

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Myocet 50 mg pulver, dispersjon og væske til konsentrat til infusjonsvæske, dispersjon

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Liposominnkapslet doksorubicinsitratkompleks tilsvarende 50 mg doksorubicinhydroklorid (HCl).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt: Rekonstituert legemiddel inneholder ca. 108 mg natrium per 50 mg doksorubicinhydrokloriddose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Pulver, dispersjon og væske til konsentrat til infusjonsvæske, dispersjon

Myocet leveres i form av et system med tre hetteglass:

Myocet doksorubicinhydroklorid er et rødt frysetørket pulver.

Myocet liposomer er en hvit til gråhvitt, opak og homogen dispersjon.

Myocet buffer er en klar, fargeløs injeksjonsvæske.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Myocet, i kombinasjon med cyklofosamid, er indisert for førstelinjebehandling av metastatisk brystkreft hos voksne kvinner.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Bruken av Myocet må begrenses til avdelinger som spesialiserer seg på administrasjon av cytotoksiske legemidler, og skal bare administreres under oppsyn av en lege med erfaring i behandling med cytostatika.

#### Dosering

Når Myocet administreres i kombinasjon med cyklofosamid ( $600 \text{ mg/m}^2$ ) er anbefalt innledende dose med Myocet  $60\text{-}75 \text{ mg/m}^2$  hver tredje uke.

#### *Eldre personer*

Sikkerhet og effekt av Myocet har vært vurdert hos 61 pasienter med metastatisk brystkreft, 65 år og eldre. Data fra randomiserte og kontrollerte kliniske studier viser at effekt og kardial sikkerhetsprofil for Myocet i denne pasientgruppen var sammenlignbar med det som ble sett hos pasienter under 65 år.

#### *Pasienter med nedsatt leverfunksjon*

Da metabolisme og utskillelse av doksorubicin hovedsakelig skjer hepatobiliært, må en vurdering av hepatobiliær funksjon foretas før og under behandling med Myocet.

Basert på begrensede data fra pasienter med levermetastaser, anbefales det at startdosen av Myocet reduseres i henhold til tabellen nedenfor:

Leverfunksjonsprøver	Dose
Bilirubin < ULN og normal ASAT	Standarddose på $60 - 75 \text{ mg/m}^2$
Bilirubin < ULN og forhøyet ASAT	Overvei en dosereduksjon på 25 %
Bilirubin > ULN men < $50 \mu\text{mol/l}$	Dosereduksjon på 50 %

<b>Leverfunksjonsprøver</b>	<b>Dose</b>
Bilirubin > 50 µmol/l	Dosereduksjon på 75 %

Om mulig bør Myocet unngås hos pasienter med bilirubin > 50 µmol/l da anbefalingen hovedsakelig er basert på ekstrapolasjon.

For dosereduksjon på grunn av annen toksisitet, se pkt. 4.4.

#### *Pasienter med nedsatt nyrefunksjon*

Doksorubicin metaboliseres hovedsakelig via lever og utskilles i galle. Det er derfor ikke behov for å endre dosen for pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

#### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av Myocet har ikke blitt fastslått hos barn inntil 17 år. Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### Administrasjonsmåte

Myocet skal rekonstitueres og fortynnes ytterligere før administrasjon. Det kreves en endelig konsentrasjon mellom 0,4 og 1,2 mg/ml doksorubicinhydroklorid. Myocet administreres ved intravenøs infusjon over et tidsrom på 1 time.

Myocet skal ikke administreres intramuskulært eller subkutant, eller som bolusinjeksjon.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Myelosuppresjon

Behandling med Myocet forårsaker myelosuppresjon. Myocet må ikke administreres til personer med absolutt nøytrofilitall (ANC) lavere enn 1 500 celler/µl eller blodplater mindre enn 100 000/µl før neste syklus. Nøye hematologisk overvåkning (inkludert antall hvite blodceller og blodplater, og hemoglobin) er påkrevet ved behandling med Myocet.

En meta-analyse viste statistisk signifikant lavere forekomst av nøytropeni av grad 4 (RR = 0,82, p=0,005) hos pasienter behandlet med Myocet sammenlignet med konvensjonelt doksorubicin. Det ble imidlertid ikke påvist signifikant forskjell i forekomst av anemi, trombocytopeni og episoder av nøytropen feber.

Det kan bli behov for å redusere eller utsette dosen ved hematologisk toksisitet så vel som ved annen toksisitet. Følgende doseringsmodifikasjoner anbefales under behandlingen, og må utføres parallelt for både Myocet og cyklofosamid. Påfølgende dosering etter dosereduksjon overlates til behandlende lege.

<b>Hematologisk toksisitet</b>			
<b>Grad</b>	<b>Nadir ANC (celler/µl)</b>	<b>Nadir blodplattetall (celler/µl)</b>	<b>Modifikasjon</b>
1	1500 – 1900	75 000 – 150 000	Ingen
2	1000 - mindre enn 1500	50 000 – mindre enn 75 000	Ingen
3	500 – 999	25 000 – mindre enn 50 000	Vent til ANC 1500 eller mer og/eller blodplater 100 000 eller mer. Deretter ny dosering med 25 % dosereduksjon

<b>Hematologisk toksisitet</b>			
<b>Grad</b>	<b>Nadir ANC (celler/<math>\mu</math>l)</b>	<b>Nadir blodplattetall (celler/<math>\mu</math>l)</b>	<b>Modifikasjon</b>
4	Mindre enn 500	Mindre enn 25 000	Vent til ANC 1500 og/eller blodplater 100 000 eller mer. Deretter ny dosering med 50 % dosereduksjon

Dersom myelotoksisitet utsetter behandlingen til mer enn 35 dager etter første dose i forrige syklus, skal man overveie å stanse behandlingen.

<b>Mukositt</b>		
<b>Grad</b>	<b>Symptomer</b>	<b>Modifikasjon</b>
1	Smertefrie sår, erytem eller svak sårhet.	Ingen
2	Smertefullt erytem, ødem eller sår, men kan spise.	Vent én uke og, hvis symptomene blir bedre, ny dosering med 100 % dose
3	Smertefullt erytem, ødem eller sår og kan ikke spise	Vent én uke og, hvis symptomene blir bedre, ny dosering med 25 % dosereduksjon
4	Krever parenteral eller enteral støtte	Vent én uke og, hvis symptomene blir bedre, ny dosering med 50 % dosereduksjon

For dosereduksjon av Myocet på grunn av redusert leverfunksjon, se pkt. 4.2.

#### Hjertetoksisitet

Doksorubicin og andre antracykliner kan forårsake kardiotoxiskitet. Risikoen for toksisitet stiger med økende kumulative doser av disse legemidlene. Risikoen er høyere for personer med tidligere kardiomyopati, stråling av mediastinum eller allerede eksisterende hjertesykdom.

Analyser av kardiotoxiskitet i kliniske studier har vist en statistisk signifikant reduksjon i hjertetilfeller hos pasienter behandlet med Myocet, sammenlignet med pasienter behandlet med konvensjonelt doksorubicin ved samme dose i mg. En meta-analyse viste statistisk signifikant lavere forekomst av både klinisk hjertesvikt (RR = 0,20, p=0,02) og klinisk og subklinisk hjertesvikt samlet (RR = 0,38, p<0,0001) hos pasienter behandlet med Myocet sammenlignet med konvensjonelt doksorubicin. Redusert risiko for kardiotoxiskitet er også vist i en retrospektiv analyse hos pasienter som tidligere hadde fått adjuvant doksorubicin (log-rank P=0,001, risikoforhold =5,42).

I en fase III-studie i kombinasjon med cyklofosfamid (CPA) som sammenlignet Myocet (60 mg/m<sup>2</sup>) + CPA (600 mg/m<sup>2</sup>) med doksorubicin (60 mg/m<sup>2</sup>) + CPA (600 mg/m<sup>2</sup>), utviklet henholdsvis 6 % og 21 % av pasientene en signifikant senkning i ejeksjonsfraksjonen i venstre ventrikkle (LVEF). I en fase III-studie som sammenlignet Myocet som monoterapi (75 mg/m<sup>2</sup>) med doksorubicin som monoterapi (75 mg/m<sup>2</sup>), utviklet henholdsvis 12 % og 27 % av pasientene en signifikant senkning i LVEF. De tilsvarende tall for kongestiv hjertesvikt (CHF), som ble vurdert mindre nøyaktig, var 0 % for Myocet + CPA versus 3 % for doksorubicin + CPA, og 2 % for Myocet versus 8 % for doksorubicin. Median kumulativ levetidsdose av Myocet i kombinasjon med CPA inntil ett hjertetilfelle var > 1260 mg/m<sup>2</sup>, sammenlignet med 480 mg/m<sup>2</sup> for doksorubicin i kombinasjon med CPA.

Det foreligger ingen erfaring med Myocet hos pasienter med tidligere kardiovaskulær sykdom, f.eks. myokardinfarkt innen 6 måneder før behandling. Man må derfor utvise forsiktighet hos pasienter med svekket hjertefunksjon. Hos pasienter som samtidig behandles med Myocet og trastuzumab, må hjertefunksjon overvåkes nøye som beskrevet nedenfor.

Total dose med Myocet må også tilpasses eventuell tidligere eller samtidig behandling med andre kardiotoxiske preparater, inkludert antracykliner og antrakinoner.

Før man starter behandlingen med Myocet anbefales det rutinemessig å foreta måling av ejectivesjonsfraksjonen i venstre ventrikel (LVEF), enten ved arteriografi med multippelinnang (MUGA - Multiple Gated Arteriography) eller ved ekkokardiografi. Disse metodene skal også brukes rutinemessig i løpet av behandlingen med Myocet. Evalueringen av venstre ventrikkelfunksjon er nødvendig før hver administrasjon av Myocet så snart pasienten overskrider kumulativ levetidsdose med antracyclin på 550 mg/m<sup>2</sup>, eller ved mistanke om kardiomyopati. Dersom LVEF har sunket betraktelig fra baseline f.eks. med > 20 poeng til en endelig verdi > 50 % eller med > 10 poeng til en endelig verdi på < 50 %, må fordelen ved fortsatt behandling vurderes nøye opp mot risikoen for irreversibel hjerteskaade. Endomyokardibiopsi, som er den sikreste testen for antracyclinindusert myokardskaade, bør imidlertid overveies.

Det må også rutinemessig tas EKG på alle pasienter som behandles med Myocet. Forbigående EKG-endringer slik som utflating av T-bølgen, depresjon i ST-segmentet og benign arythmi betraktes ikke som absolutte indikasjoner for opphør i behandlingen med Myocet. Reduksjon av QRS-komplekset anses imidlertid mer indikativt for hjertetoksisitet.

Kongestiv hjertesvikt på grunn av kardiomyopati kan oppstå akutt, og kan også forekomme etter at behandlingen er avsluttet.

#### Gastrointestinale sykdommer

En meta-analyse viste statistisk signifikant lavere forekomst av kvalme/oppkast av grad  $\geq 3$  (RR = 0,65, p=0,04) og diaré av grad  $\geq 3$  (RR = 0,33, p=0,03) hos pasienter behandlet med Myocet sammenlignet med konvensjonelt doksorubicin.

#### Reaksjoner på injeksjonsstedet

Myocet må betraktes som en irritant, og man må ta forholdsregler for å unngå ekstravasasjon. Skulle ekstravasasjon oppstå, må infusjonen avsluttes øyeblikkelig. Man kan legge is på det affiserte området i ca. 30 minutter. Deretter må infusjonen med Myocet startes på nytt i en annen vene enn der ekstravasasjonen skjedde. Legg merke til at Myocet kan administreres gjennom en sentral eller perifer vene. I det kliniske programmet var det ni tilfeller av utilsiktet ekstravasasjon av Myocet, men ingen var forbundet med alvorlig hudskade, ulcerasjon eller nekrose.

#### Reaksjoner forbundet med infusjonen

Det har vært rapportert akutte reaksjoner i forbindelse med raske liposomale infusjoner. Rapporterte symptomer inkluderer rødming, dyspné, feber, opphovning i ansiktet, hodepine, ryggsmertesmerter, frysninger, tetthet i brystet og halsen, og/eller hypotensjon. Disse akutte reaksjonene kan unngås ved å anvende infusjonstid med varighet 1 time.

#### Annet

For forholdsregler angående bruk av Myocet med andre legemidler, se pkt. 4.5.

Som med andre antracyclin- og doksorubicinpreparater kan det oppstå oppblussing av strålereaksjon (radiation recall) i tidligere bestrålte områder.

Sikkerhet og effekt av Myocet i adjuvant behandling av brystkreft er ikke fastslått. Betydningen av de tilsynelatende forskjellene i vevsfordistribusjon mellom Myocet og konvensjonelt doksorubicin er ikke klarlagt med hensyn til langtidseffekt av tumorbehandling.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen kompatibilitetsstudier er utført med Myocet. Det er sannsynlig at Myocet interagerer med midler kjent for å interagere med konvensjonelt doksorubicin. Plasmanivået av doksorubicin og dens metabolitt, doksorubicinol, kan øke når doksorubicin administreres med ciklosporin, verapamil, paklitaxel eller andre stoffer som hemmer P-glykoprotein (P-Gp). Interaksjon med doksorubicin er også rapportert for streptozocin, fenobarbital, fenytoin og warfarin.

Studier av Myocets effekt på andre stoffer mangler. Doksorubicin kan imidlertid potensere toksisiteten av andre antineoplastiske midler. Samtidig behandling med andre stoffer som er rapportert å være kardiotoxiske eller kardiologisk aktive substanser (f.eks. kalsiumantagonister) kan øke risikoen for

kardiotoksisitet. Samtidig behandling med andre liposomal- eller lipidkomplekserte stoffer eller intravenøse fettemulsjoner kan endre Myocets farmakokinetiske profil.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

##### Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under behandling med Myocet, og i inntil 6 måneder etter at behandlingen er avsluttet.

##### Graviditet

På grunn av de kjente cytotoksiske, mutagene og embryotoksiske egenskapene til doksorubicin, skal Myocet ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

##### Amming

Kvinner som behandles med Myocet må ikke amme.

#### 4.7 Påvirkningen av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Myocet har vært rapportert å forårsake svimmelhet. Pasienter som lider av dette må unngå å kjøre bil og bruke maskiner.

#### 4.8 Bivirkninger

I kliniske studier var de hyppigst rapporterte bivirkningene kvalme/oppkast (73 %), leukopeni (70 %), alopeci (66 %), nøytropeni (46 %), asteni/fatigue (46 %), stomatitt/mukositt (42 %), trombocytopeni (31 %) og anemi (30 %).

Følgende bivirkninger er rapportert med Myocet i kliniske studier og etter markedsføring. Bivirkninger er presentert nedenfor med foretrukket MedDRA-navn etter organklassesystem og frekvens (frekvenser er definert som: svært vanlige  $\geq 1/10$ , vanlige  $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ , mindre vanlige  $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ , ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

	<b>Alle grader</b>	<b>Grad <math>\geq 3</math></b>
<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>		
Nøytropen feber	Svært vanlige	Svært vanlige
Infeksjoner	Svært vanlige	Vanlige
Herpes zoster	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Sepsis	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Infeksjon på injeksjonsstedet	Mindre vanlige	Ikke kjent
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>		
Nøytropeni	Svært vanlige	Svært vanlige
Trombocytopeni	Svært vanlige	Svært vanlige
Anemi	Svært vanlige	Svært vanlige
Leukopeni	Svært vanlige	Svært vanlige
Lymfopeni	Vanlige	Vanlige
Pancytopeni	Vanlige	Mindre vanlige
Nøytropen sepsis	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Purpura	Mindre vanlige	Mindre vanlige
<b>Stoffskifte -og ernæringsbetingede sykdommer</b>		
Anoreksi	Svært vanlige	Svært vanlige
Dehydrering	Vanlige	Svært vanlige
Hypokalemi	Vanlige	Mindre vanlige

	<b>Alle grader</b>	<b>Grad ≥ 3</b>
Hyperglykemi	Mindre vanlige	Mindre vanlige
<b>Psykiatriske lidelser</b>		
Uro	Mindre vanlige	Ikke kjent
<b>Nevrologiske sykdommer</b>		
Søvnløshet	Vanlige	Mindre vanlige
Unormalt ganglag	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Dysfoni	Mindre vanlige	Ikke kjent
Somnolens	Mindre vanlige	Ikke kjent
<b>Hjertesykdommer</b>		
Arytmi	Vanlige	Mindre vanlige
Kardiomyopati	Vanlige	Vanlige
Stuvningssvikt	Vanlige	Vanlige
Perikardeffusjon	Mindre vanlige	Mindre vanlige
<b>Karsykdommer</b>		
Hetetokter	Vanlige	Mindre vanlige
Hypotensjon	Mindre vanlige	Mindre vanlige
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>		
Brystsmerter	Vanlige	Mindre vanlige
Dyspné	Vanlige	Mindre vanlige
Epistakse	Vanlige	Mindre vanlige
Hemoptyse	Mindre vanlige	Ikke kjent
Faryngitt	Mindre vanlige	Ikke kjent
Pleuraeffusjon	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Pneumonitt	Mindre vanlige	Mindre vanlige
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>		
Kvalme/oppkast	Svært vanlige	Svært vanlige
Stomatitt/mukositt	Svært vanlige	Vanlige
Diaré	Svært vanlige	Vanlige
Forstoppelse	Vanlige	Mindre vanlige
Øsofagitt	Vanlige	Mindre vanlige
Magesår	Mindre vanlige	Mindre vanlige
<b>Sykdommer i lever og galleveier</b>		
Økte levertransaminaser	Vanlige	Mindre vanlige
Økt alkalisk fosfatase	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Gulsott	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Økt serumbilirubin	Mindre vanlige	Ikke kjent
<b>Hud -og underhudssykdommer</b>		
Alopeci	Svært vanlige	Vanlige
Uslett	Vanlige	Ikke kjent
Palmar-plantar erytrodysestesisyndrom	Ikke kjent	Ikke kjent
Neglelidelser	Vanlige	Mindre vanlige
Kløe	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Follikulitt	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Tørr hud	Mindre vanlige	Ikke kjent

	<b>Alle grader</b>	<b>Grad ≥ 3</b>
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>		
Ryggsmerter	Vanlige	Mindre vanlige
Myalgi	Vanlige	Mindre vanlige
Muskelsvakhet	Mindre vanlige	Mindre vanlige
<b>Sykdommer i nyrer og urinveier</b>		
Blødende cystitt	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Oliguri	Mindre vanlige	Mindre vanlige
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>		
Asteni/fatigue	Svært vanlige	Vanlige
Feber	Svært vanlige	Vanlige
Smerter	Svært vanlige	Vanlige
Stivhet	Svært vanlige	Mindre vanlige
Svimmelhet	Vanlige	Mindre vanlige
Hodepine	Vanlige	Mindre vanlige
Vekttap	Vanlige	Mindre vanlige
Reaksjon på injeksjonsstedet	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Sykdomsfølelse	Mindre vanlige	Ikke kjent

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i {

**HYPERLINK**

"[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Template\\_or\\_form/2013/03/WC500139752.doc](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc)" }.

## **4.9 Overdosering**

Akutt overdosering med Myocet vil forverre toksiske bivirkninger. Behandling av akutt overdosering bør fokusere på støttebehandling for forventet toksisitet, og kan omfatte sykehusinnleggelse, antibiotika, blodplate- og granulocyttransfusjoner og symptomatisk behandling av mukositt.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, antracykliner og lignende substanser, ATC-kode: L01DB01

Virkestoffet i Myocet er doksorubicinhydroklorid. Doksorubicin kan utøve antitumor- og toksiske effekter ved ulike mekanismer, inkludert hemming av topoisomerase II, interkalering av DNA og RNA-polymeraser, dannelsen av frie radikaler og membranbinding. Liposomalinnkapslet sammenlignet med konvensjonelt doksorubicin ble ikke funnet å være mer aktivt i doksorubicinresistente cellelinjer *in vitro*. I dyr reduserte liposomal innkapsling av doksorubicin distribusjonen til hjerte- og gastrointestinalslimhinner sammenlignet med konvensjonelt doksorubicin, mens antitumoreffekt i eksperimentelle tumorer ble opprettholdt.

Myocet (60 mg/m<sup>2</sup>) + CPA (600 mg/m<sup>2</sup>) ble sammenlignet med konvensjonelt doksorubicin + CPA (i samme doser), og Myocet (75 mg/m<sup>2</sup>) + CPA (600 mg/m<sup>2</sup>) ble sammenlignet med epirubicin + CPA (i samme doser). I en tredje studie ble Myocet (75 mg/m<sup>2</sup>) monoterapi sammenlignet med konvensjonell



doksorubicin monoterapi (i samme dose). Funnene vedrørende responstid og progresjonsfri overlevelse er vist i tabell 3.

**Tabell 3**  
**Sammendrag av antitumoreffekt for kombinasjons- og monoterapistudier**

	Myocet/CPA (60/600 mg/m <sup>2</sup> ) (n=142)	Doks 60/CPA (60/600 mg/m <sup>2</sup> ) (n=155)	Myocet/CPA (75/600 mg/m <sup>2</sup> ) (n=80)	Epi/CPA (75/600 mg/m <sup>2</sup> ) (n=80)	Myocet (75 mg/m <sup>2</sup> ) (n=108)	Doks (75 mg/m <sup>2</sup> ) (n=116)
Tumor, responsgrad	43 %	43 %	46 %	39 %	26 %	26 %
Relativ risiko (95 % C.I.)	1,01 (0,78-1,31)		1,19 (0,83-1,72)		1,00 (0,64-1,56)	
Median PFS (måneder) <sup>a</sup>	5,1	5,5	7,7	5,6	2,9	3,2
Risikoforhold (95 % C.I.)	1,03 (0,80-1,34)		1,52 (1,06-2,20)		0,87 (0,66-1,16)	

Forkortelser: PFS, progresjonsfri overlevelse; Doks, doksorubicin; Epi, epirubicin; Relativ risiko, sammenligningspreparat tatt som referanse; Risikoforhold, Myocet tatt som referanse

<sup>a</sup> Sekundært endepunkt

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetiske egenskaper for total doksorubicin hos pasienter som behandles med Myocet viser høy grad av variabilitet mellom pasientene. Generelt er likevel plasmakonsentrasjonene for total doksorubicin betraktelig høyere med Myocet enn med konvensjonelt doksorubicin, mens dataene indikerer at maksimal plasmakonsentrasjon av fri (ikke liposomalinnkapslet) doksorubicin er lavere med Myocet enn med konvensjonelt doksorubicin. Ingen konklusjoner vedrørende forholdet mellom plasmakonsentrasjon av total/fri doksorubicin og mulig påvirkning på Myocets effekt/sikkerhet kan trekkes utfra tilgjengelige farmakokinetiske data. Clearance for total doksorubicin var  $5,1 \pm 4,8$  l/t, og distribusjonsvolum ved steady state ( $V_d$ ) var  $56,6 \pm 61,5$  l. Etter konvensjonelt doksorubicin var clearance og  $V_d$  henholdsvis  $46,7 \pm 9,6$  l/t og  $1,451 \pm 258$  l. Hovedmetabolitten til doksorubicin, doksorubicinol, dannes via aldoketoreduktase.  $C_{max}$  for doksorubicinol er forsinket med Myocet i forhold til konvensjonelt doksorubicin.

De farmakokinetiske egenskapene til Myocet har ikke vært spesifikt studert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Doksorubicin er vist primært å elimineres via lever. Dosereduksjon av Myocet bør derfor vurderes hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se også pkt. 4.2).

Stoffer som hemmer P-glykoprotein (P-Gp) er vist å endre omsetningen av doksorubicin og doksorubicinol (se også pkt. 4.5).

## 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen studier av gentoksisitet, karsinogenitet og reproduksjonstoksisitet er blitt utført for Myocet, men doksorubicin er kjent for å være både mutagent og karsinogent, og kan forårsake reproduksjonstoksisitet.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Myocet doksorubicinhydroklorid

- laktose

#### Myocet liposomer

- fosfatidylkolin
- kolesterol
- sitronsyre
- natriumhydroksid
- vann til injeksjonsvæsker

#### Myocet buffer

- natriumkarbonat
- vann til injeksjonsvæsker

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

### **6.3 Holdbarhet**

18 måneder

Det er påvist kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk etter rekonstituering i inntil 8 timer ved 25 °C, og i inntil 5 dager ved 2 °C – 8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal legemidlet brukes omgående. Hvis det ikke brukes straks, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstider og -betingelser før bruk, og disse vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C – 8 °C, med mindre rekonstituering og fortykning er foretatt under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Myocet fås i esker som inneholder 1 sett eller 2 sett med de tre komponentene. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

#### Myocet doksorubicinhydroklorid

Type I hetteglass forseglet med grå butylgummipropp og oransje aluminiumsforsegling som kan vippes av, som inneholder 50 mg doksorubicinhydroklorid frysetørket pulver.

#### Myocet liposomer

Type I flintglassrør forseglet med silikonisert grå propp og grønn aluminiumsforsegling som kan vippes av, som inneholder minimum 1,9 ml liposomer.

#### Myocet buffer

Hetteglass forseglet med silikonisert grå propp og blå aluminiumsforsegling som kan vippes av, som inneholder minimum 3 ml buffer.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

#### Tilberedning av Myocet

Aseptisk teknikk må alltid benyttes ved håndtering av Myocet, da det ikke inneholder konserveringsmiddel.

Utvis forsiktighet ved håndtering og tilberedning av Myocet. Hansker må benyttes.

#### Trinn 1. Oppsett

To alternative oppvarmingsmetoder kan brukes: Techne DB-3 Dri Block-varmeapparat eller vannbad:

- Slå på Techne DB-3 Dri Block-varmeapparatet og still termostaten på 75 °C-76 °C. Bekreft innstilt temperatur ved å kontrollere termometeret (termometrene) på hvert varmeblokkinnlegg.
- Hvis man bruker vannbad skal man slå det på og la det oppnå 58 °C (55 °C-60 °C). Bekreft innstilt temperatur ved å sjekke termometeret.

(Legg merke til at kontrollinnstillingene på vannbadet og varmeapparatet er stilt på forskjellige nivåer, men temperaturen på innholdet i hetteglassene er innenfor samme område (55 °C-60 °C)).

Ta esken med Myocetkomponentene ut av kjøleskapet.

#### Trinn 2. Rekonstituering av doksorubicinhydroklorid

- Trekk opp 20 ml natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning (0,9 %) (følger ikke med i pakningen), og injiser i hver Myocet doksorubicinhydroklorid som skal tilberedes.
- Ryst godt mens hetteglasset holdes opp ned, for å sikre at doksorubicin løses fullstendig opp.

#### Trinn 3. Oppvarming i vannbad eller ved tørrvarme

- Varm hetteglasset med rekonstituert Myocet doksorubicinhydroklorid i Techne DB-3 Dri Block-varmeapparatet med termometeret i blokken på (75 °C-76 °C) i 10 minutter (ikke lenger enn 15 minutter). Hvis det brukes vannbad skal hetteglasset med Myocet doksorubicinhydroklorid varmes opp med termometertemperaturen på 55 °C-60 °C i 10 minutter (ikke lenger enn 15 minutter).
- Under oppvarmingen, gå til trinn 4

#### Trinn 4. Justering av pH på liposomene

- Trekk opp 1,9 ml Myocet liposomer. Injiser i hetteglasset med Myocet buffer for å justere pH på liposomene. Eventuell trykkutvikling kan kreve utlufting.
- Ryst godt.

#### Trinn 5. pH-justerte liposomer tilsettes doksorubicin

- Ved hjelp av en sprøyte trekkes alt innholdet i hetteglasset med pH-justerte liposomer ut av hetteglasset med Myocet buffer.
- Ta hetteglasset med rekonstituert Myocet doksorubicinhydroklorid ut av vannbadet eller tørrvarmen. RYST KRAFTIG. Sett forsiktig inn en utluftingsventil med et hydrofobt filter. Deretter skal de pH-justerte liposomene STRAKS (innen 2 minutter) injiseres inn i hetteglasset med oppvarmet rekonstituert Myocet doksorubicinhydroklorid. Fjern utluftingsventilen.
- RYST KRAFTIG.
- VENT i minst 10 MINUTTER før bruk, mens legemidlet oppbevares ved romtemperatur.
- Techne DB3 Dri Block Heater er godkjent til bruk ved konstituering av Myocet. Det må brukes tre innleggsdeler, hver med to 43,7 mm åpninger per innleggsdel. For å sikre korrekt temperaturkontroll anbefales det å bruke et 35 mm immersjonstermometer.

Det resulterende rekonstituerte preparatet med Myocet inneholder 50 mg doksorubicinhydroklorid/25 ml liposomal dispersjon (2 mg/ml).

Etter rekonstituering må det ferdige produktet fortynnes ytterligere i 0,9 % (w/v) natriumklorid til injeksjon, eller 5 % (w/v) glukose injeksjonsvæske, oppløsning, til et endelig volum på 40 ml til 120 ml, slik at man får en endelig konsentrasjon på 0,4 mg/ml til 1,2 mg/ml doksorubicin.

Etter tilberedning skal den liposomale dispersjonen til infusjon med liposominnkapslet doksorubicin være en rød-oransje, opak og homogen dispersjon. Alle parenterale oppløsninger må inspiseres visuelt

for partikler og misfarging før administrering. Preparatet må ikke brukes dersom det inneholder fremmedlegemer.

Prosedyre for riktig destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/00/141/001-002/NO

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 13. juli 2000

Dato for siste fornyelse: 02. juli 2010

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) { HYPERLINK "<http://www.ema.europa.eu>" }.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKERANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER (E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

Teva Operations Poland Sp. z o.o.  
ul. Mogilska 80  
31-546 Kraków  
Polen

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKERHET OG EFFEKT AV LEGEMIDLET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**



## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Yttereske (2 sett à 3 komponenter)

### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Myocet 50 mg pulver, dispersjon og væske til konsentrat til infusjonsvæske, dispersjon  
Liposom doksorubicinhydroklorid

### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Liposominnkapslet doksorubicin tilsvarende 50 mg doksorubicinhydroklorid

### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer:

*Myocet doksorubicinhydroklorid*  
laktose

*Myocet liposomer*  
fosfatidylkolin, kolesterol, sitronsyre, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker

*Myocet buffer*  
natriumkarbonat, vann til injeksjonsvæsker

### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver, dispersjon og væske til konsentrat til infusjonsvæske, dispersjon

Esken inneholder:

2 sett som hver inneholder:

1 hetteglass Myocet doksorubicinhydroklorid

1 hetteglass Myocet liposomer

1 hetteglass Myocet buffer

### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning

Les pakningsvedlegget før bruk.

### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Til engangsbruk

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Cytotoksisk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/00/141/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ MELLOMLIGGENDE EMBALLASJE  
(brukes med yttereske med 2 sett à 3 komponenter)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Myocet 50 mg pulver-, dispersjon og løsning konsentrat til dispersjon til infusjon  
Liposom doksorubicinhydroklorid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER**

Liposominnkapslet doksorubicin tilsvarende 50 mg doksorubicinhydroklorid

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer:

*Myocet doksorubicinhydroklorid*

laktose

*Myocet liposomer*

fosfatidylkolin, kolesterol, sitronsyre, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker

*Myocet buffer*

natriumkarbonat, vann til injeksjonsvæsker

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver, dispersjon og væske til konsentrat til infusjonsvæske, dispersjon

Esken inneholder:

1 hetteglass Myocet doksorubicinhydroklorid

1 hetteglass Myocet liposomer

1 hetteglass Myocet buffer

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Til intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning.

Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR  
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Til engangsbruk.

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Cytotoksisk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)**

EU/1/00/141/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASIFISERING FOR UTLIVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Yttereske (1 sett à 3 komponenter)

### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Myocet 50 mg pulver-, dispersjon og løsning til konsentrat til dispersjon til infusjon  
Liposom doksorubicinhydroklorid

### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Liposominnkapslet doksorubicin tilsvarende 50 mg doksorubicinhydroklorid

### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer:

*Myocet doksorubicinhydroklorid*  
laktose

*Myocet liposomer*  
fosfatidylkolin, kolesterol, sitronsyre, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker

*Myocet buffer*  
natriumkarbonat, vann til injeksjonsvæsker

### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver, dispersjon og væske til konsentrat til infusjonsvæske, dispersjon

Esken inneholder:

1 hetteglass Myocet doksorubicinhydroklorid  
1 hetteglass Myocet liposomer  
1 hetteglass Myocet buffer

### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning  
Les pakningsvedlegget før bruk.

### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Til engangsbruk

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Cytotoksisk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/00/141/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**MYOCET DOKSORUBICINHYDROKLORID HETTEGLASS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Myocet  
doksorubicinhydroklorid  
I.v. bruk

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Les pakningsvedlegget før bruk

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

50 mg

**6. ANNET**

**KLISTRELAPP/AVRIVINGSDEL PÅ ETIKETTEN FOR NY MERKING AV  
HETTEGLASSET MED MYOCET DOKSORUBICINHYDROKLORID MED DET  
REKONSTITUERTE, FERDIGE KONSENTRATET TIL DISPERSJON TIL INFUSJON**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Myocet 50 mg konsentrat til infusjonsvæske, dispersjon  
Liposom doksorubicin HCl  
I.v.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Les pakningsvedlegget før bruk

**3. UTLØPSDATO**

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

**6. ANNET**

Tilberedningsdato: \_\_\_\_\_

Tilberedningstid: \_\_\_\_\_

Tilberedt av: \_\_\_\_\_



**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**MYOCET LIPOSOMER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Myocet liposomer

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Les pakningsvedlegget før bruk

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

1,9 ml

**6. ANNET**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**MYOCET BUFFER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Myocet buffer

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Les pakningsvedlegget før bruk

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

3 ml

**6. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Myocet 50 mg pulver, dispersjon og væske til konsentrat til infusjonsvæske, dispersjon Liposom doksorubicinhydroklorid**

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Myocet er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Myocet
3. Hvordan Myocet gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Myocet
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Myocet er og hva det brukes mot**

Myocet inneholder et legemiddel som heter ”doksorubicin”, som bryter ned kreftceller. Denne typen legemidler kalles ”kjemoterapi”. Legemidlet finnes inne i svært små fettdråper som kalles ”liposomer”.

Myocet brukes hos voksne kvinner som førstevalg ved behandling av brystkreft med spredning (”metastaserende brystkreft”). Det brukes sammen med et annet legemiddel som heter ”cyklofosamid”. Les også nøye gjennom pakningsvedlegget til dette legemidlet.

#### **2. Hva du må vite før du får Myocet**

##### **Bruk ikke Myocet:**

- dersom du er allergisk overfor doksorubicin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Ikke motta Myocet hvis dette gjelder deg. Rådfør deg med lege eller sykepleier før du får Myocet hvis du er usikker.

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege eller sykepleier før du bruker Myocet

Sjekk med legen eller sykepleieren før du får legemidlet dersom

- du noen gang har hatt hjerteproblemer (som hjerteinfarkt, hjertesvikt eller du har hatt høyt blodtrykk i lang tid)
- du har leverproblemer

Rådfør deg med lege eller sykepleier før du får Myocet hvis noe av det ovennevnte gjelder deg (eller du er usikker).

##### **Prøver**

Legen vil ta prøver under behandlingen for å sjekke at legemidlet virker som det skal. Legen vil også se etter bivirkninger som blodproblemer eller hjerteproblemer.

### **Strålebehandling**

Hvis du tidligere har fått strålebehandling kan dette reagere med Myocet. Du kan få smertefull, rød eller tørr hud. Dette kan oppstå med det samme eller senere under behandlingen.

### **Andre legemidler og Myocet**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler og naturlegemidler. Dette fordi Myocet kan påvirke visse andre legemidlers virkemåte. Visse andre legemidler kan også påvirke Myocets virkemåte.

Rådfør deg særlig med lege eller sykepleier hvis du bruker noen av følgende legemidler:

- fenobarbital eller fenytoin – mot epilepsi
- warfarin – til blodfortynning
- streptozotocin – mot kreft i bukspyttkjertelen
- ciklosporin – til påvirkning av immunforsvaret

Rådfør deg med lege eller sykepleier før du får Myocet hvis noe av det ovennevnte gjelder deg (eller du er usikker).

### **Graviditet og amming**

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid

- Myocet skal ikke brukes ved graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.
- Kvinner som får Myocet skal ikke amme.
- Kvinner som kan bli gravide skal bruke effektiv prevensjon under behandling med Myocet og i 6 måneder etter avsluttet behandling.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Du kan bli svimmel etter at du har fått Myocet. Hvis du føler deg svimmel eller er usikker på hvordan du har det, skal du ikke kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner.

### **Myocet inneholder natrium**

Myocet er tilgjengelig i esker med 1 sett eller 2 sett à 3 hetteglass (ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført). Når de 3 hetteglassene er blandet inneholder legemidlet ca. 108 mg natrium. Dette må tas i betraktning hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett.

## **3. Hvordan Myocet gis**

Dette legemidlet gis vanligvis av en lege eller sykepleier. Det gis som drypp (infusjon) i en vene.

### **Hvor mye du vil få**

Legen vil beregne nøyaktig hvor mye du trenger. Dette baseres på kroppsstørrelsen din (målt i kvadratmeter eller m<sup>2</sup>).

Den anbefalte dosen er mellom 60 og 75 mg legemiddel per kvadratmeter kroppsoverflate:

- dette gis en gang hver tredje uke
- legemidlet ”cyklofosamid” gis samme dag

Legen kan gi deg en lavere dose om han/hun mener du trenger det.

Antall ganger du får drypp avhenger av:

- brystkreftens stadium
- hvor godt kroppen din responderer på legemidlet

Behandlingen varer vanligvis ca. 3 til 6 måneder.

### **Hvis du får Myocet på huden**

Kontakt lege eller sykepleier omgående ved eventuell lekkasje av medisin fra dryppet (infusjonen) på huden din. Dette fordi Myocet kan skade huden din. Dryppet vil bli stoppet omgående. Det vil bli lagt is på det rammede området i 30 minutter. Deretter vil dryppet bli startet i en annen vene.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Følgende bivirkninger kan oppstå med dette legemidlet.

**Kontakt lege eller sykepleier omgående hvis du merker noen av følgende bivirkninger. Dette er tegn på en allergisk reaksjon og det er mulig dryppet (infusjon) må stoppes:**

- kortpustethet eller tilstramming i brystkassen eller halsen
- hodepine eller rygg smerter
- feber eller frysninger
- hovent eller rødt ansikt
- tretthet, svimmelhet eller ørhet

Informér lege eller sykepleier omgående hvis du merker noen av bivirkningene nevnt over.

### **Andre bivirkninger**

**Svært vanlige** (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

- hårtap
- feber, frysninger, smerter
- tap av appetitt, diaré, kvalme eller oppkast
- nedsatt nivå av visse blodceller – legen vil med jevne mellomrom undersøke blodet ditt med hensyn på dette og avgjøre om behandling er nødvendig. Tegn kan omfatte:
  - økt forekomst av blåmerker
  - sår munn, hals- eller munnsår
  - nedsatt motstand mot infeksjon eller feber
  - tretthet, svimmelhet, energimangel.

**Vanlige** (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- muskelsmerter, rygg smerter, hodepine
- pustebesvær, bryst smerter
- tørste, smerter eller opphovning i spiserøret
- kortpustethet, hovne ankler, muskelkramper. Dette kan være tegn på hjertesvikt, ujevn hjerterytme eller lavt kaliumnivå i blodet
- unormale leverfunksjonsprøver
- søvnvansker
- neseblødning, hetetokter
- forstoppelse, vekttap
- hudutslett og negleproblemer

**Mindre vanlige** (kan ramme opptil 1 av 100 personer):

- opphosting av blod
- uro, søvnighet
- lavt blodtrykk, sykdomsfølelse
- endret ganglag, talevansker
- magesmerter som kan være tegn på dannelse av et magesår
- muskelsvakhet
- kløende, tørr hud eller hovne områder rundt hårrøttene

- opphovning, rødhet og blemmedannelse på huden rundt stedet hvor dryppet ble gitt
- høyt blodsukker (legen ser dette på blodprøver)
- gul hud eller øyne. Dette kan være tegn på et leverproblem som kalles gulsott
- forandring i hyppighet av vannlating, smertefull vannlating og blod i urinen

### **Ikke kjent: kan ikke anslås utifra tilgjengelige data**

Rødhet og smerter på hendene og føttene

Myocet kan forårsake noen bivirkninger som er knyttet til hvor raskt dryppet gis. Dette omfatter rødming, feber, frysninger, hodepine og rygg smerter. Disse bivirkningene kan opphøre hvis dryppet gis mer langsomt over lengre tid.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i { HYPERLINK "http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Template\\_or\\_form/2013/03/WC50013975\\_2.doc" }](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC50013975_2.doc). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Myocet**

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken.
- Oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C)
- Fra et mikrobiologisk synspunkt skal dette produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes med det samme er brukeren ansvarlig for oppbevaringstider og -betingelser før bruk. Disse vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C – 8 °C, hvis ikke tilberedning og fortykning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager spor av misfarging, bunnfall eller andre typer partikler.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Myocet**

- Virkestoff er liposominnkapslet doksorubicin. Dette tilsvarer 50 mg doksorubicinhydroklorid.
- Andre innholdsstoffer er laktose (i hetteglasset med doksorubicinhydroklorid), fosfatidylkolin, kolesterol, sitronsyre, natriumhydroksid og vann til injeksjonsvæsker (i hetteglasset med liposomer), og natriumkarbonat og vann til injeksjonsvæsker (i hetteglasset med buffer).

### **Hvordan Myocet ser ut og innholdet i pakningen**

Myocet består av pulver-, dispersjon og løsning til konsentrat til dispersjon til infusjon. Det leveres som et system med tre hetteglass: Myocet doksorubicinhydroklorid, Myocet liposomer og Myocet buffer.

Når innholdet i hetteglassene er blandet, er den resulterende liposomdispersjonen oransje-rød og ugjennomsiktig.

Myocet fås i esker som inneholder 1 sett eller 2 sett av de tre komponentene. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

**Tilvirker**

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

Teva Operations Poland Sp. z o.o.  
ul. Mogilska 80  
31-546 Kraków  
Polen

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) { [HYPERLINK "http://www.emea.europa.eu"](http://www.emea.europa.eu) }.



---

**Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:**

## **TILBEREDNINGSVEILEDNING**

Myocet 50 mg pulver-, dispersjon og løsning til konsentrat til dispersjon til infusjon.  
Liposom doksorubicinhydroklorid

**Det er viktig at du leser hele denne veiledningen før du tilbereder dette legemidlet.**

### **1. INNHOLD**

Myocet leveres som et system med tre hetteglass: (1) Myocet doksorubicinhydroklorid, (2) Myocet liposomer og (3) Myocet buffer. I tillegg til disse tre komponentene trengs det også 0,9 % (w/v) natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning til rekonstituering av doksorubicinhydroklorid. Myocet må rekonstitueres før administrasjon.

### **2. ANBEFALINGER FOR SIKKER HÅNDTERING**

Benytt følgende vanlige prosedyrer for sikker behandling og destruksjon av cytotoksiske legemidler:

- Personalet må ha fått opplæring i hvordan de rekonstituerer legemidlet.
- Gravide ansatte skal være fritatt fra å håndtere legemidlet.
- Personale som håndterer dette legemidlet under rekonstituering må bruke verneklær inkludert masker, vernebriller og hansker.
- Alt materiale som inngår i administrasjon eller rengjøring, inkludert hansker, må legges i pose for spesialavfall til forbrenning ved høy temperatur. Væskeavfall kan skylles bort med store mengder vann.
- Ved utilsiktet kontakt med hud eller øyne må det omgående skylles med rikelige mengder vann.

### **3. TILBEREDNING TIL INTRAVENØS ADMINISTRASJON**

Aseptisk teknikk må strengt overholdes hele tiden når Myocet håndteres, da det ikke inneholder noe konserveringsmiddel.

#### **3.1 Tilberedning av Myocet**

Trinn 1. Oppsett

Det kan brukes to alternative oppvarmingsmetoder : Techne DB-3 Dri Block-varmeapparat eller vannbad:

- Slå på Techne DB-3 Dri Block-varmeapparatet og innstill kontrollen på 75 °C-76 °C. Bekreft innstilt temperatur ved å kontrollere termometeret (termometrene) på hvert varmeblokkinnlegg.
- Ved bruk av vannbad skal man slå det på og la det oppnå 58 °C (55 °C-60 °C). Bekreft innstilt temperatur ved å sjekke termometeret.

(Legg merke til at kontrollinnstillingene på vannbadet og varmeapparatet er stilt på forskjellige nivåer, men temperaturen på innholdet i hetteglassene er innenfor samme område (55 °C-60 °C)).

- Ta esken med Myocetkomponentene ut av kjøleskapet.

Trinn 2. Rekonstituering av doksorubicinhydroklorid

- Trekk opp 20 ml natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning (0,9 %) (ikke vedlagt pakningen), og injiser i hver Myocet doksorubicinhydroklorid som skal tilberedes.

- Ryst godt mens hetteglasset holdes opp ned, for å sikre at dokсорubicin løses fullstendig opp.

### Trinn 3. Oppvarming i vannbad eller tørrvarme

- Varm hetteglasset med rekonstituert Myocet dokсорubicinhydroklorid i Techne Dri Block-varmeapparatet med termometeret i blokken på (75 °C-76 °C) i 10 minutter (ikke lenger enn 15 minutter).
- Hvis du bruker vannbadet skal hetteglasset med Myocet dokсорubicinhydroklorid varmes opp med termometertemperaturen på 55 °C-60 °C i 10 minutter (ikke lenger enn 15 minutter).
- Under oppvarming av hetteglasset med Myocet, gå til trinn 4

### Trinn 4. Justering av pH på liposomene

- Trekk opp 1,9 ml Myocet liposomer. Injiser i hetteglasset med Myocet buffer for å justere pH på liposomene. Eventuell trykkutvikling kan kreve utlufting.
- Ryst godt.

### Trinn 5. pH-justerte liposomer tilsettes dokсорubicin

- Ved hjelp av en sprøyte trekkes alt innholdet i hetteglasset med pH-justerte liposomer ut av hetteglasset med Myocet buffer.
- Ta hetteglasset med rekonstituert Myocet dokсорubicinhydroklorid ut av vannbadet eller tørrvarmen. RYST KRAFTIG. Sett forsiktig inn en utluftingsventil med et hydrofobt filter. Deretter skal de pH-justerte liposomene UMIDDELBART (innen 2 minutter) injiseres i hetteglasset med oppvarmet rekonstituert Myocet dokсорubicinhydroklorid. Fjern utluftingsventilen.
- RYST KRAFTIG.
- VENT I MINST 10 MINUTTER FØR BRUK, MENS LEGEMIDLET OPPBEVARES VED ROMTEMPERATUR.

Techne DB3 Dri Block-varmeapparatet er godkjent til bruk ved konstituering av Myocet. Det må brukes tre innleggsdeler, med to 43,7 mm åpninger per innleggsdel. For å sikre riktig temperaturkontroll anbefales det å bruke et 35 mm immersjonstermometer.

Det resulterende rekonstituerte preparatet med Myocet inneholder 50 mg dokсорubicinhydroklorid/25 ml konsentrat til liposomal dispersjon til infusjon (2 mg/ml).

Etter rekonstituering må det ferdige produktet fortynnes ytterligere i 0,9 % (w/v) natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning, eller 5 % (w/v) glukose injeksjonsvæske, oppløsning, til et endelig volum på 40 ml til 120 ml per 50 mg rekonstituert Myocet, slik at man får en endelig konsentrasjon på 0,4 mg/ml til 1,2 mg/ml dokсорubicin.

Etter tilberedning skal den liposomale dispersjonen til infusjon med liposominnkapslet dokсорubicin være en rød-oransje, ugjennomsiktig og homogen dispersjon. Alle parenterale legemidler må inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Preparatet må ikke brukes dersom det inneholder fremmedlegemer.

Det er påvist at Myocet etter rekonstituering, har en kjemisk og fysisk stabilitet i bruk ved romtemperatur i inntil 8 timer, eller i kjøleskap (2 °C-8 °C) i inntil 5 dager.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstider og -betingelser før bruk. Disse vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C-8 °C, hvis ikke rekonstituering og fortynning har funnet sted under kontrollerte og godkjente aseptiske forhold.

Myocet skal administreres ved intravenøs infusjon over et tidsrom på 1 time.

Advarsel: Myocet må ikke administreres intramuskulært eller subkutant, eller som bolusinjeksjon.

#### **4.    DESTRUKSJON**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.