

VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Myocet liposomal 50 mg stofn, ördreifa og leysir fyrir innrennslisþykkni, ördreifa.

2. INNIHALDSLÝSING

Lípósómhúðaður doxórúbicín-cítrat kompleks sem jafngildir 50 mg af doxórúbicín hýdróklóríði (HCl).

Hjálparefni með þekkta verkun: Þegar lyfið hefur verið blandað og þynnt inniheldur það u.þ.b. 108 mg af natríum fyrir hver 50 mg af doxórúbicín hýdróklóríði.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn, ördreifa og leysir fyrir innrennslisþykkni, ördreifa

Myocet liposomal er fáanlegt sem kerfi í þremur hettuglösom sem hér segir:

Hettuglas 1 - doxórúbicín HCl er rautt frostþurrkað duft.

Hettuglas 2 - lípósóm er hvít eða beinhvít, ógegnsæ og einsleit fjölfasa blanda.

Hettuglas 3 - búffer er tær, litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Myocet liposomal, ásamt cýklófosfamíði, er ætlað til fyrstu meðferðar á brjóstakrabbameini með meinvörpum í fullorðnum konum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Notkun Myocet liposomal á að einskorða við deildir sem eru sérhæfðar í gjöf frumueyðandi lyfja og á eingöngu að gefa lyfið undir eftirliti læknis sem hefur reynslu í gjöf krabbameinslyfja.

Skammtar

Þegar Myocet liposomal er gefið með cýklófosfamíði (600 mg/m^2) er ráðlagður upphafsskammtur af Myocet liposomal $60\text{--}75 \text{ mg/m}^2$ á þriggja vikna fresti.

Aldraðir

Öryggi og virkni Myocet liposomal var metið hjá 61 sjúklingi með brjóstakrabbamein með meinvörpum, 65 ára og eldri. Gögn úr klíniskum samanburðarrannsóknnum með slembiúrtaki sýna að virkni og öryggi Myocet liposomal fyrir hjarta hjá þessum sjúklingahópi var sambærilegt við það sem vart varð við hjá sjúklingum yngri en 65 ára að aldri.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Þar sem umbrot og útskilnaður doxórúbicíns fer einkum fram í lifur og galli, á að meta starfsemi lifrar og galls fyrir meðferð með Myocet liposomal og á meðan á henni stendur.

Á grundvelli takmarkaðra upplýsinga hjá sjúklingum með meinvörp í lifur, er mælt með að upphafsskammtur Myocet liposomal sé minnkaður samkvæmt eftirfarandi töflu.

Lifrarpróf	Skammtur
Bílírúbín < ULN og eðlilegt AST	Hefðbundinn skammtur, $60 - 75 \text{ mg/m}^2$
Bílírúbín < ULN og hækkun á AST	Íhuga 25% skammtaminnkun
Bílírúbín > ULN en < $50 \mu\text{mól/l}$	50% skammtaminnkun

Lifrarpróf	Skammtur
Bílírúbín > 50 µmól/l	75% skammtaminnkun

Ef hægt er á að forðast notkun Myocet liposomal hjá sjúklingum með bílírúbín > 50 µmól/l þar sem ráðleggingar eru aðallega byggðar á framreikningum (extrapolation).

Varðandi skammtaminnkun vegna annarra eituráhrifa, sjá kafla 4.4.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Doxórubicín umbrotnar aðallega í lifur og útskilst í galli. Því þarf ekki að breyta skammti hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Myocet liposomal hjá börnum að 17 ára aldri. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Myocet liposomal verður að blanda og þynna fyrir gjöf. Endanlegur styrkleiki verður að vera milli 0,4 og 1,2 mg/ml af doxórubicín HCl. Myocet liposomal er gefið sem innrennsli í bláæð á einni klukkustund.

Ekki má gefa Myocet liposomal í vöðva eða undir húð eða með hleðsluinndælingu (bolus injection).

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 blöndun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu, eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Mergbæling

Meðferð með Myocet liposomal veldur mergbælingu. Myocet liposomal á ekki að gefa einstaklingum með heildarfjölda hlutleysiskyrninga (ANC) færri en 1.500 frumur/míkról eða blóðflögur færri en 100.000/míkról fyrir næstu meðferðarlotu. Fylgjast á vel með blóðgildum (þar með talið hvítkorna- og blóðflagnafjölda og blóðrauða) meðan á meðferð með Myocet liposomal stendur.

Safngreining (meta-analysis) sýndi tölfræðilega marktækt lægri tíðni 4. stigs hlutleysiskyrningafæðar (hlutfallsleg tíðni = 0,82, p=0,005) hjá sjúklingum sem fengu Myocet liposomal, borið saman við sjúklinga sem fengu hefðbundið doxórubicín. Hins vegar fannst ekki marktækur munur á tíðni blóðleysis, blóðflagnafæðar og tilvikum hlutleysiskyrningafæðar með hita.

Við eituráhrif á blóð svo og aðra eiturverkun getur þurft að minnka skammta eða fresta gjöf. Eftirfarandi skammtabreytingar eru ráðlagðar á meðferðartíma og á að gera þær jafnhliða bæði fyrir Myocet liposomal og cýklófosfamíð. Meðferðarlækninum er látið eftir að ákveða þann skammt sem notaður er eftir að skammtur hefur verið minnkaður.

Eituráhrif á blóð			
Stig	Nadir ANC (frumur/míkról)	Nadir blóðflagnafjöldi (frumur/míkról)	Breyting
1	1500 – 1900	75.000 – 150.000	Engin
2	1000 – færri en 1500	50.000 – færri en 75.000	Engin
3	500 – 999	25.000 – færri en 50.000	Bíða þar til heildarfjöldi hlutleysiskyrninga er 1500 eða fleiri (absolute neutrophil count/ANC) og/eða blóðflögur 100.000

Eituráhrif á blóð			
			eða fleiri en þá skal endurskammta með 25% skammtaminnkun
4	Færri en 500	Færri en 25.000	Bíða þangað til heildarfjöldi hlutleysiskyrninga er 1500 og/eða blóðflögur 100.000 eða fleiri en þá skal endurskammta með 50% skammtaminnkun

Ef eituráhrif á merg seinka meðferð um meira en 35 daga eftir fyrsta skammt í fyrri lotu, á að íhuga að stöðva meðferð.

Slímubólga		
Stig	Einkenni	Breyting
1	Sár án verkja, hörundsroði eða væg eymsli	Engin
2	Sársaukafullur hörundsroði, bjúgur eða sár, en getur borðað	Bíða í eina viku og endurskammta með 100% skammti ef dregur úr einkennum
3	Sársaukafullur hörundsroði, bjúgur eða sár og getur ekki borðað	Bíða í eina viku og endurskammta með 25% skammtaminnkun ef dregur úr einkennum
4	Þarf stuðningsmeðferð í þarma eða framhjá meltingarvegi	Bíða í eina viku og endurskammta með 50% skammtaminnkun ef dregur úr einkennum

Varðandi skammtaminnkun Myocet liposomal vegna skertrar lifrarstarfsemi, sjá kafla 4.2.

Eituráhrif á hjarta

Doxórubicín og önnur antracyclín geta valdið eituráhrifum á hjarta. Hættan á eituráhrifum eykst með uppsafnandi skömmtum þessara lyfja og er meiri hjá einstaklingum með sögu um hjartavöðvakvilla eða ágeislun miðmætis eða ef viðkomandi var með hjartasjúkdóm fyrir.

Greiningar á eituráhrifum á hjarta í klínískum rannsóknum hafa sýnt tölfræðilega marktæka fækkun aukaverkana á hjarta hjá sjúklingum sem fá Myocet liposomal samanboreð við sjúklinga sem fá sama skammt í mg af hefðbundnu doxórubicíni. Safngreining sýndi tölfræðilega marktækt lægri tíðni bæði klínískrar hjartabilunar (hlutfallsleg tíðni = 0,20, $p=0,02$) og samanlagt fyrir klíniska hjartabilun og hjartabilun sem ekki var merkjanleg (subclinical) (hlutfallsleg tíðni = 0,38, $p<0,0001$) hjá sjúklingum sem fengu Myocet liposomal, borið saman við sjúklinga sem fengu hefðbundið doxórubicín. Einnig hefur verið sýnt fram á minnkaða hættu á eituráhrifum á hjarta í afturskyggðri rannsókn á sjúklingum sem áður höfðu fengið stuðningsmeðferð (adjuvant) með doxórubicíni (log-rank $P=0,001$, áhættuhlutfall=5,42).

Í III. stigs rannsókn í samsetningum með cýklófosfamíði (CPA) þegar borið var saman Myocet liposomal (60 mg/m²) + CPA (600 mg/m²) við doxórubicín (60 mg/m²) + CPA (600 mg/m²) kom fram marktæk minnkun á útfallsbroti vinstra slegils (LVEF) hjá 6% sjúklinga úr fyrrnefnda hópnum en hjá 21% úr þeim síðarnefnda. Í III. stigs rannsókn þar sem borin var saman eins lyfs meðferð með Myocet liposomal (75 mg/m²) við eins lyfs meðferð með doxórubicíni (75 mg/m²), voru tölurnar 12% á móti 27% hjá hvorum sjúklingahópi um sig varðandi marktæka minnkun á LVEF. Hliðstæðar tölur varðandi hjartabilun, sem ekki var metin eins nákvæmlega, voru 0% fyrir Myocet liposomal + CPA á móti 3% fyrir doxórubicín + CPA og 2% fyrir Myocet liposomal á móti 8% fyrir doxórubicín. Uppsafnaður meðal lífsskammtur af Myocet liposomal ásamt CPA sem olli aukaverkun á hjarta var 1260 mg/m² samanboreð við 480 mg/m² fyrir doxórubicín ásamt CPA.

Engin reynsla er af Myocet liposomal hjá sjúklingum með sögu um hjarta- og æðasjúkdóma, t.d. hjartadrep, á síðustu 6 mánuðum fyrir meðferð. Því skal gæta varúðar hjá sjúklingum með skerta hjartastarfsemi. Fylgjast skal á viðeigandi hátt eins og lýst er hér að neðan með hjartastarfsemi sjúklinga sem samtímis fá meðferð með Myocet liposomal og trastizúmabi.

Við ákvörðun á heildarskammti Myocet liposomal á að taka tillit til allra fyrri eða samhliða meðferðar með öðrum efnasamböndum sem hafa eituráhrif á hjarta, þar með talin antracyclín og antrakínóna.

Áður en meðferð með Myocet liposomal hefst er venjulega regluleg mæling á útfallsbroti vinstra slegils (LVEF) ráðlögð, annað hvort með Multiple Gated Arteriography (MUGA) eða hjartaómskoðun. Þessar aðferðir á jafnframt að nota reglulega á meðan á meðferð með Myocet liposomal stendur. Mat á starfsemi vinstra slegils er talin skyldubundinn fyrir hverja viðbótargjöf af Myocet liposomal eftir að sjúklingur er kominn yfir uppsafnaðan lífsskammt af antracyclíni sem nemur 550 mg/m² eða þegar grunur leikur á hjartavöðvakvilla. Ef LVEF hefur minnkað umtalsvert frá grunnlínugildi, t.d. um >20 stig að lokagildi sem er >50% eða um >10 stig að lokagildi sem er <50%, skal meta ávinning af áframhaldandi meðferð vandlega gagnvart hættunni á að valda óbætanlegum hjartaskaða. Þó skal íhuga öruggustu prófunina á hjartavöðvaskaða af völdum antracyclíns, þ.e. hjartabæls- og hjartavöðvasýni.

Allir sjúklingar sem fá Myocet liposomal eiga einnig að fara reglulega í hjartalínurit. Ekki er skylt að hætta Myocet liposomal meðferð þótt fram komi tímabundnar breytingar á hjartalínuriti, svo sem þegar T-bylgja verður flöt, ST-stykki lækkar, og góðkynja hjartsláttartruflanir verða. Minnkun á QRS mynd í hjartalínuriti er hins vegar talin meira til marks um eiturverkun í hjarta.

Hjartabilun vegna hjartavöðvakvilla getur skyndilega komið fram og kann jafnframt að koma fram eftir að meðferð hefur verið hætt.

Meltingarfærakvillar

Safngreining sýndi tölfræðilega marktækt lægri tíðni ógleði/uppkasta á 3. stigi eða hærra (hlutfallsleg tíðni = 0,65, p=0,04) og niðurgangs á 3. stigi eða hærra (hlutfallsleg tíðni = 0,33, p=0,03) hjá sjúklingum sem fengu Myocet liposomal, borið saman við sjúklinga sem fengu hefðbundið doxórubicín.

Viðbrögð á stungustað

Líta ber á Myocet liposomal sem ertingarefni og gera á ráðstafanir til þess að forðast gjöf utan æða. Ef gjöf utan æða á sér stað skal samstundis stöðva innrennsli. Leggja má ís að svæðinu í um 30 mínútur. Síðan skal hefja innrennsli Myocet liposomal á ný í aðra bláæð. Athugið að Myocet liposomal má gefa í miðlæga eða útlæga æð. Í klínískum rannsóknum komu fram níu tilvik gjafa utan æða fyrir slysi, en ekkert þeirra tengdist alvarlegum húðskaða, sármyndun eða drep.

Viðbrögð tengd innrennsli

Tilkynnt hefur verið um bráðaviðbrögð í tengslum við hratt lípósómínnrennsli. Einkenni sem tilkynnt hefur verið um taka til andlitsroða, mæði, hita, andlitsbólgu, höfuðverkjar, bakverkjar, hrolls, þrengsla fyrir brjósti og í hálsi og/eða lágþrýstings. Þessi bráðaeinkenni má forðast með því að láta innrennslið taka 1 klukkustund.

Annað

Varðandi varúðarráðstafanir vegna notkunar Myocet liposomal með öðrum lyfjum, sjá kafla 4.5. Eins og við á um önnur antracyclín og doxórubicín lyf geta alvarleg viðbrögð í húð vegna geislunar (radiation recall) komið fram á svæðum sem áður hafa fengið geislameðferð. Ekki hefur verið gengið úr skugga um virkni og öryggi Myocet liposomal sem viðbótarmeðferð við brjóstakrabbameini. Ekki hefur verið varpað ljósi á vægi sýnilegs munar á vefjadreifingu milli Myocet liposomal og hefðbundins doxórubicíns hvað varðar langtíma virkni á æxli.

Hjálparefni

Natríum

Lyfið inniheldur u.þ.b. 108 mg af natríum í hverjum 50 mg skammti af doxórubicín HCL sem jafngildir 5,4% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar sértækar rannsóknir á samrýmanleika Myocet liposomal við önnur lyf. Líklegt er að Myocet liposomal milliverki við efni sem vitað er að milliverki við hefðbundið doxórubicín. Plasmagildi doxórubicíns og umbrotsefnis þess, doxórubicínóls, geta hækkað þegar doxórubicín er gefið með cýklósporíni, verapamíli, paclítaxeli eða öðrum lyfjum sem bæla P-glýkóprótein (P-gP). Einnig hefur verið tilkynnt um milliverkanir doxórubicíns við streptózocín, fenóbarbítal, fenýtóín og warfarín. Rannsóknir á áhrifum Myocet liposomal á önnur efni er einnig ábótavant. Þó getur doxórubicín aukið eituráhrif annarra æxlishefjandi lyfja. Samhliða meðferð með öðrum lyfjum sem greint hefur verið frá að hafi eituráhrif á hjarta eða verka á hjartað (t.d. kalsíum antagonistar) getur aukið hættu á eituráhrifum á hjarta. Samhliða meðferð með öðrum lípósómum eða lípíðkomplexum eða fitufleytum í æð getur breytt lyfjahvörfum Myocet liposomal.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni með Myocet liposomal stendur og í 6,5 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Ráðleggja skal konum sem vilja eignast börn eftir að meðferð lýkur að leita erfðafræðilegrar ráðgjafar og ráðleggja um varðveislu frjósemi fyrir meðferð.

Meðganga

Þar sem vitað er að doxórubicín hefur eituráhrif á frumur, er stökkbreytingavaldandi og hefur eituráhrif á æxlun, á ekki að nota Myocet liposomal á meðgöngu nema það sé greinilega nauðsynlegt.

Brjóstagjöf

Konur sem fá Myocet liposomal eiga ekki að hafa barn á brjósti.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Tilkynnt hefur verið að Myocet liposomal valdi svima. Sjúklingar sem eiga við þetta vandamál að stríða eiga að forðast akstur og stjórnun vélbúnaðar.

4.8 Aukaverkanir

Þær aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um í klínískum rannsóknum voru ógleði/uppköst (73%), hvítfrumnafeð (70%), hárlós (66%), hlutleysiskyrningafæð (46%), þróttleysi/þreyta (46%), munnbólga/slímubólga (42%), blóðflagnafæð (31%) og blóðleysi (30%).

Tilkynnt hefur verið um eftirtaldar aukaverkanir af Myocet liposomal í klínískum rannsóknum og eftir að lyfið var sett á markað. Hér að neðan eru MedDRA heiti aukaverkana talin upp eftir líffærakerfum og tíðni (tíðniflokkar eru: mjög algengar $\geq 1/10$, algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$, sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$, tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)).

	Öll stig	Stig ≥ 3
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		
Hlutleysiskyrningafæð með hita	Mjög algengar	Mjög algengar
Sýkingar	Mjög algengar	Algengar
Ristill (Herpes zoster)	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Sýklasótt	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Sýking á stungustað	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar		
Hlutleysiskyrningafæð	Mjög algengar	Mjög algengar
Blóðflagnafæð	Mjög algengar	Mjög algengar

	Öll stig	Stig ≥ 3
Blóðleysi	Mjög algengar	Mjög algengar
Hvítfrumnafeð	Mjög algengar	Mjög algengar
Eitilfrumnafeð	Algengar	Algengar
Blóðfrumnafeð	Algengar	Sjaldgæfar
Hlutleysiskyrningafeð með sýklasótt	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Purpuri	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Efnaskipti og næring		
Lystarleysi	Mjög algengar	Mjög algengar
Vökvaþurrð	Algengar	Mjög algengar
Kalíumbrestur	Algengar	Sjaldgæfar
Blóðsykurshækkun	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Geðræn vandamál		
Uppnám	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Taugakerfi		
Svefnleysi	Algengar	Sjaldgæfar
Óeðlilegt göngulag	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Raddtruflun	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Svefndrungi	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Hjarta		
Hjartsláttartruflanir	Algengar	Sjaldgæfar
Hjartavöðvakvilli	Algengar	Algengar
Hjartabilun	Algengar	Algengar
Gollurshússvökvi	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Æðar		
Hitakóf	Algengar	Sjaldgæfar
Lágþrýstingur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		
Verkur fyrir brjósti	Algengar	Sjaldgæfar
Mæði	Algengar	Sjaldgæfar
Blóðnasir	Algengar	Sjaldgæfar
Blóðhósti	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Kokbólga	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Fleiðruvökvi	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Lungnabólga	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Meltingarfæri		
Ógleði/uppköst	Mjög algengar	Mjög algengar
Munnbólga/slímubólga	Mjög algengar	Algengar
Niðurgangur	Mjög algengar	Algengar
Hægðatregða	Algengar	Sjaldgæfar
Vélindisbólga	Algengar	Sjaldgæfar
Magasár	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Lifur og gall		
Aukning á transamínasa í lifur	Algengar	Sjaldgæfar
Aukning alkalískra fosfatasa	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Gula	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar

	Öll stig	Stig ≥ 3
Aukið bílírúbín í sermi	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Húð og undirhúð		
Hárlos	Mjög algengar	Algengar
Útbrot	Algengar	Tíðni ekki þekkt
Handa-fóta heilkenni	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
Naglakvilli	Algengar	Sjaldgæfar
Kláði	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Hárslíðurbólga	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Þurr húð	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Stoðkerfi og bandvefur		
Bakverkur	Algengar	Sjaldgæfar
Vöðvaþrautir	Algengar	Sjaldgæfar
Vöðvaslappleiki	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Nýru og þvagfæri		
Blæðandi blöðrubólga	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Þvagþurrð	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		
Þróttleysi/þreyta	Mjög algengar	Algengar
Hiti	Mjög algengar	Algengar
Verkir	Mjög algengar	Algengar
Kuldahrollur	Mjög algengar	Sjaldgæfar
Sundl	Algengar	Sjaldgæfar
Höfuðverkur	Algengar	Sjaldgæfar
Þyngdartap	Algengar	Sjaldgæfar
Viðbrögð á stungustað	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Lasleiki	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Bráð ofskömmtnun á Myocet liposomal eykur eituráhrif aukaverkana. Meðferð á bráðri ofskömmtnun á að beinast að stuðningsmeðferð á væntanlegum eituráhrifum og geta verið innlögð á sjúkrahús, sýklalyf, blóðflögu- og kyrningagjöf og einkennabundin meðferð á slímubólgu.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, antracyklín og skyld efni, ATC-flokkur: L01DB01

Virka efnið í Myocet liposomal er doxórúbicín HCl. Æxliseyðandi áhrif og eituráhrif doxórúbicíns koma fram á ýmsan hátt, m.a. með bælingu á tóþóísómerasa II, innskoti í DNA og RNA pólýmerasa, sindurefnamyndun og himnubindingu. Lípósómhúðað doxórúbicín samborið við hefðbundið form reyndist ekki virkara í doxórúbicínþolnum frumulínum *in vitro*. Hjá dýrum dreifðist lípósómhúðað

doxórubicín síður til hjarta og meltingarslímhúðar samanborið við hefðbundið doxórubicín, en æxliseyðandi virkni í tilraunaæxlum hélst.

Myocet liposomal (60 mg/m²) + CPA (600 mg/m²) var borið saman við hefðbundið doxórubicín + CPA (í sömu skömmtum) og Myocet liposomal (75 mg/m²) + CPA (600 mg/m²) var borið saman við epírubicín + CPA (í sömu skömmtum). Í þriðju rannsókninni var eins lyfs meðferð með Myocet liposomal (75 mg/m²) borin saman við hefðbundna eins lyfs meðferð með doxórubicíni (í jafnstórum skammti). Niðurstöður varðandi svarhlutfall og lifun án versnunar má sjá í töflu 3.

Tafla 3
Samantekt á æxliseyðandi virkni í samsettum og eins lyfs rannsóknum

	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)
Svarhlutfall æxlis Hlutfallsleg áhætta (95% C.I.)	43% 1,01 (0,78-1,31)	43%	46% 1,19 (0,83-1,72)	39%	26% 1,00 (0,64-1,56)	26%
Meðal-PFS (í mánuðum) ^a	5,1	5,5	7,7	5,6	2,9	3,2
Áhættuhlutfall (95% C.I.)	1,03 (0,80-1,34)		1,52 (1,06-2,20)		0,87 (0,66-1,16)	

Skammstafanir: PFS, lifun án versnunar; Dox: doxórubicín; Epi: epírubicín; hlutfallsleg áhætta: fráviksmál tekin til viðmiðunar; áhættuhlutfall: Myocet liposomal tekið til viðmiðunar.

^a Síðkomið lokastig

5.2 Lyfjahlvörð

Lyfjahlvörð fyrir heildardoxórubicín í plasma hjá sjúklingum sem fá Myocet liposomal eru mjög mismunandi á milli sjúklinga. Yfirleitt eru plasmagildi heildardoxórubicíns þó töluvert hærri með Myocet liposomal en hefðbundnu doxórubicíni, en upplýsingarnar gefa til kynna að hámarks plasmagildi óbundins doxórubicíns (ekki lípósómhúðað) séu lægri með Myocet liposomal en hefðbundnu doxórubicíni. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfjahlvörð útiloka niðurstöður varðandi tengsl á milli plasmagilda heildar/óbundins doxórubicíns og áhrifa þess á virkni/öryggi Myocet liposomal. Úthreinsun heildar doxórubicíns var $5,1 \pm 4,8$ l/klst. og dreifingarrúmmál í jafnvægi (V_d) var $56,6 \pm 61,5$ l, en úthreinsun og V_d fyrir hefðbundið doxórubicín var $46,7 \pm 9,6$ l/klst. og $1,45 \pm 258$ l. Aðal umbrotsefni doxórubicíns í blóðrás, doxórubicínól, myndast fyrir tilstilli aldó-ketó-redúktasa. Hámarksþéttni doxórubicínól í plasma kemur síðar fram ef um Myocet liposomal er að ræða en þegar hefðbundið doxórubicín er gefið.

Lyfjahlvörð Myocet liposomal hafa ekki verið rannsökuð sérstaklega hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi. Vitað er að doxórubicín útskilst að miklu leyti í lifur. Því má íhuga skammtaminnkun á Myocet liposomal hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 varðandi skammta ráðleggingar).

Það hefur sýnt sig að efni sem bæla P-glýkóprótein (P-gP) breyta eiginleikum doxórubicíns og doxórubicínóls (sjá jafnframt kafla 4.5).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á erfðaeituráhrifum, krabbameinsvaldandi áhrifum og eituráhrifum á æxlun vegna Myocet liposomal, en vitað er að doxórúbicín er bæði stökkbreytinga- og krabbameinsvaldandi og getur valdið eituráhrifum á æxlun.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Hettuglas 1 - doxórúbicín HCl

- laktósi

Hettuglas 2 - lípósóm

- fosfatídýlkólín
- kólesteról
- sítrónusýra
- natríumhýdroxíð
- vatn fyrir stungulyf

Hettuglas 3 - búffer

- natríumkarbónat
- vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymslupól

18 mánuðir

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika til notkunar eftir blöndun og þynningu í allt að 8 klukkustundir við 25°C og í allt að 5 daga við 2-8°C.

Frá örverufræðilegum sjónarhóli á að nota lyfið tafarlaust. Sé það ekki notað tafarlaust eru geymslutímar meðan á notkun stendur og skilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda og eru venjulega ekki lengri en 24 klukkustundir við 2-8°C, nema blöndun og þynning hafi átt sér stað undir eftirliti og við gildaða smitgát.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Myocet liposomal er fáanlegt í öskjum sem innihalda 1 sett eða 2 sett af hettuglösum með efnisþáttunum þremur. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Hettuglas 1 - doxórúbicín HCl

Hettuglös úr gleri af gerð I, innsiglið með gráum bútýl gúmmítöppum og appelsínugulum álinnsiglum til að rífa af, sem innihalda 50 mg af frostþurrkuðum doxórúbicín HCl stofni.

Hettuglas 2 - lípósóm

Rörlaga hettuglös úr kristalgleri af gerð I, innsiglið með gráum sílíkontappa og grænum álinnsiglum til að rífa af, sem innihalda ekki minna en 1,9 ml af lípósómum.

Hettuglas 3 - búffer

Hettuglós úr gleri, innsiglið með gráum sílíkontappa og bláum álinnsiglum til að rífa af, sem innihalda ekki minna en 3 ml af búffer.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Myocet liposomal undirbúið

Smitgát skal stranglega viðhöfð við alla meðhöndlun á Myocet liposomal þar sem engin rotvarnarefni eru til staðar.

Gæta skal varúðar við meðhöndlun og undirbúning Myocet liposomal. Nota skal hanska.

1. skref. Uppsetning

Nota má tvær mismunandi hitunaraðferðir, Techne DB-3 Dri Block hitara eða vatnsbað:

- Kveikið á Techne DB-3 Dri Block hitaranum og stillið á 75°C -76°C. Gangið úr skugga um hitastigið með því að athuga inntak hvors hitamælis fyrir sig.
- Ef vatnsbað er notað skal kveikja á vatnsbaðinu og halda því í 58°C jafnvægi (55°C -60°C). Gangið úr skugga um hitastigið með því að fylgjast með hitamæli.

(Athugið að þótt stillingar á vatnsbaði og hitara séu mismunandi, er hitastigið á innihaldi hettuglassins á sama bili (55°C -60°C)).

Takið öskjuna með efnisþáttunum úr kæli.

2. skref. Blöndun á doxórubicín HCl

- Dragið upp 20 ml af natríumklóríðlausn til innspýtingar (0,9%), (fylgir ekki með í pakkningunni) og sprautið því í hvert hettuglas með doxórubicín HCl sem á að undirbúa.
- Hristið vel á hvolfi til þess að tryggja það að doxórubicínið leysist að fullu upp.

3. skref. Hitun í vatnsbaði eða á þurrhitara.

- Hitið hettuglasið með doxórubicín HCl blöndunni í Techne Dri Block hitaranum þannig að hitamælirinn sýni 75°C -76°C í 10 mínútur (ekki meira en 15 mínútur). Sé vatnsbað notað, skal hita hettuglasið með doxórubicín HCl þannig að hitamælirinn sýni 55°C -60°C í 10 mínútur (ekki meira en 15 mínútur).
- Haldið áfram með 4. skref meðan á hitun stendur.

4. skref. pH-stilling lípósóma

- Dragið upp 1,9 ml af lípósómum. Sprautið þeim í hettuglasið með búffernum til þess að pH-stilla lípósómin. Vegna yfirþrýstings getur þurft að hleypa út lofti.
- Hristið vel.

5. skref. pH-stilltum lípósómum bætt í doxórubicín.

- Með sprautu er allt innihald hettuglassins með pH-stilltum lípósómum dregið upp úr hettuglasinu með búffernum.
- Takið hettuglasið með doxórubicín HCl blöndunni upp úr vatnsbaðinu eða af þurrhitaranum. HRISTIÐ KRÖFTUGLEGA. Setjið varlega í þrýstiloka með vatnsfælum filter. Síðan skal TAFARLAUST (innan 2 mínútna) sprauta pH-stilltum lípósómum í hettuglasið með hituðu doxórubicín HCl blöndunni. Fjarlægjið þrýstilokann.
- HRISTIÐ KRÖFTUGLEGA.
- BÍÐIÐ í a.m.k. 10 MÍNÚTUR áður en blandan er notuð, geymið lyfið við stofuhita.
- Techne DB-3 Dri Block hitarinn er að fullu vottaður til að nota við blöndun á Myocet liposomal. Nota verður þrjú inntök, hvert með tveim 43,7 mm opum. Til að tryggja rétta hitastjórnun er ráðlegt að nota 35 mm hitamæli til að stinga inn.

Sú blanda af Myocet liposomal sem myndast inniheldur 50 mg af doxórubicín HCl/25 ml af lípósómblöndu (2 mg/ml).

Eftir blöndun verður að þynna lokalyfið frekar með 0,9% (w/v) natríumklóríði til innspýtingar eða 5% (w/v) glúkósalausn til innspýtingar þannig að lokarúmmálið verður 40-120 ml, til þess að ná fram lokastyrkleikanum 0,4 mg/ml-1,2 mg/ml af doxórubicíni.

Þegar blöndun er lokið á lípósómblandan til innrennslis með lípósómhúðuðu doxórubicíni að vera appelsínurauð, ógegnsæ, einsleit blanda. Allar lausnir til notkunar framhjá meltingarvegi á að skoða með tilliti til agna og aflitunar áður en þær eru gefnar. Ekki skal nota blönduna ef aðskotaagnir eru til staðar.

Rétt förgunarferli

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Þýskalandi

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/00/141/001-002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu: 13-07-2000
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 02/07/2010

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Á ekki við.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri askja (2 sett með 3 efnispáttum)

1. HEITI LYFS

Myocet liposomal 50 mg stofn, ördreifa og leysir fyrir innrennslisþykkni, ördreifa doxórubicín hýdróklóríð í lípósómum

2. VIRK(T) EFNI

Lípósómhúðað doxórubicín sem jafngildir 50 mg af doxórubicín hýdróklóríði

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni:

Hettuglas 1 - doxórubicín HCl

laktósi

Hettuglas 2 - lípósóm

fosfatíðylkólín, kólesteról, sítrónusýra, natríumhýdroxíð, vatn fyrir stungulyf

Hettuglas 3 - búffer

natríumkarbónat, vatn fyrir stungulyf

Inniheldur natríum. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn, ördreifa og leysir fyrir innrennslisþykkni, ördreifa

Askja inniheldur:

2 sett, hvort með:

1 hgl. doxórubicín HCl

1 hgl. lípósóm

1 hgl. búffer

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORD, EF MEÐ ÞARF

Eingöngu einnota.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Frumueyðandi. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Þýskalandi

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/00/141/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

(notað með ytri öskju sem í eru 2 sett með 3 efnispáttum)

1. HEITI LYFS

Myocet liposomal 50 mg stofn, ördreifa og leysir fyrir innrennslisþykkni, ördreifa doxórúbicín hýdróklóríð í lípósómum

2. VIRK(T) EFNIR

Lípósómhúðað doxórúbicín sem jafngildir 50 mg af doxórúbicín hýdróklóríði

3. HJÁLPAREFNIR

Hjálparefni:

Hettuglas 1 - doxórúbicín HCl
laktósi

Hettuglas 2 - lípósóm

fosfatídýlkólín, kólesteról, sítrónusýra, natríumhýdroxíð, vatn fyrir stungulyf

Hettuglas 3 - búffer

natríumkarbónat, vatn fyrir stungulyf

Inniheldur natríum. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn, ördreifa og leysir fyrir innrennslisþykkni, ördreifa

Askja inniheldur:

1 hgl. doxórúbicín HCl

1 hgl. lípósóm

1 hgl. búffer

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Eingöngu einnota.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Frumueyðandi. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Þýskalandi

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/00/141/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri askja (1 sett með 3 efnisþáttum)

1. HEITI LYFS

Myocet liposomal 50 mg stofn, ördreifa og leysir fyrir innrennslisþykkni, ördreifa doxórubicín hýdróklóríð í lípósómum

2. VIRK(T) EFNIR

Lípósómhúðað doxórubicín sem jafngildir 50 mg af doxórubicín hýdróklóríði

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni:

Hettuglas 1 - doxórubicín HCl

laktósi

Hettuglas 2 - lípósóm

fosfatídýlkólín, kólesteról, sítrónusýra, natríumhýdroxíð, vatn fyrir stungulyf

Hettuglas 3 - búffer

natríumkarbónat, vatn fyrir stungulyf

Inniheldur natríum. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn, ördreifa og leysir fyrir innrennslisþykkni, ördreifa

Askja inniheldur:

1 hgl. doxórubicín HCl

1 hgl. lípósóm

1 hgl. búffer

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Eingöngu einnota.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Frumueyðandi. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKADSLEYFISHAFA

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Þýskalandi

12. MARKADSLEYFISNÚMER

EU/1/00/141/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

DOXÓRÚBICÍN HCL HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Myocet liposomal
doxórúbicín HCl
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðil fyrir notkun

3. FYRNINGARDAGSETNING

4. LOTUNÚMER

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

50 mg

6. ANNAD

LÍMMIÐI/SÁ HLUTI MERKIMIÐA SEM RIFINN ER AF TIL ÞESS AÐ MERKJA AFTUR HETTUGLASIÐ MEÐ DOXÓRÚBICÍNI HCL SEM HEFUR AÐ GEYMA BLANDAÐ INNRENNSLISÞYKKNI, ÖRDREIFU, TILBÚIÐ TIL NOTKUNAR

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Myocet liposomal 50 mg innrennslisþykkni, ördreifa
doxórubicín HCl í lípósómum
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðil fyrir notkun

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAÐ

Útbúið þann: _____

Útbúið kl.: _____

Útbúið af: _____

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

LÍPÓSÓM

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Myocet liposomal
lípósóm

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1,9 ml

6. ANNAD

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

BÚFFER

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Myocet liposomal
búffer

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

3 ml

6. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Myocet liposomal 50 mg stofn, ördreifir og leysir fyrir innrennslisþykknir, ördreifir
doxórúbicín hýdróklóríð í lípósómum

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Myocet liposomal og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa Myocet liposomal
3. Hvernig gefa á Myocet liposomal
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Myocet liposomal
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Myocet liposomal og við hverju það er notað

Myocet liposomal inniheldur lyfið doxórúbicín, sem eyðileggur krabbameinsfrumur. Það er því krabbameinslyf. Lyfið er inni í örsmáum fitudropum sem kallast lípósóm.

Myocet liposomal er notað sem fyrsta meðferð á brjóstakrabbameini sem hefur dreift sér (brjóstakrabbamein með meinvörpum) í fullorðnum konum. Það er notað ásamt öðru lyfi sem heitir cýklófosfamíð. Vinsamlega lesið einnig vandlega fylgiseðilinn sem fylgir lyfinu.

2. Áður en byrjað er að gefa Myocet liposomal

Ekki má nota Myocet liposomal

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir doxórúbicíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ekki má gefa þér Myocet liposomal ef þetta á við um þig. Ef þú ert ekki viss skaltu ræða þetta við lækinn eða hjúkrunarfræðing áður en þér er gefið Myocet liposomal.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en Myocet liposomal er notað.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Myocet liposomal

Ráðfærðu þig við lækinn eða hjúkrunarfræðing áður en þér er gefið lyfið ef:

- þú hefur einhvern tímann haft hjartasjúkdóm svo sem fengið hjartaáfall eða hjartabilun eða haft langvarandi háan blóðþrýsting
- þú ert með lifrарvandamál.

Ef eitthvað af ofantöldu á við þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu ræða við lækinn eða hjúkrunarfræðing áður en þér er gefið Myocet liposomal.

Rannsóknir

Læknirinn mun gera rannsóknir meðan á meðferðinni stendur til þess að fylgjast með því að lyfið verki á réttan hátt. Einnig verður fylgst með aukaverkunum, svo sem blóðvandamálum og hjartakvillum.

Geislameðferð

Ef þú hefur áður fengið geislameðferð getur Myocet liposomal haft áhrif á afleiðingar hennar. Þú getur fengið verki í húð og hún getur roðnað og þornað. Þetta getur gerst við upphaf meðferðar eða síðar í henni.

Notkun annarra lyfja samhliða Myocet liposomal

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils og náttúrulyf. Þetta er nauðsynlegt vegna þess að Myocet liposomal getur haft áhrif á verkun sumra annarra lyfja. Sum önnur lyf geta einnig haft áhrif á verkun Myocet liposomal.

Einkum er áriðandi að þú látir lækinn eða hjúkrunarfræðing vita ef þú tekur einhver eftirtalinna lyfja:

- fenóbarbítal eða fenýtóín – við flogaveiki
- warfarín – til blóðþynningar
- streptózótócin – við briskrabbameini
- cýclósporín – til temprunar ónæmiskerfisins.

Ef eitthvað af ofantöldu á við þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu ræða við lækni þinn eða hjúkrunarfræðing áður en þér er gefið Myocet liposomal.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður Myocet liposomal er notað.

- Ekki ætti að nota Myocet liposomal á meðgöngu nema um brýna þörf sé að ræða.
- Konur sem fá Myocet liposomal eiga ekki að hafa börn á brjósti.
- Konur sem gætu orðið þungaðar eiga að nota örugga getnaðarvörn á meðan á meðferð með Myocet liposomal stendur og í 6,5 mánuði eftir að henni lýkur.
- Ráðleggja skal konum sem vilja eignast börn eftir að meðferð lýkur að leita erfðafræðilegrar ráðgjafar og ráðlegginga um varðveislu frjósemi fyrir meðferð.

Akstur og notkun véla

Þig gæti svimað eftir að hafa fengið Myocet liposomal. Verði vart við svima eða ef þér líður undarlega skaltu ekki aka eða stjórna tækjum eða vélum.

Myocet liposomal inniheldur natríum

Myocet liposomal er fæanlegt í öskjum sem innihalda 1 sett eða 2 sett með þremur hettuglösum í hvoru setti (ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðsettar). Þegar innihaldi hettuglasanna þriggja hefur verið blandað saman inniheldur lyfjaskammturinn u.þ.b. 108 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti). Þetta jafngildir 5,4% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

3. Hvernig gefa á Myocet liposomal

Myocet liposomal er yfirleitt gefið af lækni eða hjúkrunarfræðingi. Það er gefið sem dreypi (innrennsli) í bláæð.

Hversu mikið lyf verður þér gefið

Læknirinn finnur út nákvæmlega hversu mikið lyf þú þarft. Það er reiknað út frá yfirborði líkamans, mældu í fermetrum (m²).

Ráðlagður skammtur er milli 60 og 75 mg af lyfinu fyrir hvern fermetra.

- lyfið er gefið á þriggja vikna fresti.

- lyfið cýklófosfamíð er gefið sama dag
- Læknirinn gæti gefið þér minni skammt ef hann/hún telur það nauðsynlegt.

Fjöldi innrennslisgjafa fer eftir því:

- á hvaða stigi sjúkdómur þinn er
 - Hversu vel líkami þinn bregst við lyfinu
- Venjulega tekur meðferð um 3-6 mánuði.

Ef þú færð Myocet liposomal á húð

Láttu lækni eða hjúkrunarfræðing vita tafarlaust ef lyf lekur úr innrennslisbúnaðinum á húðina. Þetta er mikilvægt vegna þess að Myocet liposomal getur skaðað húðina. Stöðva þarf innrennslið tafarlaust. Kæla þarf mengaða svæðið með ís í 30 mínútur. Síðan er innrennsli hafið á ný í aðra æð.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Eftirtaldar aukaverkanir gætu orðið við notkun lyfsins.

Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðing vita tafarlaust ef vart verður við einhverjar eftirtalinna aukaverkana. Þær eru einkenni ofnæmisviðbragða og það gæti þurft að stöðva innrennslið:

- mæði eða þrengsli fyrir brjósti eða í hálsi
- höfuðverkur eða bakverkur
- hiti eða kuldaþrollur
- þroti eða roði í andliti
- þreyta, svimi eða vægur svimi.

Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðing vita tafarlaust ef vart verður við einhverjar þessara aukaverkana.

Aðrar aukaverkanir

Mjög algengar (kunna að koma fyrir hjá meira en 1 af hverjum 10):

- hárlós
- hiti, kuldaþrollur, verkir
- lystarleysi, niðurgangur, ógleði eða uppköst

lækkuð gildi ákveðinna frumna í blóðinu - læknirinn mun fylgjast reglulega með blóði þínu vegna þessa og taka ákvörðun um hvort meðferðar sé þörf. Einkenni geta verið:

- auking á marblettum
- eymsli í munni, sár í munni eða koki
- minnkað mótstöðuafli gegn sýkingum eða hiti
- þreyta eða svimi, þróttleysi

Algengar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10):

- vöðvaverkir, bakverkur, höfuðverkur
- öndunarerfiðleikar, brjóstverkur
- þorsti, verkur eða bólga í vélinda
- mæði, bólgur, öklur, krampi í vöðvum. Þetta geta verið einkenni hjartabilunar, óreglulegs hjartsláttar eða lágs kalíumstyrks í blóði þínu
- óeðlileg lifrarpróf
- svefnvandamál
- blóðnasir, hitakóf
- hægðatregða, þyngdartap
- útbrot og naglakvillar

Sjaldgæfar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100):

- blóðhósti
- æsingur, syfja
- lágur blóðþrýstingur, vanlíðan
- breytt göngulag, taltruflanir
- magaverkir sem gætu verið merki um byrjandi magasár
- máttleysi í vöðvum
- kláði, þurr húð eða bólga í kringum hársrætur
- bólga, roði og blöðrur á húð í kringum innrennslisstað
- hár blóðsykur (læknirinn sér þetta í blóðrannsóknunum)
- gul húð eða augu, sem geta verið merki um lifrarsjúkdóm sem nefnist gula
- breytingar á tíðni þvagláta, verkur við þvaglát eða blóð í þvagi

Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum

Roði og verkir í höndum og fótum.

Myocet liposomal getur valdið aukaverkunum sem tengjast hraða innrennslis. Meðal þeirra eru hitakóf, hiti, kuldahrollur, höfuðverkur og bakverkur. Þessar aukaverkanir gætu hætt ef innrennslíð er gefið hægar og á lengri tíma.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Myocet liposomal

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum og öskjunni.
- Geymið í kæli (2°C – 8°C).
- Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið tafarlaust. Sé það ekki notað tafarlaust eru geymslutímar meðan á notkun stendur og skilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda og eru venjulega ekki lengri en 24 klukkustundir við 2°C - 8°C, nema blöndun og þynning hafi átt sér stað undir eftirliti og við gildaða smitgát.
- Ekki skal nota lyfið ef vart verður við upplitun, botnfall eða einhverja aðrar smáagnir.
- Ekki má skola lyfjum niður í frænnislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Myocet liposomal inniheldur

- Virka innihaldsefnið er lípósómhúðað doxórubicín, samsvarandi 50 mg af doxórubicín hýdróklóríði.
- Önnur innihaldsefni eru laktósi (í doxórubicín HCl hettuglasinu), fosfatídýlkólín, kólesteról, sítrónusýra, natriumhýdroxíð og vatn fyrir stungulyf (í lípósóm hettuglasinu) og natriumkarbónat og vatn fyrir stungulyf (í búffer hettuglasinu).

Lýsing á útliti Myocet liposomal og pakkningastærðir

Myocet liposomal samanstendur af stofni stofn, ördreifa og leysir fyrir innrennslisþykknir, ördreifa. Það er í þremur hettuglösum: doxórubicín HCl, lípósóm og búffer.

Þegar innihaldi hettuglasanna hefur verið blandað saman er lípósómblandan appelsínurauð og ógegnæ.

Myocet liposomal er fáanlegt í öskjum sem innihalda 1 sett eða 2 sett af efnisþáttunum þremur. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðsettar.

Markaðsleyfishafi

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Þýskalandi

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

LEIÐBEININGAR UM UNDIRBÚNING

Myocet liposomal 50 mg stofn, ördreifa og leysir fyrir innrennslisþykkn, ördreifa Doxórubicín hýdróklóríð í lípósómum

Árífðandi er að lesa leiðbeiningarnar í heild áður en þetta lyf er undirbúið.

1. KYNNING

Myocet liposomal er kerfi sem samanstendur af 3 hettuglösum: (1) doxórubicín HCl, (2) lípósóm og (3) búffer. Fyrir utan þessa þrjá efnisþætti þarf einnig 0,9% (w/v) natríumklóríðlausn til innspýtingar til þess að blanda doxórubicín HCl. Myocet liposomal verður að blanda fyrir gjöf.

2. RÁÐLEGGINGAR UM ÖRUGGA MEÐHÖNDLUN

Viðhafa skal venjulegar verklagsreglur varðandi rétta meðhöndlun og förgun á krabbameinslyfjum, en þær eru:

- Starfsfólk skal vera þjálfað í að blanda lyfið.
- Þungaðar konur meðal starfsfólks eiga ekki að meðhöndla lyfið.
- Starfsfólk sem kemur að blöndun lyfsins á að vera í hlífðarfatnaði, svo sem með grímur, hlífðargleraugu og hanska.
- Allan búnað til gjafar og hreinsunar, þar með talda hanska, á að setja í þar til gerðan áhættuúrgangspoka og farga honum með brennslu við háan hita. Skola má fljótandi úrgangi niður með miklu vatni.
- Komist lyfið óvart í snertingu við húð eða augu skal meðhöndla tafarlaust með miklu magni af vatni.

3. UNDIRBÚNINGUR FYRIR GJÖF Í BLÁÆÐ

Smitgát skal stranglega viðhöfð við alla meðhöndlun á Myocet liposomal þar sem engin rotvarnarefni eru til staðar.

3.1 Undirbúningur Myocet liposomal

1. skref. Uppsetning

Nota má tvær mismunandi hitunaraðferðir, Techne DB-3 Dri Block hitara eða vatnsbað:

- Kveikið á Techne DB-3 Dri Block hitaranum og stillið á 75°C-76°C. Gangið úr skugga um hitastigið með því að athuga inntak hvors hitamælis fyrir sig.
- Ef vatnsbað er notað skal kveikja á vatnsbaðinu og halda því í 58°C jafnvægi (55°C-60°C). Gangið úr skugga um hitastigið með því að fylgjast með hitamæli.

(Athugið að þótt stillingar á vatnsbaði og hitara séu mismunandi, er hitastigið á innihaldi hettuglassins á sama bili (55°C-60°C)).

Takið öskjuna með efnisþáttunum úr kæli.

2. skref. Blöndun doxórubicín HCl

- Dragið upp 20 ml af natríumklóríðlausn til innspýtingar (0,9%), (fylgir ekki með í pakkingunni) og sprautið því í hvert hettuglas með doxórubicín HCl sem á að undirbúa.
- Hristið vel á hvolfi til þess að tryggja það að doxórubicínið leysist að fullu upp.

3. skref. Hitun í vatnsbaði eða á þurrhitara.

- Hitið hettuglasið með doxórúbicín HCl blöndunni í Techne Dri Block hitaranum þannig að hitamælir hellunnar sýni 75°C-76°C í 10 mínútur (ekki meira en 15 mínútur). Sé vatnsbað notað skal hita hettuglasið með doxórúbicín HCl þannig að hitamælirinn sýni 55°C-60°C í 10 mínútur (ekki meira en 15 mínútur).
- Haldið áfram með 4. skref meðan á hitun stendur.

4. skref. pH-stilling lípósóma

- Dragið upp 1,9 ml af lípósómum. Sprautið þeim í hettuglasið með búffernum til þess að pH-stilla lípósómin. Vegna yfirþrýstings getur þurft að hleypa út lofti.
- Hristið vel.

5. skref. pH-stilltum lípósómum bætt í doxórúbicín.

- Með sprautu er allt innihald hettuglassins með pH-stilltum lípósómum dregið upp úr hettuglasinu með búffernum.
- Takið hettuglasið með doxórúbicín HCl blöndunni upp úr vatnsbaðinu eða af þurrhitaranum. HRISTIÐ KRÖFTUGLEGA. Setjið varlega í þrýstiloka með vatnsfælum filter. Síðan skal TAFARLAUST (innan 2 mínútna) sprauta pH-stilltum lípósómunum í hettuglasið með hituðu doxórúbicín HCl blöndunni. Fjarlægið þrýstilokann.
- HRISTIÐ KRÖFTUGLEGA.
- BÍÐIÐ Í A.M.K. 10 MÍNÚTUR ÁÐUR EN BLANDAN ER NOTUÐ, GEYMIÐ LYFIÐ VIÐ STOFUHITA.

Techne DB-3 Dri Block hitarinn er að fullu vottaður til að nota við blöndun á Myocet liposomal. Nota verður þrjú inntök, hvert með tveim 43,7 mm opum. Til að tryggja rétta hitastjórnun er ráðlegt að nota 35 mm hitamæli til að stinga inn.

Sú blanda af Myocet liposomal sem myndast inniheldur 50 mg doxórúbicín HCl/25 ml af lípósómböndu (2 mg/ml).

Eftir blöndun verður að þynna lokalyfið frekar með 0,9% (w/v) natríumklóríðlausn til innspýtingar eða 5% (w/v) glúkósalausn til innspýtingar þannig að lokarúmmálið verður 40-120 ml fyrir hver 50 mg af bönduðu Myocet liposomal, til þess að ná fram lokastyrkleikanum 0,4 mg/ml -1,2 mg/ml af doxórúbicíni.

Þegar blöndun er lokið á lípósómblandan til innrennslis með lípósómhúðuðu doxórúbicíni að vera appelsínuraud, ógegnsæ, einsleit blanda. Öll stungulyf á að skoða með tilliti til agna og upplitarlitunar áður en þær eru gefnar. Ekki skal nota blönduna ef aðskotaagnir eru til staðar.

Sýnt hefur verið fram á að eftir blöndun er Myocet liposomal efna- og eðlisfræðilega stöðugt til notkunar í allt að 8 klukkustundir við stofuhita eða í allt að 5 daga í kæli (2°C-8°C).

Frá örverufræðilegum sjónarhóli á að nota lyfið tafarlaust. Sé það ekki notað tafarlaust eru geymslutímar meðan á notkun stendur og skilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda og eru venjulega ekki lengri en 24 klukkustundir við 2°C-8°C, nema blöndun og þynning hafi átt sér stað undir eftirliti og við gildaða smitgát.

Myocet liposomal á að gefa sem innrennsli í bláæð á einni klukkustund.

Varnaðarorð: Ekki má gefa Myocet liposomal í vöðva eða undir húð eða sem „bólus“ innspýtingu.

4. FÖRGUN

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.