

Myocet 50 mg Pulver, Dispersion und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionsdispersion

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Myocet 50 mg Pulver, Dispersion und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionsdispersion

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Liposomenverkapselter Doxorubicin-Citrat-Komplex, entsprechend 50 mg Doxorubicinhydrochlorid (HCl).

Sonstige Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung: Das rekonstituierte Arzneimittel enthält circa 108 mg Natrium in einer 50 mg Doxorubicin-HCl Dosis.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver, Dispersion und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionsdispersion.

Myocet wird als ein System mit drei Durchstechflaschen geliefert:

Myocet-Doxorubicin-HCl ist ein rotes lyophilisiertes Pulver.

Myocet-Liposomen sind eine weiße bis cremefarbene, opake und homogene Dispersion.

Myocet-Puffer ist eine klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Myocet in Kombination mit Cyclophosphamid wird angewendet bei der *First-line*-Behandlung von metastasiertem Brustkrebs bei erwachsenen Frauen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Myocet darf nur in Einrichtungen angewendet werden, die auf die Verabreichung von zytotoxischen Chemotherapeutika spezialisiert sind, und es darf nur unter Aufsicht eines Arztes, der Erfahrung in der Anwendung von Chemotherapeutika besitzt, verabreicht werden.

Dosierung

Bei Verabreichung von Myocet in Kombination mit Cyclophosphamid (600 mg/m²) beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Myocet 60–75 mg/m² alle drei Wochen.

Ältere Patientinnen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Myocet wurde an 61 Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs im Alter von mindestens 65 Jahren beurteilt. Daten aus randomisierten, kontrollierten klinischen Studien zeigen, dass die Wirksamkeit und kardiale Sicherheit von Myocet in diesem Kollektiv mit denen bei Patientinnen unter 65 Jahren vergleichbar waren.

Patientinnen mit Leberfunktionsstörung

Da Stoffwechsel und Ausscheidung von Doxorubicin hauptsächlich über den hepato-biliären Weg erfolgen, muss die Funktion von Leber und Galle vor und während der Therapie mit Myocet überprüft werden.

Auf Grundlage der begrenzten Daten, die von Patientinnen mit Lebermetastasen gewonnen wurden, wird eine Senkung der initialen Dosis nach folgender Tabelle empfohlen:

Leberfunktions-tests	Dosis
Bilirubin < ULN und normaler AST-Spiegel	Standarddosis von 60–75 mg/m ²
Bilirubin < ULN und erhöhter AST-Spiegel	25%ige Dosisreduktion in Erwägung ziehen
Bilirubin > ULN, aber < 50 µmol/l	50%ige Dosisreduktion
Bilirubin > 50 µmol/l	75%ige Dosisreduktion

Falls möglich sollte die Anwendung von Myocet bei Patientinnen mit Bilirubin-Werten > 50 µmol/l vermieden werden, da diese Empfehlung hauptsächlich auf Extrapolationen beruht.

Siehe Abschnitt 4.4 zu Dosisreduktionen aufgrund anderer Toxizitäten.

Patientinnen mit Nierenfunktionsstörung

Doxorubicin wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert und mit der Galle ausgeschieden. Eine Dosisanpassung ist bei Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion daher nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Myocet bei Kindern bis zum Alter von 17 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Myocet muss vor der Verabreichung rekonstituiert und weiter verdünnt werden. Es wird eine Endkonzentration von 0,4 mg/ml bis 1,2 mg/ml Doxorubicin-HCl benötigt. Myocet wird über einen Zeitraum von 1 Stunde durch intravenöse Infusion verabreicht.

Myocet darf nicht intramuskulär, subkutan oder als Bolus-Injektion verabreicht werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myelosuppression

Die Therapie mit Myocet ruft eine Myelosuppression hervor. Myocet darf Patientinnen nicht verabreicht werden, wenn vor dem nächsten Zyklus die absolute Neutrophilen-Zahl (ANC) unter 1.500 Zellen/µl oder die Thrombozytenzahl unter 100.000/µl liegt. Während der Therapie mit Myocet ist eine sorgfältige Überwachung der Blutwerte (einschließlich Leukozyten- und Thrombozytenzahl und Hämoglobin) erforderlich. Bei Patientinnen, die mit Myocet anstatt mit konventionellem Doxorubicin behandelt wurden, zeigte eine Meta-Analyse ein statistisch signifikant geringeres Auftreten von Neutropenie Grad 4 (RR = 0,82, p = 0,005). Jedoch traten bei Anämie, Thrombozytopenie und neutropenischen Fieberphasen keine signifikanten Unterschiede auf.

Bei Auftreten hämatologischer Toxizität sowie anderer Toxizitäten kann eine Reduktion oder Verschiebung der Dosis notwendig werden. Folgende Dosisänderungen werden während der Therapie empfohlen und sind für Myocet und Cyclophosphamid parallel zueinander vorzunehmen. Die Dosierung im Anschluss an eine Dosisreduktion erfolgt nach Ermessen des behandelnden Arztes der jeweiligen Patientin.

Siehe Tabelle 2

Wenn Myelotoxizität die Behandlung um mehr als 35 Tage nach der ersten Dosis des vorherigen Zyklus verzögert, sollte der Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen werden.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 2

Siehe Abschnitt 4.2 zur Dosisreduktion von Myocet aufgrund eingeschränkter Leberfunktion.

Kardiale Toxizität

Doxorubicin und andere Anthrazykline können kardiotoxisch sein. Das Toxizitätsrisiko nimmt mit steigenden kumulativen Dosen dieser Arzneimittel zu und ist bei Patientin-

Tabelle 2

Hämatologische Toxizität			
Grad	NADIR ANC (absolute Neutrophilen-Zahl) (Zellen/µl)	NADIR Thrombozytenzahl (Zellen/µl)	Änderung
1	1.500–1.900	75.000–150.000	Keine
2	1.000 – unter 1.500	50.000 – unter 75.000	Keine
3	500–999	25.000 – unter 50.000	Warten, bis die ANC 1.500 oder höher und/oder die Thrombozytenzahl 100.000 oder höher ist, dann mit 25%iger Dosisreduktion erneut behandeln.
4	Unter 500	Unter 25.000	Warten, bis die ANC 1.500 und/oder die Thrombozytenzahl 100.000 oder höher ist, dann mit 50%iger Dosisreduktion erneut behandeln.

Tabelle 3

Mukositis		
Grad	Symptome	Änderungen
1	Schmerzlose Ulzera, Erytheme oder leichte Entzündung.	Keine
2	Schmerzhafte Erytheme, Ödeme oder Ulzera, kann aber essen.	Eine Woche warten, und wenn sich die Symptome bessern, mit 100 %iger Dosis erneut behandeln.
3	Schmerzhafte Erytheme, Ödeme oder Ulzera, kann nicht essen.	Eine Woche warten, und wenn sich die Symptome bessern, mit 25 %iger Dosisreduktion erneut behandeln.
4	Parenterale oder enterale Unterstützung erforderlich.	Eine Woche warten, und wenn sich die Symptome bessern, mit 50 %iger Dosisreduktion erneut behandeln.

nen mit Kardiomyopathie in der Anamnese, mediastinaler Bestrahlung oder vorbestehender Herzkrankheit höher.

Analysen der Kardiotoxizität haben in klinischen Studien im Vergleich zu Patientinnen, die mit herkömmlichem Doxorubicin in der gleichen Dosis (in mg) behandelt wurden, eine statistisch signifikante Abnahme der kardialen Nebenwirkungen bei mit Myocet behandelten Patientinnen gezeigt. Bei Patientinnen, die mit Myocet anstatt mit konventionellem Doxorubicin behandelt wurden, zeigte eine Meta-Analyse ein statistisch signifikant geringeres Auftreten von sowohl klinischer Herzinsuffizienz (RR = 0,20, p = 0,02) als auch kombinierter klinischer und subklinischer Herzinsuffizienz (RR = 0,38, p < 0,0001). Das verminderte kardiotoxische Risiko wurde ebenso in einer retrospektiven Analyse mit Patientinnen, die zuvor Doxorubicin als Adjuvans erhalten haben, belegt (log-rank P = 0,001, Hazard Ratio = 5,42).

In einer Studie der Phase III in Kombination mit Cyclophosphamid (CPA) zum Vergleich von Myocet (60 mg/m²) + CPA (600 mg/m²) mit Doxorubicin (60 mg/m²) + CPA (600 mg/m²) trat bei 6 % bzw. 21 % der Patientinnen eine signifikante Verschlechterung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) auf. Bei 12 % bzw. 27 % der Patientinnen kam es in einer Studie der Phase III zum Vergleich von Myocet (75 mg/m²) mit Doxorubicin (75 mg/m²), beide als Monotherapie verabreicht, zu einer signifikanten Abnahme der LVEF. Die entsprechenden Zahlen für dekompenzierte Herzinsuffizienz, welche weniger genau beurteilt wurde, waren 0 % für Myocet + CPA versus 3 % für Doxorubicin + CPA und 2 % für Myocet versus 8 % für Doxorubicin. Der Medianwert der über die Lebenszeit kumulativen Dosis von Myocet in Kombination mit CPA bis zum Auftreten einer kardialen Nebenwirkung betrug > 1.260 mg/m², im Vergleich zu 480 mg/m² für Doxorubicin in Kombination mit CPA.

Es gibt keine Erfahrungswerte für Patientinnen mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Anamnese, z. B. Myokardinfarkt innerhalb von 6 Monaten vor der Behandlung. Daher ist bei Patientinnen mit eingeschränkter Herzfunktion besondere Vorsicht geboten. Bei Patientinnen, die gleichzeitig mit Myocet und Trastuzumab behandelt werden, muss die Herzfunktion auf angemessene Weise,

entsprechend der unten aufgeführten Beschreibung, überwacht werden. Für die Gesamtdosis von Myocet sind auch alle früheren oder gleichzeitigen Therapien mit anderen kardiotoxischen Verbindungen, einschließlich Anthrazyklinen und Anthrachinonen, zu berücksichtigen.

Vor Einleitung der Therapie mit Myocet wird routinemäßig eine Messung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) empfohlen, und zwar entweder durch MUGA (Multiple Gated Arteriography) oder Echokardiographie. Diese Verfahren sind auch während der Behandlung mit Myocet routinemäßig einzusetzen. Die Bewertung der linksventrikulären Funktion ist vor jeder weiteren Verabreichung von Myocet zwingend vorgeschrieben, sobald eine Patientin eine über die Lebenszeit kumulative Dosis Anthrazyklin von 550 mg/m² überschreitet oder ein Verdacht auf Kardiomyopathie besteht. Wenn die LVEF im Vergleich zu den Ausgangswerten erheblich gesunken ist, z. B. um > 20 Punkte auf einen Endwert von > 50 % oder um > 10 Punkte auf einen Endwert von < 50 %, müssen die Vorteile einer fortgesetzten Therapie sorgfältig gegen das Risiko einer irreversiblen Herzschiädigung abgewogen werden. Es sollte jedoch der aussagekräftigste Test auf eine durch Anthrazyklin verursachte Myokardschiädigung (Endomyokardbiopsie) in Betracht gezogen werden.

Alle Patientinnen, die Myocet erhalten, sollten außerdem routinemäßig einer EKG-Überwachung unterzogen werden. Vorübergehende EKG-Veränderungen wie abgeflachte T-Wellen, ST-Strecken-Senkung und benigne Arrhythmien werden nicht als zwingende Indikationen für ein Absetzen der Myocet-Therapie betrachtet. Eine Verringerung des QRS-Komplexes weist hingegen eher auf eine kardiale Toxizität hin.

Stauungsinsuffizienz aufgrund von Kardiomyopathie kann plötzlich auftreten und kann auch nach Abbruch der Therapie vorkommen.

Magen-Darm-Beschwerden

Bei Patientinnen, die mit Myocet anstatt konventionellem Doxorubicin behandelt wurden, wurde in einer Meta-Analyse ein statistisch signifikant geringeres Auftreten von Übelkeit/Erbrechen Grad ≥ 3 (RR = 0,65, p = 0,04) und Diarrhoe Grad ≥ 3 (RR = 0,33, p = 0,03) gezeigt.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Myocet muss als reizend angesehen werden, und es sind Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung einer Extravasation zu ergreifen. Bei Eintreten einer Extravasation muss die Infusion sofort abgebrochen werden. Die betroffene Stelle kann ca. 30 Minuten lang mit Eis gekühlt werden. Danach muss die Infusion von Myocet in einer anderen Vene als der, in der es zur Extravasation kam, wieder begonnen werden. Myocet kann durch eine zentrale oder durch eine periphere Vene verabreicht werden. Im klinischen Programm gab es neun Fälle einer unbeabsichtigten Extravasation von Myocet, wobei es in keinem Fall zu schweren Hautschäden, Ulzerationen oder zur Nekrose kam.

Infusionsbedingte Reaktionen

Bei schneller Infusion wurde im Zusammenhang mit Liposomeninfusionen über akute Reaktionen berichtet. Die Symptome umfassten Hitzegefühl (Flushing), Dyspnoe, Fieber, Schwellungen im Gesicht, Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Schüttelfrost, Engegefühl in Brust und Hals und/oder Hypotonie. Diese akuten Phänomene können durch Einhaltung einer Infusionszeit von einer Stunde vermieden werden.

Sonstige

Für Vorsichtsmaßnahmen im Zusammenhang mit der Anwendung von Myocet mit anderen Arzneimitteln siehe Abschnitt 4.5. Wie bei anderen Anthrazyklinen und Doxorubicin-Arzneimitteln kann an zuvor bestrahlten Körperstellen eine Reaktion nach Absetzen der Bestrahlung auftreten (Radiation Recall).

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Myocet in der adjuvanten Behandlung des Brustkrebses wurden nicht ermittelt. Die Bedeutung der scheinbaren Unterschiede in der Gewebsverteilung zwischen Myocet und herkömmlichem Doxorubicin wurde in Bezug auf die langfristige Antitumorwirksamkeit nicht aufgeklärt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit Myocet wurden keine spezifischen Studien zur Untersuchung der Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln durchgeführt. Myocet kann wahrscheinlich Wechselwirkungen mit Substanzen hervorrufen, von denen bekannt ist, dass sie mit konventionellem Doxorubicin interagieren. Bei Anwendung von Doxorubicin mit Cyclosporin, Verapamil, Paclitaxel oder anderen Wirkstoffen, die p-Glykoprotein (p-GP) hemmen, können die Plasmawerte von Doxorubicin und seinem Metabolit, Doxorubicinol erhöht sein. Interaktionen mit Doxorubicin wurden auch für Streptozocin, Phenobarbital, Phenytoin und Warfarin berichtet. Studien zur Wirkung von Myocet auf sonstige Substanzen liegen nicht vor. Doxorubicin kann jedoch die toxischen Wirkungen anderer antineoplastischer Mittel verstärken. Eine gleichzeitige Behandlung mit anderen Substanzen, von denen berichtet wurde, dass sie kardiotoxisch sind, oder mit anderen kardiologisch aktiven Substanzen (z. B. Calciumantagonisten) kann das Kardiotoxizitätsrisiko erhö-

hen. Eine mit anderen liposomalen oder Lipidkomplex-Arzneimitteln oder intravenösen Fettemulsionen gleichzeitig durchgeführte Therapie kann gegebenenfalls das pharmakokinetische Profil von Myocet verändern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Myocet und bis zu 6 Monate nach Behandlungsabbruch eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Wenn nicht eindeutig notwendig, darf Myocet aufgrund der bekannten zytotoxischen, mutagenen und embryotoxischen Eigenschaften von Doxorubicin während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Patientinnen, die Myocet erhalten, dürfen nicht stillen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Myocet kann zu Schwindel führen. Patientinnen, die an Schwindelgefühlen leiden, dürfen kein Fahrzeug lenken und keine Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während klinischer Studien waren Übelkeit/Erbrechen (73 %), Leukopenie (70 %), Alopezie (66 %), Neutropenie (46 %), Asthenie/Fatigue (46 %), Stomatitis/Mukositis (42 %), Thrombozytopenie (31 %) und Anämie (30 %).

Die folgenden Nebenwirkungen mit Myocet wurden während klinischer Studien und nach der Zulassung berichtet. Die Nebenwirkungen sind nachstehend in der bevorzugten Bezeichnung gemäß MedDRA nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt (die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)).

Siehe Tabelle 4

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die toxischen Nebenwirkungen können bei einer akuten Überdosierung von Myocet verstärkt auftreten. Die Behandlung der akuten Überdosierung sollte sich auf die unter-

Tabelle 4

	Alle Grade	Grade ≥ 3
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Febrile Neutropenie	Sehr häufig	Sehr häufig
Infektionen	Sehr häufig	Häufig
Herpes Zoster	Gelegentlich	Gelegentlich
Sepsis	Gelegentlich	Gelegentlich
Infektionen an der Injektionsstelle	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Neutropenie	Sehr häufig	Sehr häufig
Thrombozytopenie	Sehr häufig	Sehr häufig
Anämie	Sehr häufig	Sehr häufig
Leukopenie	Sehr häufig	Sehr häufig
Lymphopenie	Häufig	Häufig
Panzytopenie	Häufig	Gelegentlich
Neutropenische Sepsis	Gelegentlich	Gelegentlich
Purpura	Gelegentlich	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Anorexie	Sehr häufig	Sehr häufig
Dehydratation	Häufig	Sehr häufig
Hypokaliämie	Häufig	Gelegentlich
Hyperglykämie	Gelegentlich	Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen		
Agitiertheit	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems		
Schlaflosigkeit	Häufig	Gelegentlich
Ganganomalie	Gelegentlich	Gelegentlich
Dysphonie	Gelegentlich	Nicht bekannt
Somnolenz	Gelegentlich	Nicht bekannt
Herzerkrankungen		
Arrhythmie	Häufig	Gelegentlich
Kardiomyopathie	Häufig	Häufig
Stauungsinsuffizienz	Häufig	Häufig
Perikarderguss	Gelegentlich	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen		
Hitzewallungen (Flush)	Häufig	Gelegentlich
Hypotonie	Gelegentlich	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Thoraxschmerzen	Häufig	Gelegentlich
Dyspnoe	Häufig	Gelegentlich
Nasenbluten	Häufig	Gelegentlich
Hämoptyse	Gelegentlich	Nicht bekannt
Pharyngitis	Gelegentlich	Nicht bekannt
Pleuraerguss	Gelegentlich	Gelegentlich
Pneumonitis	Gelegentlich	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Übelkeit/Erbrechen	Sehr häufig	Sehr häufig
Stomatitis/Mukositis	Sehr häufig	Häufig
Diarrhö	Sehr häufig	Häufig
Obstipation	Häufig	Gelegentlich
Ösophagitis	Häufig	Gelegentlich
peptisches Ulkus	Gelegentlich	Gelegentlich

Fortsetzung auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle 4

	Alle Grade	Grade ≥ 3
Leber- und Gallenerkrankungen		
Transaminasen erhöht	Häufig	Gelegentlich
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	Gelegentlich	Gelegentlich
Ikterus	Gelegentlich	Gelegentlich
Bilirubin im Blut erhöht	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Alopezie	Sehr häufig	Häufig
Ausschlag	Häufig	Nicht bekannt
Palmar-plantares Erythrodyssäthesie-Syndrom	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Nagelerkrankungen	Häufig	Gelegentlich
Pruritus	Gelegentlich	Gelegentlich
Follikulitis	Gelegentlich	Gelegentlich
Trockene Haut	Gelegentlich	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Rückenschmerzen	Häufig	Gelegentlich
Myalgie	Häufig	Gelegentlich
Muskelschwäche	Gelegentlich	Gelegentlich
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Zystitis hämorrhagisch	Gelegentlich	Gelegentlich
Oligurie	Gelegentlich	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Asthenie/Fatigue	Sehr häufig	Häufig
Fieber	Sehr häufig	Häufig
Schmerzen	Sehr häufig	Häufig
Rigor	Sehr häufig	Gelegentlich
Schwindel	Häufig	Gelegentlich
Kopfschmerzen	Häufig	Gelegentlich
Gewichtsverlust	Häufig	Gelegentlich
Reaktionen an der Injektionsstelle	Gelegentlich	Gelegentlich
Generalisiertes Krankheitsgefühl	Gelegentlich	Nicht bekannt

stützende Behandlung der zu erwartenden Toxizität konzentrieren und könnte eine Hospitalisierung, Antibiotikagabe, Thrombozyten- und Granulozytentransfusionen und eine symptomatische Behandlung der Mukositis umfassen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Anthracycline und verwandte Substanzen, ATC-Code: L01DB01

Der Wirkstoff in Myocet ist Doxorubicin-HCl. Doxorubicin kann seine antitumorischen und toxischen Wirkungen über eine Reihe von Mechanismen ausüben, einschließlich Hemmung der Topoisomerase II, Interkalation mit DNS und RNS Polymerasen, Bildung freier Radikale und Membranbindung. Liposomenverkapseltes Doxorubicin war im Vergleich zu herkömmlichem Doxorubicin in Doxorubicin-resistenten Zelllinien *in vitro* nicht aktiver. Bei Tieren verringerte liposomenverkapseltes Doxorubicin im Vergleich zu konventionellem Doxo-

rubicin die Verteilung in das Herz und in die gastrointestinale Schleimhaut, während die Antitumor-Wirksamkeit in experimentellen Tumoren erhalten blieb.

Myocet (60 mg/m²) + CPA (600 mg/m²) wurde mit konventionellem Doxorubicin + CPA (bei den gleichen Dosen) verglichen und Myocet (75 mg/m²) + CPA (600 mg/m²) wurde mit Epirubicin + CPA (bei den gleichen Dosen) verglichen. In einer dritten Studie wurde die Myocet-Monotherapie (75 mg/m²) mit der konventionellen Doxorubicin-Monotherapie (bei der gleichen Dosis) verglichen. Die Befunde in Bezug auf die Ansprechrate und die progressionsfreie Überlebensdauer gehen aus Tabelle 3 hervor.

Siehe Tabelle 5 auf Seite 5

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Plasmapharmakokinetik für Gesamt-Doxorubicin bei mit Myocet behandelten Patientinnen zeigt einen hohen Schwankungsgrad zwischen den Patientinnen. Im Allgemeinen liegen die Plasmaspiegel von Gesamt-Doxorubicin mit Myocet jedoch er-

heblich höher als bei herkömmlichem Doxorubicin, während die Daten darauf hindeuten, dass die Plasmaspitzenwerte von freiem (nicht liposomenverkapseltem) Doxorubicin unter Myocet niedriger sind als unter herkömmlichem Doxorubicin. Die verfügbaren pharmakokinetischen Daten lassen in Bezug auf den Zusammenhang zwischen Plasmaspiegeln des Gesamt-/freien Doxorubicins und seinen Einfluss auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Myocet keine Schlussfolgerungen zu. Die Clearance von Gesamt-Doxorubicin lag bei 5,1 ± 4,8 l/h, und das Verteilungsvolumen im Steady-State (V_d) betrug 56,6 ± 61,5 l, wohingegen nach herkömmlichem Doxorubicin die Clearance und V_d 46,7 ± 9,6 l/h bzw. 1.451 ± 258 l betragen. Der zirkulierende Hauptmetabolit von Doxorubicin, Doxorubicinol, wird über die Aldo-Keto-Reduktase gebildet. Die Plasmaspitzenwerte von Doxorubicinol werden bei Myocet später erreicht als bei herkömmlichem Doxorubicin.

Die Pharmakokinetik von Myocet wurde an Patientinnen mit Nieren- oder Leberinsuffizienz nicht speziell untersucht. Es ist bekannt, dass Doxorubicin zu einem großen Teil über die Leber ausgeschieden wird. Bei Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion hat sich eine Reduktion der Myocet-Dosis als angemessen erwiesen (Dosierungsempfehlungen siehe Abschnitt 4.2).

Substanzen, die p-Glykoprotein (p-GP) inhibieren, verändern nachweislich die Verteilung von Doxorubicin und Doxorubicinol (siehe auch Abschnitt 4.5.).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mit Myocet wurden keine Studien zur Genotoxizität, Kanzerogenität und Reproduktionstoxizität durchgeführt. Es ist jedoch bekannt, dass Doxorubicin mutagen und karzinogen ist und toxische Auswirkungen auf die Reproduktion haben kann.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Myocet-Doxorubicin-HCl

- Lactose

Myocet-Liposomen

- Phosphatidylcholin
- Cholesterol
- Citronensäure
- Natriumhydroxid
- Wasser für Injektionszwecke

Myocet-Puffer

- Natriumcarbonat
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

Die chemische und physikalische Stabilität nach der Zubereitung wurde bis zu 8 Stunden bei 25 °C und bis zu 5 Tage bei 2 °C – 8 °C nachgewiesen.

Myocet 50 mg Pulver, Dispersion und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionsdispersion

Tabelle 5

Zusammenfassung der Antitumorwirksamkeit in Studien mit der Kombinations- und Monotherapie

	Myocet/CPA (60/600 mg/m ²) (n = 142)	Dox 60/CPA (60/600 mg/m ²) (n = 155)	Myocet/CPA (75/600 mg/m ²) (n = 80)	Epi/CPA (75/600 mg/m ²) (n = 80)	Myocet (75 mg/m ²) (n = 108)	Dox (75 mg/m ²) (n = 116)
Tumor-Ansprechrage	43 %	43 %	46 %	39 %	26 %	26 %
Relatives Risiko (95 %-KI)	1,01 (0,78 – 1,31)		1,19 (0,83 – 1,72)		1,00 (0,64 – 1,56)	
Median PFS (Monate) ^a	5,1	5,5	7,7	5,6	2,9	3,2
Risikoverhältnis (95 %-KI)	1,03 (0,80 – 1,34)		1,52 (1,06 – 2,20)		0,87 (0,66 – 1,16)	

Abkürzungen: PFS, progressionsfreie Überlebensdauer; Dox, Doxorubicin; Epi, Epirubicin; Relatives Risiko, Vergleichssubstanz als Bezugswert gewählt; Risikoverhältnis, Myocet wurde als Bezugswert gewählt

^a Sekundärer Endpunkt

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Arzneimittel unverzüglich anzuwenden. Falls Myocet nicht sofort angewendet wird, liegt die Verantwortung für Aufbewahrungszeit und -bedingungen vor der Anwendung beim Anwender. Die Zubereitung sollte normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei einer Temperatur von 2 °C – 8 °C aufbewahrt werden, es sei denn, die Zubereitung fand unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen statt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Myocet liegt in Umkartons mit 1 Set oder 2 Sets der drei Bestandteile vor. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Myocet-Doxorubicin-HCl

Durchstechflaschen aus Typ I Glas versiegelt mit grauen Butylkautschuk-Stopfen und orangefarbenen Flip-off-Aluminiumkappen enthalten 50 mg lyophilisiertes Doxorubicin-HCl-Pulver.

Myocet-Liposomen

Durchstechflaschen aus Typ I Flintglasrohr versiegelt mit silikonisierten grauen Stopfen und grünen Flip-off-Aluminiumkappen enthalten mindestens 1,9 ml Liposomen.

Myocet-Puffer

Durchstechflaschen aus Glas versiegelt mit silikonisierten grauen Stopfen und blauen Flip-off-Aluminiumkappen enthalten mindestens 3 ml Puffer.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung von Myocet

Während der gesamten Handhabung von Myocet muss unter strenger Beachtung aseptischer Bedingungen gearbeitet werden, da keine Konservierungsmittel enthalten sind.

Beim Umgang und bei der Zubereitung von Myocet ist Vorsicht geboten. Es sind Handschuhe zu tragen.

Schritt 1. Vorbereitung

Es können zwei verschiedene Heizmethoden angewendet werden: Ein Techné DB-3-Dri-Heizblock oder ein Wasserbad.

- Den Techné DB-3-Dri-Heizblock einschalten und den Regler auf 75 °C – 76 °C einstellen. Den Temperatureinstellungspunkt durch Prüfen des an jedem Heizblock-einsatz angebrachten Thermometers verifizieren.
- Bei Verwendung eines Wasserbades, das Wasserbad einschalten und die Temperatur auf 58 °C (55 °C – 60 °C) äquilibrieren lassen. Den Temperatureinstellungspunkt durch Prüfen des Thermometers verifizieren.

(Bitte beachten: Obwohl die Regler am Wasserbad und Heizblock auf unterschiedliche Temperaturgrade eingestellt werden, befindet sich die Temperatur des Durchstechflascheninhaltes jeweils im gleichen Bereich (55 °C – 60 °C).)

- Den Umkarton mit den Myocet-Bestandteilen aus dem Kühlschrank nehmen.

Schritt 2. Rekonstitution von Doxorubicin-HCl

- 20 ml Natriumchloridlösung für Injektionszwecke (0,9 %) (nicht in der Packung enthalten) aufziehen und in jede der zur Aufbereitung vorgesehenen Durchstechflaschen mit Myocet-Doxorubicin-HCl injizieren.
- Zur Gewährleistung, dass sich Doxorubicin vollständig löst, wird die Flasche umgedreht und der Inhalt durch Schütteln gut gemischt.

Schritt 3. Im Wasserbad oder auf einem Trockenheizblock erhitzen

- Die Durchstechflasche mit dem rekonstituierten Myocet-Doxorubicin-HCl im Techné DB-3-Dri-Heizblock bei einer Temperatur von 75 °C – 76 °C (Anzeige des Thermometers am Heizblock) 10 Minuten lang (höchstens 15 Minuten) erhitzen.
- Bei Verwendung des Wasserbades die Durchstechflasche mit rekonstituiertem Myocet-Doxorubicin-HCl bei einer Temperatur von 55 °C – 60 °C (mit Thermometer überprüfen) 10 Minuten lang (höchstens 15 Minuten) erhitzen.
- Während des Erhitzens zu Schritt 4 übergehen.

Schritt 4. Einstellung des pH-Wertes der Liposomen

- 1,9 ml Myocet-Liposomen entnehmen. Zwecks pH-Wert Einstellung werden die Liposomen in die Myocet-Puffer-Durchstechflasche injiziert. Bei Druckaufbau kann Entlüftung erforderlich sein.
- Gut schütteln.

Schritt 5. Hinzufügen der auf den pH-Wert eingestellten Liposomen zum Doxorubicin

- Die auf den pH-Wert eingestellten Liposomen werden mittels einer Spritze vollständig der Myocet-Puffer Durchstechflasche entnommen.
- Die Durchstechflasche mit rekonstituiertem Myocet-Doxorubicin-HCl aus dem Wasserbad oder Trockenheizblock nehmen. KRÄFTIG SCHÜTTELN. Eine Druckentspannungsvorrichtung mit hydrophobem Filter vorsichtig einführen. Danach SOFORT (innerhalb von 2 Minuten) die Liposomen mit eingestelltem pH in die Durchstechflasche mit erhitztem rekonstituiertem Myocet-Doxorubicin-HCl injizieren. Entspannungsvorrichtung wieder entfernen.
- KRÄFTIG SCHÜTTELN.
- Vor Anwendung mindestens 10 MINUTEN WARTEN. Das Arzneimittel dabei bei Raumtemperatur halten.
- Der Techné DB-3-Dri-Heizblock ist für die Anwendung bei der Zubereitung von Myocet ohne Einschränkungen anerkannt. Es müssen drei Einsätze mit jeweils zwei 43,7 mm Öffnungen pro Einsatz verwendet werden. Für eine korrekte Temperaturkontrolle wird die Verwendung eines 35 mm Immersionsthermometers empfohlen.

Das auf diese Weise zubereitete Myocet-Präparat enthält 50 mg Doxorubicin-HCl in 25 ml liposomaler Dispersion. Dies entspricht einer Konzentration von 2 mg/ml.

Das fertige Produkt muss anschließend mit 0,9%iger Natriumchloridlösung für Injektionszwecke oder mit 5%iger Glukoselösung für Injektionszwecke auf ein Endvolumen von 40 ml bis 120 ml weiter verdünnt werden.

Mit dieser Verdünnung wird eine Endkonzentration von 0,4 mg/ml bis 1,2 mg/ml Doxorubicin-HCl erreicht.

**Myocet 50 mg Pulver, Dispersion und Lösungsmittel
für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionsdispersion**

TEVA

Die so hergestellte liposomale Dispersion enthält liposomenverkapseltes Doxorubicin. Diese Dispersion sollte orangerot, opak und homogen sein.

Alle parenteralen Lösungen müssen vor Verabreichung visuell auf Schwebeteilchen und Verfärbungen untersucht werden. Das Präparat darf nicht verwendet werden, wenn Fremdpartikel vorhanden sind.

Verfahren für die ordnungsgemäße Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA Pharma B.V.
Computerweg 10
3542DR Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/141/001-002

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:
13. Juli 2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
02. Juli 2010

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2014

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt