

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Myocet, 50 mg, infusioonidispersiooni kontsentradi pulber, dispersioon ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Liposoomkattega doksorubitsiini tsitraatkompleks, mis vastab 50 mg doksorubitsiinvesinikkloriidile (HCl).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

Manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaat sisaldab 50 mg doksorubitsiin-HCl-i annuses ligikaudu 108 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonidispersiooni kontsentradi pulber, dispersioon ja lahusti

Myocet'i turustatakse kolmest viaalist koosneva komplektina:

Myocet'i doksorubitsiin-HCl on punane lüofiliseeritud pulber.

Myocet'i liposoomid moodustavad läbipaistmatu homogeense dispersiooni värvusega valgest kuni beežikasvalgeni.

Myocet'i puhverlahus on selge värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Myocet on koos tsüklofosfamiidiga näidustatud metastaatilise rinnavähi esmaseks raviks täiskasvanud naispatsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Myoceti tuleks kasutada ainult tsütotoksilisele kemoterapiale spetsialiseerunud raviasutustes ja ainult kemoterapia kogemusega arsti järelevalve all.

Annustamine

Myoceti manustamisel koos tsüklofosfamiidiga (600 mg/m^2) on Myoceti soovituslik algne annus $60\text{...}75 \text{ mg/m}^2$ iga kolme nädala tagant.

Eakad

Myoceti ohutust ja efektiivsust on uuritud 61-l metastaatilise rinnavähiga patsiendil vanuses 65 eluaastat ja vanematel. Andmed randomiseeritud kontrollitud kliinilistest uuringutest näitavad, et Myoceti efektiivsus ja ohutus südamele on selles populatsioonis võrreldavad alla 65-aastastel patsientidel täheldatuga.

Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid

Kuna doksorubitsiini metabolism ja väljutamine toimuvad peamiselt maksa ja sapiteede vahendusel, tuleb maksa ja sapiteede talitlust kontrollida nii enne kui ka pärast ravi Myocetiga.

Tuginedes piiratud andmetele maksa metastaasidega patsientide kohta, on soovitatav Myoceti algset annust vähendada järgmise tabeli järgi:

Maksafunktsiooni testid	Annus
Bilirubiin < normi ülemine piir ja AST normaalne	Standardne annus 60–75 mg/m ²
Bilirubiin < normi ülemine piir ja AST kõrgeenenud	Kaaluda annuse 25%-list vähendamist
Bilirubiin > normi ülemine piir, kuid < 50 µmol/l	Annuse 50%-line vähendamine
Bilirubiin > 50 µmol/l	Annuse 75%-line vähendamine

Myoceti kasutamist patsientidel, kellel bilirubiin > 50 µmol/l, tuleb võimaluse korral vältida, sest soovitus põhineb peamiselt ekstrapolatsioonidel.

Annuste vähendamise kohta muu mürgisuse ilmnemisel vt lõik 4.4.

Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid

Doksorubitsiin metaboliseerub peamiselt maksas ja väljutatakse sapiga. Seetõttu ei ole annuste muutmine neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel vajalik.

Lapsed

Myoceti ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 17 aastat pole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Myocet tuleb enne manustamist manustamiskõlblikuks muuta ja seejärel veel täiendavalt lahjendada. Doksorubitsiin-HCl-i vajalik lõppkontsentratsioon on vahemikus 0,4 mg/ml kuni 1,2 mg/ml. Myoceti manustatakse intravenoosse infusioonina 1 tunni jooksul.

Myoceti ei tohi manustada intramuskulaarselt, subkutaanselt ega boolussüstina.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Müelosupressioon

Ravi Myocetiga põhjustab müelosupressiooni. Myoceti ei tohiks manustada patsientidele neutrofiilide absoluutse hulga (ANC) alla 1500 raku/µl või trombotsüütide hulga alla 100000/µl enne järgmist tsükli. Ravi ajal Myocetiga tuleb hoolikalt jälgida hematoloogilisi näitajaid (sh valgete vereliblede ja trombotsüütide hulka ning hemoglobiini).

Metaanalüüs näitas statistiliselt oluliselt harvemad 4. astme neutropeenia esinemissagedused (RR = 0,82, p = 0,005) Myocetiga ravitud patsientidel võrreldes konventsionaalse doksorubitsiiniga ravitud patsientidega. Aneemia, trombotsütopeenia ja neutropeenilise palaviku esinemissageduses statistiliselt olulisi erinevusi ei tuvastatud.

Hematoloogilise või muu mürgisuse ilmnemisel võib olla vajadus annuseid vähendada või edasi lükata. Ravi ajal on soovitatavad järgmised annuste muudatused, ning muuta tuleb paralleelselt nii Myoceti kui ka tsüklofosfamiidi annuseid. Annuse vähendamisele järgneva annustamise üle peab otsustama patsiendi raviarst.

Hematoloogiline mürgisus			
Aste	Madalaim ANC (rakku/µl)	Madalaim trombotsüütide hulk (rakku/µl)	Muudatus
1	1500...1900	75 000...150 000	Muudatusi ei tehta
2	1000...alla 1500	50 000...alla 75 000	Muudatusi ei tehta

Hematoloogiline mürgisus			
Aste	Madalaim ANC (rakku/μl)	Madalaim trombotsüütide hulk (rakku/μl)	Muudatus
3	500...999	25 000...alla 50 000	Oodatakse, kuni ANC on 1500 või üle selle ja/või trombotsüütide hulk on 100 000 või üle selle ja annustatakse seejärel 25% vähendatud annusetasemel
4	Alla 500	Alla 25 000	Oodatakse, kuni ANC on 1500 või üle selle ja/või trombotsüütide hulk on 100 000 või üle selle ja annustatakse seejärel 50% vähendatud annusetasemel

Kui ravi tuleb müelotoksilisuse tõttu edasi lükata rohkem kui 35 päeva, arvestatuna eelmise tsükli esimesest annusest, tuleb kaaluda ravi katkestamist.

Mukosiit		
Aste	Sümptomid	Muudatus
1	Valutud haavandid, punetus või kerge valulikkus	Muudatusi ei tehta
2	Valuline punetus, turse või haavandid, patsient saab siiski süüa.	Oodatakse üks nädal, kui sümptomid paranevad, jätkatakse annustamist 100% annusemääral
3	Valuline punetus, turse või haavandid, patsient ei saa süüa.	Oodatakse üks nädal, kui sümptomid paranevad, jätkatakse annustamist 25% vähendatud annusemääral
4	Patsient vajab parenteraalset või enteraalset toetavat ravi	Oodatakse üks nädal, kui sümptomid paranevad, jätkatakse annustamist 50% vähendatud annusemääral

Myoceti annuste vähendamise kohta maksafunktsiooni halvenemise tõttu vt lõik 4.2.

Kardiotoksilisus

Doksorubitsiin ja muud antratsükliinid võivad avaldada kardiotoksilist mõju. Toksilisuse ilmnemise oht kasvab ravimite kumuleeruvate annuste kasvuga ja on kõrgem varasema kardiomiopaatia või mediastiinumi kiiritusravivõi olemasoleva südamehaiguse puhul.

Kardiotoksilisuse analüüsid kliinilistel uuringutel on näidanud südamega seotud nähtude esinemise statistiliselt olulist vähenemist Myocetiga ravitud patsientidel, võrreldes samasuguse annuse (mg-des) hariliku doksorubitsiiniga ravitud patsientidega. Metaanalüüs näitas nii kliinilise südamepuudulikkuse (RR = 0,20, p = 0,02) kui ka kliinilise ja subkliinilise südamepuudulikkuse kombinatsiooni (RR = 0,38, p < 0,0001) statistiliselt oluliselt harvemast esinemist Myocetiga ravitud patsientidel võrreldes konventsionaalse doksorubitsiiniga ravitud patsientidega. Ka eelnevalt doksorubitsiiniga adjuvantravi saanud patsientidel tehtud retrospektiivne analüüs näitas kardiotoksilisuse vähenemist (logaritmiline astak P = 0,001, riskide suhe = 5,42).

Ühes III faasi uuringus koos tsüklofosfamiidiga (CPA), kus võrreldi Myocet (60 mg/m²) + CPA (600 mg/m²) ja doksorubitsiin (60 mg/m²) + CPA (600 mg/m²), ilmnes vastavalt 6%-l ja 21%-l patsientidest oluline vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (LVEF) langus. III faasi uuringus, kus võrreldi Myoceti (75 mg/m²) ja doksorubitsiini (75 mg/m²) monoterapiaid, ilmnes oluline LVEF langus vastavalt 12%-l ja 27%-l patsientidest. Südame paispuudulikkus osas, mida hinnati väiksema täpsusega, olid vastavad arvud Myocet + CPA puhul 0% (doksorubitsiin + CPA puhul 3%) ja Myoceti puhul 2% (doksorubitsiini puhul 8%). Myoceti mediaalne eluaegne kumulatiivne annus südamega

seotud nähu ilmnemiseni oli koos CPA-ga manustamisel $>1260 \text{ mg/m}^2$, võrreldes 480 mg/m^2 -ga doksorubitsiin + CPA puhul.

Myocetiga ravi kohta patsientidel, kellel on olnud varasem kardiovaskulaarne haigus, näiteks müokardi infarkt viimase 6 kuu jooksul enne ravi, puuduvad kogemused. Seega tuleb südamehäiretega patsientide puhul olla ettevaatlik. Samaaegselt Myoceti ja trastuzumabiga ravitavate patsientide südame funktsiooni tuleb nõuetekohaselt jälgida, nagu allpool kirjeldatud.

Myoceti koguanus peaks arvestama ka mis tahes varasemat või samaaegset ravi muude kardiotoksiliste ühendite, sh antratsükliinide ja antrakinoonidega.

Enne Myocetiga ravi alustamist on soovitatav regulaarselt mõõta vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (LVEF) kas tasakaalulise radionukliidarteriograafia (MUGA) või ehokardiograafia abil. Neid meetodeid tuleb regulaarselt rakendada ka Myocet-ravi käigus. Vasaku vatsakese funktsiooni hindamist enne iga täiendavat Myoceti manustamist loetakse kohustuslikuks alates eluaegse kumulatiivse antratsükliiniannuse jõudmisest patsiendil üle 550 mg/m^2 või kardiomiopaatia kahtluse puhul. LVEF langemisel oluliselt alla basaalväärtuse, näiteks >20 punkti võrra lõpliku väärtuseni $>50\%$ või >10 punkti võrra lõpliku väärtuseni $<50\%$ tuleb hoolikalt mõelda ravi jätkamisest saadava kasu ja pöördumatute südamekahjustuste tekke ohu suhet. Mõelda tuleb ammendavaima antratsükliinist tingitud müokardikahjustuste kontrollimeetodi, endomüokardiaalse biopsia kasutamist.

Kõigil Myoceti saavatel patsientidel tuleb regulaarselt teha ka EKG uuringuid. Mõõduvaid muutusi EKG-s, nagu T-saki lamenumist, ST-segmeni depressiooni ja healoomulisi arütmiaid ei loeta Myocetiga ravi kohustusliku katkestamise näidustusteks. QRS-kompleksi voltaazi langust loetakse siiski rohkem südamele avalduva toksilisuse nähuks.

Kardiomiopaatias tingitud kongestiivne südamepuudulikkus võib aset leida ootamatult, ja ka pärast ravi lõppu.

Seedetrakti häired

Metaanalüüs näitas ≥ 3 . astme iivelduse/oksendamise (RR = 0,65, p = 0,04) ja ≥ 3 . astme kõhulahtisuse (RR = 0,33, p = 0,03) statistiliselt oluliselt väiksemat esinemissagedust Myocetiga ravitud patsientidel võrreldes konventsionaalse doksorubitsiiniga ravitud patsientidega.

Süstekoha reaktsioonid

Myoceti tuleb lugeda ärritavaks ja rakendada ettevaatusabinõusid ekstravasatsiooni vältimiseks. Ekstrasvasatsiooni ilmnemisel tuleb infusioon kohe peatada. Ekstrasvasatsioonipiirkonnale võib ligikaudu 30 minutiks panna jääd. Seejärel tuleb jätkata Myoceti infusiooni mõne muu veeni kaudu. Myoceti võib manustada nii keskse kui ka perifeerse veeni kaudu. Kliinilises programmis esines Myoceti juhuslikku ekstravasatsiooni üheksal korral, ühelgi juhul ei kaasnud sellega tõsist nahakahjustust, haavandumist ega nekroosi.

Infusiooniga kaasnevad reaktsioonid

Kiire infusiooni puhul on kirjeldatud ägedaid liposoomsete infusioonidega seotud reaktsioone. Kirjeldatud sümptomiteks olid muuhulgas õhetus, hingeldus, palavik, näoturse, peavalu, seljavalu, külmatunne, survetunne rinnus ja kurgus ning madal vererõhk. Neid ägedaid nähte on võimalik vältida kasutades 1 tunni pikkust infusioonigaega.

Muu

Myoceti muude ravimitega koosmanustamisel vajalikke ettevaatusabinõusid vt lõik 4.5.

Sarnaselt teiste antratsükliinide ja doksorubitsiini toodetega võivad varem kiiritatud kudedes tekkida kiiritusreaktsioonid.

Myoceti efektiivsust ja ohutust rinnavähi adjuvantravis ei ole kindlaks tehtud. Myoceti ja hariliku doksorubitsiini erineva kudedes jaotumise tähtsust pikaajalise kasvajakasvatase toime efektiivsusele ei ole uuritud.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Spetsiifilisi sobivusuuringuid ravimpreparaatidega ei ole Myocetiga läbi viidud. Tõenäoliselt omab Myocet koostoimet ravimitega, mis omavad koostoimet hariliku doksorubitsiiniga. Doksorubitsiini ja selle metaboliidi doksorubitsinooli plasmakontsentratsioonid võivad suurenedada, kui doksorubitsiini manustatakse koos tsüklosporiini, verapamiili, paklitakseeli või muude P-glükoproteiini (P-Gp) inhibiitoritega. Koostoimeid on kirjeldatud ka streptosotsiini, fenobarbitaali, fenütoiini ja varfariini puhul. Myoceti mõju muude ainete toimele on samuti vähe uuritud. Siiski võib doksorubitsiin tugevdada muude tsütostaatiliste ainete mürgisust. Samaaegne ravi teiste kardiotoksiliseks peetavate ainete või kardioloogiliselt aktiivsete ainete (näiteks kaltsiumi antagonistidega) võib suurendada kardiotoksilisuse ohtu. Samaaegne ravi teiste liposoomsete või lipiidkompleksis ainete või intravenoosete rasvaemulsioonidega võib muuta Myoceti farmakokineetilist profiili.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal Myocetiga ja kuni 6 kuud pärast ravi lõpetamist kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit.

Rasedus

Doksorubitsiini teadaolevate tsütotoksiliste, mutageensete ja embrüotoksiliste omaduste tõttu ei tohi Myoceti kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik.

Imetamine

Myocetiga ravitavad naised peaksid loobuma rinnaga toitmise eest.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Myocetil on kirjeldatud peeringlust tekitavat mõju. Patsiendid, kellel see mõju ilmneb, peaksid loobuma autojuhtimisest ja masinate käsitlemisest.

4.8 Kõrvaltoimed

Kliiniliste uuringute ajal olid kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed iiveldus/oksendamine (73%), leukopeenia (70%), alopeetsia (66%), neutropeenia (46%), asteenia/väsimus (46%), stomatiit/mukosiit (42%), trombotsütopeenia (31%) ja aneemia (30%).

Kliinilistes uuringutes ja turustusjärgse kasutuse käigus on Myoceti kasutamisel teatatud järgmistest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA eelistatud organsüsteemi klasside ja sageduse kaupa (esinemissagedus on määratletud järgmiselt: väga sage $\geq 1/10$, sage $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$, aeg-ajalt $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$, teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

	Kõik raskusastmed	Raskusaste ≥ 3
Infektsioonid ja infestatsioonid		
Neutropeeniline palavik	Väga sage	Väga sage
Infektsioonid	Väga sage	Sage
Vöötohatis	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Sepsis	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Süstekoha infektsioon	Aeg-ajalt	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired		
Neutropeenia	Väga sage	Väga sage
Trombotsütopeenia	Väga sage	Väga sage
Aneemia	Väga sage	Väga sage
Leukopeenia	Väga sage	Väga sage

	Kõik raskusastmed	Raskusaste ≥ 3
Lümfopeenia	Sage	Sage
Pantsütopeenia	Sage	Aeg-ajalt
Neutropeeniline sepsis	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Purpura	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Ainevahetus- ja toitumishäired		
Isutus	Väga sage	Väga sage
Dehüdratsioon	Sage	Väga sage
Hüpokaleemia	Sage	Aeg-ajalt
Hüperglükeemia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Psühhiaatrilised häired		
Agitatsioon	Aeg-ajalt	Teadmata
Närvisüsteemi häired		
Unetus	Sage	Aeg-ajalt
Ebanormaalne kõnnak	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Düsfoonia	Aeg-ajalt	Teadmata
Somnolentsus	Aeg-ajalt	Teadmata
Südame häired		
Arütmia	Sage	Aeg-ajalt
Kardiomüopaatia	Sage	Sage
Kongestiivne südamepuudulikkus	Sage	Sage
Perikardiefusioon	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Vaskulaarsed häired		
Kuumad hood	Sage	Aeg-ajalt
Hüpotensioon	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		
Rindkerevalu	Sage	Aeg-ajalt
Düspnoe	Sage	Aeg-ajalt
Ninaverejooks	Sage	Aeg-ajalt
Veriköha	Aeg-ajalt	Teadmata
Farüngiit	Aeg-ajalt	Teadmata
Pleuraefusioon	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Pneumoniit	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired		
Iiveldus/oksendamine	Väga sage	Väga sage
Stomatiit/mukosiit	Väga sage	Sage
Kõhulahtisus	Väga sage	Sage
Kõhukinnisus	Sage	Aeg-ajalt
Ösofagiit	Sage	Aeg-ajalt
Maohaavand	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Maksa ja sapiteede häired		
Maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemine	Sage	Aeg-ajalt
Aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Ikterus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Seerumi bilirubiinisalduse suurenemine	Aeg-ajalt	Teadmata

	Kõik raskusastmed	Raskusaste ≥3
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		
Alopeetsia	Väga sage	Sage
Lööve	Sage	Teadmata
Palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom	Teadmata	Teadmata
Küünte kahjustused	Sage	Aeg-ajalt
Kihelus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Follikuliit	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Nahakuivus	Aeg-ajalt	Teadmata
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		
Seljavalu	Sage	Aeg-ajalt
Müalgia	Sage	Aeg-ajalt
Lihasnõrkus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Neerude ja kuseteede häired		
Hemorraagiline tsüstiit	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Oliguuria	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		
Asteeniahäired/väsimus	Väga sage	Sage
Palavik	Väga sage	Sage
Valu	Väga sage	Sage
Külmavärinad	Väga sage	Aeg-ajalt
Peapööritus	Sage	Aeg-ajalt
Peavalu	Sage	Aeg-ajalt
Kaalulangus	Sage	Aeg-ajalt
Süstekoha reaktsioonid	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Halb enesetunne	Aeg-ajalt	Teadmata

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Myoceti äge üleannustamine raskendab mürgiseid kõrvaltoimeid. Ägeda üleannustamise ravi peaks keskenduma eeldatava mürgistuse toetavale ravile, rakendada võib hospitaliseerimist, antibiootikumide, trombotsüütide ja granuloütüütide ülekannet ja limaskestapõletiku sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvavastased ained, antratsükliinid ja nende sarnased ained, ATC-kood: L01DB01

Myoceti toimeaine on doksorubitsiin-HCl. Doksorubitsiini kasvavastane ja toksiline mõju võib avalduda mitme mehhanismi kaudu, sh topoisomeraas II inhibeerimine, interkaleerumine DNA ja RNA polümeraasidega, vabade radikaalide teke ja membraaniga seondumine. Võrreldes hariliku

doksorubitsiiniga ei osutunud liposoomkattega doksorubitsiin doksorubitsiini-resistentsetes rakuliinides *in vitro* aktiivsemaks. Katseloomadel vähendas liposoomkate doksorubitsiini jaotumist südamesse ja seedetrakti limaskesta, võrreldes hariliku doksorubitsiiniga, vähendamata seejuures kasvavajavastast efektiivsust katselistes kasvajates.

Võrreldi Myocet (60 mg/m²) + CPA (600 mg/m²) ja harilik doksorubitsiin + CPA (samad annused) ning Myocet (75 mg/m²) + CPA (600 mg/m²) ja epirubitsiin + CPA (samad annused). Kolmandas uuringus võrreldi Myoceti (75 mg/m²) monoteeraapiat hariliku doksorubitsiini monoteeraapiaga (sama annuse juures). Tulemused (ravivastuse määr ja progressioonivaba elulemus) on esitatud tabelis 3.

Tabel 3
Kasvavajavastase efektiivsuse kokkuvõtte kombinatsioonravi ja monoteeraapia uuringutest

	Myocet/CPA (60/600 mg/m ²) (n=142)	Dox 60/CPA (60/600 mg/m ²) (n=155)	Myocet/CPA (75/600 mg/m ²) (n=80)	Epi/CPA (75/600 mg/m ²) (n=80)	Myocet (75 mg/m ²) (n=108)	Dox (75 mg/m ²) (n=116)
Kasvaja ravile allumise määr	43%	43%	46%	39%	26%	26%
Suhteline risk (95% usaldusvahemik)	1,01 (0,78-1,31)		1,19 (0,83-1,72)		1,00 (0,64-1,56)	
Mediaalne PFS (kuud) ^a	5,1	5,5	7,7	5,6	2,9	3,2
Riskisuhe (95% usaldusvahemik)	1,03 (0,80-1,34)		1,52 (1,06-2,20)		0,87 (0,66-1,16)	

Lühendid: PFS - progressioonivaba elulemus; Dox - doksorubitsiin; Epi - epirubitsiin; Suhteline risk - võrdlusaine suhtes; Riskisuhe - Myoceti suhtes

^a Sekundaarne lõpp-punkt

5.2 Farmakokineetilised omadused

Doksorubitsiini farmakokineetika Myoceti saavate patsientide plasmas on patsienditi väga varieeruv. Üldjuhul on doksorubitsiini üldine tase plasmas Myoceti puhul oluliselt kõrgem, kui hariliku doksorubitsiini puhul, samas viitavad andmed sellele, et vaba (liposoomkatteta) doksorubitsiini tippase plasmas on Myoceti puhul madalam kui hariliku doksorubitsiini puhul. Saadaolevad farmakokineetilised andmed ei võimalda teha järeldusi kogu ja vaba doksorubitsiini plasmataseme seose ja selle mõju kohta Myoceti efektiivsusele ja ohutusele. Doksorubitsiini kogukliirens oli 5,1 ± 4,8 l/h ja jaotusruumala püsikontsentratsiooni sesundis (V_d) 56,6 ± 61,5 l; konventsionaalse doksorubitsiini kliirens ja V_d olid vastavalt 46,7 ± 9,6 l/h ja 1451 ± 258 l. Peamine organismis ringlev doksorubitsiini metaboliit doksorubitsinool moodustub aldo-keto-reduktaasi abil. Myoceti puhul ilmneb doksorubitsinooli tippase plasmas hiljem kui konventsionaalse doksorubitsiini puhul.

Myoceti farmakokineetikat neerupuudulikkusega patsientidel spetsiifiliselt uuritud pole. On teada, et doksorubitsiin kõrvaldatakse suures osas maksa abil. Maksapuudulikkusega patsientidel on osutunud otstarbekaks Myoceti annust vähendada (vt annustamissoovitusi lõik 4.2).

On näidatud, et P-glükoproteiini (P-Gp) inhiveerivad ained muudavad doksorubitsiini ja doksorubitsinooli jaotumist (vt ka lõik 4.5).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse uuringuid ei ole Myocetiga tehtud, kuid on teada, et doksorubitsiin on nii mutageenne kui ka kartsinogeenne ja võib mõjuda kahjulikult reproduktiivsusele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Myoceti doksorubitsiin-HCl

- laktoos

Myoceti liposoomid

- fosfatidüülkoliin
- kolesterool
- sidrunhape
- naatriumhüdrosiid
- süstevesi

Myoceti puhverlahus

- naatriumkarbonaat
- süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

18 kuud

On tõendatud, et manustamiskõlblikuks muudetud toode säilitab kasutamise käigus keemilise ja füüsilise stabiilsuse

25 °C juures kuni 8 tunni jooksul ja 2 °C ... 8 °C juures kuni 5 päeva jooksul.

Mikrobioloogilisest vaatepunktist tuleks ravimpreparaat kohe ära kasutada. Kui preparaati kohe ei kasutata, vastutab kasutamisele eelnevate säilitusaja ja -tingimuste eest kasutaja, ning normaaljuhul ei ole säilitusaeg temperatuuril 2...8 °C pikem kui 24 tundi, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmise viidi läbi kontrollitud ja tunnustatud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Myocet on müügil üht või kaht kolmekomponendilist komplekti sisaldavates pakendites. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Myoceti doksorubitsiin-HCl

I tüüpi klaasist viaalid, mis on suletud hallist butüülkummist punnkorgi ja oranži äratõmmatava alumiiniumsulguriga ja mis sisaldavad 50 mg doksorubitsiin-HCl-i lüofiliseeritud pulbrina.

Myoceti liposoomid

I tüüpi flintklaasist toruviaalid, mis on suletud silikooniga töödeldud halli punnkorgi ja roheline äratõmmatava alumiiniumsulguriga ja mis sisaldavad vähemalt 1,9 ml liposoomi.

Myoceti puhverlahus

Klaasviaalid, mis on suletud silikooniga töödeldud halli punnkorgi ja sinise äratõmmatava alumiiniumsulguriga ja mis sisaldavad vähemalt 3 ml puhverlahust.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Myoceti ettevalmistamine

Säilitusainete puudumise tõttu tuleb Myoceti käsitlemisel rangelt järgida aseptilisi töövõtteid.

Myoceti käsitlemisel ja valmistamisel tuleb olla ettevaatlik. Nõutav on kinnaste kasutamine.

1. etapp. Ettevalmistused

Kasutada võib kaht alternatiivset kuumutamismeetodit: Techne DB-3 Dri Block kuumutit või veevanni:

- Techne DB-3 Dri Block kuumuti lülitatakse sisse ja seadistatakse regulaator temperatuurile 75 °C...76 °C. Stabiliseerunud temperatuuri kontrollitakse kõigi kuumploki siseseviikude termomeetrite järgi.
- Veevanni kasutamisel lülitatakse see sisse ja lastakse tasakaalustuda temperatuuril 58 °C (55 °C...60 °C). Stabiliseerunud temperatuuri kontrollitakse termomeetri järgi.

(Ehkki veevann ja kuumplokk on seadistatud erinevatele temperatuuridele, on viaali sisu samas temperatuurivahemikus (55 °C...60 °C)).

Pakend Myoceti komponentidega võetakse külmpapist välja.

2. etapp. Doksorubitsiin-HCl manustamiskõlblikuks muutmise

- Süstlasse tõmmatakse 20 ml naatriumkloriidi 0,9% süstelahust (mis ei ole pakendis kaasas) ja süstitakse igasse valmistatavasse Myoceti doksorubitsiin-HCl viaali.
- Viaali loksutatakse hoolikalt tagurpidi asendis, veendudes doksorubitsiini täielikus lahustumises.

3. etapp. Kuumutamine veevannil või kuumplokis

- Manustamiskõlblikuks muudetud Myoceti doksorubitsiin-HCl viaali kuumutatakse Techne DB-3 Dri Block kuumutis ploki termomeetri näidu 75 °C...76 °C juures 10 minutit (mitte üle 15 minuti). Veevanni kasutamisel kuumutatakse Myoceti doksorubitsiin-HCl viaali termomeetri näidu 55 °C...60 °C juures 10 minutit (mitte üle 15 minuti).
- Kuumutamise ajal jätkatakse 4. etapiga.

4. etapp. Liposoomide pH reguleerimine

- Süstlasse tõmmatakse 1,9 ml Myoceti liposoomi. Süstla sisu viiakse liposoomide pH reguleerimiseks Myoceti puhverlahuse viaali. Rõhu tõusu puhul võib vaja olla rõhk välja lasta.
- Loksutatakse hoolikalt.

5. etapp. Reguleeritud pH-ga liposoomide lisamine doksorubitsiinile

- Kogu Myoceti puhverlahuse viaalis olev reguleeritud pH-ga liposoomikogus tõmmatakse süstlasse.
- Manustamiskõlblikuks muudetud Myoceti doksorubitsiin-HCl viaal võetakse veevannist või kuumplokist välja. **LOKSUTATAKSE TUGEVALT** Hoolikalt paigaldatakse hüdrofoobse filtriga rõhu väljalaskeseade. Seejärel süstitakse reguleeritud pH-ga liposoomid KOHE (2 minuti jooksul) kuumutatud manustamiskõlblikuks muudetud Myoceti doksorubitsiin-HCl viaali. Rõhu väljalaskeseade eemaldatakse.
- **LOKSUTATAKSE TUGEVALT**
- Enne kasutamist lastakse ravimil vähemalt 10 MINUTIT toatemperatuuril seista.

- Techne DB-3 Dri Block kuumuti on täielikult tunnustatud seade Myoceti valmistamiseks. Kasutada tuleb vähemalt kolme sisseviiku, igal neist kaks 43,7 mm ava. Õige temperatuuri tagamiseks on soovitatav kasutada 35 mm sukeldatavat termomeetrit.

Manustamiskõlblikuks muudetud Myoceti valmistis sisaldab 50 mg doksorubitsiinikloriidi/25 ml liposoomdispersiooni kohta (2 mg/ml).

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb toodet veel täiendavalt lahjendada kas naatriumkloriidi 0,9% (kaal mahu kohta) süstelahuse või glükoosi 5% (kaal mahu kohta) süstelahusega lõpliku mahuni 40...120 ml nii, et saadakse lõplik doksorubitsiini kontsentratsioon 0,4 mg/ml kuni 1,2 mg/ml. Valmis liposoomkattega doksorubitsiini sisaldav liposoomne infusioonidispersioon peab olema punakasoranž, läbipaistmatu homogeenne dispersioon. Kõiki parenteraalseid lahuseid tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida, et lahuses ei oleks mikroosakesi ega värvimuutusi. Ärge kasutage preparaati, kui selles on mikroskoopilisi võõrosakesi.

Korrektne kõrvaldamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/141/001-002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13.07.2000
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 02.07.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD)
TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE
TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Ei kohaldata.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Väliskarp (kaks kolmeosalist komplekti)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Myocet 50 mg, infusioonidispersiooni kontsentradi pulber, dispersioon ja lahusti

Liposoomne doksorubitsiinhüdrokloriid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Liposoomkattega doksorubitsiin, mis vastab 50 mg doksorubitsiinvesinikkloriidile

3. ABIAINED

Abiained:

Myoceti doksorubitsiin-HCl

laktoos

Myoceti liposoomid

fosfatidüülkoliin, kolesterool, sidrunhape, naatriumhüdroksiid, süstevesi

Myoceti puhverlahus

naatriumkarbonaat, süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonidispersiooni kontsentradi pulber, dispersioon ja lahusti

Pakendi sisu:

2 komplekti, kummaski on:

1 viaal Myoceti doksorubitsiinvesinikkloriidi

1 viaal Myoceti liposoomi

1 viaal Myoceti puhverlahust

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Tsütotoksiline. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/141/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**VAHEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
(kasutatakse koos kahe kolmeosalise komplekti välispakendiga)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Myocet 50 mg, infusioonidispersiooni kontsentraadi pulber, dispersioon ja lahusti
Liposoomne doksorubitsiinhüdrokloriid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Liposoomkattega doksorubitsiin, mis vastab 50 mg doksorubitsiinvesinikkloriidile

3. ABIAINED

Abiained:

Myoceti doksorubitsiin-HCl
laktoos

Myoceti liposoomid
fosfatidüülkoliin, kolesterool, sidrunhape, naatriumhüdroksiid, süstevesi

Myoceti puhverlahus
naatriumkarbonaat, süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonidispersiooni kontsentraadi pulber, dispersioon ja lahusti

Pakendi sisu:

1 viaal Myoceti doksorubitsiinvesinikkloriidi
1 viaal Myoceti liposoomi
1 viaal Myoceti puhverlahust

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Tsütotoksiline. Kogu kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb kõrvaldada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/141/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Väliskarp (üks kolmeosaline komplekt)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Myocet 50 mg, infusioonidispersiooni kontsentraadi pulber, dispersioon ja lahusti
Liposoomne doksorubitsiinhüdrokloriid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Liposoomkattega doksorubitsiin, mis vastab 50 mg doksorubitsiinvesinikkloriidile

3. ABIAINED

Abiained:

Myoceti doksorubitsiin-HCl
laktoos

Myoceti liposoomid
fosfatidüülkoliin, kolesterool, sidrunhape, naatriumhüdroksiid, süstevesi

Myoceti puhverlahus
naatriumkarbonaat, süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonidispersiooni kontsentraadi pulber, dispersioon ja lahusti

Karbi sisu:

1 viaal Myoceti doksorubitsiinvesinikkloriidi
1 viaal Myoceti liposoomi
1 viaal Myoceti puhverlahust

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Tsütotoksiline. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/141/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED , MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

MYOCETI DOKSORUBITSIIN-HCL VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Myocet
doksorubitsiin-HCl
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

50 mg

6. MUU

**SILDI ÄRATÕMMATAV KLEEBISOSA MANUSTAMISKÕLBLIKUKS MUUDETUD
LÕPLIKU, INFUSIOONIDISPERSIOONI VALMISTAMISEKS MÕELDUD
KONTSENTRAATI SISALDAVA MYOCETI DOKSORUBITSIIN-HCL VIAALI
MÄRGISTAMISEKS**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Myocet 50 mg infusioonidispersiooni kontsentraat
Liposoomne doksorubitsiinHCL
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

4. PARTII NUMBER

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

Valmistamiskuupäev: _____
Valmistamise kellaeg: _____
Valmistas: _____

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

MYOCETI LIPOSOOMID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Myoceti liposoomid

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1,9 ml

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

MYOCETI PUHVERLAHUS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Myoceti puhverlahus

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

3 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Myocet 50 mg infusioonidispersiooni kontsentraadi pulber, dispersioon ja lahusti Liposoomne doksorubitsiinhüdrokloriid

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Myocet ja milleks seda kasutatakse.
2. Mida on vaja teada enne, kui teile manustatakse Myocet-i
3. Kuidas Myocet-i manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Myocet-i säilitatakse
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Myocet ja milleks seda kasutatakse

Myocet sisaldab ravimit nimega doksorubitsiin, mis kahjustab kasvajakasv. Seda tüüpi ravimeid nimetatakse kemoterapiaks. Ravim paikneb liposoomideks nimetatavate väga väikeste rasvapiisakeste sees.

Myocet-i kasutatakse organismis levinud rinnavähi (metastaatilise rinnavähi) esmaseks raviks täiskasvanud naispatsientidel. Ravimit kasutatakse koos teise ravimi – tsüklofosfamiidiga. Lugege tähelepanelikult ka selle ravimiga kaasas olevat pakendi infolehte.

2. Mida on vaja teada enne, kui teile manustatakse Myocet-i

Ärge laske Myocet-i manustada

- kui olete doksorubitsiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Ärge laske Myocet-i manustada, kui see kehtib teie kohta. Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne Myocet-i manustamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Myocet-i kasutamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Pidage enne ravimi manustamist nõu oma arsti või meditsiiniõega, kui:

- teil on kunagi varem esinenud südamehaigusi (näiteks südameatakk, südamepuudulikkus või pika aja jooksul kõrge vererõhk);
- teil on maksaprobleeme.

Kui teie kohta kehtib mõni ülalloeletud probleem (või kui te ei ole milleski kindel), pidage enne Myocet-i manustamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Analüüsid

Teie arst teeb teile ravi ajal analüüse, et kontrollida kas ravim toimib õigesti. Samal ajal uuritakse teid ka kõrvaltoimete, näiteks vereprobleemide või südameprobleemide suhtes.

Kiiritusravi

Kui te olete saanud kiiritusravi, võib Myocet-i kasutamisel tekkida reaktsioon. Teie nahk võib muutuda valusaks, punaseks või kuivaks. See võib tekkida kohe või ravi käigus hiljem.

Muud ravimid ja Myocet

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mistahes muid ravimeid. Myocet võib mõjutada teatud ravimite toimet ning teatud ravimid võivad mõjutada Myocet-i toimet.

Eelkõige rääkige oma arstile või meditsiiniõele, kui kasutate mõnda alljärgnevat ravimit:

- fenobarbitaal või fenütoiin (epilepsia vastu);
- varfariin (nn verevedeldaja);
- streptosototsiin (kõhunäärmevähi vastu);
- tsüklosporiin (immuunsüsteemi mõjutamiseks).

Kui teie kasutate mõnda ülalloetletud ravimit (või kui te ei ole milleski kindel), pidage enne Myocet-i manustamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

- Myocet-i ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole ilmtingimata vajalik.
- Myocet-i saavad naispatsiendid ei tohi rinnaga toita.
- Fertiielses eas naised peavad ravi ajal Myocet-iga ja 6 kuud pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Myocet-i manustamise järel võite tunda peapööritust. Kui tunnete peapööritust või ei ole eneses kindel, siis ärge juhtige autot ega kasutage tööriistu ega masinaid.

Myocet sisaldab naatriumi.

Myocet on saadaval karpides, mis sisaldavad ühte või kahte kolmest viaalist koosnevat komplekti (kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil). Kui kolm viaali segatakse kokku, siis sisaldab ravim ligikaudu 108 mg naatriumi. Seda tuleb arvestada piiratud naatriumisaldusega dieedil olevatel patsientidel.

3. Kuidas Myocet-i kasutada

Seda ravimit manustab tavaliselt arst või meditsiiniõde. Ravim manustatakse veenisisese tilkinfusioonina.

Kui palju ravimit teile manustatakse

Arst arvutab täpselt välja teile vajaliku koguse, võttes aluseks teie keha pindala (mõõdetuna ruutmeetrites või m²).

Soovitav annus on vahemikus 60 kuni 75 mg/m²:

- manustatuna üks kord 3 nädala järel;
- ravimit tsüklofosfamiid manustatakse samal päeval.

Kui arst peab seda vajalikuks, võib ta teile määrata ka väiksema annuse.

Infusioonide arv sõltub:

- rinnavähi staadiumist;
- sellest, kuidas teie organism ravimile reageerib.

Ravi kestab tavaliselt ligikaudu 3 kuni 6 kuud.

Kui Myocet satub nahale

Rääkige oma arstile või meditsiiniõele kohe, kui tilkinfusiooni süsteemist lekib ravimit teie nahale, sest Myocet võib nahka kahjustada. Infusioon tuleb kohe peatada. Kahjustatud piirkonda jahutatakse jääga 30 minutit. Infusiooni jätkatakse teise veeni.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Selle ravimi kasutamisel võivad ilmned järgmised kõrvaltoimed.

Rääkige kohe oma arstile või meditsiiniõele, kui märkate mõnda alljärgnevat kõrvaltoimet.

Need on allergilise reaktsiooni tunnused ja vajalik võib olla infusiooni lõpetamine:

- hingeldus, õhupuudus või pigistustunne kurgus;
- peavalu või seljavalu;
- palavik või külmavärinad;
- näo turse või punetus;
- väsimustunne, peapööritus või uimasus.

Kui märkate mõnda ülalloetletud kõrvaltoimet, siis rääkige sellest kohe oma arstile või meditsiiniõele.

Muud kõrvaltoimed

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui ühel patsiendil kümnest):

- juuste/karvade kadu;
- palavik, külmavärinad, valu;
- isu kadumine, kõhulahtisus, iiveldus või oksendamine;
- teatud vererakkude arvu vähenemine – teie arst teeb regulaarselt vereanalüüsi selle kontrollimiseks ja otsustab, kas ravi on vajalik. Vererakkude hulga vähenemise tunnuste hulka võivad kuuluda:
 - verevalumite sagedasem teke;
 - kipitustunne suus, haavandid neelus või suus;
 - vähenenud vastupanuvõime infektsioonile või palavikule;
 - väsimus või peapööritus, energia puudumine.

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel patsiendil 10st):

- lihasvalu, seljavalu, peavalu;
- hingamisraskused, rindkerevalud;
- janutunne, söögitoru valu või turse;
- õhupuudus, hüppeliigeste turse, lihaskrambid. Need võivad olla südamepuudulikkuse, ebaregulaarse südamegevuse või organismi väikese naatriumisisalduse tunnused.
- ebanormaalsed maksafunktsiooni testid;
- unehäired;
- ninaverejooksud, kuumad hood;
- kõhukinnisus, kaalulangus;
- nahalööve ja küüne probleemid.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel patsiendil 100st):

- verikõha;
- madal vererõhk, halb enesetunne;
- muutused kõnnakus, kõneprobleemid;
- kõhuvalu, mis võib olla maohaavandi tekke tunnus;
- lihasnõrkus;
- nahasügelus, -kuivus või villid infusiooni manustamiskoha lähedal;
- veresuhkru sisalduse suurenemine (arst näeb seda vereanalüüsis);

- naha või silmade kollasus. Need võivad olla sellise maksahaiguse nagu kollatõbi tunnused.
- muutus urineerimissageduses, valu urineerimisel või veri uriinis.

Teadmata: sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel:

- käte ja jalgade punetus ja valulikkus.

Myocet võib põhjustada teatud kõrvaltoimeid, mis on seotud infusiooni manustamiskiirusega. Nende hulka kuuluvad nahapunetus, palavik, külmavärinad, peavalu ja seljavalu. Need kõrvaltoimed kaovad, kui infusiooni manustatakse aeglasemalt pikema ajavahemiku jooksul.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Myocet-i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast „Kõlblik kuni“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mikrobioloogilisest aspektist tuleks ravim viivitama ära kasutada. Kui seda kohe ära ei kasutata, vastutab säilitusaja ning säilitustingimuste eest kasutaja ning reeglina ei tohiks säilitusaeg olla temperatuuril 2...8 °C mitte rohkem kui 24 tundi, kui manustamiskõlblikuks muutmine ja lahjendamine ei ole toimunud kontrollitud ja valideeritud aspetilistes tingimustes.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate selles värvimuutust, sadet või muid osakesi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Myocet sisaldab

- Toimeaine on liposoomkattega doksorubitsiin. See vastab 50 mg doksorubitsiinhüdrokloriidile.
- Teised koostisosad on laktoos (doksorubitsiin-HCl-i viaalis), fosfatidüülkoliin, kolesterool, sidrunhape, naatriumhüdroksiid ja süstevesi (liposoomide viaalis) ning naatriumkarbonaat ja süstevesi (puhverlahuse viaalis).

Kuidas Myocet välja näeb ja pakendi sisu

Myocet koosneb infusioonidispersiooni kontsentradi pulbrist ja lahustist. Ravim tarnitakse kolmest viaalist koosneva süsteemina: Myocet-i doksorubitsiin-HCl, Myocet-i liposoomid ja Myocet-i puhverlahus.

Pärast viaalide sisu kokkusegamist saadakse oranžikaspunane läbipaistmatu liposoomne dispersioon.

Myocet on saadaval karbis, mis sisaldab ühte või kahte kolmest koostisosast koosnevat komplekti. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

Tootjad

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajale:

VALMISTAMISJUHEND

Myocet 50 mg, infusioonidispersiooni kontsentradi pulber, dispersioon ja lahusti
Liposoomne doksorubitsiinhüdrokloriid

Enne ravimpreparaadi valmistamist tuleb kogu käesolev juhend läbi lugeda.

1. KIRJELDUS

Myoceti turustatakse kolmest viaalist koosneva komplektina: 1) Myocet-i doksorubitsiin-HCl, 2) Myocet-i liposoomid ja 3) Myocet-i puhverlahus. Lisaks neile kolmele komponendile on doksorubitsiin-HCl manustamiskõlblikuks muutmiseks vaja naatriumkloriidi 0,9% (kaal mahu kohta) süstelahust. Myocet tuleb enne manustamist manustamiskõlblikuks muuta.

2. SOOVITUSED OHUTUKS KÄSITSEMISEKS

Järgida tuleks tavapäraseid reegleid kasvavavastaste ravimite korrektseks käsitsemiseks ja kõrvaldamiseks, nimelt:

- Personalil peab olema väljaõpe ravimpreparaatide manustamiskõlblikuks muutmiseks.
- Rasedad töötajad ei tohi ravimpreparaati käsitseda.
- Ravimpreparaati manustamiskõlblikuks muutmise ajal käsitsevad töötajad peavad kandma kaitseriietust, sh maske, kaitseprille ja kindaid.
- Kõik manustamise või puhastamisega seotud esemed, sh kindad, tuleb paigutada kõrge ohuklassiga jäätmete kõrvaldamiseks mõeldud kotti, et need kõrgel temperatuuril põletada. Vedelad jäätmed võib rohke veega alla uhtuda.
- Juhusliku kokkupuute korral naha või silmadega tuleb piirkonda kohe rohke veega pesta.

3. ETTEVALMISTAMINE INTRAVENOOSSEKS MANUSTAMISEKS

Säilitusainete puudumise tõttu tuleb Myocet-i käsitsemisel rangelt järgida aseptilisi töövõtteid.

3.1 Myocet-i ettevalmistamine

1. etapp. Ettevalmistused

Kasutada võib kaht alternatiivset kuumutamismeetodit: Techne DB-3 Dri Block kuumutit või veevanni:

- Techne DB-3 Dri Block kuumuti lülitatakse sisse ja seadistatakse regulaator temperatuurile 75 °C...76 °C. Stabiliseerunud temperatuuri kontrollitakse kõigi kuumploki siseseviikude termomeetrite järgi.
- Veevanni kasutamisel lülitatakse see sisse ja lastakse tasakaalustuda temperatuuril 58 °C (55 °C...60 °C). Stabiliseerunud temperatuuri kontrollitakse termomeetri järgi.

(Ehkki veevann ja kuumplokk on seadistatud erinevatele temperatuuridele, on viaali sisu samas temperatuurivahemikus (55 °C...60 °C)).

- Pakend Myocet-i komponentidega võetakse külmkapist välja.

2. etapp. Doksorubitsiin-HCl manustamiskõlblikuks muutmine

- Süstlasse tõmmatakse 20 ml naatriumkloriidi 0,9% süstelahust (mis ei ole pakendis kaasas) ja süstitakse igasse valmistatavasse Myocet-i doksorubitsiin-HCl viaali.
- Viaali loksutatakse hoolikalt tagurpidi asendis, veendudes doksorubitsiini täielikus lahustumises.

3. etapp. Kuumutamine veevannil või kuumplokis

- Manustamiskõlblikuks muudetud Myocet-i doksorubitsiin-HCl viaali kuumutatakse Techne DB-3 Dri Block kuumutis ploki termomeetri näidu 75 °C...76 °C juures 10 minutit (mitte üle 15 minuti). Veevanni kasutamisel kuumutatakse Myocet doksorubitsiin-HCl viaali termomeetri näidu 55 °C...60 °C juures 10 minutit (mitte üle 15 minuti).
- Kuumutamise ajal jätkatakse 4. etapiga.

4. etapp. Liposoomide pH reguleerimine

- Süstlasse tõmmatakse 1,9 ml Myocet-i liposoomi. Süstla sisu viiakse liposoomide pH reguleerimiseks Myocet-i puhverlahuse viaali. Rõhu tõusu puhul võib vaja olla rõhk välja lasta.
- Loksutatakse hoolikalt.

5. etapp. Reguleeritud pH-ga liposoomide lisamine doksorubitsiinile

- Kogu Myocet-i puhverlahuse viaalis olev reguleeritud pH-ga liposoomikogus tõmmatakse süstlasse.
- Manustamiskõlblikuks muudetud Myocet-i doksorubitsiin-HCl viaal võetakse veevannist või kuumplokist välja. **LOKSUTATAKSE TUGEVALT** Hoolikalt paigaldatakse hüdrofoobse filtriga rõhu väljalaskeseade Seejärel süstitakse reguleeritud pH-ga liposoomid KOHE (2 minuti jooksul) kuumutatud manustamiskõlblikuks muudetud Myocet-i doksorubitsiin-HCl viaali. Rõhu väljalaskeseade eemaldatakse.
- **LOKSUTATAKSE TUGEVALT**
- **ENNE KASUTAMIST LASTAKSE RAVIMIL VÄHEMALT 10 MINUTIT TOATEMPERATUURIL SEISTA.**

Techne DB-3 Dri Block kuumuti on täielikult tunnustatud seade Myoceti valmistamiseks. Kasutada tuleb vähemalt kolme siseseviiku, igalühel kaks 43,7 mm ava. Õige temperatuuri tagamiseks on soovitatav kasutada 35 mm sukeldatavat termomeetrit.

Manustamiskõlblikuks muudetud Myocet-i valmistis sisaldab 50 mg doksorubitsiinvesinikkloriidi/25 ml liposoomdispersiooni kohta (2 mg/ml).

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb toodet veel täiendavalt lahjendada kas naatriumkloriidi 0,9% (kaal mahu kohta) süstelahuse või glükoosi 5% (kaal mahu kohta) süstelahusega lõpliku mahuni 40...120 ml 50 mg manustamiskõlblikuks muudetud Myocet-i kohta nii, et saadakse lõplik doksorubitsiini kontsentratsioon 0,4 mg/ml kuni 1,2 mg/ml.

Valmis liposoomkattega doksorubitsiini sisaldav liposoomne infusioonidispersioon peab olema punakasoranž, läbipaistmatu homogeenne dispersioon. Kõiki parenteraalseid lahuseid tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida, et lahuses ei oleks mikroosakesi ega värvimuutusi. Ärge kasutage preparaati, kui selles on mikroskoopilisi võõrosakesi.

On tõendatud, et manustamiskõlblikuks muudetuna säilitab Myocet kasutamise käigus keemilise ja füüsilise stabiilsuse toatemperatuuril kuni 8 tunni jooksul ja külmkapis (2 °C...8 °C) kuni 5 päeva jooksul.

Mikrobioloogilisest vaatepunktist tuleks toode kohe ära kasutada. Kui preparaati kohe ära ei kasutata, vastutab kasutamisele eelnevate säilitusaja ja -tingimuste eest kasutaja, ning normaaljuhul ei ole säilitusaeg temperatuuril 2 °C...8 °C pikem kui 24 tundi, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine viidi läbi kontrollitud ja tunnustatud aseptilistes tingimustes.

Myocet-i tuleb manustada veeniinfusiooni teel 1 tunni jooksul.

Hoiatus: Myocet-i ei tohi manustada intramuskulaarselt, subkutaanselt ega boolussüstina.

4. HÄVITAMINE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.