛОЖЕНИЕ**

Тъй като в продукта няма консервант, през целия процес на работа с Myocet liposomal трябва стриктно да се спазва асептична техника на работа.

#### **3.1 Приготвяне на Myocet liposomal**

Стъпка 1. Подготовка

Могат да се използват два алтернативни метода на нагряване : блок-нагревател Techne DB-3 Dri или водна баня:

- Включете блок-нагревателя Techne DB-3 Dri и настройте регулатора на 75°C - 76°C. Уверете се, че температурата съответства на желаната като проверите термометъра(ите) във всеки от блоковете.
- Ако използвате водна баня, включете водната баня и я оставете да достигне равновесно състояние при 58°C (55°C - 60°C). Уверете се, че температурата съответства на желаната, като проверите термометъра.

(Моля, отбележете, че макар регулаторите на водната баня и на блок-нагревателя са настроени на различни нива, температурата на съдържанието на флакона е в един и същ диапазон (55°C - 60°C)).

- Извадете от хладилника картонената опаковка с компонентите.

#### Стъпка 2. Реконституиране на доксорубицинов хидрохлорид

- Изтеглете 20 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид (0,9%), (не е включен в опаковката) и ги инжектирайте във всеки флакон с доксорубицинов хидрохлорид, предназначен за приготвяне.
- Разклатете добре в обърнато положение, за да гарантирате пълното разтваряне на доксорубицин.

#### Стъпка 3. Загриване във водна баня или блок-нагревател

- Загрейте флакона с реконституирания доксорубицинов хидрохлорид в блок-нагревател Techne DB-3 Dri, отчитайки термометъра в блока (75°C - 76°C) в продължение на 10 минути (не превишавайте над 15 минути). Ако използвате водна баня, загрейте флакона с доксорубицинов хидрохлорид когато термометърът показва 55°C - 60°C в продължение на 10 минути (не превишавайте над 15 минути).
- Докато извършвате загряването, преминете към стъпка 4.

#### Стъпка 4. Нагласяне рН на липозомите

- Изтеглете 1,9 ml от липозомите. Инжектирайте във флакона с буфер, за да нагласите рН на липозомите. Повишаването на налягането може да наложи изпускане на излишния въздух.
- Разклатете добре.

#### Стъпка 5. Прибавяне на липозомите с коригирано рН към доксорубицин

- С помощта на спринцовка, изтеглете от флакона с буфер цялото съдържание с липозоми с коригирано рН.
- Извадете флакона с реконституирания доксорубицинов хидрохлорид от водната баня или сухия блок-нагревател. **РАЗКЛАТЕТЕ ЕНЕРГИЧНО.** Внимателно вмъкнете снабдено с хидрофобен филтър приспособление за освобождаване на налягането. След това **НЕЗАБАВНО** (в рамките на 2 минути) инжектирайте липозомите с коригирано рН във флакона със загрят реконституиран доксорубицинов хидрохлорид. Извадете приспособлението за освобождаване на налягането.
- **РАЗКЛАТЕТЕ ЕНЕРГИЧНО.**
- **ИЗЧАКАЙТЕ НАЙ-МАЛКО 10 МИНУТИ ПРЕДИ УПОТРЕБА, КАТО ДЪРЖИТЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ ПРИ СТАЙНА ТЕМПЕРАТУРА.**

Блок-нагревателят Techne DB-3 Dri е напълно валидиран за употреба при разтварянето на Myocet liposomal. Трябва да се използват три вложки, всяка от които с по два отвора с диаметър 43,7 mm. За гарантиране на точна температура се препоръчва използването на 35 mm имерсионен термометър.

Полученият реконституиран препарат на Myocet liposomal съдържа 50 mg доксорубицинов хидрохлорид/25 ml липозомна дисперсия (2 mg/ml).

След реконституиране, готовият продукт трябва допълнително да се разрежи в 0,9% (т./об.) инжекционен разтвор на натриев хлорид или 5% (т./об.) инжекционен разтвор на глюкоза до краен обем от 40 ml до 120 ml за 50 mg реконституиран Myocet liposomal така, че да се получи крайна концентрация на доксорубицин от 0,4 mg/ml до 1,2 mg/ml.

След приготвяне, липозомната дисперсия за инфузия, съдържаща липозомно-капсулиран доксорубицин трябва да представлява червено-оранжева непрозрачна хомогенна дисперсия. Всички парентерални лекарствени продукти преди приложение трябва да се проверяват визуално за видими частици и промяна на цвета. Не използвайте препарата, ако в него има видими частици.

Доказано е, че след реконституиране Myocet liposomal запазва химическа и физическа стабилност за работа при стайна температура в продължение до 8 часа, или в хладилник (2°C - 8°C) в продължение до 5 дни.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времената и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и нормално не трябва да превишават 24 часа при 2°C – 8°C, освен ако реконституирането и разреждането не са извършени при контролирани и валидирани асептични условия.

Муосет liposomal трябва да се прилага под формата на интравенозна инфузия за период от 1 час. Предупреждение: Муосет liposomal не трябва да се прилага интрамускулно или подкожно, или под формата на болус инжекция.

#### **4. ИЗХВЪРЛЯНЕ**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.