

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Myocet liposomal 50 mg kuiva-aine, dispersio ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, dispersio.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Liposomeihin kapseloitu doksorubisiini-sitraattikompleksi, joka vastaa 50 mg:aa doksorubisiinihydrokloridia (HCL).

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: Käyttövalmiiksi saatettu lääkevalmiste sisältää noin 108 mg natriumia 50 mg:n doksorubisiinihydrokloridiannosta kohden.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine, dispersio ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, dispersio.

Myocet liposomal toimitetaan seuraavana kolmen injektiopullon yhdistelmänä:

Injektiopullo 1 –doksorubisiinihydrokloridi on punainen kylmäkuivattu jauhe.

Injektiopullo 2 –liposomit on valkoinen tai luonnonvalkoinen, läpinäkymätön ja homogeeninen dispersio.

Injektiopullo 3 –puskuri on kirkas väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Myocet liposomal on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä syklofosfamidin kanssa aikuisten naisten etäpesäkkeisen rintasyövän ensi linjan hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Myocet liposomal -valmistetta tulee käyttää vain solunsalpaajahoitoihin erikoistuneissa yksiköissä ja antaa vain solunsalpaajahoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Kun Myocet liposomal -valmistetta annetaan yhdessä syklofosfamidin kanssa (600 mg/m²), Myocet liposomal -valmisteen suositeltu alkuannos on 60–75 mg/m² joka kolmas viikko.

Läkkäät potilaat

Myocet liposomal -valmisteen turvallisuutta ja tehoa on tutkittu 61 iältään 65-vuotiaalla tai sitä vanhemmalla metastaattista rintasyöpää sairastavalla potilaalla. Satunnaistetuista kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot osoittavat, että tässä ryhmässä Myocet liposomal -valmisteen teho ja turvallisuus sydämen kannalta oli samankaltainen kuin alle 65-vuotiailla potilailla.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Koska doksorubisiinin metabolia tapahtuu ensisijaisesti maksassa ja sen erityyppisten sappiteiden kautta, maksan ja sapen toiminta on selvítettävä sekä ennen Myocet liposomal -hoitoa että sen aikana.

Maksametastaasipotilailta koottuun niukkaan tietoon perustuen Myocet liposomal -valmisteen aloitusannosta suositellaan pienentämään seuraavan taulukon mukaisesti.

Maksan vajaatoimintakokeet	Annos
Bilirubiini < ULN ja normaali ASAT	Vakioannos 60–75 mg/m ²
Bilirubiini < ULN ja kohonnut ASAT	Harkittava annoksen pienentämistä 25 %
Bilirubiini > ULN, mutta < 50 µmol/l	Annoksen pienentäminen 50 %
Bilirubiini > 50 µmol/l	Annoksen pienentäminen 75 %

Mikäli mahdollista, Myocet liposomal -valmisteen antamista potilaille, joiden bilirubiinipitoisuus on > 50 µmol/l, tulee välttää koska suositukset perustuvat pääasiassa ekstrapolointeihin.

Muista toksisista vaikutuksista johtuvat annostuksen pienennykset, ks. kohta 4.4.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Doksorubisiini metaboloituu suurelta osalta maksassa ja erittyy sapen mukana. Sen vuoksi munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa.

Pediatriset potilaat

Myocet liposomal -valmisteen turvallisuutta ja tehoa enintään 17 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Myocet liposomal on saatettava käyttövalmiiksi ja laimennettava edelleen ennen antamista. Lopullisen doksorubisiinihydrokloridipitoisuuden tulee olla 0,4–1,2 mg/ml. Myocet liposomal annetaan laskimonsisäisenä, yhden tunnin kestäväenä infuusiona.

Myocet liposomal -valmistetta ei saa antaa lihakseen eikä ihon alle eikä bolusinjektiona.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Myelosuppressio

Myocet liposomal -hoito aiheuttaa myelosuppressiota. Myocet liposomal -valmistetta ei saa antaa potilaille, joiden valkosolujen kokonaismäärä (ANC) on pienempi kuin 1500 solua/µl tai trombosyyttimäärä on pienempi kuin 100 000/µl ennen seuraavaa hoitokertaa. Myocet liposomal -hoidon aikana verenkuvaa on seurattava huolellisesti (mm. valkosolut, trombosyytit ja hemoglobiini). Meta-analyysi osoitti, että 4. asteen neutropeenian esiintyvyys oli tilastollisesti merkitsevästi vähäisempää (riskisuhde = 0,82, p-arvo = 0,005) Myocet liposomal -hoitoa saaneilla potilailla tavanomaisella doksorubisiinilla hoitoa saaneisiin verrattuna. Anemian, trombosytopenian ja neutropeenisten kuumejaksojen esiintyvyydessä ei kuitenkaan todettu eroja.

Hematotoksisuus tai muu toksisuus saattaa edellyttää annostuksen pienentämistä tai annon siirtämistä myöhemmäksi. Seuraavia annostuksen muutoksia suositellaan hoidon aikana ja ne tulisi toteuttaa yhdenmukaisesti sekä Myocet liposomal -valmistella että syklofosamidilla. Annoksen pienentämisen jälkeisestä annostuksesta päättää potilasta hoitava lääkäri.

Hematotoksisuus			
Aste	Pienin valkosolupitoisuus (ANC) (valkosolut/µl)	Pienin trombosyyttipitoisuus (kpl/µl)	Muutos

Hematotoksisuus			
Aste	Pienin valkosolupitoisuus (ANC) (valkosolut/ μ l)	Pienin trombosyyttipitoisuus (kpl/ μ l)	Muutos
1	1500–1900	75 000–150 000	Ei
2	1000–alle 1500	50 000–alle 75 000	Ei
3	500–999	25 000–alle 50 000	Odota kunnes ANC on vähintään 1500 ja/tai trombosyytit vähintään 100 000, pienennä sitten annosta 25 %
4	Alle 500	Alle 25 000	Odota kunnes ANC on 1500 ja/tai trombosyytit vähintään 100 000, pienennä sitten annosta 50 %

Jos myelotoksisuus viivyttää hoidon jatkamista yli 35 päivällä edellisen hoitokerran ensimmäisen annoksen jälkeen, hoidon keskeyttämistä tulisi harkita.

Mukosiitti		
Aste	Oireet	Muutos
1	Kivuttomat haavaumat, punoitus tai lievä kipu	Ei
2	Kivulias eryteema, turvotus tai haavaumat, mutta voi syödä.	Odota viikko ja jos oireet häviävät, jatka antoa 100 %:n annoksella.
3	Kivulias eryteema, turvotus tai haavaumat eikä voi syödä.	Odota viikko ja jos oireet häviävät, pienennä annosta 25 %.
4	Vaatii parenteraalista tai enteraalista tukihoitoa	Odota viikko ja jos oireet häviävät, pienennä annosta 50 %.

Myocet liposomal -annoksen pienentäminen maksan vajaatoiminnan takia, ks. kohta 4.2.

Kardiotoksisuus

Dokсорubisiinilla ja muilla antrasykliineillä saattaa olla kardiotoksisia vaikutuksia. Näihin lääkevalmisteisiin liittyvä kardiotoksisuuden riski suurenee kumulatiivisen kokonaisannoksen suuretta ja on suurempi potilailla, joilla on esiintynyt kardiomyopatiaa tai jotka ovat saaneet sädehoitoa välikarsinan alueelle tai joilla on ennestään sydänlihaksen sairaus.

Kliinisten tutkimusten yhteydessä tehdyt kardiotoksisuutta koskevat analyysit ovat osoittaneet Myocet liposomal -hoitoa saaneilla potilailla tilastollisesti merkitsevää sydämeen kohdistuvien haittavaikutusten määrän vähentymistä verrattuna saman annoksen (milligrammoissa) tavanomaista dokсорubisiinia saaneisiin potilaisiin. Meta-analyysi osoitti, että sekä kliinisen sydämen vajaatoiminnan (riskisuhde = 0,20, p-arvo 0,02) ja yhdistetyn kliinisen ja subkliinisen sydämen vajaatoiminnan (riskisuhde = 0,38, p-arvo < 0,0001) esiintyvyys oli tilastollisesti merkitsevästi vähäisempää Myocet liposomal -hoitoa saaneilla tavanomaisella dokсорubisiinilla hoitoa saaneisiin verrattuna. Retrospektiivisessä analyysissä myös sydäntoksisuuden riskin on osoitettu pienentyneen potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet adjuvanttidokсорubisiinia (log-rank-testin p-arvo = 0,001, riskisuhde = 5,42).

Vaiheen III tutkimuksessa, jossa verrattiin syklofosfamidiyhdistelmähoitoa (CPA) Myocet liposomal (60 mg/m²) + CPA (600 mg/m²) vs. dokсорubisiini (60 mg/m²) + CPA (600 mg/m²), vasemman kammion ejektiofraktio (LVEF) pieneni merkittävästi 6 %:lla (Myocet liposomal + CPA) ja 21 %:lla (dokсорubisiini + CPA) potilaista. Vaiheen III tutkimuksessa, jossa verrattiin Myocet liposomal -valmistetta (75 mg/m²) yksinään dokсорubisiiniin (75 mg/m²) yksinään, LVEF pieneni merkittävästi 12 %:lla (Myocet liposomal) ja 27 %:lla potilaista (dokсорubisiini). Vastaavat sydämen vajaatoimintaa

(johon liittyvät selvitykset eivät olleet yhtä tarkkoja) koskevat luvut olivat 0 % (Myocet liposomal + CPA) ja 3 % (doksorubisiini + CPA) sekä 2 % (Myocet liposomal) ja 8 % doksorubisiini. Myocet liposomal + CPA-yhdistelmän keskimääräinen elinaikainen kumulatiivinen annos sydäntapahtumaan oli $> 1260 \text{ mg/m}^2$, kun taas vastaava doksorubisiini+CPA-annos oli 480 mg/m^2 .

Myocet liposomal -valmisteen vaikutuksesta potilailla, joilla tiedetään olevan kardiovaskulaarisia sairauksia (esim. sydäninfarkti 6 kuukautta ennen hoitoa), ei ole kokemusta. Hoidossa on siksi oltava erityisen varovainen, jos potilaan sydämen toiminta on heikentynyt. Myocet liposomal ja trastutsumabihoitoa samanaikaisesti saavien potilaiden sydämen toimintaa on seurattava asianmukaisesti, kuten seuraavassa on kuvattu.

Myocet liposomal -valmisteen kokonaisannoksen yhteydessä on otettava huomioon mahdollinen aikaisempi tai samanaikainen kardiotoksisia yhdisteitä, kuten antrasyklinejä ja antraknoneja, sisältävä lääkehoito.

Ennen Myocet liposomal -hoidon aloittamista suositellaan rutiininomaisesti vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF) määrittämistä, joko Multiple Gated Arteriography (MUGA) -tutkimuksella tai kaikukardiografialla. Näitä menetelmiä tulee käyttää rutiininomaisesti myös Myocet liposomal -hoidon aikana. Vasemman kammion toiminnan tutkimista ennen Myocet liposomal -valmisteen jokaista antokertaa pidetään välttämättömänä silloin, kun potilaan elinaikainen kumulatiivinen antrasykliiniannos on yli 550 mg/m^2 tai kun epäillään kardiomyopatiaa. Jos vasemman kammion ejektiofraktio on pienentynyt huomattavasti normaalista arvosta (esim. yli 20 prosenttiyksiköllä lopulliseen arvoon $> 50 \%$ tai yli 10 prosenttiyksiköllä lopulliseen arvoon $< 50 \%$), jatkettun hoidon hyötyä on verrattava korjautumattoman sydänvaurion riskiin. Varmimman lihasvauriotestin (esim. endomyokardiaalinen biopsia) käyttäminen tulisi kuitenkin harkita antrasyklinin aiheuttaman sydänlihasvaurion selvittämiseksi.

Kaikkien Myocet liposomal -valmistetta saavien potilaiden EKG:tä on myös seurattava rutiininomaisesti. Ohimenevät EKG-muutokset, kuten T-aallon madaltuminen, S-T-segmentin lasku ja hyvänlaatuiset rytmihäiriöt eivät välttämättä edellytä Myocet liposomal -hoidon lopettamista. QRS-kompleksin lyhenemisen katsotaan kuitenkin viittaavan vahvemmin sydäntoksisuuteen.

Kardiomyopatian aiheuttama sydämen vajaatoiminta voi ilmetä äkillisesti. Se voi ilmetä myös hoidon lopettamisen jälkeen.

Ruoansulatuselimistön häiriöt

Meta-analyysi osoitti, että asteen ≥ 3 pahoinvoinnin/oksentelun (riskisuhde = 0,65, $p = 0,04$) ja asteen ≥ 3 ripulin (riskisuhde = 0,33, $p = 0,03$) esiintyvyys oli tilastollisesti merkitsevästi vähäisempää Myocet liposomal -hoitoa saaneilla potilailla verrattuna potilaisiin, jotka saivat tavanomaista doksorubisiinia.

Injektiokohdan reaktiot

Myocet liposomal -valmistetta on pidettävä ärsytystä aiheuttavana aineena. Sen vuoksi on ryhdyttävä varotoimiin ekstrasasaation välttämiseksi. Jos ekstrasasaatio tapahtuu, infuusio on välittömästi lopetettava. Ekstrasasaatiokohtaan voidaan asettaa jääpakkauksen n. 30 minuutin ajaksi. Sen jälkeen Myocet liposomal -infuusiota on jatkettava eri laskimoon kuin siihen, jossa ekstrasasaatio tapahtui. Huomaa, että Myocet liposomal -valmistetta voidaan antaa sekä ääreis- että keskuslaskimoihin. Kliinisessä tutkimusohjelmassa Myocet liposomal -valmisteen annon yhteydessä tapahtui yhdeksän vahingossa sattunutta ekstrasasaatiota, joista yhteenkään ei liittynyt vaikeaa ihovauriota, ulseraatiota tai nekroosia.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Kun infuusio on annettu nopeasti, akuutteja liposomi-infuusioihin liittyneitä reaktioita on raportoitu esiintyneen. Raportoituja oireita ovat olleet punastelu, hengenahdistus, kuume, kasvojen turvotus, päänsärky, selkäkipu, vilunväreet, ahdistava tunne rintakehässä ja kurkussa sekä/tai hypotensio. Nämä akuutit ilmiöt voidaan välttää antamalla lääkeaine yhden tunnin kestävä infuusiona.

Muut

Varotoimet koskien Myocet liposomal -valmisteen käyttöä muiden lääkevalmisteiden kanssa, ks. kohta 4.5.

Muiden antrasykliinien ja doksorubisiinivalmisteiden tavoin aiemmin sädehoidetuilla alueilla saattaa esiintyä sädehoitoreaktioita.

Myocet liposomal -valmisteen tehoa ja turvallisuutta rintasyövän adjuvanttihoitona ei ole tutkittu.

Myocet liposomal -valmisteen ja tavanomaisen doksorubisiinin ilmeisen erilaisen kudoksiin jakautumisen merkitystä pitkäaikaisen antituumoritehon kannalta ei ole selvitetty.

Apuaineet

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää noin 108 mg natriumia per 50 mg doksorubisiinihydrokloridiannos, joka vastaa 5,4 % WHO:n suosittelemasta natriumin päivittäisestä 2 g:n annoksesta aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Myocet liposomal -valmisteella ei ole tehty erityisiä lääkevalmisteiden yhteensopivuutta selvittäviä tutkimuksia. Myocet liposomal -valmisteella on todennäköisesti yhteisvaikutuksia aineiden kanssa, joilla tiedetään esiintyvän yhteisvaikutuksia tavanomaisen doksorubisiinin kanssa. Doksorubisiinin ja sen metaboliitin, doksorubisinolin, pitoisuudet plasmassa saattavat suurentua, kun doksorubisiinia käytetään yhdessä siklosporiinin, verapamiilin, paklitakselin tai muiden P-glykoproteiinia (P-gP) estävien aineiden kanssa. Doksorubisiinilla on raportoitu yhteisvaikutuksia myös streptotsosiinin, fenobarbitaalin, fenytoiinin ja varfariinin kanssa. Myocet liposomal -valmisteen vaikutuksesta muihin aineisiin ei myöskään ole tutkimuksia. Doksorubisiini saattaa kuitenkin voimistaa muiden antineoplastisten lääkkeiden toksisia vaikutuksia. Samanaikainen anto muiden lääkeaineiden kanssa, joilla on raportoitu kardiotoksisia vaikutuksia, tai samanaikainen anto sydämeen vaikuttavien lääkeaineiden (esim. kalsiumantagonistien) kanssa saattaa suurentaa kardiotoksisten vaikutusten riskiä. Samanaikainen anto muiden liposomaalisten tai lipidikompleksiin liitettyjen aineiden tai laskimonsisäisen rasvaemulsiolääkityksen kanssa voi muuttaa Myocet liposomal -valmisteen farmakokineettistä profiilia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta raskauden ehkäisymenetelmää Myocet liposomal -hoidon aikana ja 6,5 kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen.

Naisille, jotka haluavat saada lapsia hoidon päättymisen jälkeen, tulee suositella perinnöllisyysneuvontaa ja hedelmällisyyden säilyttämistä koskevaa neuvontaa ennen hoidon aloittamista.

Raskaus

Doksorubisiinin tunnettujen sytotoksisten, mutageenisten ja embryotoksisten ominaisuuksien takia Myocet liposomal -valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana, ellei se ole aivan välttämätöntä.

Imetys

Myocet liposomal -valmistetta saavat naiset eivät saa imettää

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Myocet liposomal -valmisteen on raportoitu aiheuttaneen huimausta. Jos potilaalla esiintyy huimausta, hänen on vältettävä ajamista ja koneiden käyttämistä.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat pahoinvointi/oksentelu (73 %), leukopenia (70 %), alopesia (66 %), neutropenia (46 %), astenia/väsymys (46 %), stomatiitti/mukosiitti (42 %), trombosytopenia (31 %) ja anemia (30 %).

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu Myocet liposomal -valmisteen käytön yhteydessä kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan saamisen jälkeisen käyttökokemuksen yhteydessä. Haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa MedDRA-termistön mukaisesti elinjärjestelmittäin ja haittavaikutuksen esiintyvyyden perusteella (esiintyvyydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen $\geq 1/10$, yleinen $\geq 1/100$, $< 1/10$, melko harvinainen $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$, tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)).

	Kaikki luokat	Luokka ≥ 3
Infektiot		
Neutropeeninen kuume	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Infektiot	Hyvin yleinen	Yleinen
<i>Herpes zoster</i>	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Sepsis	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Injektiokohdan infektio	Melko harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos		
Neutropenia	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Trombosytopenia	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Anemia	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Leukopenia	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Lymfopenia	Yleinen	Yleinen
Pansytopenia	Yleinen	Melko harvinainen
Neutropeeninen sepsis	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Purppura	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitseminen		
Ruokahaluttomuus	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Dehydraatio	Yleinen	Hyvin yleinen
Hypokalemia	Yleinen	Melko harvinainen
Hyperglykemia	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Psyykkiset häiriöt		
Kiihtymys	Melko harvinainen	Tuntematon
Hermosto		
Unettomuus	Yleinen	Melko harvinainen
Kävelyn poikkeavuus	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Dysfonia	Melko harvinainen	Tuntematon
Uneliaisuus	Melko harvinainen	Tuntematon
Sydän		
Sydämen rytmihäiriöt	Yleinen	Melko harvinainen
Kardiomyopatia	Yleinen	Yleinen
Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta	Yleinen	Yleinen
Perikardiaalinen effuusio	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Verisuonisto		
Kuumat aallot	Yleinen	Melko harvinainen
Hypotensio	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		
Rintakipu	Yleinen	Melko harvinainen
Hengenahdistus	Yleinen	Melko harvinainen

	Kaikki luokat	Luokka ≥ 3
Nenäverenvuoto	Yleinen	Melko harvinainen
Veriyskä	Melko harvinainen	Tuntematon
Nielutulehdus	Melko harvinainen	Tuntematon
Pleuraeffuusio	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Keuhkotulehdus	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö		
Pahoinvointi/oksentelu	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Stomatiitti/mukosiitti	Hyvin yleinen	Yleinen
Ripuli	Hyvin yleinen	Yleinen
Ummetus	Yleinen	Melko harvinainen
Ruokatorvitulehdus	Yleinen	Melko harvinainen
Mahahaava	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Maksa ja sappi		
Kohonnut maksan transaminaasipitoisuus	Yleinen	Melko harvinainen
Kohonnut alkalisen fosfataasin pitoisuus	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Ikterus	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Kohonnut seerumin bilirubiinipitoisuus	Melko harvinainen	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudος		
Alopesia	Hyvin yleinen	Yleinen
Ihottuma	Yleinen	Tuntematon
Palmoplantaarinen erytrodysestesiaoireyhtymä	Tuntematon	Tuntematon
Kynsien häiriöt	Yleinen	Melko harvinainen
Kutina	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Follikuliitti	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Ihon kuivuminen	Melko harvinainen	Tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos		
Selkäkipu	Yleinen	Melko harvinainen
Lihassärky	Yleinen	Melko harvinainen
Lihasten heikkous	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Munuaiset ja virtsatiet		
Hemorraginen kystiitti	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Vähävirtaisuus	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		
Astenia/väsymys	Hyvin yleinen	Yleinen
Kuume	Hyvin yleinen	Yleinen
Kipu	Hyvin yleinen	Yleinen
Vilunväristykset	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
Heitehuimaus	Yleinen	Melko harvinainen
Päänsärky	Yleinen	Melko harvinainen
Painon lasku	Yleinen	Melko harvinainen
Injektiokohdan reaktiot	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Huonovointisuus	Melko harvinainen	Tuntematon

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Myocet liposomal -valmisteen akuutti yliannostus pahentaa toksisia haittavaikutuksia. Akuutin yliannostuksen hoidon tulisi keskittyä odotettujen toksisten vaikutusten tukihoitoon, mikä saattaa käsittää sairaalahoidon, antibiootihoidon, trombosyytti- ja granulosityttisiirtoja ja mukosiitin oireenmukaista hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat, antrasykliinit ja vastaavat aineet, ATC-koodi: L01DB01

Myocet liposomal -valmisteen vaikuttava aine on doksorubisiinihydrokloridi. Doksorubisiinin antituumorivaikutus ja toksiset vaikutukset voivat perustua useaan eri mekanismiin, kuten topoisomeraasi II:n inhibitioon, interkalaatioon DNA- ja RNA-polymeraasien kanssa, vapaiden radikaalien muodostukseen ja kalvoihin sitoutumiseen. Liposomeihin kapseloitu doksorubisiini ei ollut tavanomaiseen doksorubisiiniin verrattuna aktiivisempi doksorubisiinia vastustavissa solulinjoissa *in vitro*. Eläimissä liposomeihin kapseloitu doksorubisiini vähensi aineen jakautumista sydämeen ja ruuansulatuskanavan limakalvoille verrattuna tavanomaiseen doksorubisiiniin samalla kun antituumorivaikutus koetuumoreissa säilyi ennallaan.

Yhdistelmänä annettua Myocet liposomal -valmistetta (60 mg/m²) + syklofosfamidia (CPA) (600 mg/m²) verrattiin tavanomaiseen doksorubisiiniin + CPA (samat annokset) ja yhdistelmänä annettua Myocet liposomal -valmistetta (75 mg/m²) + CPA (600 mg/m²) verrattiin epirubisiiniin + CPA (samat annokset). Kolmannessa tutkimuksessa verrattiin Myocet liposomal -valmistetta (75 mg/m²) monoterapiana tavanomaiseen doksorubisiiniin (sama annos) monoterapiana. Taulukossa 3 on esitetty todetut hoitovasteiden osuudet (%) ja aika ilman todettua taudin etenemistä (PFS = Progression Free Survival) kuukausina.

Taulukko 3
Yhteenveto antituumorivaikutuksen tehosta yhdistelmä- ja monoterapiatutkimuksissa

	Myocet liposomal/CP A (60/600 mg/m ²) (n=142)	Dox 60/CPA (60/600 mg/m ²) (n=155)	Myocet liposomal/CP A (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)
Tuumorivasteprosentti	43 %	43 %	46 %	39 %	26 %	26 %
Suhteellinen riski (95 %:n luottamusväli)	1,01 (0,78–1,31)		1,19 (0,83–1,72)		1,00 (0,64–1,56)	
Keskimääräinen PFS (kuukautta) ^a	5,1	5,5	7,7	5,6	2,9	3,2
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	1,03 (0,80–1,34)		1,52 (1,06–2,20)		0,87 (0,66–1,16)	

Lyhenteet: PFS, Progression Free Survival; Dox, doksorubisiini; Epi, epirubisiini; Suhteellinen riski, vertailuvalmiste viitteenä; Riskisuhde, Myocet liposomal viitteenä

^a Toissijainen päätetapahtuma

5.2 Farmakokinetiikka

Myocet liposomal -hoitoa saavien potilaiden plasman kokonaisdoksorubisiinipitoisuuden farmakokinetiikassa on runsaasti vaihtelua eri potilaiden välillä. Yleensä plasman kokonaisdoksorubisiinipitoisuudet ovat kuitenkin huomattavasti suuremmat annettaessa Myocet liposomal -valmistetta kuin annettaessa tavanomaista doksorubisiinia. Toisaalta tutkimusaineisto osoittaa, että vapaan doksorubisiinin (ei liposomien ympäröimä) huippupitoisuus plasmassa Myocet liposomal -valmistetta saavilla potilailla on pienempi kuin tavanomaista doksorubisiinia saavilla potilailla. Käytettävissä olevan farmakokineettisen aineiston perusteella on mahdotonta tehdä johtopäätöksiä doksorubisiinin kokonaispitoisuuden/vapaan pitoisuuden välisestä suhteesta plasmassa ja sen vaikutuksesta Myocet liposomal -valmisteen tehoon/turvallisuuteen. Kokonaisdoksorubisiinin puhdistuma oli $5,1 \pm 4,8$ l/h ja jakautumistilavuus vakaassa tilassa (V_d) oli $56,6 \pm 61,5$ l, kun taas tavanomaisen doksorubisiinin jälkeen puhdistuma oli $46,7 \pm 9,6$ l/h ja V_d oli 1451 ± 258 l. Doksorubisinoli (doksorubisiinin pääasiallinen kiertävä metaboliitti) muodostuu aldo-keto-reduktaasin kautta. Doksorubisinolin huippupitoisuudet esiintyvät plasmassa myöhemmin Myocet liposomal -valmisteen annon jälkeen kuin tavanomaisen doksorubisiinin annon jälkeen.

Myocet liposomal -valmisteen farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu erityisesti munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Doksorubisiinin tiedetään eliminoiduvan pääasiassa maksan kautta. Annoksen pienentäminen on osoittautunut aiheelliseksi maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. annostussuositukset kohdasta 4.2).

P-glykoproteiinia (P-gP) estävien aineiden on osoitettu muuttavan doksorubisiinin ja doksorubisinolin dispositiota (ks. myös kohta 4.5).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Myocet liposomal -valmisteella ei ole tehty genotoksisuutta, karsinogeenisuutta tai lisääntymistoksisuutta koskevia tutkimuksia, mutta doksorubisiinin tiedetään olevan sekä mutageninen että karsinogeeninen ja se saattaa aiheuttaa lisääntymistoksisuutta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektiopullo 1 – doksorubisiinihydrokloridi

- laktoosi

Injektiopullo 2 – liposomit

- fosfatidyylikoliini
- kolesteroli
- sitruunahappo
- natriumhydroksidi
- injektionesteisiin käytettävä vesi

Injektiopullo 3 – puskuri

- natriumkarbonaatti
- injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

18 kuukautta

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen lääkkeen käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyudeksi on osoitettu enintään 8 tuntia 25 °C:ssa tai enintään 5 vuorokautta 2 °C – 8 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta lääkevalmiste tulisi käyttää heti. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi yleensä ylittää 24 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa, ellei käyttövalmiiksi saattamista ja laimennusta ole tehty kontrolloiduissa, validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Myocet liposomal on saatavana koteloissa, jotka sisältävät yhden sarjan tai kaksi sarjaa kutakin kolmea aineosaa injeksiopulloissa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Injektiopullo 1 –doksorubisiinihydrokloridi

Tyypin I lasiset injeksiopullot, jotka on suljettu harmailla butyylikumitulpilla ja oransseilla irti napsautettavilla alumiinisulkimilla ja sisältävät 50 mg kylmäkuivattua doksorubisiinihydrokloridikuiva-ainetta.

Injektiopullo 2 – liposomit

Tyypin I piilasiputki-injektiopullot, jotka on suljettu harmailla silikonipäällysteisillä tulpilla ja vihreillä irti napsautettavilla alumiinisulkimilla ja sisältävät vähintään 1,9 ml liposomeja.

Injektiopullo 3 – puskuri

Lasiset injeksiopullot, jotka on suljettu harmailla silikonipäällysteisillä tulpilla ja sinisillä irti napsautettavilla alumiinisulkimilla ja sisältävät vähintään 3 ml puskurinestettä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Myocet liposomal -valmisteen valmistaminen

Myocet liposomal -valmisteen koko käsittelyn ajan on noudatettava ehdottomasti aseptista tekniikkaa, sillä valmiste ei sisällä säilytysainetta.

Myocet liposomal -valmisteen käsittelyssä ja käyttövalmiiksi saattamisessa on noudatettava varovaisuutta. Suojakäsineiden käyttö on välttämätöntä.

Vaihe 1. Käyttöönotto

Kahta lämmitysmenetelmää voidaan käyttää vaihtoehtoisesti: Techne DB-3 Dri Block -lämmitintä tai vesihaudetta.

- Kytke Techne DB-3 Dri Block -lämmityslaite päälle ja aseta säädin arvoon 75 °C – 76 °C. Tarkista lämpötilan asetusarvo tarkistamalla jokaisen lämmitinosan lämpömittari(t).
- Jos käytät vesihaudetta, kytke se päälle ja anna lämpötilan tasaantua 58 °C:seen (55 °C – 60 °C). Tarkista lämpötilan asetusarvo lämpömittarista.

(Huomaa, että vaikka vesihauteen ja lämmitinosien lämpötila-arvot on säädetty eri tasoille, injektiopulloissa olevan aineen lämpötila on samalla alueella (55 °C – 60 °C)).

- Ota aineosat jääkaapista.

Vaihe 2. Sekoita doksorubisiini HCl

- Ruiskuta 20 ml natriumkloridi-injektiooliuosta (0,9 %) (ei sisälly pakkaukseen) jokaiseen injektiopulloon, joka sisältää käyttövalmiiksi saatettavaa doksorubisiinihydrokloridia.
- Ravista valmistetta ylösalaisin, kunnes doksorubisiini on liennut täysin.

Vaihe 3. Lämmitä vesihauteessa tai kuivailmalämmittimessä.

- Lämmitä käyttövalmiiksi saatettua doksorubisiini HCl -injektiopulloa Techne DB-3 Dri Block -lämmittimessä 10 minuutin ajan, enintään 15 minuuttia, 75 °C – 76 °C:ssa (lämmitinosan lämpömittarin lukema). Jos käytät vesihaudetta, lämmitä doksorubisiini HCl -injektiopulloa 10 minuutin ajan (enintään 15 minuuttia) 55 °C – 60 °C:ssa.
- Etene lämmityksen aikana vaiheeseen 4.

Vaihe 4. Liposomien pH:n säätäminen

- Vedä ruiskuun 1,9 ml liposomeja. Ruiskuta se puskuria sisältävään injektiopulloon liposomien pH:n säätämiseksi. Pulloon mahdollisesti muodostuva paine on päästettävä tasaantumaan.
- Ravista hyvin.

Vaihe 5. pH-säädettyjen liposomien lisääminen doksorubisiiniin

- Vedä ruiskuun pH-säädettyjä liposomeja sisältävän puskurin injektiopullon koko sisältö.
- Ota käyttövalmiiksi saatettu doksorubisiinihydrokloridi-injektiopullo vesihauteesta tai kuivalämmityksestä. RAVISTA PERUSTEELLISESTI. Vie sisään hydrofobisella suodattimella varustettu varoventtiili. Ruiskuta sitten VÄLITTÖMÄSTI (2 minuutin kuluessa) pH-säädetyt liposomit lämmitettyyn käyttövalmiiksi valmistettuun doksorubisiinihydrokloridiin. Poista varoventtiili.
- RAVISTA VOIMAKKAASTI.
- ODOTA vähintään 10 MINUUTTIA ennen lääkkeen käyttöä ja pidä se tämän ajan huoneenlämmössä.
- Techne DB-3 Dri Block -lämmittimen käyttö on validoitu täysin Myocet liposomal -valmisteen valmistukseen. Kolme lohkoa, joissa on kussakin kaksi 43,7 mm:n aukkoa, tulee olla käytössä. Oikean lämpötilan varmistamiseksi suositellaan upotettavan 35 mm:n lämpömittarin käyttöä.

Käyttövalmiiksi saatettu Myocet liposomal -valmiste sisältää 50 mg doksorubisiinihydrokloridia 25 ml:ssa liposomidispersiota (2 mg/ml).

Lopullinen valmiste on laimennettava käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen edelleen 0,9-prosenttisella natriumkloridi-injektionesteellä tai 5-prosenttisella glukoosi-injektionesteellä lopulliseen tilavuuteen 40–120 ml eli niin, että lopulliseksi pitoisuudeksi saadaan 0,4–1,2 mg/ml doksorubisiinia.

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen liposomeihin kapseloitua doksorubisiinia sisältävän infuusioliposomidispersioon tulee olla oranssinpunainen, läpinäkymätön homogeeninen dispersio. Kaikki parenteraalisesti annettavat liuokset on tarkistettava silmämääräisesti hiukkasten ja värinmuutoksen varalta ennen antoa. Valmistetta ei saa käyttää, jos siinä esiintyy vierashiukkasia.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/141/001-002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13. heinäkuuta 2000
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 2. heinäkuuta 2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA (VASTAAVAT) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT KYSEISEN LÄÄKKEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Ei sovelleta.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kartonkinen ulkokotelo (kaksi kolmen aineosan sarjaa)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Myocet liposomal 50 mg kuiva-aine, dispersio ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, dispersio.

liposomaalinen doksorubisiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Liposomeihin kapseloitua doksorubisiinia vastaten 50 mg:aa doksorubisiinihydrokloridia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet:

Injektiopullo 1 – doksorubisiinihydrokloridi
laktoosi

Injektiopullo 2 – liposomit

fosfatidyylikoliini, kolesterol, sitruunahappo, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi

Injektiopullo 3 – puskur

natriumkarbonaatti, injektionesteisiin käytettävä vesi

Sisältää natriumia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine, dispersio ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, dispersio

Kotelon sisältö:

2 sarjaa, joista kukin sisältää:

1 injektiopullo doksorubisiinihydrokloridia

1 injektiopullo liposomeja

1 injektiopullo puskuria

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon käyttövalmiiksi saattamisen ja laimennuksen jälkeen.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Vain kertakäyttöön.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Sytostaatti. Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/141/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

VÄLIPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

(käytetään yhdessä kaksi kolmen aineosan sarjaa sisältävän kartonkisen ulkokotelon kanssa)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Myocet liposomal 50 mg kuiva-aine, dispersio ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, dispersio

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Liposomeihin kapseloitua doksorubisiinia vastaten 50 mg:aa doksorubisiinihydrokloridia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet:

Injektiopullo 1 – doksorubisiinihydrokloridi
laktoosi

Injektiopullo 2 – liposomit
fosfatidyylikoliini, kolesteroli, sitruunahappo, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi

Injektiopullo 3 – puskur
natriumkarbonaatti, injektionesteisiin käytettävä vesi

Sisältää natriumia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine, dispersio ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, dispersio

Kotelon sisältö:

1 injektiopullo doksorubisiinihydrokloridia

1 injektiopullo liposomeja

1 injektiopullo puskuria

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon käyttövalmiiksi saattamisen ja laimennuksen jälkeen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Vain kertakäyttöön.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Sytostaatti. Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/141/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kartonkinen ulkokotelo (yksi kolmen aineosan sarja)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Myocet liposomal 50 mg kuiva-aine, dispersio ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten,
dispersio
doksorubisiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Liposomeihin kapseloitua doksorubisiinia vastaten 50 mg:aa doksorubisiinihydrokloridia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet:

Injektiopullo 1 – doksorubisiinihydrokloridi
laktoosi

Injektiopullo 2 – liposomit
fosfatidyylikoliini, kolesterol, sitruunahappo, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi

Injektiopullo 3 – puskuri
natriumkarbonaatti, injektionesteisiin käytettävä vesi

Sisältää natriumia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine, dispersio ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, dispersio

Kotelon sisältö:

1 injektiopullo doksorubisiinihydrokloridia
1 injektiopullo liposomeja
1 injektiopullo puskuria

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon käyttövalmiiksi saattamisen ja laimennuksen jälkeen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Vain kertakäyttöön.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Sytostaatti. Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/141/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
DOKSORUBISIINIHYDROKLORIDI-INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Myocet liposomal
doksorubisiinihydrokloridi
Laskimoon

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

4. ERÄNUMERO

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

50 mg

6. MUUTA

**MYYN TIPÄÄLLYSMERKINNÄN TARRA/REPÄISYOSA
DOKSORUBISIINIHYDROKLORIDI-INJEKTIOPULLON UUELLEEN
MERKITSEMISEKSI, KUN SE SISÄLTÄÄ KÄYTTÖVALMIIKSI VALMISTETTUA
INFUUSIODISPERSIOKONSENTRAATTIA**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Myocet liposomal 50 mg konsentraatti infuusiota varten, dispersio
liposomaalinen doksorubisiini HCL
i.v.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

Valmistuspäivämäärä: _____
Valmistuksen kellonaika: _____
Valmisti: _____

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
LIPOSOMIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Myocet liposomal -liposomit

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1,9 ml

6. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
PUSKURI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Myocet liposomal -puskuri

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

3 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Myocet liposomal 50 mg kuiva-aine, dispersio ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, dispersio liposomaalinen doksorubisiinihydrokloridi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Myocet liposomal on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Myocet liposomal -valmistetta
3. Miten Myocet liposomal -valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Myocet liposomal -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Myocet liposomal on ja mihin sitä käytetään

Myocet liposomal sisältää doksorubisiini-nimistä lääkettä, joka vaurioittaa kasvainsoluja. Tämäntyyppistä lääkettä kutsutaan solunsalpaajaksi. Tämä lääke on pakattu hyvin pieniin liposomeiksi kutsuttuihin rasvapisaroihin.

Myocet liposomal -valmistetta käytetään aikuisilla naisilla esiintyvän levinneen rintarauhasyövän (metastasoituneen rintasyövän) ensi linjan hoitoon. Sitä käytetään toisen, syklofosfamidi-nimisen, lääkkeen kanssa. Lue myös tätä lääkevalmistetta koskeva pakkausseloste.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Myocet liposomal -valmistetta

Sinulle ei anneta Myocet liposomal -valmistetta

- jos olet allerginen doksorubisiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Sinulle ei saa antaa Myocet liposomal -valmistetta, jos tämä koskee sinua. Jos et ole varma, keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Myocet liposomal -valmistetta.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Myocet liposomal -valmistetta.

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, jos

- sinulla on joskus ollut sydänsairauksia (esimerkiksi sydänkohtaus, sydämen vajaatoimintaa tai sinulla on ollut jo pitkään korkea verenpaine)
- sinulla on maksan toiminnan häiriöitä.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai et ole varma), keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Myocet liposomal -valmistetta.

Laboratoriokokeet

Lääkäri tekee sinulle hoidon aikana laboratoriokokeita tarkistaakseen, että lääke vaikuttaa asianmukaisesti. Niiden avulla seurataan myös haittavaikutuksia, kuten vereen liittyviä häiriötä tai sydänhäiriötä.

Sädehoito

Jos olet jo saanut sädehoitoa, siitä saattaa aiheutua reaktioita Myocet liposomal -hoidon yhteydessä. Ihosi saattaa muuttua kivuliaaksi, punoittavaksi tai kuivua. Tällaista saattaa ilmaantua heti tai myöhemmin hoidon aikana.

Muut lääkevalmisteet ja Myocet liposomal

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Tämä koskee myös ilman lääkärinmääräystä saatavia lääkkeitä ja rohdosvalmisteita. Tämä johtuu siitä, että Myocet liposomal saattaa vaikuttaa siihen, miten tietyt toiset lääkkeet vaikuttavat. Myös tietyt toiset lääkkeet saattavat vaikuttaa siihen, miten Myocet liposomal vaikuttaa.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle erityisesti, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- fenobarbitaalia tai fenytoiinia – epilepsian hoitoon
- varfariinia – verenohennuslääkkeenä
- streptotsosiinia – haimasyövän hoitoon
- siklosporiinia – immuunijärjestelmän muuntamiseen.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai et ole varma), käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen ennen kuin sinulle annetaan Myocet liposomal -valmistetta.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen Myocet liposomal -valmisteen käyttöä.

- Myocet liposomal -valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä.
- Myocet liposomal -valmistetta saavat naiset eivät saa imettää.
- Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää Myocet liposomal -hoidon aikana ja 6,5 kuukautta sen jälkeen.
- Naisten, jotka haluavat saada lapsia hoidon päättymisen jälkeen, tulisi hakeutua perinnöllisyysneuvontaan ja hedelmällisyyden säilyttämistä koskevaan neuvontaan ennen hoidon aloittamista.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Sinulla saattaa esiintyä huimausta sen jälkeen, kun sinulle on annettu Myocet liposomal -valmistetta. Jos Sinua huimaa tai et ole varma voinnistasi, älä aja tai käytä mitään työkaluja tai koneita.

Myocet liposomal sisältää natriumia

Myocet liposomal -valmistetta on saatavana yhden tai kaksi 3 injektiopullon yhdistelmää sisältävinä pakkauksina (kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä). Kun näiden kolmen injektiopullon sisältö on sekoitettu keskenään, lääkkeesi sisältää noin 108 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa). Tämä vastaa 5,4 %:a suositellusta natriumin vuorokausiannoksesta aikuiselle.

3. Miten Myocet liposomal -valmistetta käytetään

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa tavallisesti tämän lääkkeen. Se annetaan tiputuksena (infuusiona) laskimoon.

Miten paljon lääkettä sinulle annetaan

Lääkäri selvittää tarvitsemasi annoksen. Annos perustuu kokoosi (pinta-alan mukaan neliömetreinä).

Suosittelun annos on 60–75 mg lääkettä kehon kutakin neliömetriä kohden:

- tämä annos annetaan kerran kolmessa viikossa.

- samana päivänä annetaan syklofosfamidi-niminen lääke.

Lääkäri saattaa antaa pienemmän annoksen, jos hän katsoo sen tarpeelliseksi.

Sinulle annettujen tiputuskertojen lukumäärä riippuu

- rintasyövän levinneisyydestä
- siitä, miten hyvän vasteen elimistösi saa lääkehoitoon.

Hoito kestää yleensä noin 3–6 kuukautta.

Jos Myocet liposomal -valmistetta joutuu ihollesi

Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos lääkettä vuotaa tiputuslaitteesta ihollesi, koska Myocet liposomal saattaa vaurioittaa ihoa. Tiputus keskeytetään heti. Lääkkeen kanssa kosketuksiin joutuneelle alueelle asetetaan jätää 30 minuutin ajaksi. Tämän jälkeen tiputus aloitetaan toiseen laskimoon.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Tämän lääkkeen käytön yhteydessä voi esiintyä seuraavia haittavaikutuksia.

Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista. Tällaisia ovat allergiset reaktiot, jolloin tiputus (infuusio) saattaa olla syytä lopettaa:

- hengästyneisyyden tunne tai puristuksen tunne rinnassa tai kurkussa
- päänsärky tai selkäkipu
- kuume tai vilunväristykset
- kasvojen turpoaminen tai punoitus
- väsymyksen tai huimauksen tunne tai outo epätodellinen olo.

Jos havaitset jonkin edellä mainituista haittavaikutuksista, kerro siitä heti lääkärille tai sairaanhoitajalle.

Muut haittavaikutukset

Hyvin yleiset (näitä voi esiintyä yli 1 potilaalla 10:stä):

- hiustenlähtö
- kuume, vilunväristykset, kipu
- ruokahaluttomuus, ripuli, pahoinvointi tai oksentelu
- tiettyjen verisolujen määrän väheneminen.

Lääkäri tarkistaa tämän vuoksi veriarvosi säännöllisesti ja tekee päätöksen siitä, ovatko hoidot välttämättömiä.

- Oireita voivat olla:
 - lisääntynyt mustelmien muodostuminen
 - suun arkuus, kurkun tai suun haavaumat
 - heikentynyt vastustuskyky infektioita tai kuumetta vastaan
 - väsymyksen tai huimauksen tunne, energian puute.

Yleiset (näitä voi esiintyä enintään 1 potilaalla 10:sta):

- lihassärky, selkäkipu
- päänsärky
- hengitysvaikeudet, rintakipu
- janon tunne, ruokatorven kipu ja turpoaminen

- hengästyneisyys, nilkkojen turvotus, lihaskouristukset. Nämä voivat olla sydämen vajaatoiminnan, sydämen rytmihäiriöiden tai veren alhaisen kaliumpitoisuuden oireita
- poikkeavuudet maksantoimintakokeissa
- univaikeudet
- nenäverenvuoto, kuumat aallot
- ummetus, painon lasku
- ihottuma ja kynsien häiriöt.

Melko harvinaiset (näitä voi esiintyä enintään 1 potilaalla 100:sta):

- veren yskiminen
- kiihtyneisyyden tunne, unisuuden tunne
- matala verenpaine, huonovointisuus
- kävelytavan muutos, puheen häiriöt
- mahakivut, jotka voivat olla oire kehittymässä olevasta mahahaavasta
- lihasheikkous
- kutiseva, kuiva iho tai hiusjuurten ympäristön turpoaminen
- turvonnut, punainen ja rakkulainen iho tiputuksen antokohdan ympärillä
- korkea veren glukoosipitoisuus (lääkäri toteaa tämän verikokeen avulla)
- ihon ja silmien kellertävä väri. Tämä saattaa olla oire ikterukseksi kutsutusta maksan toiminnan häiriöstä
- virtsaamistiheyden muutokset, kipua virtsaamisen yhteydessä tai verta virtsassa.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

Kämmenten ja jalkapohjien punoitus ja kipu.

Myocet liposomal saattaa aiheuttaa joitakin haittavaikutuksia, jotka liittyvät siihen, miten nopeasti tiputus annetaan. Tällaisia haittavaikutuksia ovat punastelu, kuume, vilunväristykset, päänsärky ja selkäkipu. Nämä haittavaikutukset saattavat häviä, jos tiputus annetaan hitaammin pidemmän ajanjakson kuluessa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Myocet liposomal -valmisteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C).
- Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää heti. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi ylittää 24 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa, ellei käyttövalmiiksi saattamista ja laimennusta ole tehty kontrolloiduissa, validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.
- Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat siinä esiintyvän värimuutoksia tai saostumista tai muita hiukkasia.
- Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Myocet liposomal sisältää

- Vaikuttava aine on liposomeihin kapseloitu doksorubisiini. Tämä vastaa 50 mg:aa doksorubisiinihydrokloridia.
- Muut aineet ovat laktoosi (dokso-
rubisiinihydrokloridi-injektiopullossa), fosfatidyylikoliini, kolesteroli, sitruunahappo, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi (liposomi-injektiopullossa) sekä natriumkarbonaatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi (puskuri-injektiopullossa).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko(-koot)

Myocet liposomal koostuu kuiva-aineesta, dispersiosta ja liuottimesta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten. Valmiste toimitetaan kolmen injeksiopullon yhdistelminä: dokso-
rubisiinihydrokloridi, liposomit ja pusku-
ri.

Kun injektiopullojen sisältö on sekoitettu keskenään, tuloksena saatava liposomidispersio on väriltään oranssinpunaista ja läpinäkyvätöntä.

Myocet liposomal -valmistetta on saatavana yhden tai kaksi kolmen injektiopullon yhdistelmää sisältävinä pakkausina. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Saksa

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

VALMISTUSOHJE

Myocet liposomal 50 mg kuiva-aine, dispersio ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, dispersio.

Liposomaalinen doksorubisiinihydrokloridi

On tärkeää, että luet tämän ohjeen kokonaan ennen kuin ryhdyt valmistamaan tätä lääkevalmistetta.

1. PAKKAUS

Myocet liposomal toimitetaan kolmen injektiopullon yhdistelmänä: (1) doksorubisiinihydrokloridi, (2) liposomit ja (3) puskuri. Näiden kolmen aineen lisäksi tarvitaan 0,9-prosenttista (w/v) natriumkloridi-injektionestettä doksorubisiinihydrokloridin käyttövalmiiksi saattamista varten. Myocet liposomal on saatettava käyttövalmiiksi ennen antoa.

2. TURVALLINEN KÄSITTELY

Syövän hoitoon käytettävien lääkevalmisteiden käsittelystä ja hävittämisestä annettuja tavanomaisia ohjeita on noudatettava:

- Henkilökunnalle on annettava lääkevalmisteen käyttövalmiiksi saattamista koskevaa koulutusta.
- Raskaana olevat eivät saa käsitellä tätä lääkevalmistetta.
- Tätä lääkevalmistetta käyttövalmiiksi saattamisen aikana käsittelevien henkilöiden on käytettävä suojavaatetusta, kasvosuojus, suojalasit ja suojakäsineet mukaan lukien.
- Kaikki lääkkeen annossa tai puhdistuksessa käytetyt tarvikkeet on käytön jälkeen pantava vaarallisille jätteille tarkoitettuun jätepussiin hävitettäväksi polttamalla korkeassa lämpötilassa. Nestemäiset jätteet on huuhdeltava suurella vesimäärällä.
- Silmiin tai iholle vahingossa joutunut lääke on huuhdeltava välittömästi runsaalla vesimäärällä.

3. LASKIMONSISÄISEN ANNON ESIVALMISTELUT

Koko Myocet liposomal -valmisteen käsittelyn ajan on noudatettava tarkoin aseptista tekniikkaa, sillä valmiste ei sisällä säilytysainetta.

3.1 Myocet liposomal -valmisteen valmistaminen

Vaihe 1. Käyttöönotto

Kahta lämmitysmenetelmää voidaan käyttää vaihtoehtoisesti: Techne DB-3 Dri Block -lämmitintä tai vesihaudetta.

- Kytke Techne DB-3 Dri Block -lämmityslaite päälle ja aseta säädin arvoon 75 °C – 76 °C. Tarkista lämpötilan asetusarvo tarkistamalla jokaisen lämmitinosan lämpömittari(t).
- Jos käytät vesihaudetta, kytke se päälle ja anna lämpötilan tasaantua 58 °C:seen (55 °C – 60 °C). Tarkista lämpötilan asetusarvo lämpömittarista.

(Huomaa, että vaikka vesihauteen ja lämmitinosien lämpötila-arvot on säädetty eri tasoille, injektiopulloissa olevan aineen lämpötila on samalla alueella (55 °C – 60 °C)).

- Ota aineosat jääkaapista.

Vaihe 2. Sekoita doksorubisiini HCl

- Ruiskuta 20 ml natriumkloridi-injektioliuosta (0,9 %) (ei sisälly pakkaukseen) jokaiseen injektiopulloon, joka sisältää käyttövalmiiksi saatettavaa doksorubisiinihydrokloridia.
- Ravista valmistetta ylösalaisin, kunnes doksorubisiini on liennut täysin.

Vaihe 3. Lämmitä vesihautessa tai kuivailmalämmittimessä.

- Lämmitä käyttövalmiiksi saatettua doksorubisiini HCl -injektiopulloa Techne DB-3 Dri Block -lämmittimessä 10 minuutin ajan, enintään 15 minuuttia, 75 °C – 76 °C:ssa (lämmittinosan lämpömittarin lukema).
- Jos käytät vesihaudetta, lämmitä doksorubisiini HCl -injektiopulloa 10 minuutin ajan (enintään 15 minuuttia) 55 °C – 60 °C:ssa.
- Etene lämmityksen aikana vaiheeseen 4.

Vaihe 4. Liposomien pH:n säätäminen

- Vedä ruiskuun 1,9 ml liposomeja. Ruiskuta se puskurin sisältävään injektiopulloon liposomien pH:n säätämiseksi. *Pulloon mahdollisesti muodostuva paine on päästettävä tasaantumaan.*
- Ravista hyvin.

Vaihe 5. pH-säädettyjen liposomien lisääminen doksorubisiiniin

- Vedä ruiskuun pH-säädettyjä liposomeja sisältävän puskurin-injektiopullon koko sisältö.
- Ota käyttövalmiiksi saatettu doksorubisiinihydrokloridi-injektiopullo vesihautesta tai kuivälämmityksestä. RAVISTA VOIMAKKAASTI. *Vie varovasti sisään hydrofobisella suodattimella varustettu varoventtiili.* Ruiskuta sitten VÄLITTÖMÄSTI (2 minuutin kuluessa) pH-säädetyt liposomit lämmitettyyn käyttövalmiiksi valmistettuun doksorubisiinihydrokloridiin. *Poista varoventtiili.*
- RAVISTA VOIMAKKAASTI
- ANNA LÄÄKKEEN OLLA VÄHINTÄÄN 10 MINUUTTIA HUONEENLÄMMÖSSÄ ENNEN KÄYTTÖÄ.

Techne DB-3 Dri Block -lämmittimen käyttö on validoitu täysin Myocet liposomal -valmisteen valmistukseen. Kolme lohkoa, joissa on kussakin kaksi 43,7 mm:n aukkoa, tulee olla käytössä. Oikean lämpötilan varmistamiseksi suositellaan upotettavan 35 mm:n lämpömittarin käyttöä.
--

Käyttövalmiiksi saatettu Myocet liposomal -valmiste sisältää 50 mg doksorubisiinihydrokloridia 25 ml:ssa liposomidispersiokonsentraattia infuusiota varten (2 mg/ml).

Lopullinen valmiste on laimennettava käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen edelleen 0,9-prosenttisella (w/v) natriumkloridi-injektionesteellä tai 5-prosenttisella (w/v) glukoosi-injektionesteellä lopulliseen tilavuuteen 40–120 ml/50 mg käyttövalmiiksi saatettua Myocet liposomal -valmistetta niin, että doksorubisiinin lopulliseksi pitoisuudeksi saadaan 0,4–1,2 mg/ml.

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen liposomeihin kapseloitua doksorubisiinia sisältävän infuusioliposomidispersio tulee olla oranssinpunainen, läpinäkymätön homogeeninen dispersio. Kaikki parenteraalisesti annettavat lääkevalmisteet on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värinmuutoksen varalta ennen antoa. Valmistetta ei saa käyttää, jos siinä esiintyy vierashiukkasia.

Käyttövalmiiksi saatetun Myocet liposomal -valmisteen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan enintään 8 tuntia huoneenlämmössä tai enintään 5 vuorokautta jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää heti. Jos käyttövalmista valmistetta ei käytetä välittömästi, sen käyttöä edeltävät säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi ylittää 24 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa, ellei käyttövalmiiksi saattamista ja laimennusta ole tehty kontrolloiduissa, validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Myocet liposomal on annettava yhden tunnin kestäväenä laskimonsisäisenä infuusiona.
Varoitus: Myocet liposomal -valmistetta ei saa antaa lihakseen eikä ihon alle eikä bolus-injektiona.

4. HÄVITTÄMINEN

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.