

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Myocet liposomal 50 mg polvo, dispersión y disolvente para concentrado para dispersión para perfusión.

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Complejo de citrato de doxorubicina encapsulado en liposomas, correspondiente a 50 mg de hidrocloruro de doxorubicina (HCl).

Excipiente(s) con efecto conocido: El medicamento reconstituido contiene aproximadamente 108 mg de sodio por dosis de 50 mg de HCl de doxorubicina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Polvo, dispersión y disolvente para concentrado para dispersión para perfusión.

Myocet liposomal se presenta en un sistema de 3 viales del siguiente modo:

Vial 1 - HCl de doxorubicina es un polvo liofilizado de color rojo.

Vial 2 - liposomas es una dispersión homogénea y opaca de color blanco a blanquecino.

Vial 3 - tampón es una solución incolora transparente.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Myocet liposomal, en combinación con ciclofosfamida, está indicado para el tratamiento de primera línea del carcinoma de mama metastásico en mujeres adultas.

### **4.2 Posología y forma de administración**

El uso de Myocet liposomal debe limitarse a las unidades especializadas en la administración de quimioterapia citotóxica y debe administrarse exclusivamente bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de la quimioterapia.

#### Posología

Cuando se administra Myocet liposomal en combinación con ciclofosfamida (600 mg/m<sup>2</sup>), la dosis inicial recomendada de Myocet liposomal es de 60 a 75 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas.

#### *Pacientes de edad avanzada*

Se han evaluado la seguridad y eficacia de Myocet liposomal en 61 pacientes de más de 65 años con carcinoma de mama metastásico. Los datos de ensayos clínicos aleatorizados controlados muestran que la eficacia y la seguridad cardíaca de Myocet liposomal en esta población de pacientes fueron comparables a las observadas en pacientes de menos de 65 años.

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

Como el metabolismo y la excreción de la doxorubicina tienen lugar principalmente por la vía hepatobiliar, debe realizarse una evaluación de la función hepatobiliar antes de la terapia con Myocet liposomal y durante la misma.

Debido a la información limitada sobre pacientes con metástasis en el hígado, se recomienda disminuir la dosis inicial de Myocet liposomal, de acuerdo con la siguiente tabla.

Pruebas de función hepática	Dosis
Bilirrubina < ULN y AST normal	Dosis estándar de 60 – 75mg/m <sup>2</sup>
Bilirrubina < ULN y AST aumentada	Considere disminuir la dosis en un 25%
Bilirrubina > ULN pero < 50 µmol/l	Disminuya la dosis en un 50%
Bilirrubina > 50 µmol/l	Disminuya la dosis en un 75%

De ser posible, debe evitarse la administración de Myocet liposomal en pacientes con bilirrubina > 50 µmol/l, puesto que las recomendaciones están basadas principalmente en extrapolaciones.

Para reducir la dosis debido a otro tipo de toxicidad, ver sección 4.4.

*Pacientes con insuficiencia renal*

La doxorubicina es metabolizada principalmente por el hígado y se excreta en la bilis. Por lo tanto, no es necesaria la modificación de la dosis en pacientes con disfunción renal.

*Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Myocet liposomal en niños menores de 17 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Myocet liposomal debe reconstituirse y posteriormente diluirse antes de la administración. Se requiere una concentración final de entre 0,4 y 1,2 mg/ml de HCl de doxorubicina. Myocet liposomal se administra por perfusión intravenosa durante un período de 1 hora.

Myocet liposomal no debe administrarse por vía subcutánea, intramuscular o en inyección de bolo.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

#### 4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Mielosupresión

La terapia con Myocet liposomal produce mielosupresión. Myocet liposomal no debe administrarse a personas con recuento absoluto de neutrófilos (RAN) inferior a 1.500 células/µl o de plaquetas inferior a 100.000/µl antes del siguiente ciclo. Debe realizarse una supervisión hematológica cuidadosa (incluidos recuentos de glóbulos blancos y de plaquetas, y hemoglobina) durante la terapia con Myocet liposomal.

Un metanálisis mostró una tasa inferior, de manera estadísticamente significativa, de neutropenia de grado 4 (RR = 0,82, p = 0,005) en los pacientes tratados con Myocet liposomal versus doxorubicina convencional. Sin embargo, no se identificaron diferencias significativas en la incidencia de anemia, trombocitopenia y episodios de fiebre neutropénica.

La toxicidad hematológica, al igual que otras toxicidades, puede requerir reducir o posponer las dosis. Durante la terapia se recomiendan las siguientes modificaciones de la dosis, que deben realizarse paralelamente para Myocet liposomal y para ciclofosfamida. La dosificación tras una reducción de dosis se deja a criterio del médico que atienda al paciente.

Toxicidad hematológica			
Grado	NADIR RAN (células/ $\mu$ l)	NADIR Recuento de plaquetas (células/ $\mu$ l)	Modificación
1	1.500 – 1.900	75.000 – 150.000	Ninguna
2	1.000 – Menos de 1.500	50.000 – Menos de 75.000	Ninguna
3	500 – 999	25.000 – Menos de 50.000	Esperar hasta que RAN sea 1.500 o más y/o plaquetas 100.000 o más, después volver a dosificar con una reducción del 25%.
4	Menos de 500	Menos de 25.000	Esperar hasta que RAN sea 1.500 y/o plaquetas 100.000 ó más, después volver a dosificar con una reducción del 50%.

Si la mielotoxicidad retrasa el tratamiento en más de 35 días después de la primera dosis del ciclo anterior, habrá que evaluar la suspensión del tratamiento.

Mucositis		
Grado	Síntomas	Modificación
1	Úlceras no dolorosas, eritema, o dolor leve	Ninguna
2	Eritema doloroso, edema o úlceras pero puede comer	Esperar una semana y, si los síntomas mejoran, volver a dosificar al 100% de la dosis
3	Eritema doloroso, edema o úlceras y no puede comer	Esperar una semana y, si los síntomas mejoran, volver a dosificar con una reducción del 25%
4	Requiere ayuda parenteral o enteral	Esperar una semana y, si los síntomas mejoran, volver a dosificar con una reducción del 50%

Para reducir la dosis de Myocet liposomal debido a la disfunción hepática, ver sección 4.2.

#### Toxicidad cardíaca

La doxorubicina y otras antraciclinas pueden producir cardiotoxicidad. El riesgo de toxicidad aumenta con las dosis acumuladas cada vez mayores de esos medicamentos y es más alto en las personas con antecedentes de miocardiopatía o irradiación mediastínica o enfermedad cardíaca pre-existente.

Los análisis de cardiotoxicidad en los ensayos clínicos han demostrado una reducción estadísticamente significativa de los episodios cardíacos en los pacientes tratados con Myocet liposomal, en comparación con los pacientes tratados con la misma dosis (en mg) de doxorubicina. Un metanálisis mostró una tasa inferior, de manera estadísticamente significativa, tanto de la insuficiencia cardíaca clínica (RR = 0,20, p = 0,02) como de la insuficiencia cardíaca clínica y subclínica combinada (RR = 0,38, p < 0,0001) en los pacientes tratados con Myocet liposomal versus doxorubicina convencional. Un análisis retrospectivo en pacientes que habían recibido previamente doxorubicina en adyuvancia (log-rank P = 0,001, razón de riesgo (hazard ratio) = 5.42), ha mostrado también la reducción del riesgo de toxicidad cardíaca.

En un estudio de fase III en combinación con ciclofosfamida (CPA) comparando Myocet liposomal (60 mg/m<sup>2</sup>) + CPA (600 mg/m<sup>2</sup>) frente a doxorubicina (60 mg/m<sup>2</sup>) + CPA (600 mg/m<sup>2</sup>), un 6% de los pacientes frente a un 21% de ellos, respectivamente, evidenciaron un descenso importante de la

fracción de eyección ventricular izquierda (LVEF). En un estudio de fase III comparando Myocet liposomal como agente único ( $75 \text{ mg/m}^2$ ) frente a la doxorubicina como agente único ( $75 \text{ mg/m}^2$ ), un 12% de los pacientes frente a un 27% de ellos, respectivamente, evidenciaron un descenso importante de la fracción de eyección ventricular izquierda. Las cifras correspondientes a la insuficiencia cardíaca congestiva, que se evaluó de una manera menos precisa, fueron 0% para Myocet liposomal + CPA frente a un 3% para doxorubicina + CPA, y un 2% para Myocet liposomal frente a un 8% para doxorubicina. La mediana de dosis acumulada de Myocet liposomal en combinación con CPA hasta aparición de episodio cardíaco fue  $>1260 \text{ mg/m}^2$ , en comparación con  $480 \text{ mg/m}^2$  para doxorubicina en combinación con CPA.

No se dispone de experiencia con Myocet liposomal en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular, p. ej. Infarto de miocardio en los 6 meses anteriores al tratamiento. Por consiguiente, se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca. Se debe controlar adecuadamente la función cardíaca de los pacientes tratados de forma concomitante con Myocet liposomal y trastuzumab, según se describe más adelante.

La dosis total de Myocet liposomal deberá tener en cuenta asimismo las terapias anteriores o concomitantes con otras sustancias cardiotóxicas, tales como antraciclinas y antraquinonas.

Antes de iniciar la terapia con Myocet liposomal, se recomienda efectuar, de forma sistemática, la medición de la fracción de eyección ventricular izquierda (LVEF), bien por ventriculografía (MUGA) o por ecocardiografía. Estos métodos deben aplicarse igualmente de forma rutinaria durante el tratamiento con Myocet liposomal. La evaluación de la función ventricular izquierda se considera obligatoria antes de cada administración adicional de Myocet liposomal una vez que el paciente excede una dosis de antraciclina acumulada durante la vida de  $550 \text{ mg/m}^2$  o siempre que se sospeche una miocardiopatía. Si la fracción de eyección ventricular izquierda ha disminuido considerablemente desde la línea de base, p. ej. En  $>20$  puntos a un valor final de  $>50\%$ , o en  $>10$  puntos a un valor final de  $<50\%$ , deberá evaluarse cuidadosamente el beneficio de continuar la terapia frente al riesgo de producir una lesión cardíaca irreversible. Sin embargo, debe considerarse la prueba más definitiva para la lesión miocárdica por antraciclinas, es decir, la biopsia endomiocárdica.

Todos los pacientes que reciban Myocet liposomal deben someterse a una monitorización rutinaria con ECG. Los cambios transitorios del ECG tales como aplanamiento de la onda T, depresión del segmento S-T y arritmias benignas no se consideran indicaciones obligatorias para suspender la terapia con Myocet liposomal. No obstante, la reducción del complejo QRS se considera un signo indicativo más específico de toxicidad cardíaca.

La insuficiencia cardíaca congestiva debida a la miocardiopatía puede darse de repente, y también puede producirse después de suspender la terapia.

#### Trastornos gastrointestinales

Un metanálisis mostró una tasa inferior, de manera estadísticamente significativa, de náuseas/vómitos de grado  $\geq 3$  ( $RR = 0,65$ ,  $p = 0,04$ ) y de diarrea de grado  $\geq 3$  ( $RR = 0,33$ ,  $p = 0,03$ ) en los pacientes tratados con Myocet liposomal versus doxorubicina convencional.

#### Reacciones en el lugar de la inyección

Myocet liposomal debe considerarse irritante, y se tomarán precauciones para evitar la extravasación. Si se produce la extravasación, debe interrumpirse inmediatamente la perfusión. Puede aplicarse hielo en el área afectada durante aproximadamente 30 minutos. Después, debe reiniciarse la perfusión de Myocet liposomal en una vena diferente a aquella donde ocurrió la extravasación. Hay que tener en cuenta que Myocet liposomal puede administrarse en una vena central o periférica. Durante el programa de desarrollo clínico de Myocet liposomal se dieron nueve casos de extravasación accidental, sin asociarse ninguno de ellos con lesión cutánea grave, ulceraciones o necrosis.

#### Reacciones asociadas con la perfusión

Se han comunicado reacciones agudas relacionadas con las perfusiones liposómicas cuando la perfusión se ha realizado de forma rápida. Los síntomas incluyen: sofocos, disnea, fiebre, hinchazón

facial, cefalea, dolor de espalda, escalofríos, opresión en el pecho y garganta y/o hipotensión. Estos efectos agudos pueden evitarse realizando la perfusión en 1 hora.

#### Otras

Ver sección 4.5 para precauciones relacionadas con el uso de Myocet liposomal con otros medicamentos.

Como con otros productos de antraciclinas y doxorubicina, puede ocurrir una reacción de recuerdo de la radiación en campos previamente irradiados.

No se han determinado la eficacia y la seguridad de Myocet liposomal en el tratamiento adyuvante del carcinoma de mama.

No se ha determinado la importancia de las diferencias aparentes en la distribución tisular entre Myocet liposomal y la doxorubicina convencional, con respecto a la eficacia antitumoral a largo plazo.

#### Excipientes

##### *Sodio*

Este medicamento contiene aproximadamente 108 mg de sodio por dosis de 50 mg de HCl de doxorubicina equivalente al 5,4% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de compatibilidad de fármacos específicos y Myocet liposomal. Myocet liposomal puede interaccionar con sustancias que se sabe que interaccionan con la doxorubicina convencional. Los niveles plasmáticos de doxorubicina y su metabolito, doxorrubincinol, pueden aumentar cuando se administra doxorubicina con ciclosporina, verapamil, paclitaxel u otros agentes que inhiben la glucoproteína-P (P-gP). Asimismo se han comunicado interacciones de la doxorubicina con estreptozocina, fenobarbital, fenitoína y warfarina. Se carece de estudios sobre el efecto de Myocet liposomal en otras sustancias. Sin embargo, la doxorubicina puede potenciar la toxicidad de otros agentes antineoplásicos. El tratamiento concomitante con otras sustancias que resultaron ser cardiotóxicas o con otras sustancias cardiológicamente activas (p. ej. antagonistas del calcio) podría aumentar el riesgo de cardiotoxicidad. La terapia concomitante con otros fármacos liposómicos o en forma de complejos con lípidos o emulsiones grasas intravenosas puede cambiar el perfil farmacocinético de Myocet liposomal.

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con Myocet liposomal y durante los 6,5 meses siguientes a la suspensión de la terapia.

Se debe recomendar a las mujeres que deseen tener hijos tras la finalización del tratamiento que obtengan consejo genético y asesoramiento sobre la preservación de la fertilidad antes del tratamiento.

#### Embarazo

Debido a las propiedades citotóxicas, mutagénicas y embriotóxicas conocidas de la doxorubicina, no debe utilizarse Myocet liposomal durante el embarazo a no ser que sea realmente necesario.

#### Lactancia

Las mujeres que reciban Myocet liposomal deben suspender la lactancia.

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Se ha notificado que Myocet liposomal produce mareos. Los pacientes que los padeczan deberán evitar conducir y manejar maquinaria.

### **4.8 Reacciones adversas**

Durante los ensayos clínicos, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron náuseas/vómitos (73%), leucopenia (70%), alopecia (66%), neutropenia (46%), astenia/fatiga (46%), estomatitis/mucositis (42%), trombocitopenia (31%) y anemia (30%).

Se han notificado las siguientes reacciones adversas con Myocet liposomal provenientes de ensayos clínicos y de la experiencia postcomercialización. Las reacciones adversas se enumeran a continuación según el término preferente de MedDRA según la clasificación por órganos y sistemas y frecuencia (frecuencias se definen como: muy frecuentes  $\geq 1/10$ , frecuentes  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ , poco frecuentes  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ , frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)).

	<b>Todos los grados</b>	<b>Grado <math>\geq 3</math></b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>		
Fiebre neutropénica	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Infección	Muy frecuentes	Frecuentes
Herpes Zóster	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Septicemia	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones en el lugar de la inyección	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		
Neutropenia	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Trombocitopenia	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Anemia	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Leucopenia	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Linfocitopenia	Frecuentes	Frecuentes
Pancitopenia	Frecuentes	Poco frecuentes
Septicemia neutropénica	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Púrpura	Poco frecuentes	Poco frecuentes
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		
Anorexia	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Deshidratación	Frecuentes	Muy frecuentes
Hipopotasemia	Frecuentes	Poco frecuentes
Hiperglucemia	Poco frecuentes	Poco frecuentes
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
Agitación	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Insomnio	Frecuentes	Poco frecuentes
Marcha anormal	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Disfonía	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Somnolencia	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos cardíacos</b>		
Arritmia	Frecuentes	Poco frecuentes
Cardiomiopatía	Frecuentes	Frecuentes
Insuficiencia cardíaca congestiva	Frecuentes	Frecuentes
Derrame pericárdico	Poco frecuentes	Poco frecuentes
<b>Trastornos vasculares</b>		
Sofocos	Frecuentes	Poco frecuentes

	<b>Todos los grados</b>	<b>Grado ≥ 3</b>
Hipotensión	Poco frecuentes	Poco frecuentes
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		
Dolor en el pecho	Frecuentes	Poco frecuentes
Disnea	Frecuentes	Poco frecuentes
Epistaxis	Frecuentes	Poco frecuentes
Hemoptisis	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Faringitis	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Derrame pleural	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Pneumonitis	Poco frecuentes	Poco frecuentes
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Náuseas/vómitos	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Estomatitis/mucositis	Muy frecuentes	Frecuentes
Diarrea	Muy frecuentes	Frecuentes
Estreñimiento	Frecuentes	Poco frecuentes
Esofagitis	Frecuentes	Poco frecuentes
Úlcera gástrica	Poco frecuentes	Poco frecuentes
<b>Trastornos hepatobiliares</b>		
Aumento de las aminotransferasas hepáticas	Frecuentes	Poco frecuentes
Aumento de la fosfatasa alcalina	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Ictericia	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Aumento de la bilirrubina sérica	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Alopecia	Muy frecuentes	Frecuentes
Rash	Frecuentes	Frecuencia no conocida
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Alteración de las uñas	Frecuentes	Poco frecuentes
Prurito	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Foliculitis	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Sequedad cutánea	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
Dolor de espalda	Frecuentes	Poco frecuentes
Mialgia	Frecuentes	Poco frecuentes
Debilidad muscular	Poco frecuentes	Poco frecuentes
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		
Cistitis hemorrágica	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Oliguria	Poco frecuentes	Poco frecuentes
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		
Astenia/fatiga	Muy frecuentes	Frecuentes
Fiebre	Muy frecuentes	Frecuentes
Dolor	Muy frecuentes	Frecuentes

	<b>Todos los grados</b>	<b>Grado <math>\geq 3</math></b>
Rigidez	Muy frecuentes	Poco frecuentes
Mareos	Frecuentes	Poco frecuentes
Dolor de cabeza	Frecuentes	Poco frecuentes
Pérdida de peso	Frecuentes	Poco frecuentes
Reacción en el lugar de la inyección	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Malestar	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

#### 4.9 Sobredosis

La sobredosis aguda con Myocet liposomal empeorará los efectos adversos tóxicos. El tratamiento de la sobredosis aguda debe centrarse en terapia de apoyo para la toxicidad esperada y puede incluir hospitalización, antibióticos, transfusiones de plaquetas y granulocitos, y tratamiento sintomático de la mucositis.

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, antraciclinas y sustancias relacionadas, código ATC: L01DB01.

El principio activo de Myocet liposomal es el HCl de doxorubicina. La doxorubicina puede ejercer sus efectos tóxicos y antitumorales mediante diferentes mecanismos, entre ellos inhibición de la topoisomerasa II, intercalación con las polimerasas de los ARN y ADN, formación de radicales libres y unión a las membranas celulares. La doxorubicina encapsulada en liposomas en comparación con la convencional no resultó ser más activa en las líneas celulares resistentes a la doxorubicina *in vitro*. En animales, la doxorubicina encapsulada en liposomas redujo la distribución al corazón y a la mucosa gastrointestinal en comparación con la doxorubicina convencional, mientras que se mantuvo la eficacia antitumoral en tumores experimentales.

Se comparó Myocet liposomal (60 mg/m<sup>2</sup>) + CPA (600 mg/m<sup>2</sup>) con doxorubicina convencional + CPA (mismas dosis), y Myocet liposomal (75 mg/m<sup>2</sup>) + CPA (600 mg/m<sup>2</sup>) con epirrubicina + CPA (mismas dosis). En un tercer ensayo, se comparó Myocet liposomal en monoterapia (75 mg/m<sup>2</sup>) con doxorubicina convencional en monoterapia (misma dosis). En la Tabla 3 se exponen los resultados de la tasa de respuesta y supervivencia libre de progresión de la enfermedad.

**Tabla 3**  
**Resumen de la eficacia antitumoral de los estudios en monoterapia y en terapia combinada**

	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)
Tasa de respuesta tumoral	43%	43%	46%	39%	26%	26%
Riesgo relativo (95% C.I.)		1,01 (0,78-1,31)		1,19 (0,83-1,72)		1,00 (0,64-1,56)
Mediana de LPE (meses) <sup>a</sup>	5,1	5,5	7,7	5,6	2,9	3,2
Proporción de riesgo (95% C.I.)		1,03 (0,80-1,34)		1,52 (1,06-2,20)		0,87 (0,66-1,16)

Abreviaturas: LPE, supervivencia libre de progresión de la enfermedad; Dox, doxorubicina; Epi, epirrubicina; riesgo relativo, indicador utilizado como referencia; proporción de riesgo, Myocet liposomal utilizado como referencia

<sup>a</sup> Objetivo secundario

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética en plasma de la doxorubicina total en pacientes que reciben Myocet liposomal muestra un elevado grado de variabilidad entre pacientes. Sin embargo, en general, los niveles en plasma de doxorubicina total son considerablemente más altos con Myocet liposomal que con doxorubicina convencional, mientras que los datos indican que los niveles pico en plasma de doxorubicina libre (sin encapsular en liposomas) son inferiores con Myocet liposomal que con doxorubicina convencional. Los datos farmacocinéticos disponibles imposibilitan las conclusiones con respecto a la relación entre los niveles plasmáticos de doxorubicina libre/total y su influencia en la eficacia/seuridad de Myocet liposomal. La eliminación de la doxorubicina total fue de  $5,1 \pm 4,8$  l/h y el volumen de distribución en estado estacionario ( $V_d$ ) fue de  $56,6 \pm 61,5$  l mientras que, después de la doxorubicina convencional, la eliminación y el  $V_d$  fueron de  $46,7 \pm 9,6$  l/h y  $1.451 \pm 258$  l, respectivamente. El principal metabolito circulante de la doxorubicina, el doxorrubycinol, se forma vía aldo-ceto-reductasa. Los niveles pico de doxorrubycinol aparecen en el plasma más tarde con Myocet liposomal que con doxorubicina convencional.

No se ha estudiado de forma específica la farmacocinética de Myocet liposomal en pacientes con insuficiencia renal. Se sabe que la doxorubicina es excretada principalmente por el hígado.

Se ha demostrado que es conveniente disminuir la dosis de Myocet liposomal a pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.2 para dosis recomendadas).

Se ha demostrado que las sustancias que inhiben la glucoproteína-P (P-gP) modifican la disponibilidad de la doxorubicina y del doxorrubycinol (ver también sección 4.5).

## 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios de genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción con Myocet liposomal, pero se sabe que la doxorubicina es a la vez mutagénica y carcinogénica y que podría causar toxicidad en la reproducción.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

#### Vial 1 - HCl de doxorubicina

- lactosa

#### Vial 2 - liposomas

- fosfatidicolina
- colesterol
- ácido cítrico
- hidróxido de sodio
- agua para preparaciones inyectables

#### Vial 3 - tampón

- carbonato sódico
- agua para preparaciones inyectables

### 6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

### 6.3 Periodo de validez

18 meses.

Se ha demostrado la estabilidad física y química en el uso después de la reconstitución hasta 8 horas a 25°C y hasta 5 días entre 2°C – 8°C.

Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento debe utilizarse de inmediato. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso serán responsabilidad del usuario y no deberán ser superiores a 24 horas entre 2°C – 8°C, a menos que la reconstitución y la dilución se hayan realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C)

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Myocet liposomal se presenta en cajas conteniendo 1 juego o 2 juegos completos de cada uno de los tres viales componentes. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### Vial 1 - HCl de doxorubicina

Viales de vidrio de tipo I, cerrados con tapón de caucho de butilo gris y cierre de aluminio naranja, conteniendo 50 mg de polvo liofilizado de HCl de doxorubicina.

#### Vial 2 - liposomas

Viales de vidrio de sílex de tipo I, cerrados con tapón siliconizado gris y cierre de aluminio verde, conteniendo al menos 1,9 ml de liposomas.

#### Vial 3 - tampón

Viales de vidrio, cerrados con tapón siliconizado gris y cierre de aluminio azul, conteniendo al menos 3 ml de tampón.

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

### Preparación de Myocet liposomal

Debe seguirse estrictamente una técnica aséptica durante la manipulación de Myocet liposomal, ya que no contiene conservantes.

Deben observarse precauciones en la manipulación y preparación de Myocet liposomal. Es necesario utilizar guantes.

#### Paso 1. Preparación

Pueden utilizarse dos métodos de calentamiento alternativos: un calentador Techne DB-3 Dri Block o un baño de agua:

- Encienda el calentador Techne DB-3 Dri Block y ajuste el termostato a 75°C-76°C. Compruebe que el termómetro insertado en el bloque térmico marca dicha temperatura.
- Si se utiliza un baño de agua, caliente el baño de agua y deje que se equilibre a 58°C (55°C-60°C). Compruebe la temperatura mediante un termómetro.

(Tenga en cuenta que aunque el ajuste de control de la temperatura del baño de agua y del bloque térmico sea diferente, la temperatura del contenido del vial estará dentro del mismo rango (55°C-60°C)).

Saque de la nevera la caja con los constituyentes.

#### Paso 2. Reconstitución del HCl de doxorubicina

- Extraiga 20 ml de solución inyectable de cloruro de sodio (0,9%), (no incluido en el envase) e inyéctelos en cada vial de HCl de doxorubicina que vaya a preparar.
- Agite bien en posición invertida para asegurar que la doxorubicina se disuelve por completo.

#### Paso 3. Calentar en baño de agua o bloque térmico.

- Caliente el vial de HCl de doxorubicina reconstituido en el calentador Techne DB-3 Dri Block, manteniendo el termómetro insertado en el bloque térmico a la temperatura de 75°C-76°C durante 10 minutos (no sobrepasar los 15 minutos). Si utiliza un baño de agua, caliente el vial de HCl de doxorubicina manteniendo la temperatura del termómetro a 55°C-60°C durante 10 minutos (no sobrepasar los 15 minutos).
- Mientras se calienta, siga con el paso 4.

#### Paso 4. Ajustar el pH de los liposomas

- Extraiga 1,9 ml del vial de liposomas. Inyéctelos en el vial de tampón para ajustar el pH de los liposomas. En caso de sobrepresión, elimine el exceso de aire.
- Agite bien.

#### Paso 5. Añadir los liposomas con pH ajustado a la doxorubicina

- Con una jeringa, extraiga la totalidad de los liposomas con pH ajustado del vial de tampón.
- Saque el vial de HCl de doxorubicina reconstituido del baño de agua o bloque térmico. AGITE VIGOROSAMENTE. Introduzca con cuidado un dispositivo de ventilación con filtro hidrofóbico. INMEDIATAMENTE (en 2 minutos) inyecte los liposomas con pH ajustado, en el vial de HCl de doxorubicina reconstituido y calentado. Retire el dispositivo de ventilación.
- AGITE VIGOROSAMENTE.
- ESPERE un mínimo de 10 MINUTOS antes de usar, manteniendo el medicamento a temperatura ambiente.
- El calentador Techne DB-3 Dri Block está totalmente homologado para usarlo en la reconstitución de Myocet liposomal. Deben utilizarse los tres bloques térmicos con dos orificios de 43,7 mm de diámetro cada uno. A fin de garantizar un control correcto de la temperatura, se recomienda utilizar un termómetro de inmersión de 35 mm.

El preparado reconstituido de Myocet liposomal resultante contiene 50 mg de HCl de doxorubicina/25 ml de dispersión liposómica (2 mg/ml).

Después de la reconstitución, el producto acabado se debe diluir en cloruro sódico inyectable al 0,9% (p/v) o en solución inyectable de glucosa al 5% (p/v) hasta un volumen final de 40 ml a 120 ml de manera que se obtenga una concentración final de 0,4 mg/ml a 1,2 mg/ml de doxorubicina.

Una vez diluida, la dispersión liposómica para perfusión que contiene doxorubicina encapsulada en liposomas debe ser una dispersión homogénea, opaca y naranja-rojiza. Antes de su administración, toda solución parenteral se debe inspeccionar visualmente para detectar la presencia de partículas o cambios de coloración. No utilice el preparado si observa presencia de partículas extrañas.

Procedimiento para la correcta eliminación:

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Alemania

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/01/00/141/001-002

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 13 julio 2000

Fecha de la última renovación: 02 julio 2010

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

**B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

**C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

• **Informes periódicos de seguridad (IPSSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

**D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

No procede.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

### Caja exterior (2 juegos de 3 componentes)

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Myocet liposomal 50 mg polvo, dispersión y disolvente para concentrado para dispersión para perfusión  
Hidrocloruro de doxorubicina liposomal

#### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Doxorubicina encapsulada en liposomas correspondiente a 50 mg de hidrocloruro de doxorubicina.

#### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:

*Vial 1 - HCl de doxorubicina*

lactosa

*Vial 2 - liposomas*

fosfatidilcolina, colesterol, ácido cítrico, hidróxido de sodio, agua para preparaciones inyectables

*Vial 3 - tampón*

carbonato sódico, agua para preparaciones inyectables

Contiene sodio. Para más información, consultar el prospecto.

#### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo, dispersión y disolvente para concentrado para dispersión para perfusión.

Contenido de la caja:

2 juegos que contienen:

1 vial de HCl de doxorubicina

1 vial de liposomas

1 vial de tampón

#### 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para vía intravenosa después de la reconstitución y de la dilución.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

#### 6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Para un solo uso.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

Citotóxico

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Alemania

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/00/141/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC

SN

NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO INTERMEDIO**  
**(usado con la caja exterior de 2 juegos de 3 componentes)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Myocet liposomal 50 mg polvo, dispersión y disolvente para concentrado para dispersión para perfusión  
Hidrocloruro de doxorubicina liposomal

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Doxorubicina encapsulada en liposomas correspondiente a 50 mg de hidrocloruro de doxorubicina.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes:

*Vial 1 - HCl de doxorubicina*

lactosa

*Vial 2 - liposomas*

fosfatidicolina, colesterol, ácido cítrico, hidróxido de sodio, agua para preparaciones inyectables

*Vial 3 - tampón*

carbonato sódico, agua para preparaciones inyectables

Contiene sodio. Para más información, consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo, dispersión y disolvente para concentrado para dispersión para perfusión.

Contenido de la caja:

1 vial de HCl de doxorubicina

1 vial de liposomas

1 vial de tampón

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Para vía intravenosa después de la reconstitución y de la dilución.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Para un solo uso.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

Citotóxico

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Alemania

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/00/141/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18 IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

### Caja exterior (1 juego de 3 componentes)

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Myocet liposomal 50 mg polvo, dispersión y disolvente para concentrado para dispersión para perfusión  
Hidrocloruro de doxorubicina

#### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Doxorubicina encapsulada en liposomas correspondiente a 50 mg de hidrocloruro de doxorubicina.

#### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:

*Vial 1 - HCl de doxorubicina*

lactosa

*Vial 2 - liposomas*

fosfatidilcolina, colesterol, ácido cítrico, hidróxido de sodio, agua para preparaciones inyectables

*Vial 3 - tampón*

carbonato sódico, agua para preparaciones inyectables

Contiene sodio. Para más información, consultar el prospecto.

#### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo, dispersión y disolvente para concentrado para dispersión para perfusión.

Contenido de la caja:

1 vial de HCl de doxorubicina

1 vial de liposomas

1 vial de tampón

#### 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para vía intravenosa después de la reconstitución y de la dilución.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

#### 6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### 7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Para un solo uso.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

Citotóxico

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Alemania

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/00/141/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**VIAL DE HCl DE DOXORUBICINA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Myocet liposomal  
HCl de doxorubicina  
Uso IV

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

**4. NÚMERO DE LOTE**

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

50 mg

**6. OTROS**

**PEGATINA/ SECCIÓN DESPRENDIBLE DE LA ETIQUETA PARA ETIQUETAR EL VIAL  
DE HCl DE DOXORUBICINA QUE CONTIENE EL CONCENTRADO PARA DISPERSIÓN  
PARA PERFUSIÓN, RECONSTITUIDO**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Myocet liposomal 50mg concentrado para dispersión para perfusión  
HCl de doxorubicina liposomal  
IV

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

**6. OTROS**

Fecha de preparación: \_\_\_\_\_

Hora de preparación: \_\_\_\_\_

Preparado por: \_\_\_\_\_

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**LIPOSOMAS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Myocet liposomal  
liposomas

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

1,9 ml

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**TAMPÓN**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Myocet liposomal  
tampón

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

3 ml

**6. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el usuario

### Myocet liposomal 50 mg polvo, dispersión y disolvente para concentrado para dispersión para perfusión.

Hidrocloruro de doxorubicina liposomal

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Myocet liposomal y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Myocet liposomal
3. Cómo se administra Myocet liposomal
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Myocet liposomal
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Myocet liposomal y para qué se utiliza

Myocet liposomal contiene un medicamento denominado “doxorubicina”, que daña las células tumorales. Este tipo de medicamento se conoce como “quimioterapia”. El medicamento se encuentra en el interior de gotas de grasa muy pequeñas denominadas “liposomas”.

Myocet liposomal se utiliza en mujeres adultas para el tratamiento de primera línea del cáncer de mama que se ha extendido (cáncer de mama metastásico). Se utiliza combinado con otro medicamento llamado “ciclofosfamida”. Lea cuidadosamente el prospecto que acompaña al medicamento.

#### 2. Qué necesita saber antes de que le administren Myocet liposomal

##### No le deben administrar Myocet liposomal

- si es alérgico a la doxorubicina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

No le deben administrar Myocet liposomal si se encuentra en este caso. En caso de duda, consulte a su médico o enfermero antes de que le administren Myocet liposomal.

##### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de empezar a usar Myocet liposomal.

Consulte a su médico o enfermero antes de empezar a usar su medicamento si:

- tiene fiebre, antecedentes de problemas cardíacos (como un ataque al corazón, insuficiencia cardíaca o ha tenido la presión arterial alta desde hace mucho tiempo).
- tiene problemas de hígado.

Si se encuentra en alguno de estos casos (o si no está seguro), consulte a su médico o enfermero antes de que le administren Myocet liposomal.

##### Pruebas

Su médico le practicará pruebas durante el tratamiento, para comprobar que el medicamento está actuando adecuadamente. También controlará los efectos adversos como problemas circulatorios o cardíacos.

##### Radioterapia

Si ya ha recibido terapia de radiación, podría reaccionar a Myocet liposomal. Usted podría tener la piel dolorosa, roja o seca. Esto puede ocurrir inmediatamente o más tarde, en algún momento durante su tratamiento.

### **Otros medicamentos y Myocet liposomal**

Uso de Myocet liposomal con otros medicamentos Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta y las plantas medicinales, ya que Myocet liposomal puede afectar el modo en que actúen otros medicamentos. También otros medicamentos pueden afectar el modo en que actúe Myocet liposomal.

Informe a su médico o enfermero especialmente si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- fenobarbital o fenitoína – para la epilepsia
- warfarina – para diluir la sangre
- estreptozotocina – para el cáncer de páncreas
- ciclosporina – para modificar el sistema inmune.

Si se encuentra en alguno de estos casos (o si no está seguro), consulte con su médico o enfermero antes de que le administren Myocet liposomal.

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o enfermero antes de utilizar este medicamento.

- No debe utilizarse Myocet liposomal durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.
- Las mujeres tratadas con Myocet liposomal no deben proceder a la lactancia.
- Las mujeres que podrían quedar embarazadas deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Myocet liposomal y durante los 6,5 meses siguientes al tratamiento.
- Se recomienda a las mujeres que deseen tener hijos tras la finalización del tratamiento que obtengan consejo genético y asesoramiento sobre la preservación de la fertilidad antes del tratamiento.

### **Conducción y uso de máquinas**

Tras la administración de Myocet liposomal puede sentir mareos. Si se siente mareada o no está segura de cómo se siente, no conduzca ni utilice herramientas o maquinaria.

### **Myocet liposomal contiene sodio**

Myocet liposomal se presenta en cajas conteniendo 1 juego o 2 juegos de 3 viales (puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases). Una vez mezclados los 3 viales, el medicamento contiene aproximadamente 108 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar). Esto equivale al 5,4% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

## **3. Cómo se administra Myocet liposomal**

Este medicamento le será administrado normalmente por un médico o enfermero. Se administra mediante un gota a gota (perfusión) en la vena.

### **Qué cantidad le será administrada**

Su médico decidirá la dosis exacta que usted necesita. Ésta se basa en la superficie corporal (medida en “metros cuadrados” o “m<sup>2</sup>”).

La dosis recomendada es de 60 a 75 mg de medicamento por cada metro cuadrado de superficie corporal:

- se administra una vez cada tres semanas
- el medicamento “ciclofosfamida” se administra el mismo día.

El médico puede administrarle una dosis menor si lo considera necesario.

El número de veces que le administrarán la perfusión dependerá de:

- el estado del cáncer de mama
- la respuesta de su organismo al medicamento.

Por lo general, la duración del tratamiento es de 3 a 6 meses.

#### **Si Myocet liposomal entra en contacto con la piel**

Dígale a su médico o enfermero enseguida si el medicamento se derrama desde el gota a gota (perfusión) a la piel. Esto es porque Myocet liposomal puede dañar su piel. El gota a gota se interrumpirá inmediatamente. Se aplicará hielo en la zona afectada durante 30 minutos. A continuación, se reiniciará el gota a gota en otra vena.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

#### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Con este medicamento pueden tener lugar los efectos adversos que se detallan a continuación.

#### **Informe de inmediato a su médico o enfermero si advierte cualquiera de los siguientes efectos adversos ya que son signos de reacción alérgica y pudieran requerir la interrupción del gota a gota (perfusión):**

- falta de aliento u opresión en el pecho o garganta
- dolor de cabeza o dolor de espalda
- fiebre o escalofríos
- inflamación o rubor de la cara
- sensación de cansancio, mareo o vértigo.

Si experimenta cualquiera de estos efectos adversos, informe a su médico o enfermero de inmediato.

#### **Otros efectos adversos**

##### **Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- pérdida de cabello
- fiebre, escalofríos, dolor
- pérdida de apetito, diarrea, sensación de mareo (náuseas o vómitos)

niveles reducidos de ciertas células sanguíneas- para determinarlo, su médico le hará análisis de sangre frecuentes y decidirá si se requiere algún tratamiento. Los signos pueden incluir:

- aumento de la aparición de moretones
- dolor en la boca, úlceras en la garganta o en la boca
- disminución de la resistencia a la infección o fiebre
- sensación de cansancio o mareo, falta de energía.

##### **Frecuentes** (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 pacientes):

- dolores musculares, dolor de espalda, dolor de cabeza
- dificultad respiratoria, dolores en el pecho
- sensación de sed, dolor o inflamación del tubo digestivo
- falta de aliento, inflamación de los tobillos, calambres musculares que pueden ser signos de insuficiencia cardiaca, trastornos del ritmo cardíaco o niveles bajos de potasio en la sangre
- pruebas de función hepática anómalas
- dificultad de conciliar el sueño
- hemorragias nasales, sofocos
- estreñimiento, pérdida de peso
- eritema cutáneo y alteraciones de las uñas.

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 pacientes):

- tos con sangre
- sensación de agitación, sensación de sueño
- hipotensión, sensación de malestar
- alteración de la marcha, problemas del habla
- dolores abdominales que pueden ser signo de formación de una úlcera gástrica
- debilidad muscular
- picor y sequedad de la piel o inflamación alrededor de los folículos pilosos
- inflamación, enrojecimiento y formación de ampollas en la piel alrededor del lugar de la inyección
- elevación del nivel de azúcar en sangre (su médico lo detectará en un análisis de sangre)
- coloración amarillenta de la piel o los ojos, que pueden ser signos de un trastorno del hígado conocido como ictericia
- cambios en la frecuencia de la micción (orina), micción dolorosa o presencia de sangre en la orina.

**Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles:**

Enrojecimiento y dolor en manos y pies.

Myocet liposomal puede causar algunos efectos adversos relacionados con la velocidad de la perfusión. Éstos incluyen rubor, fiebre, escalofríos, dolor de cabeza y dolor de espalda. Estos efectos adversos pueden remitir si la perfusión se administra más lentamente a lo largo de un período de tiempo más prolongado.

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Myocet liposomal**

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y la caja.
- Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).
- Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Si no es así, el tiempo y las condiciones de conservación previas al uso, una vez reconstituido y diluido, son responsabilidad del usuario y no deben exceder las 24 horas, a una temperatura de 2°C – 8°C, a menos que hayan sido reconstituidos y diluidos en condiciones asépticas controladas y validadas.
- No utilice este medicamento si observa cualquier cambio en la coloración del producto, o alguna señal de precipitación o de partículas en suspensión.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

#### **Composición de Myocet liposomal**

- El principio activo es doxorubicina encapsulada en liposomas. Esto corresponde a 50 mg de hidrocloruro de doxorubicina.
- Los demás componentes son lactosa, (en el vial de HCl de doxorubicina) fosfatidilcolina, colesterol, ácido cítrico, hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables (en el vial de liposomas), carbonato sódico y agua para preparaciones inyectables (en el vial de tampón).

#### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Myocet liposomal se compone de un polvo, dispersión y disolvente para concentrado para dispersión para perfusión, y se presenta en un sistema de tres viales: HCl de doxorubicina, liposomas y tampón.

Una vez mezclados los contenidos de los viales, la dispersión liposómica resultante es opaca, de color naranja rojizo.

Myocet liposomal se presenta en envases que contienen 1 juego o 2 juegos de los tres componentes. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**Titular de la autorización de comercialización**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Alemania

**Responsable de la fabricación**

GP-Pharm

Polígono Industrial Els Vinyets - Els Fogars,

Sector 2, Carretera Comarcal C244, km 22

08777 Sant Quintí de Mediona (Barcelona)

España

**Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

---

**Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:**

## **GUÍA DE PREPARACIÓN**

Myocet liposomal 50 mg polvo, dispersión y disolvente para concentrado para dispersión para perfusión

Hidrocloruro de doxorubicina liposomal

**Es importante leer todo el contenido de esta guía antes de preparar este medicamento.**

### **1. PRESENTACIÓN**

Myocet liposomal se presenta en un sistema de tres viales: (1) HCl de doxorubicina, (2) liposomas y (3) tampón. Además de estos tres componentes se necesita solución inyectable de cloruro sódico al 0,9% (p/v) para la reconstitución del HCl de doxorubicina. Myocet liposomal debe reconstituirse antes de la administración.

### **2. RECOMENDACIONES PARA UNA MANIPULACIÓN SEGURA**

Deben adoptarse los procedimientos normales para la correcta manipulación y eliminación de los medicamentos antitumorales, es decir:

- El personal debe estar capacitado para reconstituir el medicamento.
- Las mujeres embarazadas no deben manipular el medicamento.
- El personal que manipule el medicamento durante la reconstitución deberá vestir ropa protectora, incluidos mascarillas, gafas y guantes.
- Todos los productos de administración o limpieza, incluidos los guantes, se depositarán en una bolsa para eliminación de desechos de alto riesgo para su incineración a altas temperaturas. Los desechos líquidos pueden eliminarse vertiendo grandes cantidades de agua.
- El contacto accidental con la piel o con los ojos debe tratarse de inmediato con cantidades copiosas de agua.

### **3. PREPARACIÓN PARA LA ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA**

Debe seguirse estrictamente una técnica aséptica durante la manipulación de Myocet liposomal, ya que no contiene conservantes.

#### **3.1 Preparación de Myocet liposomal**

Paso 1. Preparación

Pueden utilizarse dos métodos de calentamiento alternativos: un calentador Techne DB-3 Dri Block o un baño de agua:

- Encienda el calentador Techne DB-3 Dri Block y ajuste el termostato a 75°C-76°C. Compruebe que el termómetro insertado en el bloque térmico marca dicha temperatura.
- Si se utiliza un baño de agua, caliente el baño de agua y deje que se equilibre a 58°C (55°C-60°C). Compruebe la temperatura mediante un termómetro.

(Tenga en cuenta que aunque el ajuste de control de la temperatura del baño de agua y del bloque térmico sea diferente, la temperatura del contenido del vial estará dentro del mismo rango (55°C-60°C)).

- Saque de la nevera la caja con los constituyentes.

**Paso 2. Reconstitución del HCl de doxorubicina**

- Extraiga 20 ml de solución inyectable de cloruro de sodio (0,9%), (no incluido en el envase) e inyéctelos en cada vial de HCl de doxorubicina, que vaya a preparar.
- Agite bien en posición invertida para asegurar que la doxorubicina se disuelve por completo.

**Paso 3. Calentar en el baño de agua o bloque térmico.**

- Caliente el vial de HCl de doxorubicina reconstituido en el calentador Techne DB-3 Dri Block, manteniendo el termómetro insertado en el bloque térmico a la temperatura de 75°C-76°C durante 10 minutos (no sobrepasar los 15 minutos).
- Si utiliza un baño de agua, caliente el vial de HCl de doxorubicina manteniendo la temperatura del termómetro a 55°C-60°C durante 10 minutos (no sobrepasar los 15 minutos).
- Mientras se calienta, siga con el paso 4.

**Paso 4. Ajustar el pH de los liposomas**

- Extraiga 1,9 ml del vial de liposomas. Inyéctelos en el vial de tampón para ajustar el pH de los liposomas. En caso de sobrepresión elimine el exceso de aire.
- Agite bien.

**Paso 5. Añadir los liposomas con pH ajustado a la doxorubicina**

- Con una jeringa, extraiga la totalidad del contenido de liposomas con pH ajustado del vial de tampón.
- Saque el vial de HCl de doxorubicina reconstituido del baño de agua o bloque térmico. AGITE VIGOROSAMENTE. Introduzca con cuidado un dispositivo de ventilación con filtro hidrofóbico. INMEDIATAMENTE (en 2 minutos) inyecte los liposomas con pH ajustado en el vial de HCl de doxorubicina reconstituido y calentado. Retire el dispositivo de ventilación.
- AGITE VIGOROSAMENTE.
- ESPERE UN MÍNIMO DE 10 MINUTOS ANTES DE USAR, MANTENIENDO EL MEDICAMENTO A TEMPERATURA AMBIENTE.

El calentador Techne DB-3 Dri Block está totalmente homologado para usarlo en la reconstitución de Myocet liposomal. Deben utilizarse los tres bloques térmicos con dos orificios de 43,7 mm de diámetro cada uno. A fin de garantizar un control correcto de la temperatura, se recomienda utilizar un termómetro de inmersión de 35 mm.

El preparado reconstituido de Myocet liposomal resultante contiene 50 mg de HCl de doxorubicina/25 ml de dispersión liposómica (2 mg/ml).

Después de la reconstitución, el producto acabado se debe diluir en solución inyectable de cloruro sódico al 0,9% (p/v) o en solución inyectable de glucosa al 5% (p/v) hasta un volumen final de 40 ml a 120 ml por 50 mg de Myocet liposomal reconstituido, de manera que se obtenga una concentración final de 0,4 mg/ml a 1,2 mg/ml de doxorubicina.

Una vez diluida, la dispersión liposómica para perfusión que contiene doxorubicina encapsulada en liposomas debe ser una dispersión homogénea opaca y naranja-rojiza. Antes de su administración, toda solución parenteral se debe inspeccionar visualmente para detectar la presencia de partículas o cambios de coloración. No utilice el preparado si observa presencia de partículas extrañas.

Se ha demostrado que, una vez reconstituido, Myocet liposomal tiene una estabilidad física y química durante el uso a temperatura ambiente de hasta 8 horas o en nevera (2°C-8°C) hasta 5 días.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse de inmediato. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario y no deberán exceder de 24 horas a 2°C- 8°C, a menos que la reconstitución y la dilución se hayan realizado en condiciones asépticas validadas y controladas.

Myocet liposomal debe administrarse por perfusión intravenosa durante un período de una hora.

Aviso: Myocet liposomal no debe administrarse por vía subcutánea o intramuscular o en inyección de bolo.

#### **4. ELIMINACIÓN**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.