

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Myocet liposomal 50 mg pulver, dispersjon og væske til konsentrat til infusjonsvæske, dispersjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Liposominnkapslet doksorubicinsitratkompleks tilsvarende 50 mg doksorubicinhydroklorid (HCl).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt: Rekonstituert legemiddel inneholder ca. 108 mg natrium per 50 mg doksorubicinhydrokloriddose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver, dispersjon og væske til konsentrat til infusjonsvæske, dispersjon

Myocet liposomal leveres i form av et system med tre hetteglass som følger:

Hetteglass 1 –doksorubicinhydroklorid er et rødt frysetørket pulver.

Hetteglass 2 –liposomer er en hvit til gråhvitt, opak og homogen dispersjon.

Hetteglass 3 –buffer er en klar, fargeløs injeksjonsvæske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Myocet liposomal, i kombinasjon med cyklofosfamid, er indisert for førstelinjebehandling av metastatisk brystkreft hos voksne kvinner.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Bruken av Myocet liposomal må begrenses til avdelinger som spesialiserer seg på administrasjon av cytotoxiske legemidler, og skal bare administreres under oppsyn av en lege med erfaring i behandling med cytostatika.

Dosering

Når Myocet liposomal administreres i kombinasjon med cyklofosfamid (600 mg/m^2) er anbefalt innledende dose med Myocet liposomal $60\text{--}75 \text{ mg/m}^2$ hver tredje uke.

Eldre personer

Sikkerhet og effekt av Myocet liposomal har vært vurdert hos 61 pasienter med metastatisk brystkreft, 65 år og eldre. Data fra randomiserte og kontrollerte kliniske studier viser at effekt og kardial sikkerhetsprofil for Myocet liposomal i denne pasientgruppen var sammenlignbar med det som ble sett hos pasienter under 65 år.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Da metabolisme og utskillelse av doksorubicin hovedsakelig skjer hepatobiliært, må en vurdering av hepatobiliær funksjon foretas før og under behandling med Myocet liposomal.

Basert på begrensede data fra pasienter med levermetastaser, anbefales det at startdosen av Myocet liposomal reduseres i henhold til tabellen nedenfor.

Leverfunksjonsprøver	Dose
Bilirubin < ULN og normal ASAT	Standarddose på 60 – 75 mg/m ²
Bilirubin < ULN og forhøyet ASAT	Overvei en dosereduksjon på 25 %
Bilirubin > ULN men < 50 µmol/l	Dosereduksjon på 50 %
Bilirubin > 50 µmol/l	Dosereduksjon på 75 %

Om mulig bør Myocet liposomal unngås hos pasienter med bilirubin > 50 µmol/l da anbefalingen hovedsakelig er basert på ekstrapolasjon.

For dosereduksjon på grunn av annen toksisitet, se pkt. 4.4.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Doksorubicin metaboliseres hovedsakelig via lever og utskilles i galle. Det er derfor ikke behov for å endre dosen for pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Myocet liposomal har ikke blitt fastslått hos barn inntil 17 år. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Myocet liposomal skal rekonstitueres og fortynnes ytterligere før administrasjon. Det kreves en endelig konsentrasjon mellom 0,4 og 1,2 mg/ml doksorubicinhydroklorid. Myocet liposomal administreres ved intravenøs infusjon over et tidsrom på 1 time.

Myocet liposomal skal ikke administreres intramuskulært eller subkutan, eller som bolusinjeksjon.

For instruksjoner om rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Myelosuppresjon

Behandling med Myocet liposomal forårsaker myelosuppresjon. Myocet liposomal må ikke administreres til personer med absolutt nøytrofiltall (ANC) lavere enn 1 500 celler/µl eller blodplater mindre enn 100 000/µl før neste syklus. Nøye hematologisk overvåkning (inkludert antall hvite blodceller og blodplater, og hemoglobin) er påkrevet ved behandling med Myocet liposomal. En meta-analyse viste statistisk signifikant lavere forekomst av nøytropeni av grad 4 (RR = 0,82, p=0,005) hos pasienter behandlet med Myocet liposomal sammenlignet med konvensjonelt doksorubicin. Det ble imidlertid ikke påvist signifikant forskjell i forekomst av anemi, trombocytopeni og episoder av nøytrophen feber.

Det kan bli behov for å redusere eller utsette dosen ved hematologisk toksisitet så vel som ved annen toksisitet. Følgende doseringsmodifikasjoner anbefales under behandlingen, og må utføres parallelt for både Myocet liposomal og cyklofosamid. Påfølgende dosering etter dosereduksjon overlates til behandlende lege.

Hematologisk toksisitet			
Grad	Nadir ANC (celler/µl)	Nadir blodplatetall (celler/µl)	Modifikasjon
1	1500 – 1900	75 000 – 150 000	Ingen
2	1000 - mindre enn 1500	50 000 – mindre enn 75 000	Ingen

Hematologisk toksisitet			
Grad	Nadir ANC (celler/μl)	Nadir blodplatetall (celler/μl)	Modifikasjon
3	500 – 999	25 000 – mindre enn 50 000	Vent til ANC 1500 eller mer og/eller blodplater 100 000 eller mer. Deretter ny dosering med 25 % dosereduksjon
4	Mindre enn 500	Mindre enn 25 000	Vent til ANC 1500 og/eller blodplater 100 000 eller mer. Deretter ny dosering med 50 % dosereduksjon

Dersom myelotoksisitet utsetter behandlingen til mer enn 35 dager etter første dose i forrige syklus, skal man overveie å stanse behandlingen.

Mukositt		
Grad	Symptomer	Modifikasjon
1	Smertefrie sår, erytem eller svak sårhet.	Ingen
2	Smertefullt erytem, ødem eller sår, men kan spise.	Vent én uke og, hvis symptomene blir bedre, ny dosering med 100 % dose
3	Smertefullt erytem, ødem eller sår og kan ikke spise	Vent én uke og, hvis symptomene blir bedre, ny dosering med 25 % dosereduksjon
4	Krever parenteral eller enteral støtte	Vent én uke og, hvis symptomene blir bedre, ny dosering med 50 % dosereduksjon

For dosereduksjon av Myocet liposomal på grunn av redusert leverfunksjon, se pkt. 4.2.

Hjertetoksisitet

Doksorubicin og andre antracykliner kan forårsake kardiotoxiskitet. Risikoen for toksisitet stiger med økende kumulative doser av disse legemidlene. Risikoen er høyere for personer med tidligere kardiomyopati, stråling av mediastinum eller allerede eksisterende hjertesykdom.

Analyser av kardiotoxiskitet i kliniske studier har vist en statistisk signifikant reduksjon i hjertetilfeller hos pasienter behandlet med Myocet liposomal, sammenlignet med pasienter behandlet med konvensjonelt doksorubicin ved samme dose i mg. En meta-analyse viste statistisk signifikant lavere forekomst av både klinisk hjertesvikt (RR = 0,20, p=0,02) og klinisk og subklinisk hjertesvikt samlet (RR = 0,38, p<0,0001) hos pasienter behandlet med Myocet liposomal sammenlignet med konvensjonelt doksorubicin. Redusert risiko for kardiotoxiskitet er også vist i en retrospektiv analyse hos pasienter som tidligere hadde fått adjuvant doksorubicin (log-rank P=0,001, risikoforhold =5,42).

I en fase III-studie i kombinasjon med cyklofosamid (CPA) som sammenlignet Myocet liposomal (60 mg/m²) + CPA (600 mg/m²) med doksorubicin (60 mg/m²) + CPA (600 mg/m²), utviklet henholdsvis 6 % og 21 % av pasientene en signifikant senkning i ejeksjonsfraksjonen i venstre ventrikel (LVEF). I en fase III-studie som sammenlignet Myocet liposomal som monoterapi (75 mg/m²) med doksorubicin som monoterapi (75 mg/m²), utviklet henholdsvis 12 % og 27 % av pasientene en signifikant senkning i LVEF. De tilsvarende tall for kongestiv hjertesvikt, som ble vurdert mindre nøyaktig, var 0 % for Myocet liposomal + CPA versus 3 % for doksorubicin + CPA, og 2 % for Myocet liposomal versus 8 % for doksorubicin. Median kumulativ levetidsdose av Myocet liposomal i kombinasjon med CPA inntil ett hjertetilfelle var > 1260 mg/m², sammenlignet med 480 mg/m² for doksorubicin i kombinasjon med CPA.

Det foreligger ingen erfaring med Myocet liposomal hos pasienter med tidligere kardiovaskulær sykdom, f.eks. myokardinfarkt innen 6 måneder før behandling. Man må derfor utvise forsiktighet hos

pasienter med svekket hjertefunksjon. Hos pasienter som samtidig behandles med Myocet liposomal og trastuzumab, må hjertefunksjon overvåkes nøye som beskrevet nedenfor.

Total dose med Myocet liposomal må også tilpasses eventuell tidligere eller samtidig behandling med andre kardiotoxiske preparater, inkludert antracykliner og antrakinoner.

Før man starter behandlingen med Myocet liposomal anbefales det rutinemessig å foreta måling av ejeksjonsfraksjonen i venstre ventrikel (LVEF), enten ved arteriografi med multippelinngang (MUGA - Multiple Gated Arteriography) eller ved ekkokardiografi. Disse metodene skal også brukes rutinemessig i løpet av behandlingen med Myocet liposomal. Evalueringen av venstre ventrikkelfunksjon er nødvendig før hver administrasjon av Myocet liposomal så snart pasienten overskrider kumulativ levetidsdose med antracyklin på 550 mg/m², eller ved mistanke om kardiomyopati. Dersom LVEF har sunket betraktelig fra baseline f.eks. med > 20 poeng til en endelig verdi > 50 % eller med > 10 poeng til en endelig verdi på < 50 %, må fordelen ved fortsatt behandling vurderes nøye opp mot risikoen for irreversibel hjerteskaade. Endomyokardibiopsi, som er den sikreste testen for antracyklinindusert myokardskaade, bør imidlertid overveies.

Det må også rutinemessig tas EKG på alle pasienter som behandles med Myocet liposomal. Forbigående EKG-endringer slik som utfleting av T-bølgen, depresjon i ST-segmentet og benign arytm i betraktes ikke som absolutte indikasjoner for opphør i behandlingen med Myocet liposomal. Reduksjon av QRS-komplekset anses imidlertid mer indikativt for hjertetoksisitet.

Kongestiv hjertesvikt på grunn av kardiomyopati kan oppstå akutt, og kan også forekomme etter at behandlingen er avsluttet.

Gastrointestinale sykdommer

En meta-analyse viste statistisk signifikant lavere forekomst av kvalme/oppkast av grad ≥ 3 (RR = 0,65, p=0,04) og diaré av grad ≥ 3 (RR = 0,33, p=0,03) hos pasienter behandlet med Myocet liposomal sammenlignet med konvensjonelt doksorubicin.

Reaksjoner på injeksjonsstedet

Myocet liposomal må betraktes som en irritant, og man må ta forholdsregler for å unngå ekstravasasjon. Skulle ekstravasasjon oppstå, må infusjonen avsluttes øyeblikkelig. Man kan legge is på det affiserte området i ca. 30 minutter. Deretter må infusjonen med Myocet liposomal startes på nytt i en annen vene enn der ekstravasasjonen skjedde. Legg merke til at Myocet liposomal kan administreres gjennom en sentral eller perifer vene. I det kliniske programmet var det ni tilfeller av utilsiktet ekstravasasjon av Myocet liposomal, men ingen var forbundet med alvorlig hudskade, ulcerasjon eller nekrose.

Reaksjoner forbundet med infusjonen

Det har vært rapportert akutte reaksjoner i forbindelse med raske liposomale infusjoner. Rapporterte symptomer inkluderer rødming, dyspné, feber, opphovning i ansiktet, hodepine, ryggsmarter, frysninger, tetthet i brystet og halsen, og/eller hypotensjon. Disse akutte reaksjonene kan unngås ved å anvende infusjonstid med varighet 1 time.

Annet

For forholdsregler angående bruk av Myocet liposomal med andre legemidler, se pkt. 4.5. Som med andre antracyklin- og doksorubicinpreparater kan det oppstå oppblussing av strålereaksjon (radiation recall) i tidligere bestrålte områder. Sikkerhet og effekt av Myocet liposomal i adjuvant behandling av brystkreft er ikke fastslått. Betydningen av de tilsynelatende forskjellene i vevsdistribusjon mellom Myocet liposomal og konvensjonelt doksorubicin er ikke klarlagt med hensyn til langtidseffekt av tumorbehandling.

Hjelpestoffer

Natrium

Dette legemidlet inneholder ca. 108 mg natrium per 50 mg doksorubicinhydrokloriddose. Dette tilsvarer 5,4 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen kompatibilitetsstudier er utført med Myocet liposomal. Det er sannsynlig at Myocet liposomal interagerer med midler kjent for å interagere med konvensjonelt doksorubicin. Plasmanivået av doksorubicin og dens metabolitt, doksorubicinol, kan øke når doksorubicin administreres med ciklosporin, verapamil, paklitaxel eller andre stoffer som hemmer P-glykoprotein (P-Gp). Interaksjon med doksorubicin er også rapportert for streptozocin, fenobarbital, fenytoin og warfarin. Studier av Myocet liposomals effekt på andre stoffer mangler. Doksorubicin kan imidlertid potensere toksisiteten av andre antineoplastiske midler. Samtidig behandling med andre stoffer som er rapportert å være kardiotoxiske eller kardiologisk aktive substanser (f.eks. kalsiumantagonister) kan øke risikoen for kardiotoksisitet. Samtidig behandling med andre liposomal- eller lipidkomplekserte stoffer eller intravenøse fettemulsjoner kan endre Myocet liposomals farmakokinetiske profil.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under behandling med Myocet liposomal, og i 6,5 måneder etter at behandlingen er avsluttet.

Kvinner som ønsker å få barn etter avsluttet behandling bør rådes til å oppsøke genetisk veiledning om bevaring av fertilitet før behandling.

Graviditet

På grunn av de kjente cytotoxiske, mutagene og embryotoksiske egenskapene til doksorubicin, skal Myocet liposomal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

Amming

Kvinner som behandles med Myocet liposomal må ikke amme.

4.7 Påvirkningen av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Myocet liposomal har vært rapportert å forårsake svimmelhet. Pasienter som lider av dette må unngå å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

I kliniske studier var de hyppigst rapporterte bivirkningene kvalme/oppkast (73 %), leukopeni (70 %), alopeci (66 %), nøytropeni (46 %), asteni/fatigue (46 %), stomatitt/mukositt (42 %), trombocytopeni (31 %) og anemi (30 %).

Følgende bivirkninger er rapportert med Myocet liposomal i kliniske studier og etter markedsføring. Bivirkninger er presentert nedenfor med foretrukket MedDRA-navn etter organklasser og frekvens (frekvenser er definert som: svært vanlige $\geq 1/10$, vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$, mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$, ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)).

	Alle grader	Grad ≥ 3
Infeksiøse og parasittære sykdommer		
Nøytropen feber	Svært vanlige	Svært vanlige
Infeksjoner	Svært vanlige	Vanlige
Herpes zoster	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Sepsis	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Infeksjon på injeksjonsstedet	Mindre vanlige	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		
Nøytropeni	Svært vanlige	Svært vanlige
Trombocytopeni	Svært vanlige	Svært vanlige

	Alle grader	Grad ≥ 3
Anemi	Svært vanlige	Svært vanlige
Leukopeni	Svært vanlige	Svært vanlige
Lymfopeni	Vanlige	Vanlige
Pancytopeni	Vanlige	Mindre vanlige
Nøytropen sepsis	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Purpura	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Stoffskifte -og ernæringsbetingede sykdommer		
Anoreksi	Svært vanlige	Svært vanlige
Dehydrering	Vanlige	Svært vanlige
Hypokalemi	Vanlige	Mindre vanlige
Hyperglykemi	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Psykiatriske lidelser		
Uro	Mindre vanlige	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer		
Søvnløshet	Vanlige	Mindre vanlige
Unormalt ganglag	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Dysfoni	Mindre vanlige	Ikke kjent
Somnolens	Mindre vanlige	Ikke kjent
Hjertesykdommer		
Arytmi	Vanlige	Mindre vanlige
Kardiomyopati	Vanlige	Vanlige
Stuvningssvikt	Vanlige	Vanlige
Perikardeffusjon	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Karsykdommer		
Hetetokter	Vanlige	Mindre vanlige
Hypotensjon	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		
Brystmerter	Vanlige	Mindre vanlige
Dyspné	Vanlige	Mindre vanlige
Epistakse	Vanlige	Mindre vanlige
Hemoptyse	Mindre vanlige	Ikke kjent
Faryngitt	Mindre vanlige	Ikke kjent
Pleuraeffusjon	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Pneumonitt	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer		
Kvalme/oppkast	Svært vanlige	Svært vanlige
Stomatitt/mukositt	Svært vanlige	Vanlige
Diaré	Svært vanlige	Vanlige
Forstoppelse	Vanlige	Mindre vanlige
Øsofagitt	Vanlige	Mindre vanlige
Magesår	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Sykdommer i lever og galleveier		
Økte levertransaminaser	Vanlige	Mindre vanlige
Økt alkalisk fosfatase	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Gulsott	Mindre vanlige	Mindre vanlige

	Alle grader	Grad ≥ 3
Økt serumbilirubin	Mindre vanlige	Ikke kjent
Hud- og underhudssykdommer		
Alopecei	Svært vanlige	Vanlige
Utslett	Vanlige	Ikke kjent
Palmar-plantar erytrodysestesisyndrom	Ikke kjent	Ikke kjent
Neglelidelser	Vanlige	Mindre vanlige
Kløe	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Follikulitt	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Tørr hud	Mindre vanlige	Ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		
Ryggsmarter	Vanlige	Mindre vanlige
Myalgi	Vanlige	Mindre vanlige
Muskelsvakhet	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Sykdommer i nyrer og urinveier		
Blødende cystitt	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Oliguri	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		
Asteni/fatigue	Svært vanlige	Vanlige
Feber	Svært vanlige	Vanlige
Smerter	Svært vanlige	Vanlige
Stivhet	Svært vanlige	Mindre vanlige
Svimmelhet	Vanlige	Mindre vanlige
Hodepine	Vanlige	Mindre vanlige
Vekttap	Vanlige	Mindre vanlige
Reaksjon på injeksjonsstedet	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Sykdomsfølelse	Mindre vanlige	Ikke kjent

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Akutt overdosering med Myocet liposomal vil forverre toksiske bivirkninger. Behandling av akutt overdosering bør fokusere på støttebehandling for forventet toksisitet, og kan omfatte sykehusinnleggelse, antibiotika, blodplate- og granulocyttransfusjoner og symptomatisk behandling av mukositt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, antracykliner og lignende substanser, ATC-kode: L01DB01

Virkestoffet i Myocet liposomal er doksorubicinhydroklorid. Doksorubicin kan utøve antitumor- og toksiske effekter ved ulike mekanismer, inkludert hemming av topoisomerase II, interkalering av DNA og RNA-polymeraser, dannelse av frie radikaler og membranbinding. Liposomalinnkapslet doksorubicin sammenlignet med konvensjonelt doksorubicin ble ikke funnet å være mer aktivt i doksorubicinresistente cellelinjer *in vitro*. I dyr reduserte liposomal innkapsling av doksorubicin distribusjonen til hjerte- og gastrointestinalslimhinner sammenlignet med konvensjonelt doksorubicin, mens antitumoreffekt i eksperimentelle tumorer ble opprettholdt.

Myocet liposomal (60 mg/m²) + CPA (600 mg/m²) ble sammenlignet med konvensjonelt doksorubicin + CPA (i samme doser), og Myocet liposomal (75 mg/m²) + CPA (600 mg/m²) ble sammenlignet med epirubicin + CPA (i samme doser). I en tredje studie ble Myocet liposomal (75 mg/m²) monoterapi sammenlignet med konvensjonell doksorubicin monoterapi (i samme dose). Funnene vedrørende responstid og progresjonsfri overlevelse er vist i tabell 3.

Tabell 3
Sammendrag av antitumoreffekt for kombinasjons- og monoterapi studier

	Myocet liposomal /CPA (60/600 mg/m ²) (n=142)	Doks 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)	Doks (75 mg/m ²) (n=116)
Tumor, responsgrad	43 %	43 %	46 %	39 %	26 %	26 %
Relativ risiko (95 % C.I.)	1,01 (0,78-1,31)		1,19 (0,83-1,72)		1,00 (0,64-1,56)	
Median PFS (måneder) ^a	5,1	5,5	7,7	5,6	2,9	3,2
Risikoforhold (95 % C.I.)	1,03 (0,80-1,34)		1,52 (1,06-2,20)		0,87 (0,66-1,16)	

Forkortelser: PFS, progresjonsfri overlevelse; Doks, doksorubicin; Epi, epirubicin; Relativ risiko, sammenligningspreparat tatt som referanse; Risikoforhold, Myocet liposomal tatt som referanse

^a Sekundært endepunkt

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetiske egenskaper for total doksorubicin hos pasienter som behandles med Myocet liposomal viser høy grad av variabilitet mellom pasientene. Generelt er likevel plasmakonsentrasjonene for total doksorubicin betraktelig høyere med Myocet liposomal enn med konvensjonelt doksorubicin, mens dataene indikerer at maksimal plasmakonsentrasjon av fri (ikke liposomalinnkapslet) doksorubicin er lavere med Myocet liposomal enn med konvensjonelt doksorubicin. Ingen konklusjoner vedrørende forholdet mellom plasmakonsentrasjon av total/fri doksorubicin og mulig påvirkning på Myocet liposomals effekt/sikkerhet kan trekkes utfra tilgjengelige farmakokinetiske data. Clearance for total doksorubicin var $5,1 \pm 4,8$ l/t, og distribusjonsvolum ved steady state (V_d) var $56,6 \pm 61,5$ l. Etter konvensjonelt doksorubicin var clearance og V_d henholdsvis $46,7 \pm 9,6$ l/t og $1,451 \pm 258$ l. Hovedmetabolitten til doksorubicin, doksorubicinol, dannes via aldoketoreduktase. C_{max} for doksorubicinol er forsinket med Myocet liposomal i forhold til konvensjonelt doksorubicin.

De farmakokinetiske egenskapene til Myocet liposomal har ikke vært spesifikt studert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Doksorubicin er vist primært å elimineres via lever. Dosereduksjon av Myocet liposomal bør derfor vurderes hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se også pkt. 4.2).

Stoffer som hemmer P-glykoprotein (P-Gp) er vist å endre omsetningen av doksorubicin og doksorubicinol (se også pkt. 4.5).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen studier av gentoksisitet, karsinogenitet og reproduksjonstoksisitet er blitt utført for Myocet liposomal, men doksorubicin er kjent for å være både mutagent og karsinogent, og kan forårsake reproduksjonstoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Hetteglass 1 –doksorubicinhydroklorid

- laktose

Hetteglass 2 –liposomer

- fosfatidylkolin
- kolesterol
- sitronsyre
- natriumhydroksid
- vann til injeksjonsvæsker

Hetteglass 3 –buffer

- natriumkarbonat
- vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

18 måneder

Det er påvist kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk etter rekonstituering i inntil 8 timer ved 25 °C, og i inntil 5 dager ved 2 °C – 8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal legemidlet brukes omgående. Hvis det ikke brukes straks, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstider og -betingelser før bruk, og disse vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C – 8 °C, med mindre rekonstituering og fortynning er foretatt under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Myocet liposomal fås i esker som inneholder 1 sett eller 2 sett med de tre hetteglassene med komponenter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Hetteglass 1 –doksorubicinhydroklorid

Type I hetteglass forseglet med grå butylgummipropp og oransje aluminiumsforsegling som kan vippes av, som inneholder 50 mg doksorubicinhydroklorid frysetørket pulver.

Hetteglass 2 –liposomer

Type I flintglassrør forseglet med silikonisert grå propp og grønn aluminiumsforsegling som kan vippes av, som inneholder minimum 1,9 ml liposomer.

Hetteglass 3 –buffer

Hetteglass forseglet med silikonisert grå propp og blå aluminiumsforsegling som kan vippes av, som inneholder minimum 3 ml buffer.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Tilberedning av Myocet liposomal

Aseptisk teknikk må alltid benyttes ved håndtering av Myocet liposomal , da det ikke inneholder konserveringsmiddel.

Utvis forsiktighet ved håndtering og tilberedning av Myocet liposomal . Hansker må benyttes.

Trinn 1. Oppsett

To alternative oppvarmingsmetoder kan brukes: Techne DB-3 Dri Block-varmeapparat eller vannbad:

- Slå på Techne DB-3 Dri Block-varmeapparatet og still termostaten på 75 °C-76 °C. Bekreft innstilt temperatur ved å kontrollere termometeret (termometrene) på hvert varmeblokkinnlegg.
- Hvis man bruker vannbad skal man slå det på og la det oppnå 58 °C (55 °C-60 °C). Bekreft innstilt temperatur ved å sjekke termometeret.

(Legg merke til at kontrollinnstillingene på vannbadet og varmeapparatet er stilt på forskjellige nivåer, men temperaturen på innholdet i hetteglassene er innenfor samme område (55 °C-60 °C)).

Ta esken med komponentene ut av kjøleskapet.

Trinn 2. Rekonstituering av doksorubicinhydroklorid

- Trekk opp 20 ml natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning (0,9 %) (følger ikke med i pakningen), og injiser i hvert hetteglass med doksorubicinhydroklorid som skal tilberedes.
- Ryst godt mens hetteglasset holdes opp ned, for å sikre at doksorubicin løses fullstendig opp.

Trinn 3. Oppvarming i vannbad eller ved tørrvarme

- Varm hetteglasset med rekonstituert doksorubicinhydroklorid i Techne DB-3 Dri Block-varmeapparatet med termometeret i blokken på (75 °C-76 °C) i 10 minutter (ikke lenger enn 15 minutter). Hvis det brukes med vannbad, skal hetteglasset med doksorubicinhydroklorid varmes opp med termometertemperaturen på 55 °C-60 °C i 10 minutter (ikke lenger enn 15 minutter).
- Under oppvarmingen, gå til trinn 4

Trinn 4. Justering av pH på liposomene

- Trekk opp 1,9 ml liposomer. Injiser i hetteglasset med bufferen for å justere pH på liposomene. Eventuell trykkutvikling kan kreve utlufting.
- Ryst godt.

Trinn 5. pH-justerte liposomer tilsettes doksorubicin

- Ved hjelp av en sprøyte trekkes alt innholdet i hetteglasset med pH-justerte liposomer ut av hetteglasset med buffer.
- Ta hetteglasset med rekonstituert doksorubicinhydroklorid ut av vannbadet eller tørrvarmen. RYST KRAFTIG. Sett forsiktig inn en utluftsventil med et hydrofob filter. Deretter skal de pH-justerte liposomene STRAKS (innen 2 minutter) injiseres inn i hetteglasset med oppvarmet rekonstituert doksorubicinhydroklorid. Fjern utluftsventilen.
- RYST KRAFTIG.

- VENT i minst 10 MINUTTER før bruk, mens legemidlet oppbevares ved romtemperatur.
- Techne DB3 Dri Block Heater er godkjent til bruk ved konstituering av Myocet liposomal. Det må brukes tre innleggsdeler, hver med to 43,7 mm åpninger per innleggsdel. For å sikre korrekt temperaturkontroll anbefales det å bruke et 35 mm immersjonstermometer.

Det resulterende rekonstituerte preparatet med Myocet liposomal inneholder 50 mg doksorubicinhydroklorid/25 ml liposomal dispersjon (2 mg/ml).

Etter rekonstituering må det ferdige produktet fortynnes ytterligere i 0,9 % (w/v) natriumklorid til injeksjon, eller 5 % (w/v) glukose injeksjonsvæske, oppløsning, til et endelig volum på 40 ml til 120 ml, slik at man får en endelig konsentrasjon på 0,4 mg/ml til 1,2 mg/ml doksorubicin.

Etter tilberedning skal den liposomale dispersjonen til infusjon med liposominnkapslet doksorubicin være en rød-oransje, opak og homogen dispersjon. Alle parenterale oppløsninger må inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Preparatet må ikke brukes dersom det inneholder fremmedlegemer.

Prosedyre for riktig destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/141/001-002/NO

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 13. juli 2000

Dato for siste fornyelse: 02. juli 2010

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER (E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKERHET OG EFFEKT AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Yttereske (2 sett à 3 komponenter)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Myocet liposomal 50 mg pulver, dispersjon og væske til konsentrat til infusjonsvæske, dispersjon liposom doksorubicinhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Liposominnkapslet doksorubicin tilsvarende 50 mg doksorubicinhydroklorid

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer:

Hetteglass 1 – doksorubicinhydroklorid
laktose

Hetteglass 2 –liposomer
fosfatidylkolin, kolesterol, sitronsyre, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker

Hetteglass 3 –buffer
natriumkarbonat, vann til injeksjonsvæsker

Inneholder natrium. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver, dispersjon og væske til konsentrat til infusjonsvæske, dispersjon
Esken inneholder:
2 sett som hver inneholder:
1 hetteglass doksorubicinhydroklorid
1 hetteglass liposomer
1 hetteglass buffer

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Til engangsbruk.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Cytotoksisk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/141/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ MELLOMLIGGENDE EMBALLASJE
(brukes med yttereske med 2 sett à 3 komponenter)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Myocet liposomal 50 mg pulver, dispersjon og væske til konsentrat til infusjonsvæske, dispersjon liposom doksorubicinhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Liposominnkapslet doksorubicin tilsvarende 50 mg doksorubicinhydroklorid

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer:

Hetteglass 1 –doksorubicinhydroklorid
laktose

Hetteglass 2 –liposomer
fosfatidylkolin, kolesterol, sitronsyre, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker

Hetteglass 3 –buffer
natriumkarbonat, vann til injeksjonsvæsker

Inneholder natrium. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver, dispersjon og væske til konsentrat til infusjonsvæske, dispersjon

Esken inneholder:
1 hetteglass doksorubicinhydroklorid
1 hetteglass liposomer
1 hetteglass buffer

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Til engangsbruk.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Cytotoksisk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

EU/1/00/141/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFISERING FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Yttereske (1 sett à 3 komponenter)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Myocet liposomal 50 mg pulver, dispersjon og væske til konsentrat til infusjonsvæske, dispersjon liposom doksorubicinhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Liposominnkapslet doksorubicin tilsvarende 50 mg doksorubicinhydroklorid

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer:

Hetteglass 1 –doksorubicinhydroklorid
laktose

Hetteglass 2 –liposomer
fosfatidylkolin, kolesterol, sitronsyre, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker

Hetteglass 3 –buffer
natriumkarbonat, vann til injeksjonsvæsker

Inneholder natrium. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver, dispersjon og væske til konsentrat til infusjonsvæske, dispersjon

Esken inneholder:

1 hetteglass doksorubicinhydroklorid
1 hetteglass liposomer
1 hetteglass buffer

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Til engangsbruk.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Cytotoksisk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/141/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

DOKSORUBICINHYDROKLORID HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Myocet liposomal
doksorubicinhydroklorid
i.v. bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

4. PRODUKSJONSNUMMER

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

50 mg

6. ANNET

**KLISTRELAPP/AVRIVINGSDEL PÅ ETIKETTEN FOR NY MERKING AV
HETTEGLASSET MED DOKSORUBICINHYDROKLORID MED DET
REKONSTITUERTE, FERDIGE KONSENTRATET TIL DISPERSJON TIL INFUSJON**

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Myocet liposomal 50 mg konsentrat til infusjonsvæske, dispersjon
liposom doksorubicin HCl
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

Tilberedningsdato: _____
Tilberedningstid: _____
Tilberedt av: _____

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

LIPOSOMER

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Myocet liposomal
liposomer

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1,9 ml

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

BUFFER

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Myocet liposomal
buffer

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

3 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Myocet liposomal 50 mg pulver, dispersjon og væske til konsentrat til infusjonsvæske, dispersjon liposom doksorubicinhydroklorid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Myocet liposomal er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Myocet liposomal
3. Hvordan Myocet liposomal gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Myocet liposomal
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Myocet liposomal er og hva det brukes mot

Myocet liposomal inneholder et legemiddel som heter ”doksorubicin”, som bryter ned kreftceller. Denne typen legemidler kalles ”kjemoterapi”. Legemidlet finnes inne i svært små fettdråper som kalles ”liposomer”.

Myocet liposomal brukes hos voksne kvinner som førstevalg ved behandling av brystkreft med spredning (”metastaserende brystkreft”). Det brukes sammen med et annet legemiddel som heter ”cyklofosamid”. Les også nøye gjennom pakningsvedlegget til dette legemidlet.

2. Hva du må vite før du får Myocet liposomal

Bruk ikke Myocet liposomal:

- dersom du er allergisk overfor doksorubicin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Ikke motta Myocet liposomal hvis dette gjelder deg. Snakk med lege eller sykepleier før du får Myocet liposomal hvis du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du bruker Myocet liposomal.

Sjekk med legen eller sykepleieren før du får legemidlet dersom

- du noen gang har hatt hjerteproblemer (som hjerteinfarkt, hjertesvikt eller du har hatt høyt blodtrykk i lang tid)
- du har leverproblemer

Snakk med lege eller sykepleier før du får Myocet liposomal hvis noe av det ovennevnte gjelder deg (eller du er usikker).

Prøver

Legen vil ta prøver under behandlingen for å sjekke at legemidlet virker som det skal. Legen vil også se etter bivirkninger som blodproblemer eller hjerteproblemer.

Strålebehandling

Hvis du tidligere har fått strålebehandling kan dette reagere med Myocet liposomal. Du kan få smertefull, rød eller tørr hud. Dette kan oppstå med det samme eller senere under behandlingen.

Andre legemidler og Myocet liposomal

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler og naturlegemidler. Dette fordi Myocet liposomal kan påvirke visse andre legemidlers virkemåte. Visse andre legemidler kan også påvirke Myocet liposomals virkemåte.

Rådfør deg særlig med lege eller sykepleier hvis du bruker noen av følgende legemidler:

- fenobarbital eller fenytoin – mot epilepsi
- warfarin – til blodfortynning
- streptozotocin – mot kreft i bukspyttkjertelen
- ciklosporin – til påvirkning av immunforsvaret

Snakk med lege eller sykepleier før du får Myocet liposomal hvis noe av det ovennevnte gjelder deg (eller du er usikker).

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid

- Myocet liposomal skal ikke brukes ved graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.
- Kvinner som får Myocet liposomal skal ikke amme.
- Kvinner som kan bli gravide skal bruke effektiv prevensjon under behandling med Myocet liposomal og i 6,5 måneder etter avsluttet behandling.
- Kvinner som ønsker å få barn etter avsluttet behandling bør rådes til å oppsøke genetisk veiledning om bevaring av fertilitet før behandling.

Kjøring og bruk av maskiner

Du kan bli svimmel etter at du har fått Myocet liposomal. Hvis du føler deg svimmel eller er usikker på hvordan du har det, skal du ikke kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner.

Myocet liposomal inneholder natrium

Myocet liposomal er tilgjengelig i esker med 1 sett eller 2 sett à 3 hetteglass (ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført). Når de 3 hetteglassene er blandet inneholder legemidlet ca. 108 mg natrium (finnes i bordsalt). Dette tilsvarer 5,4 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

3. Hvordan Myocet liposomal gis

Dette legemidlet gis vanligvis av en lege eller sykepleier. Det gis som drypp (infusjon) i en vene.

Hvor mye du vil få

Legen vil beregne nøyaktig hvor mye du trenger. Dette baseres på kroppsstørrelsen din (målt i kvadratmeter eller m²).

Den anbefalte dosen er mellom 60 og 75 mg legemiddel per kvadratmeter kroppsoverflate:

- dette gis en gang hver tredje uke
- legemidlet ”cyklofosamid” gis samme dag

Legen kan gi deg en lavere dose om han/hun mener du trenger det.

Antall ganger du får drypp avhenger av:

- brystkreftens stadium
- hvor godt kroppen din responderer på legemidlet

Behandlingen varer vanligvis ca. 3 til 6 måneder.

Hvis du får Myocet liposomal på huden

Kontakt lege eller sykepleier omgående ved eventuell lekkasje av medisin fra dryppet (infusjonen) på huden din. Dette fordi Myocet liposomal kan skade huden din. Dryppet vil bli stoppet omgående. Det vil bli lagt is på det rammede området i 30 minutter. Deretter vil dryppet bli startet i en annen vene.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Følgende bivirkninger kan oppstå med dette legemidlet.

Kontakt lege eller sykepleier omgående hvis du merker noen av følgende bivirkninger. Dette er tegn på en allergisk reaksjon og det er mulig dryppet (infusjon) må stoppes:

- kortpustethet eller tilstramming i brystkassen eller halsen
- hodepine eller rygg smerter
- feber eller frysninger
- hovent eller rødt ansikt
- tretthet, svimmelhet eller ørhet

Informér lege eller sykepleier omgående hvis du merker noen av bivirkningene nevnt over.

Andre bivirkninger

Svært vanlige (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

- hårtap
- feber, frysninger, smerter
- tap av appetitt, diaré, kvalme eller oppkast
- nedsatt nivå av visse blodceller – legen vil med jevne mellomrom undersøke blodet ditt med hensyn på dette og avgjøre om behandling er nødvendig. Tegn kan omfatte:
 - økt forekomst av blåmerker
 - sår munn, hals- eller munnsår
 - nedsatt motstand mot infeksjon eller feber
 - tretthet, svimmelhet, energimangel.

Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- muskelsmerter, rygg smerter, hodepine
- pustebesvær, bryst smerter
- tørste, smerter eller opphovning i spiserøret
- kortpustethet, hovne ankler, muskelkramper. Dette kan være tegn på hjertesvikt, ujevn hjerterytme eller lavt kaliumnivå i blodet
- unormale leverfunksjonsprøver
- søvnvansker
- neseblødning, hetetokter
- forstoppelse, vekttap
- hudutslett og negleproblemer

Mindre vanlige (kan ramme opptil 1 av 100 personer):

- opphosting av blod
- uro, søvnighet
- lavt blodtrykk, sykdomsfølelse

- endret ganglag, talevansker
- magesmerter som kan være tegn på dannelse av et magesår
- muskelsvakhet
- kløende, tørr hud eller hovne områder rundt hårrøttene
- opphovning, rødhet og blemmedannelse på huden rundt stedet hvor dryppet ble gitt
- høyt blodsukker (legen ser dette på blodprøver)
- gul hud eller øyne. Dette kan være tegn på et leverproblem som kalles gulsott
- forandring i hyppighet av vannlating, smertefull vannlating og blod i urinen

Ikke kjent: kan ikke anslås utifra tilgjengelige data

Rødhet og smerter på hendene og føttene.

Myocet liposomal kan forårsake noen bivirkninger som er knyttet til hvor raskt dryppet gis. Dette omfatter rødming, feber, frysninger, hodepine og ryggsmarter. Disse bivirkningene kan opphøre hvis dryppet gis mer langsomt over lengre tid.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Myocet liposomal

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken.
- Oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C)
- Fra et mikrobiologisk synspunkt skal dette produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes med det samme er brukeren ansvarlig for oppbevaringstider og -betingelser før bruk. Disse vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C – 8 °C, hvis ikke tilberedning og fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager spor av misfarging, bunnfall eller andre typer partikler.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Myocet liposomal

- Virkestoff er liposominnkapslet doksorubicin. Dette tilsvarer 50 mg doksorubicinhydroklorid.
- Andre innholdsstoffer er laktose (i hetteglasset med doksorubicinhydroklorid), fosfatidylkolin, kolesterol, sitronsyre, natriumhydroksid og vann til injeksjonsvæsker (i hetteglasset med liposomer), og natriumkarbonat og vann til injeksjonsvæsker (i hetteglasset med buffer).

Hvordan Myocet liposomal ser ut og innholdet i pakningen

Myocet liposomal består av pulver-, dispersjon og løsning til konsentrat til dispersjon til infusjon. Det leveres som et system med tre hetteglass: doksorubicinhydroklorid, liposomer og buffer.

Når innholdet i hetteglassene er blandet, er den resulterende liposomdispersjonen oransje-rød og ugjennomsiktig.

Myocet liposomal fås i esker som inneholder 1 sett eller 2 sett av de tre komponentene. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Tyskland

Tilvirker

GP-Pharm

Polígon Industrial Els Vinyets - Els Fogars,

Sector 2, Carretera Comarcal C244, km 22

08777 Sant Quintí de Mediona (Barcelona)

Spania

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

TILBEREDNINGSVEILEDNING

Myocet liposomal 50 mg pulver-, dispersjon og løsning til konsentrat til dispersjon til infusjon.
Liposom doksorubicinhydroklorid

Det er viktig at du leser hele denne veiledningen før du tilbereder dette legemidlet.

1. INNHOLD

Myocet liposomal leveres som et system med tre hetteglass: (1) doksorubicinhydroklorid, (2) liposomer og (3) buffer. I tillegg til disse tre komponentene trengs det også 0,9 % (w/v) natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning til rekonstituering av doksorubicinhydroklorid. Myocet liposomal må rekonstitueres før administrasjon.

2. ANBEFALINGER FOR SIKKER HÅNDTERING

Benytt følgende vanlige prosedyrer for sikker behandling og destruksjon av cytotoksiske legemidler:

- Personalet må ha fått opplæring i hvordan de rekonstituerer legemidlet.
- Gravide ansatte skal være fritatt fra å håndtere legemidlet.
- Personale som håndterer dette legemidlet under rekonstituering må bruke verneklær inkludert masker, vernebriller og hansker.
- Alt materiale som inngår i administrasjon eller rengjøring, inkludert hansker, må legges i pose for spesialavfall til forbrenning ved høy temperatur. Væskeavfall kan skylles bort med store mengder vann.
- Ved utilsiktet kontakt med hud eller øyne må det omgående skylles med rikelige mengder vann.

3. TILBEREDNING TIL INTRAVENØS ADMINISTRASJON

Aseptisk teknikk må strengt overholdes hele tiden når Myocet liposomal håndteres, da det ikke inneholder noe konserveringsmiddel.

3.1 Tilberedning av Myocet liposomal

Trinn 1. Oppsett

Det kan brukes to alternative oppvarmingsmetoder: Techne DB-3 Dri Block-varmeapparat eller vannbad:

- Slå på Techne DB-3 Dri Block-varmeapparatet og innstill kontrollen på 75 °C-76 °C. Bekreft innstilt temperatur ved å kontrollere termometeret (termometrene) på hvert varmeblokkinnlegg.
- Ved bruk av vannbad skal man slå det på og la det oppnå 58 °C (55 °C-60 °C). Bekreft innstilt temperatur ved å sjekke termometeret.

(Legg merke til at kontrollinnstillingene på vannbadet og varmeapparatet er stilt på forskjellige nivåer, men temperaturen på innholdet i hetteglassene er innenfor samme område (55 °C-60 °C)).

- Ta esken med komponentene ut av kjøleskapet.

Trinn 2. Rekonstituering av doksorubicinhydroklorid

- Trekk opp 20 ml natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning (0,9 %) (ikke vedlagt pakningen), og injiser i hvert hetteglass med doksorubicinhydroklorid som skal tilberedes.
- Ryst godt mens hetteglasset holdes opp ned, for å sikre at doksorubicin løses fullstendig opp.

Trinn 3. Oppvarming i vannbad eller tørrvarme

- Varm hetteglasset med rekonstituert doksorubicinhydroklorid i Techne Dri Block-varmeapparatet med termometeret i blokken på (75 °C-76 °C) i 10 minutter (ikke lenger enn 15 minutter).
- Hvis du bruker vannbadet, skal hetteglasset med doksorubicinhydroklorid varmes opp med termometertemperaturen på 55 °C-60 °C i 10 minutter (ikke lenger enn 15 minutter).
- Under oppvarming av hetteglasset, gå til trinn 4

Trinn 4. Justering av pH på liposomene

- Trekk opp 1,9 ml liposomer. Injiser i hetteglasset med buffer for å justere pH på liposomene. Eventuell trykkutvikling kan kreve utlufting.
- Ryst godt.

Trinn 5. pH-justerte liposomer tilsettes doksorubicin

- Ved hjelp av en sprøyte trekkes alt innholdet i hetteglasset med pH-justerte liposomer ut av hetteglasset med buffer.
- Ta hetteglasset med rekonstituert doksorubicinhydroklorid ut av vannbadet eller tørrvarmen. RYST KRAFTIG. Sett forsiktig inn en utluftingsventil med et hydrofobt filter. Deretter skal de pH-justerte liposomene UMIDDELBART (innen 2 minutter) injiseres i hetteglasset med oppvarmet rekonstituert doksorubicinhydroklorid. Fjern utluftingsventilen.
- RYST KRAFTIG.
- VENT I MINST 10 MINUTTER FØR BRUK, MENS LEGEMIDLET OPPBEVARES VED ROMTEMPERATUR.

Techne DB3 Dri Block-varmeapparatet er godkjent til bruk ved konstituering av Myocet liposomal. Det må brukes tre innleggsdeler, med to 43,7 mm åpninger per innleggsdel. For å sikre riktig temperaturkontroll anbefales det å bruke et 35 mm immersjonstermometer.

Det resulterende rekonstituerte preparatet med Myocet liposomal inneholder 50 mg doksorubicinhydroklorid/25 ml konsentrat til liposomal dispersjon til infusjon (2 mg/ml).

Etter rekonstituering må det ferdige produktet fortynnes ytterligere i 0,9 % (w/v) natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning, eller 5 % (w/v) glukose injeksjonsvæske, oppløsning, til et endelig volum på 40 ml til 120 ml per 50 mg rekonstituert Myocet liposomal, slik at man får en endelig konsentrasjon på 0,4 mg/ml til 1,2 mg/ml doksorubicin.

Etter tilberedning skal den liposomale dispersjonen til infusjon med liposominnkapslet doksorubicin være en rød-oransje, ugjennomsiktig og homogen dispersjon. Alle parenterale legemidler må inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Preparatet må ikke brukes dersom det inneholder fremmedlegemer.

Det er påvist at Myocet liposomal etter rekonstituering, har en kjemisk og fysisk stabilitet i bruk ved romtemperatur i inntil 8 timer, eller i kjøleskap (2 °C-8 °C) i inntil 5 dager.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstider og -betingelser før bruk. Disse vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C-8 °C, hvis ikke rekonstituering og fortynning har funnet sted under kontrollerte og godkjente aseptiske forhold.

Myocet liposomal skal administreres ved intravenøs infusjon over et tidsrom på 1 time.

Advarsel: Myocet liposomal må ikke administreres intramuskulært eller subkutan, eller som bolusinjeksjon.

4. DESTRUKSJON

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.