

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Myocet liposomal, 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 liposomalit turustatakse kolmest viaalist koosneva komplektina järgmiselt:

1. viaal: doksorubitsiin-HCl on punane lüofiliseeritud pulber.
2. viaal: liposoomid moodustavad läbipaistmatu homogeense dispersiooni värvusega valgest kuni beežikasvalgeni.
3. viaal: puhverlahus on selge värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Myocet liposomal on koos tsüklofosfamiidiga näidustatud metastaatilise rinnavähi esmaseks raviks täiskasvanud naispatsientidele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

Annustamine

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

Eakad

Myocet liposomalit ohutust ja efektiivsust on uuritud 61-l metastaatilise rinnavähiga patsiendil vanuses 65 eluaastat ja vanematel. Andmed randomiseeritud kontrollitud kliinilistest uuringutest näitavad, et Myocet liposomalit 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 Myocet liposomaliga.

Tuginedes piiratud andmetele maksa metastaasidega patsientide kohta, on soovitatav Myocet liposomalit algselt annust vähendada järgmise tabeli järgi.

Maksafunktsiooni testid	Annus
Bilirubiin < normi ülemine piir ja ASAT normaalne	Standardne annus 60–75 mg/m ²
Bilirubiin < normi ülemine piir ja ASAT kõrgenenud	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

Myocet liposomali 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

Myocet liposomali ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 17 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Myocet liposomal 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 liposomalit manustatakse intravenoosse infusioonina 1 tunni jooksul.

Myoceti liposomalit 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 abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Müelosupressioon

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

Metaanalüüs näitas statistiliselt oluliselt harvemat 4. astme neutropeeniat esinemissagedust (RR = 0,82, p = 0,005) Myocet liposomaliga 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 Myocet liposomalit 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/ μ l)	Madalaim trombotsüütide hulk (rakku/ μ l)	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

Myocet liposomalilise annuste vähendamise kohta maksafunktsiooni halvenemise tõttu vt lõik 4.2.

Kardiotoksilisus

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

Kardiotoksilisuse analüüs kliinilistel uuringutel on näidanud südamega seotud nähtude esinemise statistiliselt olulist vähenemist Myocet liposomaliga 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 harvemini esinemist Myocet liposomaliga 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 liposomalit (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 Myocet liposomalit (75 mg/m²) ja doksorubitsiini (75 mg/m²) monoterapiat, ilmnes oluline LVEF langus vastavalt 12%-l ja 27%-l patsientidest. Südame paispuudulikkus osas, mida hinnati väiksema täpsusega, olid vastavad arvud Myocet liposomalit + CPA puhul 0% (doksorubitsiin + CPA puhul 3%) ja Myocet liposomalit puhul 2% (doksorubitsiini puhul 8%). Myocet liposomalilise 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.

Myocet liposomaliga 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 Myocet liposomaliga ja trastuzumabiga ravitavate patsientide südame funktsiooni tuleb nõuetekohaselt jälgida, nagu allpool kirjeldatud.

Myocet liposomaliga koguannus peaks arvestama ka mis tahes varasemat või samaaegset ravi muude kardiotoksiliste ühendite, sh antratsükliinide ja antrakinoonidega.

Enne Myocet liposomaliga ravi alustamist on soovitatav regulaarselt mõõta vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (LVEF) kas tasakaalulise radionukliidarteriograafia (MUGA) või ehokardiograafia abil. Neid meetodeid tuleb regulaarselt rakendada ka Myocet liposomaliga ravi käigus. Vasaku vatsakese funktsiooni hindamist enne iga täiendavat Myocet liposomaliga manustamist loetakse kohustuslikuks alates eluaegse kumulatiivse antratsükliiniannuse jõudmisest patsiendil üle 550 mg/m^2 või kardiomüopaatia kahtluse puhul. LVEF langemisel oluliselt alla basaalgäärtuse, 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 kontrollmeetodi, endomüokardiaalse biopsia kasutamist.

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

Kardiomüopaatia 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 Myocet liposomaliga ravitud patsientidel võrreldes konventsionaalse doksorubitsiiniga ravitud patsientidega.

Süstekoha reaktsioonid

Myocet liposomalit tuleb lugeda ärritavaks ja rakendada ettevaatusabinõusid ekstravasatsiooni vältimiseks. Ekstravasatsiooni ilmnemisel tuleb infusioon kohe peatada. Ekstravasatsioonipiirkonnale võib ligikaudu 30 minutiks panna jääd. Seejärel tuleb jätkata Myocet liposomaliga infusiooni mõne muu veeni kaudu. Myocet liposomalit võib manustada nii keskse kui ka perifeerse veeni kaudu. Kliinilises programmis esines Myocet liposomaliga 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

Myocet liposomaliga muude ravimitega koosmanustamisel vajalikke ettevaatusabinõusid vt lõik 4.5. Sarnaselt muude antratsükliinide ja doksorubitsiini sisaldavate ravimitega võivad varem kiiritatud kudedes tekkida kiiritusreaktsioonid.

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

Abiained

Natrium

Ravim sisaldab ligikaudu 108 mg naatriumi ühes doksorubitsiinvesinikkloriidi 50 mg annuses, mis on võrdne 5,4%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Spetsiifilisi sobivusuuringuid ravimpreparaatidega ei ole Myocet liposomaliga läbi viidud. Tõenäoliselt omab Myocet liposomal koostoimet ravimitega, mis omavad koostoimet hariliku doksorubitsiiniga. Doksorubitsiini ja selle metaboliidi doksorubitsinooli plasmakontsentratsioonid võivad suurenedada, kui doksorubitsiini manustatakse koos tsüklosporiini, verapamiili, paklitakseli või muude P-glükoproteiini (P-Gp) inhibiitoritega. Koostoimeid on kirjeldatud ka streptosotsiini, fenobarbitaali, fenütoiini ja varfariini puhul. Myocet liposomal 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 intravenoossete rasvaemulsioonidega võib muuta Myocet liposomal farmakokineetilist profiili.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal Myocet liposomaliga ja 6,5 kuud pärast ravi lõpetamist kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit.

Naised, kes soovivad pärast ravi lõpetamist rasestuda, on soovitatav enne ravi suunata geneetilisele konsultatsioonile ja nõustamisele fertiilsuse säilitamise osas.

Rasedus

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

Imetamine

Myocet liposomaliga ravitavad naised peaksid loobuma rinnaga toitmise.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Myocet liposomalil on kirjeldatud peeringlust tekitavat mõju. Patsiendid, kellel see mõju ilmneb, peaksid loobuma autojuhtimisest ja masinate käsitsemisest.

4.8 Kõrvaltoimed

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

Kliinilistes uuringutes ja turustusjärgse kasutuse käigus on Myocet liposomal 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
Vöötohatid	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt

	Kõik raskusastmed	Raskusaste ≥3
Sepsis	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Süstekoha infektsioon	Aeg-ajalt	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired		
Neutropeenია	Väga sage	Väga sage
Trombotsütopeenია	Väga sage	Väga sage
Aneemia	Väga sage	Väga sage
Leukopeenia	Väga sage	Väga sage
Lümfopeenია	Sage	Sage
Pantsütopeenია	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		
Kuumahood	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

	Kõik raskusastmed	Raskusaste ≥ 3
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
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
Lihaste, luustiku 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		
Asteenial/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 teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Myocet liposomalit toimeaine on doksorubitsiin-HCl. Doksorubitsiini kasvajavastane 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 liposoomkatttega doksorubitsiin doksorubitsiini-resistentsetes rakuliinides *in vitro* aktiivsemaks. Katseloomadel vähendas liposoomkate doksorubitsiini jaotumist südamesse ja seedetrakti limaskesta, võrreldes hariliku doksorubitsiiniga, vähendamata seejuures kasvajavastast efektiivsust katselistes kasvajates.

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

Tabel 3
Kasvajavastase efektiivsuse kokkuvõtte kombinatsioonravi ja monoteeraapia uuringutest

	Myocet liposomal / CPA (60/600 mg/m ²) (n=142)	Dox 60/CPA (60/600 mg/m ²) (n=155)	Myocet liposomal / CPA (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)
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 – Myocet liposomalit suhtes

^a Sekundaarne lõpp-punkt

5.2 Farmakokineetilised omadused

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

aldo-keto-reduktaasi abil. Myocet liposomali puhul ilmneb doksorubitsinooli tiptase plasmas hiljem kui konventsionaalse doksorubitsiini puhul.

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

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

1. viaal: doksorubitsiin-HCl

- laktoos

2. viaal: liposoomid

- fosfatidüülkoliin
- kolesterool
- sidrunhape
- naatriumhüdroksiid
- süstevesi

3. viaal: 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 muutmine 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 liposomal on müügil üht või kaht kolmekomponendilist viaali sisaldavates karpides. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

1. viaal: 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.

2. viaal: liposoomid

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

3. viaal: 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

Myocet liposomalite ettevalmistamine

Säilitusainete puudumise tõttu tuleb Myocet liposomalite käsitlemisel rangelt järgida aseptilisi töövõtteid.

Myocet liposomalite 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)).

Karp 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 doksorubitsiin-HCl viaali.
- Viaali loksutatakse hoolikalt tagurpidi asendis, veendudes doksorubitsiini täielikus lahustumises.

3. etapp. Kuumutamine veevannil või kuumplokis

- Manustamiskõlblikuks muudetud 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 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 liposoomi. Süstla sisu viiakse liposoomide pH reguleerimiseks puhverlahuse viaali. Rõhu tõusu puhul võib vaja olla rõhk välja lasta.
- Loksutatakse hoolikalt.

5. etapp. Reguleeritud pH-ga liposoomide lisamine doksorubitsiinile

- Kogu puhverlahuse viaalis olev reguleeritud pH-ga liposoomikogus tõmmatakse süstlasse.
- Manustamiskõlblikuks muudetud 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 oksorubitsiin-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 Myocet liposomali 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 Myocet liposomali 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 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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Saksamaa

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 Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

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

Ravimipartii kasutamiseks 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**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

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 liposomal 50 mg, infusioonidispersiooni kontsentraadi pulber, dispersioon ja lahusti

Liposoomne doksorubitsiinhüdrokloriid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Liposoomkattega doksorubitsiin, mis vastab 50 mg doksorubitsiinvesinikkloriidile

3. ABIAINED

Abiained:

1. viaal: *doksorubitsiin-HCl*

laktoos

2. viaal: *liposoomid*

fosfatidüülkoliin, kolesterool, sidrunhape, naatriumhüdroksiid, süstevesi

3. viaal: *puhverlahus*

naatriumkarbonaat, süstevesi

Sisaldab naatriumi. Lisateave pakendi infolehes.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonidispersiooni kontsentraadi pulber, dispersioon ja lahusti

Karbi sisu:

2 komplekti, kummaski on:

1 viaal doksorubitsiinvesinikkloriidi

1 viaal liposoomi

1 viaal 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

EXP

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/141/001

13. PARTII NUMBER

Lot

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 väliskarbiga)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Liposoomkattega doksorubitsiin, mis vastab 50 mg doksorubitsiinvesinikkloriidile

3. ABIAINED

Abiained:

1. *viaal: doksorubitsiin-HCl*
laktoos

2. *viaal: liposoomid*
fosfatidüülkoliin, kolesterool, sidrunhape, naatriumhüdroksiid, süstevesi

3. *viaal: puhverlahus*
naatriumkarbonaat, süstevesi

Sisaldab naatriumi. Lisateave pakendi infolehes.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonidispersiooni kontsentraadi pulber, dispersioon ja lahusti

Karbi sisu:

1 viaal doksorubitsiinvesinikkloriidi
1 viaal liposoomi
1 viaal 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

EXP

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/141/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

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

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Väliskarp (üks kolmeosaline komplekt)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Liposoomkattega doksorubitsiin, mis vastab 50 mg doksorubitsiinvesinikkloriidile

3. ABIAINED

Abiained:

1. viaal: doksorubitsiin-HCl
laktoos

2. viaal: liposoomid
fosfatidüülkoliin, kolesterool, sidrunhape, naatriumhüdroksiid, süstevesi

3. viaal: puhverlahus
naatriumkarbonaat, süstevesi

Sisaldab naatriumi. Lisateave pakendi infolehes.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonidispersiooni kontsentradi pulber, dispersioon ja lahusti

Karbi sisu:

1 viaal doksorubitsiinvesinikkloriidi
1 viaal liposoomi
1 viaal 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

EXP

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/141/002

13. PARTII NUMBER

Lot

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

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

DOKSORUBITSIIN-HCL VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Myocet liposomal
doksorubitsiin-HCl
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

4. PARTII NUMBER

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

50 mg

6. MUU

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Myocet liposomal 50 mg infusioonidispersiooni kontsentraat
Liposoomne doksorubitsiinHCL
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

Valmistamiskuupäev: _____
Valmistamise kellaeg: _____
Valmistas: _____

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

LIPOSOOMID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Myocet liposomal
liposoomid

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1,9 ml

6. MUU

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

PUHVERLAHUS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Myocet liposomal
puhverlahus

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

3 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Myocet liposomal 50 mg infusioonidispersiooni kontsentradi 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 või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Myocet liposomal ja milleks seda kasutatakse

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

Myocet liposomalit 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 liposomalit

Myocet liposomalit ei tohi manustada

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

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Myocet liposomalit 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 ülalloetletud probleem (või kui te ei ole milleski kindel), pidage enne Myocet liposomalit 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 liposomal kasutamisel tekkida reaktsioon. Teie nahk võib muutuda valusaks, punaseks või kuivaks. See võib tekkida kohe või ravi käigus hiljem.

Muud ravimid ja Myocet liposomal

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

- Myocet liposomalit ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole ilmtingimata vajalik.
- Myocet liposomalit saavad naispatsiendid ei tohi rinnaga toita.
- Fertiilses eas naised peavad ravi ajal Myocet liposomaliga ja 6,5 kuud pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit.
- Naised, kes soovivad pärast ravi lõpetamist rasestuda, on soovitatav enne ravi suunata geneetilisele konsultatsioonile ja nõustamisele fertiilsuse säilitamise osas.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

Myocet liposomal sisaldab naatriumi

Myocet liposomal 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 (söögisoola peamine koostisosa). See on võrdne 5,4%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas Myocet liposomalit kasutada

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

Kui palju ravimit teile manustatakse

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

Soovitatav 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 liposomal satub nahale

Rääkige oma arstile või meditsiiniõele kohe, kui tilkinfusiooni süsteemist lekib ravimit teie nahale, sest Myocet liposomal 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 või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Selle ravimi kasutamisel võivad ilmneda 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, hüpeliigete 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: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel:

- käte ja jalgade punetus ja valulikkus.

Myocet liposomal 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 teatamine

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 teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Myocet liposomalit säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast „EXP“.

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 hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Myocet liposomal 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 liposomal välja näeb ja pakendi sisu

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

Pärast viaalide sisu kokkusegamist saadakse oranžikaspunane läbipaistmatu liposoomne dispersioon.

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

Müügiloa hoidja

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Saksamaa

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

Enne ravimpreparaadi valmistamist tuleb kogu käesolev juhend läbi lugeda.**1. KIRJELDUS**

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

2. SOOVITUSED OHUTUKS KÄSITSEMISEKS

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

- Personalil peab olema väljaõpe ravimpreparaatide manustamiskõlblikuks muutmiseks.
- Rasedad töötajad ei tohi ravimpreparaati käsitseda.
- Ravimpreparaadi 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 liposomalit käsitsemisel rangelt järgida aseptilisi töövõtteid.

3.1 Myocet liposomalit 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)).

- Karp 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 doksorubitsiin-HCl viaali.
- Viaali loksutatakse hoolikalt tagurpidi asendis, veendudes doksorubitsiini täielikus lahustumises.

3. etapp. Kuumutamine veevannil või kuumplokis

- Manustamiskõlblikuks muudetud doksorubitsiin-HCl viaali kuumutatakse Techne DB-3 Dri Block kuumutis plokki termomeetri näidu 75 °C...76 °C juures 10 minutit (mitte üle 15 minuti). Veevanni kasutamisel kuumutatakse 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 liposoomi. Süstla sisu viiakse liposoomide pH reguleerimiseks puhverlahuse viaali. Rõhu tõusu puhul võib vaja olla rõhk välja lasta.
- Loksutatakse hoolikalt.

5. etapp. Reguleeritud pH-ga liposoomide lisamine doksorubitsiinile

- Kogu puhverlahuse viaalis olev reguleeritud pH-ga liposoomikogus tõmmatakse süstlasse.
- Manustamiskõlblikuks muudetud 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 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 Myocet liposomali 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 liposomali 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 liposomali 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 ravimpreparaate 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 liposomal 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 liposomalit tuleb manustada veeniinfusiooni teel 1 tunni jooksul.

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

4. HÄVITAMINE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.