

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Myocet liposomal, 50 mg pulver, dispersion og solvens til koncentrat til infusionsvæske, dispersion.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Liposom-indkapslet doxorubicin-citratkompleks svarende til 50 mg doxorubicinhydrochlorid (HCl).

Hjælpesstof(fer), som behandleren skal være opmærksom på: Det rekonstituerede lægemiddel indeholder cirka 108 mg natrium per 50 mg doxorubicin HCl dosis.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver, dispersion og solvens til koncentrat til infusionsvæske, dispersion.

Myocet liposomal leveres som et system i tre hætteglas, på følgende måde:

Hætteglas 1 - doxorubicin HCl er et rødt frysetørret pulver.

Hætteglas 2 - liposomer er en hvid til grålig hvid, uigennemsigtig og homogen dispersion.

Hætteglas 3 - buffer er en klar, farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Myocet liposomal er i kombination med cyclophosphamid indiceret til førstebehandling af metastaseret brystkræft hos voksne kvinder.

4.2 Dosering og administration

Anvendelse af Myocet liposomal bør begrænses til afdelinger, der er specialiseret i indgivelse af cytotoxisk kemoterapi, og det bør kun indgives under overvågning af en læge, der har erfaring i anvendelse af kemoterapi.

Dosering

Når Myocet liposomal indgives i kombination med cyclophosphamid (600 mg/m^2), er den anbefalede startdosis Myocet liposomal $60\text{--}75 \text{ mg/m}^2$ hver 3. uge.

Ældre personer

Myocet liposomals sikkerhed og effekt er blevet vurderet hos 61 patienter med metastaseret brystkræft i alderen 65 år og derover. Data fra randomiserede, kontrollerede, kliniske studier viser, at Myocet liposomals effekt og kardielle sikkerhed i denne population var sammenlignelig med det, der er observeret hos patienter, som var under 65 år gamle.

Patienter med nedsat leverfunktion

Da metabolisme og udskillelse af doxorubicin primært sker ad hepatobiliær vej, bør der gennemføres en vurdering af den hepatobiliære funktion før og under behandling med Myocet liposomal.

På baggrund af begrænsede data hos patienter med levermetastaser anbefales det, at initialdosis af Myocet liposomal reduceres i overensstemmelse med nedenstående tabel.

Leverfunktionstests	Dosis
Bilirubin < ULN og normal AST	Standarddosis på $60 - 75 \text{ mg/m}^2$

Leverfunktionstests	Dosis
Bilirubin < ULN og forhøjet AST	Overvej en dosisreduktion på 25 %
Bilirubin > ULN men < 50 µmol/l	50 % dosisreduktion
Bilirubin > 50 µmol/l	75 % dosisreduktion

Myocet liposomal skal om muligt undgås til patienter med bilirubin > 50 µmol/l, idet anbefalingen hovedsageligt er baseret på ekstrapolation.

Vedrørende dosisreduktioner på grund af anden toksicitet, se pkt. 4.4.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Doxorubicin metaboliseres i overvejende grad i leveren og udskilles i galden. Derfor kræves der ingen dosisændring for patienter med nedsat nyrefunktion.

Pædiatrisk population

Myocet liposomals sikkerhed og virkning hos børn i alderen op til 17 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Myocet liposomal skal rekonstitueres og yderligere fortyndes forud for indgivelse (se pkt. 6.6). En slutkoncentration på 0,4 mg/ml -1,2 mg/ml doxorubicin HCl er påkrævet. Myocet liposomal indgives ved intravenøs infusion over et tidsrum på 1 time.

Myocet liposomal må ikke indgives intramuskulært eller subcutant eller som bolusinjektion.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Myelosuppression

Behandling med Myocet liposomal forårsager myelosuppression. Myocet liposomal bør ikke indgives til personer med absolutte neutrofil (ANC) på under 1.500 celler/µl eller trombocytter på under 100.000 celler/µl forud for den næste cyklus. Der bør gennemføres omhyggelig hæmatologisk overvågning (herunder leukocytælling, trombocytantal og hæmoglobin) under behandling med Myocet liposomal.

En metaanalyse viste en statistisk signifikant lavere hyppighed af grad 4 neutropeni (RR = 0,82; p = 0,005) hos patienter, som blev behandlet med Myocet liposomal, sammenlignet med konventionelt doxorubicin. Der blev ikke fundet signifikante forskelle i forekomsten af anæmi, trombocytopeni og episoder med neutropen feber.

Hæmatologisk toksicitet såvel som anden toksicitet kan kræve reduktioner eller udskydelse af doseringen. Følgende dosismodifikationer anbefales under behandlingen og bør gennemføres parallelt for både Myocet liposomal og cyclophosphamid. Dosering efter dosisreduktion overlades til den læge, der har ansvaret for patienten.

Hæmatologisk toksicitet			
Grad	Nadir ANC (celler/µl)	Nadir trombocytaltal (celler/µl)	Modifikation
1	1500-1900	75.000-150.000	Ingen
2	1000-under 1500	50.000-under 75.000	Ingen
3	500-999	25.000-under 50.000	Vent til ANC 1500 eller mere og/eller trombocytter 100.000 eller

Hæmatologisk toksicitet			
Grad	Nadir ANC (celler/ μ l)	Nadir trombocytal (celler/ μ l)	Modifikation
			mere, derefter ny dosering med 25 % dosisreduktion.
4	Under 500	Under 25.000	Vent til ANC 1500 og/eller trombocytter 100.000 eller mere, derefter ny dosering med 50 % dosisreduktion.

Hvis myelotoksicitet forsinket behandlingen mere end 35 dage efter den første dosis af den foregående cyklus, bør det overvejes helt at ophøre med behandlingen.

Mucositis		
Grad	Symptomer	Modifikation
1	Smertefrie sår, erytem eller let ømhed.	Ingen
2	Smertefuldt erytem, ødem eller sår, men kan spise.	Vent en uge, og hvis symptomerne bedres ny dosering med 100 % dosis.
3	Smertefuldt erytem, ødem eller sår. Kan ikke spise.	Vent en uge, og hvis symptomerne bedres ny dosering med 25 % dosisreduktion.
4	Kræver parenteral eller enteral støttebehandling.	Vent en uge, og hvis symptomerne bedres ny dosering med 50 % dosisreduktion.

Se pkt. 4.2 angående dosisreduktion af Myocet liposomal på grund af nedsat leverfunktion.

Hjertetoksicitet

Doxorubicin og andre anthracycliner kan forårsage kardiotoxiskitet. Risikoen for toksicitet vokser med stigende kumulative doser af disse lægemidler og er højere hos personer med kardiomyopati i anamnesen eller mediastinal bestråling eller allerede eksisterende hjertesygdom.

Analyser af kardiotoxiskitet ved kliniske forsøg har vist en statistisk signifikant reduktion af hjertesygdomme hos patienter behandlet med Myocet liposomal sammenlignet med patienter, behandlet med konventionelt doxorubicin på samme dosis i mg. En metaanalyse viste en statistisk signifikant lavere hyppighed af både klinisk hjerteinsufficiens (RR = 0,20; p = 0,02) og kombineret klinisk og subklinisk hjerteinsufficiens (RR = 0,38; p < 0,0001) hos patienter, som blev behandlet med Myocet liposomal, sammenlignet med konventionelt doxorubicin. Den nedsatte risiko for kardiotoxiskitet er også blevet påvist i en retrospektiv analyse hos patienter, som tidligere havde fået adjuverende doxorubicin (log-rank P = 0,001; hazard ratio = 5,42).

I et fase III-studie kombineret med cyclophosphamid (CPA), hvor Myocet liposomal (60 mg/m²) + CPA (600 mg/m²) sammenlignes med doxorubicin (60 mg/m²) + CPA (600 mg/m²), udviklede henholdsvis 6 % og 21 % af patienterne et signifikant fald i venstre ventrikels uddrivningsfraktion (LVEF). I et fase III-studie, der sammenligner Myocet liposomal (75 mg/m²) som monoterapi med doxorubicin (75 mg/m²) som monoterapi, udviklede henholdsvis 12 % og 27 % af patienterne betydeligt reduceret LVEF. De tilsvarende tal for kongestiv hjerteinsufficiens, som blev vurderet mindre nøjagtigt, var 0 % for Myocet liposomal + CPA mod 3 % for doxorubicin + CPA og 2 % for Myocet liposomal kontra 8 % for doxorubicin. Den kumulerede, gennemsnitlige livsdosis for Myocet liposomal i kombination med CPA indtil en kardiell hændelse var >1260 mg/m² sammenlignet med 480 mg/m² for doxorubicin i kombination med CPA.

Der er ingen erfaring med Myocet liposomal hos patienter med kardiovaskulære sygdomme i anamnesen, f.eks. myokardieinfarkt inden for 6 måneder forud for behandling. Der bør derfor udvises forsigtighed hos patienter med nedsat hjertefunktion. Hjertefunktionen hos de patienter, der behandles med Myocet liposomal og trastuzumab samtidigt, skal kontrolleres hensigtsmæssigt som beskrevet nedenfor.

Den totale dosis Myocet liposomal bør også tilpasses eventuel tidligere eller samtidig behandling med andre kardiotoxiske præparater, inklusive anthracycliner og anthraquinoner.

Inden behandling med Myocet liposomal indledes, anbefales rutinemæssigt en måling af venstre ventrikels uddrivningsfraktion (LVEF), enten via Multiple Gated Arteriography (MUGA) eller via ekkokardiografi. Disse metoder bør også anvendes rutinemæssigt under behandlingen med Myocet liposomal. Vurderingen af venstre ventrikels funktion betragtes som obligatorisk inden hver supplerende indgivelse af Myocet liposomal, når en patient overskrider den kumulative livsdosis af anthracyclin på 550 mg/m², eller hvor der er mistanke om kardiomyopati. Hvis LVEF er betydeligt reduceret i forhold til baseline, f.eks. med >20 points til en slutværdi på >50 % eller med >10 points til en slutværdi på <50 %, skal fordelen ved en fortsat behandling vurderes nøje i forhold til risikoen for at fremkalde irreversibel beskadigelse af hjertet. Imidlertid skal den mest definitive test for anthracyclinbeskadigelse af myokardiet, dvs. endomyokardiel biopsi, overvejes.

Alle patienter, der får Myocet liposomal, skal desuden have foretaget rutinemæssig EKG-kontrol. Forbigående EKG-forandringer såsom T-taks-affladning, depression af S-T-segmentet og benigne arytmier betragtes ikke som obligatoriske indikationer for at ophøre med Myocet liposomal-behandling. Reduktion af QRS-kompleks betragtes dog som værende mere indikativ for hjertetoksicitet.

Kongestiv herteinsufficiens på grund af kardiomyopati kan opstå pludseligt og kan også optræde efter ophørt behandling.

Mave-tarm-kanalen

En metaanalyse viste en statistisk signifikant lavere hyppighed af kvalme/opkastning grad ≥ 3 (RR = 0,65; p = 0,04) og diarré grad ≥ 3 (RR = 0,33; p = 0,03) hos patienter, der blev behandlet med Myocet liposomal, sammenlignet med konventionelt doxorubicin.

Reaktioner på injektionsstedet

Myocet liposomal bør betragtes som irritans, og der bør træffes foranstaltninger for at undgå ekstravasation. Dersom der forekommer ekstravasation, bør infusionen omgående seponeres. Der kan lægges is på det påvirkede område i cirka 30 minutter. Derefter bør Myocet liposomal-infusionen genstartes i en anden vene end den, hvor ekstravasationen forekom. Bemærk, at Myocet liposomal kan indgives enten gennem en central eller perifer vene. I det kliniske program forekom der ni tilfælde af utilsigtet ekstravasation med Myocet liposomal, hvor ingen af tilfældene var forbundet med alvorlig hudbeskadigelse, ulceration eller nekrose.

Infusionsrelaterede reaktioner

Ved hurtig infusion er der rapporteret akutte reaktioner i forbindelse med liposom-infusioner. De rapporterede symptomer omfattede rødmen, dyspnø, feber, opsvulmen af ansigtet, hovedpine, rygsmerte, kulderystelser, strammen for brystet og svælg og/eller hypotension. Disse akutte fænomener kan undgås ved at anvende en infusionstid på 1 time.

Andet

Se pkt. 4.5 vedrørende forsigtighedsregler for brugen af Myocet liposomal sammen med andre lægemidler.

Ligesom for andre anthracycliner og doxorubicinprodukter kan *radiation recall* dermatitis forekomme på tidligere bestrålede områder.

Effekt og sikkerhed af Myocet liposomal ved adjuverende behandling af brystkræft er ikke bestemt. Betydningen af tilsyneladende forskelle i vævsdistributionen mellem Myocet liposomal og konventionelt doxorubicin er ikke klarlagt med hensyn til langtidsvirkning på svulster.

Hjælpstoffer

Natrium

Dette lægemiddel indeholder ca. 108 mg natrium pr. 50 mg doxorubicin HCL-dose. Dette svarer til 5,4 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført specifikke lægemiddel-kompatibilitetsstudier med Myocet liposomal. Det er sandsynligt, at Myocet liposomal vil interagere med stoffer, der vides at interagere med konventionelt doxorubicin. Plasmakoncentrationerne af doxorubicin og dets metabolit, doxorubicinol, kan forøges, når doxorubicin indgives sammen med ciclosporin, verapamil, paclitaxel eller andre stoffer, der hæmmer P-glykoprotein (P-gp). Interaktioner med doxorubicin er også rapporteret for streptozocin, phenobarbital, phenytoin og warfarin. Studier af Myocet liposomals virkning på andre stoffer mangler ligeledes. Doxorubicin kan imidlertid potentielt øge toksiciteten af andre antineoplastiske midler. Samtidig behandling med andre lægemidler, der er rapporteret kardiotoxiske, eller med kardiologisk aktive stoffer (f.eks. kalciumantagonister) kan øge risikoen for kardiotoxicitet. Samtidig behandling med andre liposomale eller lipidkomplekse stoffer eller intravenøse fedtemulsioner kan muligvis ændre Myocet liposomals farmakokinetiske profil.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med Myocet liposomal og i 6,5 måneder efter behandlingsophør.

Kvinder, der ønsker at få børn, når behandlingen er afsluttet, skal rådes til at søge genetisk rådgivning og rådgivning om bevarelse af fertiliteten før behandlingen.

Graviditet

På grund af de kendte cytotoxiske, mutagene og embryotoksiske egenskaber ved doxorubicin bør Myocet liposomal ikke anvendes under graviditeten, medmindre det er strengt nødvendigt.

Amning

Kvinder, der får Myocet liposomal, må ikke amme.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Myocet liposomal har vist sig at medføre svimmelhed. Patienter, der lider heraf, bør undgå at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Under de kliniske studier var de hyppigst rapporterede bivirkninger kvalme/opkastning (73 %), leukopeni (70 %), alopeci (66 %), neutropeni (46 %), asteni/træthed (46 %), stomatit/mucositis (42 %), trombocytopeni (31 %) og anæmi (30 %).

Følgende bivirkninger ved Myocet liposomal er blevet rapporteret under kliniske studier og efter markedsføring. Bivirkningerne er anført herunder i henhold til foretrukken MedDRA-terminologi efter systemorganklasser og hyppighed (hyppigheder defineres som: meget almindelig $\geq 1/10$, almindelig $\geq 1/100$ til $< 1/10$, ikke almindelig $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$, ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)).

	Alle grader	Grad ≥ 3
Infektioner og parasitære sygdomme		
Neutropen feber	Meget almindelig	Meget almindelig
Infektioner	Meget almindelig	Almindelig
Herpes zoster	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Sepsis	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Infektion på injektionsstedet	Ikke almindelig	Ikke kendt
Blod og lymfesystem		
Neutropeni	Meget almindelig	Meget almindelig

	Alle grader	Grad ≥ 3
Trombocytopeni	Meget almindelig	Meget almindelig
Anæmi	Meget almindelig	Meget almindelig
Leukopeni	Meget almindelig	Meget almindelig
Lymfopeni	Almindelig	Almindelig
Pancytopeni	Almindelig	Ikke almindelig
Neutropen sepsis	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Purpura	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Metabolisme og ernæring		
Anoreksi	Meget almindelig	Meget almindelig
Dehydrering	Almindelig	Meget almindelig
Hypokaliæmi	Almindelig	Ikke almindelig
Hyperglykæmi	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Psykiske forstyrrelser		
Agitation	Ikke almindelig	Ikke kendt
Nervesystemet		
Insomni	Almindelig	Ikke almindelig
Unormal gang	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Dysfoni	Ikke almindelig	Ikke kendt
Døsigthed	Ikke almindelig	Ikke kendt
Hjerte		
Arytmi	Almindelig	Ikke almindelig
Kardiomyopati	Almindelig	Almindelig
Kongestiv hjerterinsufficiens	Almindelig	Almindelig
Perikardial effusion	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Vaskulære sygdomme		
Hedeture	Almindelig	Ikke almindelig
Hypotension	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum		
Smerter i brystet	Almindelig	Ikke almindelig
Dyspnø	Almindelig	Ikke almindelig
Epistaxis	Almindelig	Ikke almindelig
Hæmoptyse	Ikke almindelig	Ikke kendt
Pharyngitis	Ikke almindelig	Ikke kendt
Pleuraeffusion	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Pneumoni	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Mave-tarm-kanalen		
Kvalme/opkastning	Meget almindelig	Meget almindelig
Stomatit/mucositis	Meget almindelig	Almindelig
Diarré	Meget almindelig	Almindelig
Obstipation	Almindelig	Ikke almindelig
Oesophagitis	Almindelig	Ikke almindelig
Mavesår	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Lever og galdeveje		
Forhøjede leveraminotransferaser	Almindelig	Ikke almindelig

	Alle grader	Grad ≥ 3
Forhøjet alkalisk fosfatase	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Gulsot	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Forhøjet serumbilirubin	Ikke almindelig	Ikke kendt
Hud og subkutane væv		
Alopeeci	Meget almindelig	Almindelig
Udslæt	Almindelig	Ikke kendt
Palmar-plantar erytrodysesthesisyndrom	Ikke kendt	Ikke kendt
Neglelidelse	Almindelig	Ikke almindelig
Pruritus	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Follikulit	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Tør hud	Ikke almindelig	Ikke kendt
Knogler, led, muskler og bindevæv		
Rygsmærter	Almindelig	Ikke almindelig
Myalgi	Almindelig	Ikke almindelig
Muskelsvaghed	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Nyrer og urinveje		
Hæmorrhagisk cystitis	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Oliguri	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		
Asteni/træthed	Meget almindelig	Almindelig
Feber	Meget almindelig	Almindelig
Smerte	Meget almindelig	Almindelig
Kulderystelser	Meget almindelig	Ikke almindelig
Svimmelhed	Almindelig	Ikke almindelig
Hovedpine	Almindelig	Ikke almindelig
Vægttab	Almindelig	Ikke almindelig
Reaktion på injektionsstedet	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Utilpashed	Ikke almindelig	Ikke kendt

Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#).

4.9 Overdosering

Akut overdosering med Myocet liposomal vil forværre de toksiske bivirkninger. Behandling af akut overdosering bør fokusere på understøttende behandling af forventet toksicitet og kan omfatte indlæggelse, antibiotika, trombocyt- og granulocyttransfusioner og symptomatisk behandling af mucositis.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, anthracycliner og beslægtede stoffer, ATC-kode: L01DB01

Det aktive stof i Myocet liposomal er doxorubicin HCl. Doxorubicin kan udøve sin antitumorstyrkende og toksiske virkning på en række måder, herunder hæmning af topoisomerase II, interkalering med DNA- og RNA-polymeraser, dannelse af frie radikaler og membranbinding. Liposomal-indkapslet doxorubicin sammenlignet med konventionelt doxorubicin blev ikke fundet mere aktivt hos doxorubicin-resistente celler *in vitro*. Hos dyr reducerede liposomal-indkapslet doxorubicin distributionen til hjertet og de gastrointestinale slimhinder sammenlignet med konventionelt doxorubicin, mens anti-tumor-effekt blev opretholdt ved eksperimentelle tumorer.

Myocet liposomal (60 mg/m²) + CPA (600 mg/m²) blev sammenlignet med konventionelt doxorubicin + CPA (i samme doser), og Myocet liposomal (75 mg/m²) + CPA (600 mg/m²) blev sammenlignet med epirubicin + CPA (i samme doser). I et tredje forsøg blev Myocet liposomal (75 mg/m²) som monoterapi sammenlignet med konventionelt doxorubicin som monoterapi (ved samme dosis). Resultater vedrørende responsrate og progressionsfri overlevelse er givet i tabel 3.

Tabel 3
Oversigt over antitumor-effekt for kombinations- og monoterapi studier

	Myocet liposomal/C PA (60/600 mg/m ²) (n=142)	Dox 60/CPA (60/600 mg/m ²) (n=155)	Myocet liposomal/C PA (75/600 mg/m ²) (n=80)	Epi/CPA (75/600 mg/m ²) (n=80)	Myocet liposomal (75 mg/m ²) (n=108)	Dox (75 mg/m ²) (n=116)
Tumor-responsrate	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) ^a	5,1	5,5	7,7	5,6	2,9	3,2
Risikoforholdstal (95 % C.I.)	1,03 (0,80-1,34)		1,52 (1,06-2,20)		0,87 (0,66-1,16)	

Forkortelser: PFS, progressionsfri overlevelse; Dox, doxorubicin; Epi, epirubicin; Relativ risiko, komparator taget som reference; Risikoforholdstal, Myocet liposomal taget som reference.

^a Sekundært endpoint

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Plasma-farmakokinetikken for totalt doxorubicin hos patienter, der modtager Myocet liposomal, viser en høj grad af variabilitet patienterne imellem. Generelt er plasmakoncentrationerne for totalt doxorubicin dog betydeligt højere med Myocet liposomal end med konventionelt doxorubicin, mens data tyder på, at de maksimale plasmakoncentrationer af frit (ikke liposomal-indkapslet) doxorubicin er lavere med Myocet liposomal end med konventionelt doxorubicin. Tilgængelige farmakokinetiske data udelukker konklusioner vedrørende forholdet mellem plasmakoncentrationer af totalt/frit doxorubicin og dets virkning på Myocet liposomals effekt/sikkerhed. Clearance for totalt doxorubicin var $5,1 \pm 4,8$ l/t, og fordelingsvolumen ved steady state (V_d) var $56,6 \pm 61,5$ l, mens clearance og V_d efter konventionelt doxorubicin var henholdsvis $46,7 \pm 9,6$ l/t og 1.451 ± 258 l. Den vigtigste cirkulerende doxorubicin-metabolit, doxorubicinol, dannes via aldo-keto-reduktase. De højeste plasmakoncentrationer for doxorubicinol forekommer senere i plasma med Myocet liposomal end med konventionelt doxorubicin.

Myocet liposomals farmakokinetik er ikke blevet specifikt undersøgt hos patienter med nyreinsufficiens. Doxorubicin vides i vidt omfang at blive elimineret af leveren. En reduktion af Myocet liposomal-dosis har vist sig at være hensigtsmæssig hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 angående anbefalet dosis).

Stoffer, der hæmmer P-glykoprotein (P-gp), har vist sig at ændre fordelingen af doxorubicin og doxorubicinol (se også pkt. 4.5).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der er ikke udført studier af genotoksicitet, karcinogen potentiale og reproduktionstoksicitet med Myocet liposomal, men doxorubicin vides at være såvel mutagent som karcinogen, og det kan muligvis forårsage reproduktionstoksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpesoffer

Hætteglas 1 - doxorubicin HCl

- Lactose

Hætteglas 2 - liposomer

- Phosphatidylcholin
- Cholesterol
- Citronsyre
- Natriumhydroxid
- Vand til injektionsvæsker

Hætteglas 3 - buffer

- Natriumcarbonat
- Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

18 måneder.

Efter rekonstitution er der påvist kemisk og fysisk stabilitet i op til 8 timer ved 25 °C og i op til 5 dage ved 2 °C-8 °C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør lægemidlet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -forhold forud for anvendelse brugerens ansvar og vil normalt ikke være mere end 24 timer ved 2 °C – 8 °C, medmindre rekonstitution og fortynding er sket under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Myocet liposomal fås i æsker med 1 sæt eller 2 sæt af tre hætteglas med bestanddele. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Hætteglas 1 - doxorubicin HCl

Type I hætteglas af glas, lukket med grå butylgummiprop og orange aluminiumforseglinger, der kan vippes af, indeholdende 50 mg doxorubicin HCl frysetørret pulver.

Hætteglas 2 - liposomer

Type I flintglas-hætteglas, lukket med grå silikonerede propper og grønne aluminiumforseglinger, der kan vippes af, indeholdende mindst 1,9 ml liposomer.

Hætteglas 3 - buffer

Hætteglas af glas, lukket med grå silikonerede propper og blå aluminiumforseglinger, der kan vippes af, indeholdende mindst 3 ml buffer.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Klargøring af Myocet liposomal

Aseptisk teknik skal nøje overholdes under hele håndteringen af Myocet liposomal, da det ikke indeholder noget konserveringsmiddel.

Der skal udvises forsigtighed ved håndtering og klargøring af Myocet liposomal. Anvendelse af handsker er påkrævet.

Trin 1. Opsætning

Der kan anvendes to alternative opvarmningsmetoder: en Techne DB-3 Dri Block Heater eller et vandbad

- Tænd for Techne DB-3 Dri Block Heater og indstil temperaturen på 75 °C-76 °C. Kontrollér temperaturindstillingspunktet ved at kontrollere termometeret/termometrene i hver enkelt varmeblokindsats.
- Hvis der anvendes vandbad, tændes for vandbadet, så det finder sin balance ved 58 °C (55 °C-60 °C). Kontrollér temperaturindstillingspunktet ved at kontrollere termometeret.

(Bemærk, at selv om kontrolindstillingerne på vandbadet og varmeblokkene indstilles til forskellige temperaturniveauer, vil temperaturen på indholdet i hætteglassene ligge inden for det samme område (55 °C-60 °C)).

Tag æsken med indholdsstofferne ud af køleskabet.

Trin 2. Opbland doxorubicin HCl

- Træk 20 ml natriumchloridopløsning til injektion (0,9 %) op (medfølger ikke i pakken), og injicér det i hvert hætteglas med doxorubicin HCl beregnet til opblanding.
- Ryst det grundigt med bunden i vejret for at sikre, at doxorubicin opløses helt.

Trin 3. Opvarm i vandbad eller varmeblok.

- Opvarm hætteglasset med det opblandede doxorubicin HCl i Techne DB-3 Dri Block Heater ved en temperatur i blokken på 75 °C-76 °C i 10 minutter (ikke længere end 15 minutter).
- Hvis der anvendes et vandbad, skal opvarmningen af hætteglasset med doxorubicin HCl, ske ved en temperatur på 55 °C-60 °C i 10 minutter (ikke længere end 15 minutter).
- Mens det varmer fortsæt til trin 4

Trin 4. Justér liposomernes pH

- Træk 1,9 ml liposomer op. Injicér det i bufferhætteglasset for at justere liposomernes pH. Trykopbygning kan kræve udluftning.
- Ryst omhyggeligt.

Trin 5. Tilsæt pH-justerede liposomer til doxorubicin

- Med en sprøjte trækkes hele hætteglassets indhold af pH-justerede liposomer op fra bufferhætteglasset.
- Tag hætteglasset med det rekonstituerede doxorubicin HCl op af vandbadet eller varmeblokken. RYST DET KRAFTIGT. Indfør forsigtigt en trykluftende anordning med hydrofobisk filter. Derefter injiceres de pH-justerede liposomer ØJEBLIKKELT (inden for 2 minutter) i hætteglasset med det opvarmede, rekonstituerede doxorubicin HCl. Fjern den trykluftende anordning.
- RYST DET KRAFTIGT.
- VENT mindst 10 MINUTTER inden anvendelse. Imens opbevares lægemidlet ved stuetemperatur.
- Techne DB-3 Dri Block Heater er fuldt godkendt til brug ved klargøring af Myocet liposomal. Der skal anvendes tre indsats med hver to 43,7 mm åbninger pr. indsats. For at sikre korrekt temperaturstyring anbefales det at anvende et 35 mm neddykningstermometer.

Det fremkomne, rekonstituerede Myocet liposomal-præparat indeholder 50 mg doxorubicin HCl/25 ml liposom-dispersion (2 mg/ml).

Efter rekonstitution skal det færdige produkt fortyndes yderligere i 0,9 % (vægt/vol.) natriumchloridopløsning til injektion eller 5 % (vægt/vol.) glucoseopløsning til injektion til en slutvolumen på 40 ml til 120 ml, så der opnås en slutkoncentration på 0,4 mg/ml -1,2 mg/ml doxorubicin.

Når det er opblandet, skal liposom-dispersionen til infusion indeholdende liposom-indkapslet doxorubicin være en rødorange, uigennemsigtig, homogen dispersion. Alle parenterale opløsninger skal efterses for partikelmateriale og misfarvning, før de indgives. Præparatet må ikke anvendes, hvis den indeholder fremmed partikelmateriale.

Procedure for korrekt bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/141/001-002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE /FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 13. juli 2000

Dato for seneste fornyelse: 02. juli 2010

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL
SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre æske (2 sæt af 3 bestanddele)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Myocet liposomal 50 mg pulver, dispersion og solvens til koncentrat til infusionsvæske, dispersion
Liposom doxorubicinhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Liposom-indkapslet doxorubicin svarende til 50 mg doxorubicinhydrochlorid

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer:

Hætteglas 1 - doxorubicin HCl
lactose

Hætteglas 2 - liposomer
phosphatidylcholin, kolesterol, citronsyre, natriumhydroxid, vand til injektionsvæsker

Hætteglas 3 - buffer
natriumcarbonat, vand til injektionsvæsker

Indeholder natrium. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver, dispersion og solvens til koncentrat til infusionsvæske, dispersion.

Æsken indeholder:
2 sæt med hver:
1 hætteglas doxorubicin HCl
1 hætteglas liposomer
1 hætteglas buffer

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Kun til engangsbrug.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Cytotoksisk. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/141/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE
(anvendes sammen med ydre æske med 2 sæt af 3 bestanddele)**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Myocet liposomal 50 mg pulver, dispersion og solvens til koncentrat til infusionsvæske, dispersion
Liposom doxorubicinhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Liposom-indkapslet doxorubicin svarende til 50 mg doxorubicinhydrochlorid

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer:

Hætteglas 1 - doxorubicin HCl
lactose

Hætteglas 2 - liposomer
phosphatidylcholin, kolesterol, citronsyre, natriumhydroxid, vand til injektionsvæsker

Hætteglas 3 - buffer
Natriumcarbonat, vand til injektionsvæsker

Indeholder natrium. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver, dispersion og solvens til koncentrat til infusionsvæske, dispersion

Æsken indeholder:
1 hætteglas doxorubicin HCl
1 hætteglas liposomer
1 hætteglas buffer

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Kun til engangsbrug.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Cytotoksisk. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/141/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre æske (1 sæt af 3 bestanddele)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Myocet liposomal 50 mg pulver, dispersion og solvens til koncentrat til infusionsvæske, dispersion
Liposom doxorubicinhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Liposom-indkapslet doxorubicin svarende til 50 mg doxorubicinhydrochlorid

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer:

Hætteglas 1 - doxorubicin HCl
lactose

Hætteglas 2 - liposomer
phosphatidylcholin, kolesterol, citronsyre, natriumhydroxid, vand til injektionsvæsker

Hætteglas 3 - buffer
natriumcarbonat, vand til injektionsvæsker

Indeholder natrium. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver, dispersion og solvens til koncentrat til infusionsvæske.

Æsken indeholder:
1 hætteglas doxorubicin HCl
1 hætteglas liposomer
1 hætteglas buffer

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIGADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Kun til engangsbrug.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Cytotoksisk. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/141/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**DOXORUBICIN HCl HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Myocet liposomal
doxorubicin HCl
i.v. anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug

3. UDLØBSDATO**4. BATCHNUMMER****5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

50 mg

6. ANDET

**KLÆBEMÆRKAT/AFRIVNINGSDEL AF ETIKET TIL NY MÆRKNING AF
DOXORUBICIN HCl HÆTTEGLAS INDEHOLDENDE REKONSTITUERET, FÆRDIGT
KONCENTRAT TIL DISPERSION TIL INFUSIONSVÆSKE**

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Myocet liposomal 50 mg koncentrat til dispersion til infusionsvæske
Liposom doxorubicinHCl
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6. ANDET

Tilberedningsdato: _____
Tilberedningstidspunkt: _____
Tilberedt af: _____

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**LIPOSOMER****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Myocet liposomal
liposomer

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1,9 ml

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**BUFFER****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Myocet liposomal
buffer

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

3 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Myocet liposomal 50 mg pulver, dispersion og solvens til koncentrat til infusionsvæske, dispersion

Liposom doxorubicinhydrochlorid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Myocet liposomal
3. Sådan gives Myocet liposomal
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Myocet liposomal indeholder en medicin, som kaldes doxorubicin, der beskadiger svulstceller. Denne type medicin kaldes kemoterapi. Medicinen er inde i meget små fedtdråber, som kaldes liposomer.

Myocet liposomal bruges hos voksne kvinder til førstebehandling af brystkræft, der har spredt sig (metastatisk brystkræft). Det bruges sammen med en anden medicin, kaldet cyclophosphamid. Læs også indlægssedlen, der følger med dette lægemiddel, grundigt.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Myocet liposomal

Bliv ikke behandlet med Myocet liposomal:

- hvis du er allergisk over for doxorubicin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Myocet liposomal (angivet i punkt 6).

Bliv ikke behandlet med Myocet liposomal, hvis dette gælder for dig. Kontakt lægen eller sygeplejersken, inden du får Myocet liposomal, hvis du er i tvivl.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du får Myocet liposomal.

Tal med lægen eller sygeplejersken, før du får Myocet liposomal,

- hvis du nogensinde har haft problemer med hjertet som for eksempel hjerteanfald, hjertesvigt eller hvis du har haft højt blodtryk i lang tid
- hvis du har leverproblemer

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du får Myocet liposomal, hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller du er i tvivl).

Undersøgelser

Din læge vil foretage undersøgelser under din behandling for at kontrollere, om medicinen virker korrekt. Man vil også holde øje med eventuelle bivirkninger, som for eksempel problemer med blodet eller hjertet.

Strålebehandling

Hvis du allerede har fået strålebehandling, kan dette reagere med Myocet liposomal. Du kan få smertende, rød eller tør hud. Dette kan ske straks eller senere i din behandling.

Brug af anden medicin sammen med Myocet liposomal

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler. Myocet liposomal kan nemlig påvirke virkningen af anden medicin. Desuden kan anden medicin påvirke virkningen af Myocet liposomal.

Du skal især fortælle det til lægen eller sygeplejersken, hvis du bruger en eller flere af følgende slags medicin:

- phenobarbital eller phenytoin – mod epilepsi
- warfarin – for at fortynde blodet
- streptozotocin – mod kræft i bugspytkirtlen
- ciclosporin – for at ændre dit immunforsvar

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du får Myocet liposomal, hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller du er i tvivl).

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller sygeplejersken til råds, før du får Myocet liposomal.

- Myocet liposomal bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre det er strengt nødvendigt.
- Kvinder, der får Myocet liposomal, bør ikke amme.
- Kvinder, som kan blive gravide, bør bruge sikker prævention under behandling med Myocet liposomal og i 6,5 måneder efter behandlingen.
- Kvinder, der ønsker at få børn, når behandlingen er afsluttet, skal rådes til at søge genetisk rådgivning og rådgivning om bevarelse af fertiliteten før behandlingen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du kan blive svimmel, når du har fået Myocet liposomal. Hvis du føler dig svimmel eller ikke er sikker på, hvordan du har det, så lad være med at føre motorkøretøj eller betjene værktøj eller maskiner.

Myocet liposomal indeholder natrium

Myocet liposomal fås i æsker med 1 sæt eller 2 sæt á 3 hætteglas (ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført). Når de 3 hætteglas er blevet blandet, indeholder din medicin cirka 108 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt). Dette svarer til 5,4 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

3. Sådan gives Myocet liposomal

Dette lægemiddel bliver normalt indgivet af en læge eller sygeplejersken. Det indgives som et drop (infusion) i en blodåre.

Så meget får du

Lægen vil udregne nøjagtigt, hvor meget du har brug for. Dette baseres på din kropsstørrelse (målt i ”kvadratmeter” eller ”m²”).

Den anbefalede dosis er mellem 60 og 75 mg medicin for hver kvadratmeter af din krop:

- dette indgives hver 3. uge

- medicinen ”cyclophosphamid” indgives samme dag.
- Lægen kan give dig en lavere dosis, hvis han/hun skønner, at du har behov for det.

Antallet af gange, du skal have drop, afhænger af:

- stadiet af din brystkræft
- hvor godt din krop reagerer på medicinen.

Behandlingen varer i reglen cirka 3 til 6 måneder.

Hvis du får Myocet liposomal på huden

Fortæl straks lægen eller sygeplejersken, hvis der lækker medicin fra droppet (infusionen) ned på din hud. Myocet liposomal kan skade din hud. Droppet vil blive stoppet øjeblikkeligt, og der vil blive lagt is på de berørte områder i 30 minutter. Droppet vil derefter blive lagt i en anden blodåre.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis er der noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Følgende bivirkninger kan forekomme med dette lægemiddel.

Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken, hvis du bemærker nogen af følgende bivirkninger. Disse er tegn på en allergisk reaktion, og dit drop (infusion) skal måske stoppes:

- følelse af åndenød eller strammen over brystet eller halsen
- hovedpine eller rygsmerter
- feber eller kulderystelser
- opsvulmet eller rødme i ansigt
- følelse af træthed, svimmelhed eller uklarhed

Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken, hvis du bemærker nogen af ovenstående bivirkninger.

Andre bivirkninger

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- hårtab
- feber, kulderystelser, smerter
- appetitløshed, diarré, kvalme og opkastning
- nedsatte mængder af visse blodlegemer - din læge vil jævnligt kontrollere dit blod for dette og træffe beslutning om, hvorvidt der kræves nogen behandling. Tegn kan omfatte:
 - øget tendens til blå mærker
 - ondt i munden, halsen eller sår i munden
 - mindsket modstandsdygtighed over for infektioner eller feber
 - følelse af træthed eller svimmelhed, mangel på energi.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- muskelsmerter, rygsmerter, hovedpine
- åndedrætsbesvær, smerter i brystet
- følelse af tørst, smerter i spiserøret eller opsvulmet spiserør
- åndenød, hævede ankler, muskelkramper. Disse kan være tegn på hjertesvigt, uregelmæssig puls eller et lavt kaliumindhold i dit blod
- unormale leverfunktionsprøver
- søvnløshed
- næseblod, hvedetur
- forstoppelse, væggtab
- udslæt og problemer med neglene.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- ophostning af blod
- følelse af uro, søvnighed
- lavt blodtryk, følelse af utilpashed
- ændring i din gang, problemer med at tale
- mavesmerter, som kan være tegn på udvikling af mavesår
- muskelsvaghed
- kløende, tør hud eller hævede områder omkring hårrødderne
- hævet, rød hud samt blærer på huden omkring injektionsstedet
- højt blodsukkerniveau (din læge kan se dette i en blodprøve)
- gul hud eller gule øjne. Dette kan være tegn på et leverproblem kaldet gulsot
- ændring i hvor ofte du skal tisse, smertefuld vandladning eller blod i urinen.

Ikke kendt: hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data:

- rødme og smerter på hænder og fødder.

Myocet liposomal kan forårsage bivirkninger, der er relateret til, hvor hurtigt droppet bliver indgivet. Disse omfatter rødmen, feber, kulderystelser, hovedpine og rygsmerter. Disse bivirkninger kan holde op, hvis droppet bliver indgivet langsommere over længere tid.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og æsken
- Opbevares i køleskab (2° C til 8° C).
- Mikrobiologisk set skal produktet anvendes øjeblikkeligt. Hvis det ikke anvendes øjeblikkeligt, er brugeren ansvarlig for opbevaringstid og -betingelser inden brug, der normalt ikke vil være mere end 24 timer ved 2 °C – 8 °C, medmindre rekonstituering og fortynding er sket under kontrollerede og godkendte aseptiske forhold.
- Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker tegn på misfarvning, udfældning eller andre partikler.
- Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Myocet liposomal indeholder:

- Aktivt stof: liposom-indkapslet doxorubicin. Dette svarer til 50 mg doxorubicinhydrochlorid.
- Øvrige indholdsstoffer: lactose (i doxorubicin HCl-hætteglasset), phosphatidylcholin, kolesterol, citronsyre, natriumhydroxid samt vand til injektionsvæsker (i liposom-hætteglasset) og natriumkarbonat samt vand til injektionsvæsker (i buffer-hætteglasset).

Udseende og pakningsstørrelser

Myocet liposomal består af et pulver, dispersion og solvens til koncentrat til infusionsvæske, dispersion. Det leveres som et system bestående af 3 hætteglas: doxorubicin HCl, liposomer samt buffer.

Når indholdet af hætteglassene er blevet blandet sammen, er den resulterende liposom-dispersion orange og uigennemsigtig.

Myocet liposomal findes i æsker indeholdende 1 sæt eller 2 sæt á de tre bestanddele. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Tyskland

Fremstiller

GP-Pharm

Polígon Industrial Els Vinyets - Els Fogars,

Sector 2, Carretera Comarcal C244, km 22

08777 Sant Quintí de Mediona (Barcelona)

Spanien

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

Du kan finde yderligere oplysninger om Myocet liposomal på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

KLARGØRINGSVEJLEDNING

Myocet liposomal 50 mg pulver, dispersion og solvens til koncentrat til infusionsvæske, dispersion
Liposom doxorubicinhydrochlorid

Det er vigtigt, at du gennemlæser hele indholdet af denne vejledning, inden klargøringen af lægemidlet.

1. PRÆSENTATION

Myocet liposomal leveres som et system bestående af tre hætteglas: (1) doxorubicin HCl, (2) liposomer og (3) buffer. Foruden disse tre komponenter vil der også være behov for 0,9 % (vægt/vol.) natriumchloridopløsning til injektion til rekonstitution af doxorubicin HCl. Myocet liposomal skal rekonstitueres umiddelbart forud for indgivelsen.

2. ANBEFALINGER FOR SIKKER HÅNDTERING

De normale procedurer for korrekt håndtering og bortskaffelse af kemoterapeutika skal følges, hvilket vil sige:

- Personalet skal være uddannet i rekonstitution af lægemidlet.
- Gravide blandt personalet må ikke håndtere lægemidlet.
- Personale, der håndterer dette lægemiddel, skal under rekonstitutionen bære beskyttelsestøj herunder masker, beskyttelsesbriller og -handsker.
- Alle dele til indgivelse eller rengøring, herunder handsker, skal placeres i en særlig affaldspose til højrisikoaffald beregnet til forbrænding ved høje temperaturer. Flydende affald kan skylles ud i afløbet med store mængder vand.
- Utilsigtet kontakt med hud eller øjne skal omgående behandles med rigelige mængder vand.

3. KLARGØRING TIL INTRAVENØS INDGIVELSE

Aseptisk teknik skal nøje overholdes gennem hele håndteringen af Myocet liposomal, da det ikke indeholder noget konserveringsmiddel.

3.1 KLARGØRING AF MYOCET LIPOSOMAL

Trin 1. Opsætning

Der kan anvendes to alternative opvarmningsmetoder: en Techne DB-3 Dri Block Heater eller et vandbad

- Tænd for Techne DB-3 Dri Block Heater og indstil temperaturen på 75 °C-76 °C. Kontrollér temperaturindstillingspunktet ved at kontrollere termometeret/termometrene i hver enkelt varmeblokkindsats.
- Hvis der anvendes vandbad, tændes for vandbadet, så det finder sin balance ved 58 °C (55 °C-60 °C). Kontrollér temperaturindstillingspunktet ved at kontrollere termometeret.

(Bemærk, at selv om kontrolindstillingerne på vandbadet og varmeblokkene indstilles til forskellige temperaturniveauer, vil temperaturen på indholdet i hætteglassene ligge inden for det samme område (55 °C-60 °C)).

- Tag æsken med indholdsstofferne ud af køleskabet.

Trin 2. Opbland doxorubicin HCl

- Træk 20 ml natriumchloridopløsning til injektion (0,9 %) op (medfølger ikke i pakken), og injicér det i hvert hætteglas med doxorubicin HCl beregnet til opblanding.
- Ryst det grundigt med bunden i vejret for at sikre, at doxorubicin opløses helt.

Trin 3. Opvarm i vandbad eller varmeblok.

- Opvarm hætteglasset med det opblandede doxorubicin HCl i Techne DB-3 Dri Block Heater ved en temperatur i blokken på 75 °C-76 °C i 10 minutter (ikke længere end 15 minutter).
- Hvis der anvendes et vandbad, skal opvarmningen af hætteglasset med doxorubicin HCl, ske ved en temperatur på 55 °C-60 °C i 10 minutter (ikke længere end 15 minutter).
- Mens det varmer fortsæt til trin 4

Trin 4. Justér liposomernes pH

- Træk 1,9 ml liposomer op. Injicér det i bufferhætteglasset for at justere liposomernes pH. Trykopbygning kan kræve udluftning.
- Ryst omhyggeligt.

Trin 5. Tilsæt pH-justerede liposomer til doxorubicin

- Med en sprøjte trækkes hele hætteglassets indhold af pH-justerede liposomer op fra bufferhætteglasset.
- Tag hætteglasset med det rekonstituerede doxorubicin HCl op af vandbadet eller varmeblokken. RYST DET KRAFTIGT. Indfør forsigtigt en trykudluftende anordning med hydrofobisk filter. Derefter injiceres de pH-justerede liposomer ØJEBLIKKELT (inden for 2 minutter) i hætteglasset med det opvarmede, rekonstituerede doxorubicin HCl. Fjern den trykudluftende anordning.
- RYST DET KRAFTIGT.
- VENT MINDST 10 MINUTTER INDEN ANVENDELSE, IMENS MEDICINEN OPBEVARES VED STUETEMPERATUR.

Techne DB-3 Dri Block Heater er fuldt godkendt til brug ved klargøring af Myocet liposomal. Der skal anvendes tre indsats med hver to 43,7 mm åbninger pr. indsats. For at sikre korrekt temperaturstyring anbefales det at anvende et 35 mm neddykningstermometer.

Det fremkomne, rekonstituerede Myocet liposomal-præparat indeholder 50 mg doxorubicin HCl/25 ml koncentrat til liposom-dispersion til infusionsvæske (2 mg/ml).

Efter rekonstitution skal det færdige produkt fortyndes yderligere i 0,9 % (vægt/vol.) natriumchloridopløsning til injektion eller 5 % (vægt/vol.) glucoseopløsning til injektion, til en slutvolumen på 40 ml til 120 ml pr. 50 mg rekonstitueret Myocet liposomal, så der opnås en slutkoncentration på 0,4 mg/ml til 1,2 mg/ml doxorubicin.

Når det er opblandet, skal liposom-dispersionen til infusion indeholdende liposom-indkapslet doxorubicin være en rødorange, uigennemsigtig, homogen dispersion. Alle parenterale lægemidler skal efterses for partikelmateriale og misfarvning, før de indgives. Præparatet må ikke anvendes, hvis den indeholder fremmed partikelmateriale.

Det er påvist, at når først Myocet liposomal er opblandet, har det en kemisk og fysisk stabilitet ved stuetemperatur i op til 8 timer eller i køleskab (2 °C-8 °C) i op til 5 dage.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, vil opbevaringstider og -forhold forud for anvendelse være brugerens ansvar, og det vil normalt ikke være mere end 24 timer ved 2 °C-8 °C, medmindre rekonstituering og fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede, aseptiske forhold.

Myocet liposomal bør indgives ved intravenøs infusion over et tidsrum på 1 time.

Advarsel: Myocet liposomal må ikke indgives ad intramuskulær eller subkutan vej eller som en bolusinjektion.

4. BORTSKAFFELSE

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.