

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Myocet liposomal 50 mg prašek, disperzija in vehikel za koncentrat za disperzijo za infundiranje.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Kompleks doksorubicina in citrata, enkapsuliran v liposome, ki ustreza 50 mg doksorubicinijevega klorida (doksorubicin klorid).

Pomožne snovi z znanim učinkom: rekonstituirano zdravilo vsebuje približno 108 mg natrija na 50 mg odmerka doksorubicinijevega klorida (doksorubicin klorid).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek, disperzija in vehikel za koncentrat za disperzijo za infundiranje

Zdravilo Myocet liposomal je na voljo v obliki treh vial, kot sledi:

1. viala doksorubicinijev klorid (rdeč liofiliziran prašek);
1. viala liposomi so bela ali sivo bela, neprozorna in homogena disperzija;
3. viala pufer je bistra, brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Myocet liposomal je v kombinaciji s ciklofosfamidom indicirano kot zdravilo prvega izbora pri zdravljenju metastatskega raka dojke pri odraslih ženskah.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Uporaba zdravila Myocet liposomal mora biti omejena na enote, specializirane za dajanje citotoksične kemoterapije, in dajati se ga sme le pod nadzorom zdravnika, izkušenega v uporabi kemoterapije.

Odmerjanje

Pri uporabi v kombinaciji s ciklofosfamidom (600 mg/m^2) je začetni priporočeni odmerek zdravila Myocet liposomal $60\text{--}75 \text{ mg/m}^2$ vsake tri tedne.

Starejši ljudje

Varnost in učinkovitost zdravila Myocet liposomal so ocenjevali pri 61 bolnicah z metastatskim rakom dojke, starih 65 let ali več. Podatki iz randomiziranega kontroliranega kliničnega preskušanja kažejo, da sta učinkovitost zdravila Myocet liposomal in njegova varnost za srce v tej populaciji primerljivi s tistima pri bolnicah, mlajših od 65 let.

Bolnice z jetrno okvaro

Presnova in izločanje doksorubicina potekata predvsem po hepatobiliarni poti, zato morate pred zdravljenjem z zdravilom Myocet liposomal in med njim oceniti hepatobiliarno delovanje.

Glede na omejene podatke pri bolnicah z metastazo jeter se priporoča, da se začetni odmerek zdravila Myocet liposomal zmanjša v skladu s spodnjo preglednico.

Test funkcije jeter	Odmerek
Bilirubin < ULN in običajen AST	Standardni odmerek 60–75 mg/m ²
Bilirubin < ULN in zvišan AST	Razmislite o zmanjšanju odmerka za 25 %
Bilirubin > ULN toda < 50 µmol/l	50 % zmanjšanje odmerka
Bilirubin > 50 µmol/l	75 % zmanjšanje odmerka

Če je mogoče, zdravila Myocet liposomal ne uporabljajte pri bolnicah z bilirubinom > 50 µmol/l, saj je priporočilo narejeno v glavnem na ekstrapolacijah.

Za informacije o zmanjšanju odmerka zaradi drugih toksičnosti glejte poglavje 4.4.

Bolnice z ledvično okvaro

Doksorubicin se presnavlja predvsem v jetrih in izloča v žolču. Zato spremembe odmerkov pri bolnicah z okvarjenim delovanjem ledvic niso potrebne.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Myocet liposomal pri otrocih, starih do 17 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Myocet liposomal morate pred uporabo rekonstituirati in razredčiti. Končna koncentracija mora biti med 0,4 in 1,2 mg/ml doksorubicin klorid. Zdravilo Myocet liposomal se daje v obliki intravenske infuzije. Infundiranje traja 1 uro.

Zdravilo Myocet liposomal se ne sme dajati po intramuskularni ali subkutani poti ali v obliki bolusne injekcije.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Mielosupresija

Zdravljenje z zdravilom Myocet liposomal povzroča mielosupresijo. Zdravila Myocet liposomal se ne sme dajati osebam, ki imajo pred naslednjim krogom zdravljenja absolutno število nevtrofilcev (ANC – »absolute neutrophil counts«) manjše od 1.500 celic/µl ali število krvnih ploščic manjše od 100.000/µl. Med zdravljenjem z zdravilom Myocet liposomal je treba izvajati strog hematološki nadzor (vključno s štetjem belih krvnih celic in krvnih ploščic ter spremljanjem ravni hemoglobina). Metaanaliza je pokazala statistično značilen manjši delež nevtropenije 4. stopnje (RT = 0,82, p = 0,005) pri bolnicah, ki so se zdravile z zdravilom Myocet liposomal, v primerjavi s tistimi, ki so dobivale običajni doksorubicin. Vendar pa niso opazili pomembnih razlik v pojavnosti anemije, trombocitopenije in epizod nevtropenične vročine.

Zaradi hematološke in drugih toksičnosti bo morda treba zmanjšati odmerek ali začasno odložiti zdravljenje. Med zdravljenjem priporočamo naslednje spremembe odmerkov. Upoštevajte jih vzporedno za zdravilo Myocet liposomal in ciklofosamid. Odmerjanje po zmanjšanju odmerka je prepuščeno preudarku odgovornega zdravnika.

Hematološka toksičnost			
Stopnja	Najnižje število ANC (celic/µl)	Najnižje število krvnih ploščic (celic/µl)	Sprememba
1	1.500–1.900	75.000–150.000	brez spremembe

Hematološka toksičnost			
Stopnja	Najnižje število ANC (celic/μl)	Najnižje število krvnih ploščic (celic/μl)	Sprememba
2	1.000–manj kot 1.500	50.000–manj kot 75.000	brez spremembe
3	500–999	25.000–manj kot 50.000	Počakajte, da bo ANC 1.500 ali več in/ali število krvnih ploščic 100.000 ali več in nato nadaljujte zdravljenje s 25 % manjšim odmerkom
4	manj kot 500	manj kot 25.000	Počakajte, da bo ANC 1.500 ali več in/ali število krvnih ploščic 100.000 ali več in nato nadaljujte zdravljenje s 50 % manjšim odmerkom

Če morate zaradi mielotoksičnosti prestaviti zdravljenje za več kot 35 dni po prvem odmerku prejšnjega kroga zdravljenja, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Mukozitis		
Stopnja	Simptomi	Sprememba
1	Neboleče razjede, eritem ali blage bolečine.	brez spremembe
2	Boleč eritem, edem ali razjede, vendar bolnica lahko jé.	Počakajte en teden, in če se znaki izboljšajo, nadaljujte zdravljenje s 100 % odmerkom
3	Boleč eritem, edem ali razjede in bolnica ne more jesti.	Počakajte en teden, in če se znaki izboljšajo, nadaljujte zdravljenje s 25 % manjšim odmerkom
4	Bolnica potrebuje parenteralno ali enteralno podporo.	Počakajte en teden, in če se znaki izboljšajo, nadaljujte zdravljenje s 50 % manjšim odmerkom

Za zmanjšanje odmerkov zdravila Myocet liposomal zaradi okvare delovanja ledvic glejte poglavje 4.2.

Srčna toksičnost

Doksorubicin in drugi antraciklini lahko povzročijo kardiotoksičnost. Tveganje toksičnosti narašča s povečanjem kumulativnih odmerkov teh zdravil in je večje pri osebah, ki imajo ali so imele kardiomiopatijo, mediastinalno obsevanje ali že obstoječo srčno bolezen.

Analize kardiotoksičnosti v kliničnih preskušanjih so pokazale značilno zmanjšanje učinkov na srce pri bolnicah, ki so jih zdravili z zdravilom Myocet liposomal, v primerjavi s tistimi, ki so jih zdravili z običajnim doksorubicinom pri enakih odmerkih v mg. Metaanaliza je pokazala statistično značilen manjši delež kliničnega popuščanja srca (RT = 0,20, $p = 0,02$) ter kombinacije kliničnega in subkliničnega popuščanja srca (RT = 0,38, $p < 0,0001$) pri bolnicah, ki so se zdravile z zdravilom Myocet liposomal, v primerjavi s tistimi, ki so dobivale običajni doksorubicin. Zmanjšano tveganje za srčno toksičnost je pokazala tudi retrospektivna analiza pri bolnicah, ki so prej prejemale adjuvantno zdravljenje z doksorubicinom (log-rang $P = 0,001$, razmerje tveganja = 5,42).

V študiji faze III so raziskovali kombinacije s ciklofosfamidom (CPA – »*cyclophosphamide*«). Primerjali so kombinacijo zdravila Myocet liposomal (60 mg/m²) in CPA (600 mg/m²) s kombinacijo doksorubicina (60 mg/m²) in CPA (600 mg/m²). Pri kombinaciji zdravila Myocet liposomal in CPA se je pri 6 % bolnic, pri kombinaciji doksorubicina in CPA pa pri 21 % bolnic značilno zmanjšal iztisni delež levega prekata (LVEF – »*left ventricular ejection fraction*«). V študiji faze III so primerjali samostojno uporabo zdravila Myocet liposomal (75 mg/m²) in doksorubicina (75 mg/m²). Pri uporabi zdravila Myocet liposomal se je pri 12 %, pri uporabi doksorubicina pa pri 27 % bolnic značilno

zmanjšal LVEF. Rezultati za kongestivno srčno odpoved, ki so jo ocenjevali manj natančno, so bili 0 % za kombinacijo zdravila Myocet liposomal in CPA, 3 % za kombinacijo doksorubicina in CPA ter 2 % za zdravilo Myocet liposomal in 8 % za doksorubicin. Mediana kumulativnega odmerka zdravila Myocet liposomal v kombinaciji s CPA, ki je pripeljala do srčnega bolezenskega znaka, je bila $>1.260 \text{ mg/m}^2$, v primerjavi s 480 mg/m^2 za doksorubicin v kombinaciji s CPA.

Ni izkušenj z uporabo zdravila Myocet liposomal pri bolnicah, ki so imele v zadnjih 6 mesecih pred zdravljenjem kardiovaskularno bolezen, npr. miokardni infarkt. Zato morate biti pri bolnicah z okvarjenim delovanjem srca previdni. Delovanje srca bolnic, sočasno zdravljenih z zdravilom Myocet liposomal in trastuzumabom je treba ustrezno nadzirati, kot je opisano spodaj.

Pri skupnem odmerku zdravila Myocet liposomal je treba upoštevati tudi preteklo ali sočasno zdravljenje z drugimi kardiotsičnimi učinkovinami, vključno z antraciklini in antrakinoni.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Myocet liposomal je priporočena rutinska meritev iztisnega deleža levega prekata (LVEF), bodisi z večvhodno arteriografijo (MUGA – »*Multiple Gated Arteriography*«) ali z ehokardiografijo. Te preiskave morate rutinsko izvajati tudi med zdravljenjem z zdravilom Myocet liposomal. Ko bolnica preseže skupni kumulativni odmerek antraciklina 550 mg/m^2 ali če obstaja sum na kardiomiopatijo, je pred vsakim dajanjem zdravila Myocet liposomal nujna ocena delovanja levega prekata. Če se vrednost LVEF znatno zmanjša od osnovne vrednosti, npr. za >20 točk na končno vrednost >50 % ali za >10 točk na končno vrednost <50 %, morate previdno oceniti koristi nadaljevanja zdravljenja v primerjavi z tveganjem za nastanek trajnih srčnih okvar. Pretehtati je treba tudi uporabo najbolj dokončne preiskave antraciklinske poškodbe miokarda, to je endomiokardne biopsije.

Vse bolnice, ki prejemajo zdravilo Myocet liposomal, morate rutinsko pregledovati tudi z EKG. Prehodne spremembe EKG, kot so izravnavanje vala T, depresija segmenta S-T in benigne aritmije, niso nujne indikacije za prekinitve zdravljenja z zdravilom Myocet liposomal. Vendar pa se šteje zmanjšanje kompleksa QRS bolj za znak srčne toksičnosti.

Do kongestivnega srčnega popuščanja kot posledice kardiomiopatije lahko pride nenadoma in tudi po prekinitvi zdravljenja.

Bolezni prebavil

Metaanaliza je pokazala statistično značilen manjši delež navzee/bruhanja stopnje ≥ 3 (RT = 0,65, $p = 0,04$) in diareje stopnje ≥ 3 (RT = 0,33, $p = 0,03$) pri bolnicah, ki so se zdravile z zdravilom Myocet liposomal, v primerjavi s tistimi, ki so dobivale običajni doksorubicin.

Reakcije na mestu injiciranja

Zdravilo Myocet liposomal je dražljivec zato morate biti previdni, da preprečite ektravazacijo. Ob morebitni ektravazaciji morate infundiranje takoj prekiniti. Na prizadeto mesto lahko za približno 30 minut položite led. Zatem zdravilo Myocet liposomal infundirajte naprej, vendar ne v veno, pri kateri je prišlo do ektravazacije. Ne pozabite, da zdravilo Myocet liposomal lahko daste v osrednjo ali v periferno veno. V kliničnih programih je bilo devet primerov nenamerne ektravazacije zdravila Myocet liposomal. Nobeden od njih ni bil povezan s hudimi poškodbami kože, nastankom razjed ali nekrozo.

Reakcije, povezane z infundiranjem

Pri hitrem infundiranju so poročali o akutnih reakcijah, povezanih z liposomskimi infuzijami. Med simptomi, o katerih so poročali, so bili rdečica, dispneja, povišana telesna temperatura, otekanje obraza, glavobol, bolečine v hrbtu, mrzlica, tiščanje v prsih in grlu in/ali hipotenzija. Če infundiranje traja 1 uro, se tem akutnim pojavom lahko izognete.

Drugo

Za previdnostne ukrepe pri uporabi zdravila Myocet liposomal z drugimi zdravili glejte poglavje 4.5. Kakor pri drugih zdravilih, ki vsebujejo antracikline in doksorubicin, se lahko na mestih, ki so bila obsevana, pojavi povratna reakcija.

Učinkovitosti in varnosti zdravila Myocet liposomal pri pomožnem zdravljenju raka dojke niso določili. Pomena očitnih razlik v porazdelitvi zdravila Myocet liposomal in običajnega doksorubicina v tkivih v smislu dolgoročne učinkovitosti proti tumorjem niso razložili.

Pomožne snovi

Natrij

To zdravilo vsebuje približno 108 mg natrija na 50 mg odmerka doksorubicinijevega klorida, kar je enako 5,4 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO, in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Z zdravilom Myocet liposomal niso opravili specifičnih študij o združljivosti zdravil. Zdravilo Myocet liposomal bo verjetno medsebojno delovalo s snovmi, za katere je znano, da medsebojno delujejo z običajnim doksorubicinom. Koncentracije doksorubicina in njegovega presnovka doksorubicinola v plazmi se lahko povišajo, kadar doksorubicin dajemo skupaj s ciklosporinom, verapamilom, paklitakselom ali drugo učinkovino, ki zavira P-glikoprotein (P-Gp). O medsebojnem delovanju z doksorubicinom so poročali tudi pri streptozocinu, fenobarbitalu, fenitoinu in varfarinu. Študij o učinku zdravila Myocet liposomal na druge snovi tudi ni. Vendar lahko doksorubicin okrepi toksični učinek drugih zdravil z delovanjem na novotvorbe. Sočasna uporaba z drugimi kardiotoksičnimi ali kardiološko aktivnimi snovmi (npr. antagonisti kalcija) lahko poveča tveganje kardiotoksičnosti. Sočasna uporaba z drugimi liposomskimi snovmi ali lipidnimi kompleksi ali intravenska uporaba maščobnih emulzij lahko spremeni farmakokinetični profil zdravila Myocet liposomal.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom Myocet liposomal in še 6,5 meseca po njem.

Ženskam, ki po koncu zdravljenja želijo imeti otroke, je treba priporočiti, naj se pred začetkom zdravljenja udeležijo genetskega svetovanja in svetovanja glede ohranitve plodnosti.

Nosečnost

Zaradi znanih citotoksičnih, mutagenih in embriotoksičnih lastnosti doksorubicina zdravila Myocet liposomal ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Dojenje

Med zdravljenjem z zdravilom Myocet liposomal je treba prenehati z dojenjem.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Poročali so, da zdravilo Myocet liposomal povzroča omotico. Bolnice, ki so omotične, se morajo izogibati vožnji in upravljanju strojev.

4.8 Neželeni učinki

Med kliničnimi preskušnji so bili najpogostejše poročani neželeni učinki slabost/bruhanje (73 %), levkopenija (70 %), alopecija (66 %), nevtropenija (46 %), astenija/utrujenost (46 %), stomatitis/mukozitis (42 %), trombocitopenija (31 %) in anemija (30 %).

O naslednjih neželenih učinkih so poročali pri uporabi zdravila Myocet liposomal med kliničnimi študijami in pri izkušnjah po trženju. Spodaj navedeni neželeni učinki so razvrščeni v skladu s priporočenimi izrazi MedDRA po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so definirane kot: zelo pogosto $\geq 1/10$, pogosto $\geq 1/100$ do $< 1/10$, občasno $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$, neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

	Vse stopnje	Stopnje ≥ 3
Infekcijske in parazitske bolezni		
nevtropenija s povišano telesno temperaturo	zelo pogosti	zelo pogosti
okužbe	zelo pogosti	pogosti
herpes zoster	občasni	občasni
sepsa	občasni	občasni
okužba na mestu injiciranja	občasni	neznana
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		
nevropenija	zelo pogosti	zelo pogosti
trombocitopenija	zelo pogosti	zelo pogosti
anemija	zelo pogosti	zelo pogosti
levkopenija	zelo pogosti	zelo pogosti
limfopenija	pogosti	pogosti
pancitopenija	pogosti	občasni
nevtropenična sepsa	občasni	občasni
purpura	občasni	občasni
Presnovne in prehranske motnje		
anoreksija	zelo pogosti	zelo pogosti
dehidracija	pogosti	zelo pogosti
hipokaliemija	pogosti	občasni
hiperglikemija	občasni	občasni
Psihiatrične motnje		
vznemirjenost	občasni	neznana
Bolezni živčevja		
nespečnost	pogosti	občasni
nenormalna hoja	občasni	občasni
disfonija	občasni	neznana
somnolenca	občasni	neznana
Srčne bolezni		
aritmija	pogosti	občasni
kardiomiopatija	pogosti	pogosti
kongestivna srčna odpoved	pogosti	pogosti
perikardialni izliv	občasni	občasni
Žilne bolezni		
navali vročine	pogosti	občasni
hipotenzija	občasni	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		
bolečina v prsih	pogosti	občasni
dispneja	pogosti	občasni
epistaksa	pogosti	občasni
hemoptiza	občasni	neznana
faringitis	občasni	neznana
plevralni izliv	občasni	občasni
pnevmonitis	občasni	občasni
Bolezni prebavil		

	Vse stopnje	Stopnje ≥ 3
slabost/bruhanje	zelo pogosti	zelo pogosti
stomatitis/mukozitis	zelo pogosti	pogosti
diareja	zelo pogosti	pogosti
zaprtje	pogosti	občasni
ezofagitis	pogosti	občasni
želodčni ulkus	občasni	občasni
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		
povečane vrednosti jetrne transaminaze	pogosti	občasni
povečane vrednosti alkalne fosfataze	občasni	občasni
zlatenica	občasni	občasni
povečane vrednosti serumskega bilirubina	občasni	neznana
Bolezni kože in podkožja		
alopecija	zelo pogosti	pogosti
izpuščaj	pogosti	neznana
sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije	neznana	neznana
bolezni nohtov	pogosti	občasni
pruritus	občasni	občasni
folikulitis	občasni	občasni
suha koža	občasni	neznana
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		
bolečina v hrbtu	pogosti	občasni
mialgija	pogosti	občasni
šibkost mišic	občasni	občasni
Bolezni sečil		
hemoragični cistitis	občasni	občasni
oligurija	občasni	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		
astenija/utrujenost	zelo pogosti	pogosti
povišana telesna temperatura	zelo pogosti	pogosti
bolečina	zelo pogosti	pogosti
mrzlica	zelo pogosti	občasni
omotica	pogosti	občasni
glavobol	pogosti	občasni
hujšanje	pogosti	občasni
reakcija na mestu injiciranja	občasni	občasni
slabo počutje	občasni	neznana

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Akutno preveliko odmerjanje zdravila Myocet liposomal poslabša toksične neželene učinke. Zdravljenje akutnega prevelikega odmerjanja mora biti osredotočeno na podporno skrb pri pričakovani toksičnosti. Morda bodo potrebni hospitalizacija, zdravljenje z antibiotiki, transfuzija krvnih ploščic in granulocitov ter simptomatsko zdravljenje mukozitisa.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe, antraciklinski antibiotiki in sorodne učinkovine, oznaka ATC: L01DB01

Učinkovina v zdravilu Myocet liposomal je doksorubicinijev klorid. Protitumorski in toksični učinki doksorubicina se lahko kažejo na številne načine, vključno z zaviranjem delovanja topoizomerase II, interkalacijo z DNK- in RNK-polimerazo, tvorbo prostih radikalov in vezavo na membrane. Doksorubicin, enkapsuliran v liposome, ni bil učinkovitejši od običajnega doksorubicina pri celičnih linijah, odpornih na doksorubicin *in vitro*. Pri živalih se je doksorubicin, enkapsuliran v liposome, v manjši meri porazdelil v srce in sluznico prebavil kot običajni doksorubicin, medtem ko se je protitumorski učinek na eksperimentalne tumorje ohranil.

Primerjali so kombinacijo zdravila Myocet liposomal (60 mg/m²) in CPA (600 mg/m²) s kombinacijo običajnega doksorubicina in CPA (v istih odmerkih) ter kombinacijo zdravila Myocet liposomal (75 mg/m²) in CPA (600 mg/m²) s kombinacijo epirubicina in CPA (v istih odmerkih). V tretjem preskušanju so samostojno zdravljenje z zdravilom Myocet liposomal (75 mg/m²) primerjali s samostojnim zdravljenjem z običajnim doksorubicinom (v istem odmerku). Rezultati stopnje odzivnosti in časa preživetja brez napredovanja bolezni so prikazani v tabeli 3.

Tabela 3
Povzetek protitumorskega učinka pri študijah kombiniranega in samostojnega zdravljenja

	Myocet liposomal/CPA A (60/600 mg/m ²) (n = 142)	Doks 60/CPA (60/600 mg/m ²) (n = 155)	Myocet liposomal/CPA A (75/600 mg/m ²) (n = 80)	Epi/CPA (75/600 mg/m ²) (n = 80)	Myocet liposomal (75 mg/m ²) (n = 108)	Doks (75 mg/m ²) (n = 116)
Stopnja odzivnosti tumorja	43 %	43 %	46 %	39 %	26 %	26 %
Relativno tveganje (interval zaupanja: 95 %)	1,01 (0,78–1,31)		1,19 (0,83–1,72)		1,00 (0,64–1,56)	
Mediana PFS (meseči) ^a	5,1	5,5	7,7	5,6	2,9	3,2
Razmerje tveganja (interval zaupanja: 95 %)	1,03 (0,80–1,34)		1,52 (1,06–2,20)		0,87 (0,66–1,16)	

Kratice: PFS (»progression free survival«) – čas preživetja brez napredovanja bolezni; Doks – doksorubicin; Epi – epirubicin; relativno tveganje – primerjana snov kot referenca; razmerje tveganja – Myocet liposomal kot referenca.

^a Sekundarni opazovani dogodek

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri plazemski farmakokinetiki skupnega doksorubicina pri bolnicah, ki so prejemale zdravilo Myocet liposomal, prihaja med bolnicami do velikih razlik. Vendar so v splošnem koncentracije skupnega doksorubicina v plazmi bistveno višje pri zdravilu Myocet liposomal kot pri običajnem doksorubicinu, medtem ko podatki kažejo, da so najvišje plazemske koncentracije prostega doksorubicina (ne enkapsuliranega v liposome) nižje pri zdravilu Myocet liposomal kot pri običajnem doksorubicinu. Na osnovi farmakokinetičnih podatkov, ki so na voljo, ni možno izpeljati sklepov o odnosu med plazemsko koncentracijo skupnega/prostega doksorubicina v plazmi in njenim vplivom na učinkovitost/varnost zdravila Myocet liposomal. Očistek skupnega doksorubicina je bil $5,1 \pm 4,8$ l/h, volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_d) pa $56,6 \pm 61,5$ l, medtem ko je bil očistek pri običajnem doksorubicinu $46,7 \pm 9,6$ l/h, V_d pa 1.451 ± 258 l. Glavni presnovek doksorubicina v krvnem obtoku, doksorubicinol, se tvori z aldo-keto-reduktazo. Pri zdravilu Myocet liposomal so najvišje plazemske koncentracije doksorubicinola dosežene kasneje kot pri običajnem doksorubicinu.

Pri bolnicah z zmanjšanim delovanjem jeter ali ledvic farmakokinetike zdravila Myocet liposomal niso posebej raziskovali. Doksorubicin se v veliki meri izloča skozi jetra. Pri bolnicah z okvarjenim delovanjem jeter se je zmanjšanje odmerka zdravila Myocet liposomal izkazalo za ustrezno (glejte poglavje 4.2 za priporočene odmerke).

Za snovi, ki zavirajo delovanje P-glikoproteina (P-Gp), so dokazali, da spremenijo razpoložljivost doksorubicina in doksorubicinola (glejte tudi poglavje 4.5).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študij genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja niso opravili, vendar je za doksorubicin znano, da je mutagen in karcinogen ter da lahko vpliva na sposobnost razmnoževanja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

1. viala – doksorubicinijev klorid

- laktoza

2. viala – liposomi

- fosfatidilholin
- holesterol
- citronska kislina
- natrijev hidroksid
- voda za injekcije

3. viala – pufer

- natrijev karbonat
- voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

18 mesecev

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo, po rekonstituciji, sta bili dokazani do 8 ur pri temperaturi 25 °C in do 5 dni pri temperaturi med 2 °C in 8 °C.

Z mikrobiološkega vidika morate zdravilo porabiti takoj. Če ni porabljeno takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo. Ne shranjujte dlje kot 24 ur pri temperaturi med 2 °C in 8 °C, razen če rekonstitucija in redčenje nista bila opravljena v nadzorovanih in preverjeno aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Myocet liposomal je na voljo v škatlah, ki vsebujejo 1 komplet ali 2 kompleta treh sestavin. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

1. viala – doksorubicinijev klorid

Steklene viale vrste I, zaprte s sivimi zamaški iz butilne gume in oranžnimi aluminijastimi tesnili *flip-off*, ki vsebujejo 50 mg liofiliziranega praška doksorubicinijevega klorida.

2. viala – liposomi

Viale vrste I iz kremenčevega stekla, zaprte s sivimi zamaški, prevlečenimi s silikonom, in zelenimi aluminijastimi tesnili *flip-off*, ki vsebujejo najmanj 1,9 ml liposomov.

3. viala – pufer

Steklene vial, zaprte s sivimi zamaški, prevlečenimi s silikonom, in modrimi aluminijastimi tesnili *flip-off*, ki vsebujejo vsaj 3 ml pufra.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Priprava zdravila Myocet liposomal

Med ravnanjem z zdravilom Myocet liposomal se morate strogo držati aseptičnih tehnik, ker zdravilo ne vsebuje konzervansov.

Pri rokovanju z zdravilom Myocet liposomal in njegovi pripravi morate biti previdni. Uporaba rokavic je nujna.

1. korak: Priprava

Lahko uporabite enega od dveh načinov ogrevanja: grelec Techne DB-3 Dri Block ali vodno kopel:

- vključite grelec Techne DB-3 Dri Block in nastavite temperaturo na 75 °C–76 °C. Nastavitev temperature preverite na termometrih na vsakem od grelnih blokov.
- Če uporabljate vodno kopel, jo vključite in pustite, da se temperatura ustali na 58 °C (55 °C–60 °C). Preverite nastavitev temperature na termometru.

(Čeprav sta nastavitvi temperature na vodni kopeli in grelnem bloku različni, je temperatura vsebine vial v istem območju (55 °C–60 °C)).

Vzemite škatlo s sestavinami iz hladilnika.

2. korak: Rekonstitucija doksorubicinijevega klorida

- Vzemite 20 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9-%) raztopine za injiciranje (ni na voljo v kompletu) in injicirajte v vsako od vial doksorubicinijevega klorida, namenjeno pripravi.
- Dobro pretresite v obrnjenem položaju, da se doksorubicin povsem raztopi.

3. korak: Ogrevanje v vodni kopeli ali grelnem bloku

- 10 minut (ne več kot 15 minut) ogrevajte viala z rekonstituiranim doksorubicinijevim kloridom v grelcu Techne DB-3 Dri Block. Termometer naj bo pri tem nastavljen na temperaturo (75 °C-76 °C). Če uporabljate vodno kopel, 10 minut (ne več kot 15 minut) ogrevajte viala z rekonstituiranim doksorubicinijevim kloridom. Temperatura na termometru naj bo 55 °C-60 °C.
- Med ogrevanjem nadaljujte s 4. korakom.

4. korak: Uravnavanje vrednosti pH liposomov

- Vzemite 1,9 ml liposomov. Injicirajte v viala s pufrom in tako uravnajte pH vrednost liposomov. *Tlak se lahko poveča in morda ga boste morali sprostiti.*
- Dobro pretresite.

5. korak: V doksorubicin dodajte liposome z uravnano vrednostjo pH

- Z brizgo zajemite celotno vsebino liposomov z uravnano vrednostjo pH iz viala s pufrom.
- Vzemite viala z rekonstituiranim doksorubicinijevim kloridom iz vodne kopeli ali suhega grelca. **MOČNO PRETRESITE.** *Previdno vstavite napravo za sproščanje tlaka, opremljeno s hidrofobnim filtrom.* Nato NEMUDOMA (v največ 2 minutah) injicirajte liposome z uravnano vrednostjo pH v viala z ogretim, rekonstituiranim doksorubicinijevim kloridom. *Odstranite napravo za sproščanje tlaka.*
- **MOČNO PRETRESITE.**
- Pred uporabo **POČAKAJTE** vsaj 10 MINUT. Pri tem naj bo zdravilo na sobni temperaturi.
- Grelec Techne DB-3 Dri Block je v celoti validiran za uporabo pri konstituciji zdravila Myocet liposomal. Uporabiti morate tri vstavke, vsakega z dvema 43,7-milimetrskima odprtinama. Za ustrezen nadzor temperature je priporočena uporaba 35-milimetrskega termometra za vodo.

Končni rekonstituirani pripravek zdravila Myocet liposomal vsebuje 50 mg doksorubicinijevega klorida/25 ml liposomske disperzije (2 mg/ml).

Po rekonstituciji morate končni izdelek dodatno razredčiti v natrijevem kloridu 9 mg/ml (0,9-%) raztopini za injiciranje ali v glukozi 50 mg/ml raztopini za injiciranje na končno prostornino 40 ml do 120 ml, tako da dobite končno koncentracijo 0,4 mg/ml do 1,2 mg/ml doksorubicina. Liposomska disperzija za infundiranje, ki vsebuje doksorubicin, enkapsuliran v liposomih, mora biti po konstituciji rdeče-oranžna neprosojna homogena disperzija. Vse parenteralne raztopine morate pred uporabo vizualno pregledati in preveriti, ali so v njih delci in ali je raztopina razbarvana. Če so v pripravku tuji delci, ga ne uporabljajte.

Postopek za ustrezno odlaganje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/00/141/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13. julij 2000

Datum zadnjega podaljšanja: 2. julij 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2)

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora PSUR za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Navedba smiselno ni potrebna.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Zunanja škatla (2 kompleta s 3 sestavinami)

1. IME ZDRAVILA

Myocet liposomal 50 mg prašek, disperzija in vehikel za koncentrat za disperzijo za infundiranje liposomski doksorubicinijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Liposomsko enkapsuliran doksorubicin, ki ustreza 50 mg doksorubicinijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi:

1. *viala – doksorubicinijev klorid*
laktoza

2. *viala – liposomi*
fosfatidilholin, holesterol, citronska kislina, natrijev hidroksid, voda za injekcije

3. *viala – puffer*
natrijev karbonat, voda za injekcije

Vsebuje natrij. Glejte navodilo za uporabo za več informacij.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek, disperzija in vehikel za koncentrat za disperzijo za infundiranje

Vsebina škatle:

2 kompleta, vsak vsebuje:

1 viala doksorubicinijevega klorida

1 viala liposomov

1 viala pufra

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko uporabo po rekonstituciji in redčenju.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Samo za enkratno uporabo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Citotoksično

Neuporabljeni zdravili ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/00/141/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC

SN

NN

PODATKI NA VMESNI OVOJNINI
(uporablja se z zunanjo škatlo, ki vsebuje 2 kompleta s 3 sestavinami)

1. IME ZDRAVILA

Myocet liposomal 50 mg prašek, disperzija in vehikel za koncentrat za disperzijo za infundiranje liposomski doksorubicinijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Liposomsko enkapsuliran doksorubicin, ki ustreza 50 mg doksorubicinijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi:

1. viala – doksorubicinijev klorid
laktoza

2. viala – liposomi
fosfatidilholin, holesterol, citronska kislina, natrijev hidroksid, voda za injekcije

3. viala – pufer
natrijev karbonat, voda za injekcije

Vsebuje natrij. Glejte navodilo za uporabo za več informacij.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek, disperzija in vehikel za koncentrat za disperzijo za infundiranje

Vsebina škatle:

1 viala doksorubicinijevega klorida
1 viala liposomov
1 viala pufru

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko uporabo po rekonstituciji in redčenju.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Samo za enkratno uporabo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Citotoksično

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/00/141/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Zunanja škatla (1 komplet s 3 sestavinami)

1. IME ZDRAVILA

Myocet liposomal 50 mg prašek, disperzija in vehikel za koncentrat za disperzijo za infundiranje liposomski doksorubicinijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Liposomsko enkapsuliran doksorubicin, ki ustreza 50 mg doksorubicinijevega klorida

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi:

1. viala – doksorubicinijev klorid
laktoza

2. viala – liposomi
fosfatidilholin, holesterol, citronska kislina, natrijev hidroksid, voda za injekcije

3. viala – pufer
natrijev karbonat, voda za injekcije

Vsebuje natrij. Glejte navodilo za uporabo za več informacij.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek, disperzija in vehikel za koncentrat za disperzijo za infundiranje

Vsebina škatle:

1 viala doksorubicinijevega klorida
1 viala liposomov
1 viala pufra

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko uporabo po rekonstituciji in redčenju.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Samo za enkratno uporabo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Citotoksično

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/00/141/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC

SN

NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VIALA Z DOKSORUBICINIJEVIM KLORIDOM

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Myocet liposomal
doksorubicinijev klorid
i.v. uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

4. ŠTEVILKA SERIJE

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

50 mg

6. DRUGI PODATKI

**NALEPKA/DEL NALEPKE, KI GA ODTRGATE ZA PONOVRNO OZNAČEVANJE VIALE Z
DOKSORUBICINIJEVIM KLORIDOM, KI VSEBUJE REKONSTITUIRAN, DOKONČEN
KONCENTRAT ZA DISPERZIJO ZA INFUNDIRANJE**

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Myocet liposomal, 50 mg, koncentrat za disperzijo za infundiranje
liposomski doksorubicinijev klorid
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

Datum priprave: _____
Čas priprave _____
Pripravil: _____

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

LIPOSOMI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Myocet liposomal
Liposomi

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1,9 ml

6. DRUGI PODATKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

PUFER

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Myocet liposomal
Pufer

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

3 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Myocet liposomal 50 mg prašek, disperzija in vehikel za koncentrat za disperzijo za infundiranje liposomski doksorubicinijev klorid

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Myocet liposomal in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Myocet liposomal
3. Kako se daje zdravilo Myocet liposomal
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Myocet liposomal
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Myocet liposomal in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Myocet liposomal vsebuje učinkovino doksorubicin, ki poškoduje tumorske celice. Ta tip zdravljenja se imenuje kemoterapija. Učinkovina se nahaja v zelo majhnih kapljicah maščobe, ki se imenujejo liposomi.

Zdravilo Myocet liposomal se uporablja pri odraslih ženskah kot zdravilo prvega izbora za zdravljenje raka dojke, ki se je razširil drugam (metastatski rak dojke). Uporablja se z drugim zdravilom, ki se imenuje ciklofosfamid. Natančno preberite tudi navodilo za uporabo, priloženo ciklofosfamid.

2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Myocet liposomal

Ne jemljite zdravila Myocet liposomal:

- če ste alergični na doksorubicin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- Ne jemljite zdravila Myocet liposomal, če to velja za vas. Če niste prepričani, se pred uporabo zdravila Myocet liposomal posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Myocet liposomal se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Pred začetkom uporabe zdravila se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, če:

- ste kdaj imeli težave s srcem, kot so srčni infarkt, srčno popuščanje, ali pa če imate že dlje časa visok krvni tlak;
- imate težave z jetri.

Če kar koli od zgoraj naštetega velja za vas (ali pa niste prepričani), se pred uporabo zdravila Myocet liposomal posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Preizkusi

Vaš zdravnik bo med zdravljenjem opravil preizkuse, da preveri, da zdravilo pravilno deluje. Pozorni bodo tudi na neželene učinke, kot so bolezni krvi ali težave s srcem.

Zdravljenje z obsevanjem

Če ste se že zdravili z obsevanjem, obstaja možnost reakcije z zdravilom Myocet liposomal. Koža lahko postane boleča, pordela ali suha. To se lahko zgodi takoj ali pozneje med zdravljenjem.

Druga zdravila in zdravilo Myocet liposomal

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To vključuje tudi zdravila brez recepta in zdravila rastlinskega izvora. To je pomembno zato, ker zdravilo Myocet liposomal lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil. Poleg tega lahko nekatera druga zdravila vplivajo na delovanje zdravila Myocet liposomal.

Posebej pomembno je, da obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete naslednja zdravila:

- fenobarbital ali fenitoin – za zdravljenje epilepsije;
- varfarin – za redčenje krvi;
- streptozotocin – za zdravljenje raka slinavke;
- ciklosporin – spremeni delovanje imunskega sistema.

Če kar koli od zgoraj naštetega velja za vas (ali pa niste prepričani), se pred uporabo zdravila Myocet liposomal posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden vzamete zdravilo Myocet liposomal.

- Zdravila Myocet liposomal ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.
- Ženske, ki jemljejo zdravilo Myocet liposomal, ne smejo dojiti.
- Ženske, ki bi lahko zanosile, naj med zdravljenjem z zdravilom Myocet liposomal in še 6,5 meseca po zdravljenju uporabljajo učinkovito kontracepcijo.
- Ženskam, ki po koncu zdravljenja želijo imeti otroke, se priporoča, da se pred začetkom zdravljenja udeležijo genetskega svetovanja in svetovanja glede ohranitve plodnosti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Po uporabi zdravila Myocet liposomal boste morda omotični. Če ste omotični ali niste prepričani, kako se počutite, ne vozite ali ne upravljajte z orodji ali stroji.

Zdravilo Myocet liposomal vsebuje natrij

Zdravilo Myocet liposomal je na voljo v škatli, ki vsebuje 1 komplet ali 2 kompleta po 3 vial (na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj). Ko ste vsebino treh vial zmešali skupaj, zdravilo vsebuje približno 108 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli). To je enako 5,4 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

3. Kako se daje zdravilo Myocet liposomal

To zdravilo lahko daje zdravnik ali medicinska sestra. Infundira se v žilo.

Koliko zdravila boste prejeli

Vaš zdravnik bo ugotovil, koliko zdravila potrebujete. To se izračuna na podlagi velikosti vašega telesa (merjeno v kvadratnih metrih oziroma m²).

Priporočeni odmerek je med 60 in 75 mg zdravila za vsak kvadratni meter vašega telesa:

- zdravilo se daje enkrat na vsake 3 tedne;
- zdravilo s ciklofosfamidom se daje na isti dan.

Zdravnik vam lahko da manjši odmerek, če misli, da ga potrebujete.

Kako pogosto boste dobivali infuzijo, je odvisno od:

- stopnje razvitosti vašega raka;
- kako dobro se telo odziva na zdravilo.

Zdravljenje navadno traja od 3 do 6 mesecev.

Če dobite zdravilo Myocet liposomal na kožo

Če zdravilo uhaaja iz infuzijskega sistema na kožo, o tem takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro. Zdravilo Myocet liposomal namreč lahko poškoduje kožo. Infundiranje bo takoj prekinjeno. Na prizadeto področje je treba za 30 minut položiti led. Nato je treba začeti z novim infundiranjem zdravila v drugo veno.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnicah. Pri zdravljenju s tem zdravilom lahko pride do naslednjih neželenih učinkov:

Takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če opazite naslednje neželene učinke. To so znaki alergijskih reakcij, zato bo treba ustaviti vašo infuzijo:

- oteženo dihanje ali tesnoba v prsih ali grlu;
- glavobol ali bolečina v hrbtu;
- vročina ali mrzlica;
- otečen ali zardel obraz;
- utrujenost, omotica ali vrtoglavost.

Takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če opazite zgoraj navedene neželene učinke.

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 bolnici od 10):

- izpadanje las;
- vročina, mrzlica bolečina;
- izguba apetita, driska, slabost ali bruhanje;
- zmanjšane ravni določenih krvnih celic – vaš zdravnik bo zato redno pregledoval vašo kri in se odločil, ali je potrebno zdravljenje. Znaki lahko vključujejo:
 - pogostejše podplutbe;
 - vnetje ust, grla ali razjede v ustih;
 - zmanjšana odpornost proti okužbam ali zvišana telesna temperatura;
 - utrujenost ali omotičnost, pomanjkanje energije.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 bolnici od 10):

- bolečina v mišicah, bolečina v hrbtu;
- glavobol;
- težko dihanje, bolečine v prsih;
- žeja, boleč ali otečen požiralnik;
- težko dihanje, otečeni gležnji, mišični krči. To so lahko znaki odpovedi srca, neenakomernega utripa srca ali nizke ravni kalija v krvi;
- nenormalne vrednosti jetrnih laboratorijskih preiskav;
- težave s spancem;
- krvavitve iz nosu, navali vročine;
- zaprtje, hujšanje;
- izpuščaji na koži in težave z nohti.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 bolnici od 100):

- izkašljevanje krvi;
- nemirnost, zaspanost;
- nizek krvni tlak, slabo počutje;
- sprememba hoje, težave z govorom;
- bolečine v želodcu, ki so lahko znak nastajanja želodčne razjede;

- oslabele mišice;
- srbeča, suha koža ali otečena območja okrog lasnih korenin;
- otečena, rdeča in mehurjasta koža okrog mesta infundiranja;
- visoka raven glukoze v krvi (to bo videl vaš zdravnik v krvnih testih);
- rumena koža ali oči (to so lahko znaki težav z jetri, ki povzročajo zlatenico);
- pogostost uriniranja, bolečine pri uriniranju ali kri v urinu.

Neznana: pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov:

Rdečina in bolečina dlani in stopal.

Zdravilo Myocet liposomal lahko povzroči nekatere neželene učinke, ki so povezani s hitrostjo infundiranja. Ti vključujejo zardevanje, povišano telesno temperaturo, mrzlico, glavobole in bolečine v hrbtu. Ti neželeni učinki se lahko zmanjšajo, če se infundira počasneje v daljšem časovnem obdobju.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Myocet liposomal

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteku roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C).
- Iz mikrobiološkega vidika morate zdravilo porabiti takoj. Če ni porabljeno takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo. Ne shranjujte ga dlje kot 24 ur pri temperaturi med 2 ° in 8 °C, razen če rekonstitucija in redčenje nista bila opravljena v nadzorovanih in preverjeno aseptičnih pogojih.
- Datum izteka roka uporabnosti je natisnjen na ovojnini. Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite znake razbarvanja, usedlino ali druge delce.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Myocet liposomal:

- Učinkovina je liposomsko enkapsuliran doksorubicin. To ustreza 50 mg doksorubicinijevega klorida.
- Pomožne snovi so laktoza (v viali z doksorubicinijevim kloridom), fosfatidilholin, holesterol, citronska kislina, natrijev hidroksid in voda za injekcije (v viali z liposomi) in natrijev karbonat in voda za injekcije (v viali s pufrom).

Izgled zdravila Myocet liposomal in vsebina pakiranja

Zdravilo Myocet liposomal je sestavljeno iz praška, disperzije in vehikla za koncentrat za disperzijo za infundiranje. Dobavljen je kot sistem treh vial: doksorubicinijev klorid, liposomi in pufer.

Ko je vsebina vial zmešana skupaj, nastane oranžno-rdečkasta in neprosojna liposomalna disperzija.

Zdravilo Myocet liposomal je na voljo v škatlah, ki vsebujejo 1 komplet ali 2 kompleta po 3 sestavine. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Nemčija

Proizvajalec:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

NAVODILO ZA PRIPRAVO

Zdravilo Myocet liposomal 50 mg prašek, disperzija in vehikel za koncentrat za disperzijo za infundiranje
liposomski doksorubicinijev klorid

Pred pripravo zdravila morate prebrati celotno vsebino tega navodila.

1. PREDSTAVITEV

Zdravilo Myocet liposomal je na voljo v obliki sistema treh vial: (1) doksorubicinijev klorid, (2) liposomi in (3) pufer. Poleg teh treh sestavin bo za rekonstitucijo doksorubicinijevega klorida potreben tudi natrijev klorid 9 mg/ml (0,9-%) raztopina za injiciranje. Zdravilo Myocet liposomal morate pred uporabo rekonstituirati.

2. PRIPOROČILA ZA VARNO ROKOVANJE

Upoštevati morate postopke za ustrezno ravnanje in odlaganje protitumorskih zdravil, in sicer:

- Osebje mora biti usposobljeno za rekonstituiranje zdravila.
- Nosečnice med osebjem morajo biti izključene iz rokovanja s tem zdravilom.
- Osebje, ki dela s tem zdravilom, mora med rekonstitucijo nositi zaščitna oblačila, vključno z masko, očali in rokavicami.
- Vse predmete, ki jih uporabite med dajanjem zdravila ali čiščenjem, vključno z rokavicami, morate dati v vreče za odlaganje visoko rizičnih snovi za nadaljnji sežig pri visoki temperaturi. Tekoče odpadke lahko odplaknete z velikimi količinami vode.
- Ob morebitnem nenamernem stiku s kožo ali očmi nemudoma izperite z veliko vode.

3. PRIPRAVA ZA INTRAVENSKO DAJANJE

Med rokoivanjem z zdravilom Myocet liposomal se morate strogo držati aseptičnih tehnik, ker zdravilo ne vsebuje konzervansov.

3.1 Priprava zdravila Myocet liposomal

1. korak: Priprava

Lahko uporabite enega od dveh načinov ogrevanja: grelec Techne DB-3 Dri Block ali vodno kopel:

- vključite grelec Techne DB-3 Dri Block in nastavite temperaturo na 75 °C–76 °C. Na termometrih na vsakem od grelnih blokov preverite nastavitve temperature.
- Če uporabljate vodno kopel, jo vključite in pustite, da se temperatura ustali na 58 °C (55 °C–60 °C). Preverite nastavitve temperature na termometru.

(Čeprav sta nastavitvi temperature na vodni kopeli in grelnem bloku različni, je temperatura vsebine vial v istem območju (55 °C–60 °C)).

- Vzemite škatli s sestavinami iz hladilnika.

2. korak: Rekonstitucija doksorubicinijevega klorida

- Vzemite 20 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9-%) raztopine za injiciranje (ni na voljo v kompletu) in jo injicirajte v vsako od vial doksorubicinijevega klorida, namenjeno pripravi.
- Dobro pretresite v obrnjenem položaju, da se doksorubicin povsem raztopi.

3. korak: Ogrevanje v vodni kopeli ali grelnem bloku

- 10 minut (ne več kot 15 minut) ogrevajte viala z rekonstituiranim doksorubicinijevim kloridom v grelcu Techne DB-3 Dri Block. Termometer naj bo pri tem nastavljen na temperaturo 75 °C–76 °C.
- Če uporabljate vodno kopel, 10 minut (ne več kot 15 minut) ogrevajte viala z rekonstituiranim doksorubicinijevim kloridom. Temperatura na termometru naj bo 55 °C–60 °C.
- Med ogrevanjem nadaljujte s 4. korakom.

4. korak: Uravnavanje vrednosti pH liposomov

- Vzemite 1,9 ml liposomov. Injicirajte v viala s pufrom in tako uravnajte pH vrednost liposomov. *Tlak se lahko poveča in morda ga boste morali sprostiti.*
- Dobro pretresite.

5. korak: V doksorubicin dodajte liposome z uravnano vrednostjo pH

- Z brizgo zajemite celotno vsebino liposomov z uravnano vrednostjo pH iz viala s pufrom.
- Vzemite viala z rekonstituiranim doksorubicinijevim kloridom iz vodne kopeli ali suhega grelca. **MOČNO PRETRESITE.** Previdno vstavite napravo za sproščanje tlaka, opremljeno s hidrofbnim filtrom. Nato NEMUDOMA (v največ 2 minutah) injicirajte liposome z uravnano vrednostjo pH v viala z ogretim, rekonstituiranim doksorubicinijevim kloridom. Odstranite napravo za sproščanje tlaka.
- **MOČNO PRETRESITE.**
- **PRED UPORABO POČAKAJTE VSAJ 10 MINUT. PRI TEM NAJ BO ZDRAVILO NA SOBNI TEMPERATURI.**

Grelec Techne DB-3 Dri Block je v celoti validiran za uporabo pri konstituciji zdravila Myocet liposomal. Uporabiti morate tri vstavke, vsakega z dvema 43,7-milimetrskima odprtinama. Za ustrezen nadzor temperature je priporočena uporaba 35-milimetrskega termometra za vodo.

Končni rekonstituirani pripravek zdravila Myocet liposomal vsebuje 50 mg doksorubicinijevega klorida/25 ml koncentrata za liposomsko disperzijo za infundiranje (2 mg/ml).

Po rekonstituciji morate končni izdelek dodatno razredčiti v natrijevem kloridu 9 mg/ml (0,9-%) raztopini za injiciranje ali v glukozi 50 mg/ml raztopini za injiciranje na končno prostornino 40 ml do 120 ml na 50 mg rekonstituiranega zdravila Myocet liposomal, tako da dobite končno koncentracijo 0,4 mg/ml do 1,2 mg/ml doksorubicina.

Liposomska disperzija za infundiranje, ki vsebuje doksorubicin, enkapsuliran v liposomih, mora biti po konstituciji rdeče-oranžna neprosojna homogena disperzija. Vsa parenteralna zdravila morate pred uporabo vizualno pregledati in preveriti, ali so v njih delci in ali je raztopina razbarvana. Če so v pripravku tuji delci, ga ne uporabljajte.

Dokazano je, da ima zdravilo Myocet liposomal po rekonstituciji kemično in fizikalno stabilnost med uporabo do 8 ur pri sobni temperaturi in do 5 dni v hladilniku (2 °C–8 °C).

Iz mikrobiološkega vidika morate zdravilo porabiti takoj. Če ni porabljeno takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo. Ne shranjujte ga dlje kot 24 ur pri temperaturi med 2 °C in 8 °C, razen če rekonstitucija in redčenje nista bila opravljena v nadzorovanih in preverjeno aseptičnih pogojih.

Zdravilo Myocet liposomal morate dati v obliki intravenske infuzije. Infundiranje traja 1 uro. Opozorilo: zdravila Myocet liposomal se ne sme dajati po intramuskularni ali subkutani poti ali v obliki bolusne injekcije.

4. ODSTRANJEVANJE

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.