

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Myocet liposomal 50 mg pulver, dispersion och vätska till koncentrat till infusionsvätska, dispersion.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Liposom-inkapslat doxorubicincitratkomplex motsvarande 50 mg doxorubicinhydroklorid (HCl).

Hjälpämne(n) med känd effekt: Det rekonstituerade läkemedlet innehåller cirka 108 mg natrium per 50 mg dos doxorubicin HCl.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver, dispersion och vätska till koncentrat till infusionsvätska, dispersion

Myocet liposomal levereras som ett system av tre injektionsflaskor enligt följande:

Injektionsflaska 1 – doxorubicin HCl är ett rött frystorkat pulver.

Injektionsflaska 2 – liposomer är en vit till benvit, ogenomskinlig och homogen dispersion.

Injektionsflaska 3 – buffert är en klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Myocet liposomal, i kombination med cyklofosfamid, är avsett som förstahandsbehandling vid metastaserande bröstcancer hos vuxna kvinnor.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Myocet liposomal bör begränsas till sjukhus som är specialiserade på administrering av cytotoxisk kemoterapi och bör endast ges av läkare med erfarenhet av kemoterapi.

Dosering

När Myocet liposomal ges i kombination med cyklofosfamid (600 mg/m^2) är den rekommenderade initialdosen Myocet liposomal $60\text{--}75 \text{ mg/m}^2$ var tredje vecka.

Äldre

Säkerhet och effekt för Myocet liposomal har utretts på 61 patienter med metastaserande bröstcancer, 65 år och äldre. Data från randomiserade kontrollerade kliniska prövningar visar att effekt och säkerhet hos Myocet liposomal ur kardiologisk synpunkt i denna grupp var jämförbar med den som observerades hos patienter yngre än 65 år.

Patienter med leverfunktionsnedsättning

Eftersom metabolism och utsöndring av doxorubicin i första hand sker via lever och gallgångar bör bedömning av deras funktion göras före och under behandling med Myocet liposomal.

Baserat på begränsade data från patienter med levermetastaser rekommenderas att initialdosen Myocet liposomal minskas enligt nedanstående tabell.

Leverfunktionsprov	Dos
bilirubin < övre normalvärde samt normal AST	standarddos om $60\text{--}75 \text{ mg/m}^2$

bilirubin < övre normalvärde samt förhöjd AST	överbäg 25 % dosreduktion
bilirubin > övre normalvärde men < 50 µmol/l	50 % dosreduktion
bilirubin > 50 µmol/l	75 % dosreduktion

Om möjligt ska Myocet liposomal undvikas hos patienter med bilirubin > 50 µmol/l, då rekommendationen framför allt grundas på extrapoleringar.

För dosreduktioner på grund av annan toxicitet se avsnitt 4.4

Patienter med njurfunktionsnedsättning

Doxorubicin metaboliseras till största delen i levern och utsöndras i gallan. Därför behövs ingen dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Myocet liposomal för barn i åldrar upp till 17 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Myocet liposomal måste beredas och spädas ytterligare före administrering. En slutlig koncentration av mellan 0,4 mg/ml till 1,2 mg/ml doxorubicin HCl erfordras. Myocet liposomal ges genom intravenös infusion under en timme.

Myocet liposomal får inte ges intramuskulärt eller subkutant eller som bolusinjektion.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Benmärgshämning

Behandling med Myocet liposomal framkallar benmärgshämning. Myocet liposomal ska inte ges till personer med absolut neutrofilstatus (ANC) lägre än 1 500 celler/µl eller trombocyter färre än 100 000/µl före nästa cykel. Noggrann hematologisk kontroll (inklusive räkning av vita blodkroppar och trombocyter, samt hemoglobin) ska utföras under behandling med Myocet liposomal. En metaanalys visade en statistiskt signifikant lägre frekvens av grad 4 neutropeni (RR=0,82, p=0,005) hos patienter som behandlats med Myocet liposomal jämfört med konventionellt doxorubicin. Inga signifikanta skillnader identifierades dock i förekomsten av anemi, trombocytopeni och episoder av neutropen feber.

Hematologisk och annan toxicitet kan kräva dosreducering eller uppehåll. Följande dosmodificeringar rekommenderas under behandling och ska ges parallellt när det gäller både Myocet liposomal och cyklofosamid. Den dos som ska ges efter att en dosreduktion gjorts beslutas av den läkare som är ansvarig för patienten.

Hematologisk toxicitet			
Grad	Nadir ANC (celler/µl)	Nadir trombocytstatus (celler/µl)	Modificering
1	1500 – 1900	75 000 – 150 000	Ingen
2	1000 – färre än 1500	50 000 – färre än 75 000	Ingen
3	500 – 999	25 000 – färre än 50 000	Vänta tills ANC 1500 eller

Hematologisk toxicitet			
Grad	Nadir ANC (celler/ μ l)	Nadir trombocytstatus (celler/ μ l)	Modifiering
			mer och/eller trombocyter 100 000 eller fler, ge sedan ny dos med 25 % dosreduktion.
4	Färre än 500	Färre än 25 000	Vänta tills ANC 1500 och/eller trombocyter 100 000 eller fler, ge sedan ny dos med 50 % dosreduktion.

Om myelotoxicitet skjuter upp behandlingen mer än 35 dagar efter den första dosen i den tidigare cykeln, bör man överväga att stoppa behandlingen.

Mukositet		
Grad	Symtom	Modifiering
1	Sår utan smärta, erytem eller lätt ömhet.	Ingen
2	Smärtsamt erytem, ödem eller sår men kan äta.	Vänta en vecka och om symtomen förbättras ge ny dos med 100 % dos.
3	Smärtsamt erytem, ödem eller sår och kan inte äta.	Vänta en vecka och om symtomen förbättras ge ny dos med 25 % dosreduktion.
4	Kräver parenteralt eller enteralt stöd.	Vänta en vecka och om symtomen förbättras ge ny dos med 50 % dosreduktion.

För dosreduktion av Myocet liposomal på grund av nedsatt leverfunktion se avsnitt 4.2.

Kardiotoxicitet

Doxorubicin och andra antracykliner kan vara skadliga för hjärtat. Risken för toxicitet är större med ökande, kumulativa doser av dessa läkemedel och är högre hos personer med tidigare kardiomyopati eller personer som tidigare fått strålning mot mediastinum eller med hjärtsjukdom i anamnesen.

Analyser av kardiotoxicitet i kliniska prövningar har visat en statistiskt signifikant reduktion av hjärtsjukdom hos patienter som behandlats med Myocet liposomal jämfört med patienter som behandlades med konventionellt doxorubicin med samma dos i mg. En metaanalys visade statistiskt signifikant lägre frekvens av både klinisk hjärtsvikt (RR=0,20, p= 0,02) och kombinerad klinisk och subklinisk hjärtsvikt (RR=0,38, p<0,0001) hos patienter som behandlats med Myocet liposomal jämfört med konventionellt doxorubicin. Den minskade risken för hjärttoxicitet har också visats i en retrospektiv analys på patienter som tidigare hade erhållit understödande doxorubicin (log-rank P=0,001, Hazard ratio=5,42).

I en fas III-kombinationsstudie med cyklofosfamid (CPA) där man jämförde Myocet liposomal (60 mg/m²) + CPA (600 mg/m²) med doxorubicin (60 mg/m²) + CPA (600 mg/m²) utvecklade 6 resp. 21% av patienterna en signifikant minskning i vänster hjärtkammar ejektionsfraktion (LVEF). I en fas III-studie som jämförde singelbehandling med Myocet liposomal (75 mg/m²) med singelbehandling med doxorubicin (75 mg/m²) utvecklade 12 respektive 27 % av patienterna en signifikant minskning i LVEF. Motsvarande siffror för kronisk hjärtinsufficiens, baserat på klinisk bedömning, var 0 % för Myocet liposomal + CPA mot 3% för doxorubicin + CPA och 2 % för Myocet liposomal mot 8 % för doxorubicin. Den kumulativa mediandosen för Myocet liposomal i kombination med CPA vid hjärtpåverkan var >1260 mg/m², jämfört med 480 mg/m² för doxorubicin i kombination med CPA.

Det finns ingen erfarenhet av Myocet liposomal hos patienter med kardiovaskulär sjukdom i anamnesen, t.ex. hjärtinfarkt inom 6 månader före behandling. Därför måste försiktighet iaktas hos

patienter med nedsatt hjärtfunktion. Hjärtfunktionen hos patienter som behandlas med Myocet liposomal och trastuzumab samtidigt måste övervakas enligt vad som beskrivs nedan.

När man beräknar den totala dosen Myocet liposomal ska man också beakta tidigare eller samtidig behandling med andra kardiotoxiska ämnen, däribland antracykliner och antrakinoner.

Innan man påbörjar behandling med Myocet liposomal rekommenderas generellt att man mäter vänster hjärtkammar ejektionsfraktion (LVEF), antingen med Multiple Gated Arteriography (MUGA) eller med ekokardiografi. Dessa metoder bör också användas rutinmässigt under Myocet liposomal-behandlingen. Det är nödvändigt att bedöma vänsterkammarfunktionen före varje ytterligare administrering av Myocet liposomal när en patient har överskridit en livstids kumulativ antracyklindos på 550 mg/m² eller så snart som kardiomyopati misstänks. Om LVEF har minskat kraftigt, från baslinjen t.ex. med >20 punkter till ett slutligt värde >50 % eller med >10 punkter till ett slutligt värde på <50 %, måste värdet av fortsatt behandling noga vägas mot risken att framkalla irreversibel hjärtskada. Emellertid ska det mest avgörande testet på myokardskada av antracyklin, t.ex. endomyokardiell biopsi, övervägas.

Alla patienter som erhåller Myocet liposomal ska också rutinmässigt genomgå EKG-övervakning. Övergående EKG-förändringar såsom flacka T-vågor, S-T-sänkning och benigna arrytmier anses inte vara obligatoriska indikationer för att avbryta Myocet liposomal-behandling. Emellertid anses en reduktion av QRS-komplexet mer vara en indikation på hjärttoxicitet.

Kronisk hjärtinsufficiens på grund av kardiomyopati kan inträffa plötsligt och kan också uppstå efter avslutad behandling.

Magtarmkanalen

En metaanalys visade statistiskt signifikant lägre frekvens av illamående/kräkning grad ≥ 3 (RR=0,65), $p=0,04$) och diarré grad ≥ 3 (RR=0,33, $p=0,03$) hos patienter behandlade med Myocet liposomal jämfört med konventionellt doxorubicin.

Reaktioner vid injektionsstället

Myocet liposomal är vävnadsretande och åtgärder för att undvika extravasation ska vidtas. Om extravasation inträffar måste infusionen omedelbart avslutas. Man kan lägga is på det drabbade området under cirka 30 minuter. Därefter bör man börja om med Myocet liposomal-infusionen i en annan ven än den där extravasationen inträffade. Observera att Myocet liposomal kan administreras genom en central eller perifer ven. I det kliniska programmet förekom nio fall av oavsiktlig extravasation av Myocet liposomal, men inget av dessa var förknippat med allvarlig hudskada, sårbildning eller nekros.

Reaktioner i samband med infusionen

Vid snabb infusion har akuta reaktioner i samband med liposomala infusioner rapporterats. Rapporterade symtom var bland andra blodvallning, dyspné, feber, ansiktssvullnad, huvudvärk, ryggsmärta, frossbrytningar, trångghetskänsla i bröst och strupe och/eller hypotoni. Dessa akuta fenomen kan undvikas genom att man använder 1 timmes infusionstid.

Övrigt

För försiktighetsåtgärder beträffande användning av Myocet liposomal tillsammans med andra läkemedel, se avsnitt 4.5.

Precis som för andra antracykliner och doxorubicinprodukter kan strålningsskadan förvärras i tidigare strålade områden.

Effekt och säkerhet för Myocet liposomal i adjuvansbehandling av bröstcancer har inte fastställts. Betydelsen av skillnaderna i vävnadsdistribution mellan Myocet liposomal och konventionellt doxorubicin har inte klargjorts när det gäller den långsiktiga antitumöreffekten.

Hjälpämnen

Natrium

Detta läkemedel innehåller cirka 108 mg natrium per 50 mg dos doxorubicin HCl, motsvarande 5,4 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Specifika läkemedelsinteraktionsstudier med Myocet liposomal har inte utförts. Det är troligt att Myocet liposomal interagerar med ämnen som man vet interagerar med konventionellt doxorubicin. Plasmanivåer av doxorubicin och dess metabolit, doxorubicinol, kan ökas när doxorubicin administreras tillsammans med cyklosporin, verapamil, paklitaxel eller annat medel som hämmar P-glykoprotein (P-gp). Interaktioner med doxorubicin har också rapporterats med streptozocin, fenobarbital, fenytoin och warfarin. Studier av effekter av Myocet liposomal på andra ämnen saknas också. Doxorubicin kan dock även förstärka toxiciteten hos andra antineoplastiska medel. Samtidig behandling med andra substanser som rapporterats vara kardiotoxiska eller med kardiologiskt aktiva substanser (t. ex. kalciumantagonister) kan öka risken för kardiotoxicitet. Samtidig behandling med andra liposomala eller lipidbundna substanser eller intravenösa fettemulsioner skulle kunna ändra den farmakokinetiska profilen hos Myocet liposomal.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling med Myocet liposomal och under 6,5 månader efter avslutad behandling.

Kvinnor som önskar skaffa barn efter avslutad behandling ska rekommenderas genetisk rådgivning och råd om fertilitetsbevarande åtgärder före behandling.

Graviditet

På grund av de kända cytotoxiska, mutagena och embryotoxiska egenskaperna hos doxorubicin ska Myocet liposomal inte användas under graviditet såvida det inte är absolut nödvändigt.

Amning

Kvinnor som behandlas med Myocet liposomal ska inte amma.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Myocet liposomal har rapporterats framkalla yrsel. Patienter som drabbas av detta bör undvika att framföra fordon och hantera maskinell utrustning.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna som rapporterades från kliniska prövningar var illamående/kräkningar (73%), leukopeni (70%), alopeci (66%), neutropeni (46%), asteni/trötthet (46%), stomatit/mukosit (42%), trombocytopeni (31%) och anemi (30%).

Följande biverkningar har rapporterats för Myocet liposomal under kliniska prövningar och efter marknadsintroduktion. Biverkningar listas nedan enligt MeDRA konventionen efter organsystem och frekvens (frekvenser definieras som: mycket vanliga $\geq 1/10$, vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$, mindre vanliga $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$, ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)).

	Alla grader	Grader ≥ 3
Infektioner och infestationer		
Neutropen feber	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Infektioner	Mycket vanliga	Vanliga
Herpes zoster	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Sepsis	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Infektion på injektionsstället	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet		
Neutropeni	Mycket vanliga	Mycket vanliga

Trombocytopeni	Alla grader Mycket vanliga	Grader ≥ 3 Mycket vanliga
Anemi	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Leukopeni	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Lymfopeni	Vanliga	Vanliga
Pancytopeni	Vanliga	Mindre vanliga
Neuropen sepsis	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Purpura	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Metabolism och nutrition		
Anorexi	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Dehydrering	Vanliga	Mycket vanliga
Hypokalemi	Vanliga	Mindre vanliga
Hyperglykemi	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Psykiska störningar		
Agitation	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet		
Insomnia	Vanliga	Mindre vanliga
Gångrubbningar	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Dysfoni	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Somnolens	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Hjärtat		
Arytmi	Vanliga	Mindre vanliga
Kardiomyopati	Vanliga	Vanliga
Hjärtsvikt	Vanliga	Vanliga
Perikardit	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Blodkärl		
Värmevallningar	Vanliga	Mindre vanliga
Hypotension	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		
Bröstsmärtor	Vanliga	Mindre vanliga
Dyspné	Vanliga	Mindre vanliga
Epistaxis	Vanliga	Mindre vanliga
Hemoptys	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Faryngit	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Pleuraugjutning	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Pneumonit	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Magtarmkanalen		
Illamående/kräkningar	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Stomatit/mukosit	Mycket vanliga	Vanliga
Diarré	Mycket vanliga	Vanliga
Förstoppning	Vanliga	Mindre vanliga
Esofagit	Vanliga	Mindre vanliga
Ulcus ventriculi	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Lever och gallvägar		
Förhöjda levertransaminaser	Vanliga	Mindre vanliga
Förhöjt alkaliskt fosfatas	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Ikterus	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Förhöjt bilirubin i serum	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad		
Alopeci	Mycket vanliga	Vanliga
Utslag	Vanliga	Ingen känd frekvens
Palmar-plantar erytrodysestesi (hand-fot-syndrom).	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
Nagelproblem	Vanliga	Mindre vanliga
Pruritus	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Follikulit	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Torr hud	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens

	Alla grader	Grader ≥ 3
Muskuloskeletala systemet och bindväv		
Ryggsmärtor	Vanliga	Mindre vanliga
Myalgi	Vanliga	Mindre vanliga
Muskelsvaghet	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Njurar och urinvägar		
Hemorrhagisk cystit	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Oliguri	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		
Asteni/trötthet	Mycket vanliga	Vanliga
Feber	Mycket vanliga	Vanliga
Smärta	Mycket vanliga	Vanliga
Stelhet	Mycket vanliga	Mindre vanliga
Yrsel	Vanliga	Mindre vanliga
Huvudvärk	Vanliga	Mindre vanliga
Viktninskning	Vanliga	Mindre vanliga
Reaktion på injektionsstället	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Olustkänsla	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Akut överdos av Myocet liposomal kommer att förvärra toxiska biverkningar. Behandlingen av akut överdos ska koncentreras på stödjande behandling av förväntad toxicitet och kan inkludera sjukhusvård, antibiotika, transfusioner av trombocyter och granulocyter samt symptomatisk behandling av mukositis.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska substanser, antracykliner och närbesläktade substanser, ATC-kod: L01DB01

Den aktiva substansen i Myocet liposomal är doxorubicin HCl. Doxorubicin kan utöva sina antitumorala och toxiska effekter genom flera olika mekanismer, bland annat hämning av topoisomeras II, bindning till DNA och RNA polymeraser, bildning av fria radikaler och membranbindning. Liposominkapslat doxorubicin i jämförelse med konventionellt doxorubicin har inte visat sig vara mer aktivt i doxorubicinresistenta cellinjer *in vitro*. Hos djur minskade liposominkapslat doxorubicin distributionen till hjärtats och mag-tarmkanalens mukosa i jämförelse med konventionellt doxorubicin, medan en antitumoral verkan bevarades i experimentella tumörer.

Myocet liposomal (60 mg/m²) + CPA (600 mg/m²) jämfördes med konventionellt doxorubicin + CPA (med samma doser) och Myocet liposomal (75 mg/m²) + CPA (600 mg/m²) jämfördes med epirubicin + CPA (med samma doser). I en tredje prövning jämfördes Myocet liposomal (75 mg/m²) som monoterapi med konventionellt doxorubicin som monoterapi (med samma dos). Resultaten beträffande responsgrad och progressionsfri överlevnad visas i Tabell 3.

Tabell 3
Sammandrag av anti-tumöreffekten i kombinationsbehandling och monoterapi

	Myocet	Dox	Myocet	Epi/CPA	Myocet	Dox
--	--------	-----	--------	---------	--------	-----

	liposomal /CPA (60/600 mg/m ²) (n=142)	60/CPA (60/600 mg/m ²) (n=155)	liposomal /CPA (75/600 mg/m ²) (n=80)	(75/600 mg/m ²) (n=80)	liposomal (75 mg/m ²) (n=108)	(75 mg/m ²) (n=116)
Grad av tumörrespons	43%	43%	46%	39%	26%	26%
Relativ risk	1,01		1,19		1,00	
(95% C.I.)	(0,78–1,31)		(0,83–1,72)		(0,64–1,56)	
Median-PFS (månader) ^a	5,1	5,5	7,7	5,6	2,9	3,2
Riskförhållande	1,03		1,52		0,87	
(95% C.I.)	(0,80–1,34)		(1,06–2,20)		0,66–1,16	

Förkortningar: PFS, progressionsfri överlevnad; Dox, doxorubicin; Epi, epirubicin; Relativ risk, jämförelsesubstans tagen som referens; Riskförhållande, Myocet liposomal tagen som referens

^a Sekundär effektvariabel

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken i plasma för totalt doxorubicin hos patienter som får Myocet liposomal varierar mellan olika patienter. I allmänhet är dock plasmanivåerna av totalt doxorubicin avsevärt högre med Myocet liposomal än med konventionellt doxorubicin. Utifrån tillgängliga farmakokinetiska data kan inga slutsatser dras om sambandet mellan plasmanivåer av totalt/fritt doxorubicin och dess påverkan på effekt/säkerhet av Myocet liposomal. Clearance för total doxorubicin efter doxorubicin var $5,1 \pm 4,8$ l/timme och distributionsvolymen vid "steady state" (V_d) var $56,6 \pm 61,5$ l efter Myocet liposomal medan clearance och V_d efter konventionellt doxorubicin var $46,7 \pm 9,6$ l/timme respektive $1,451 \pm 258$ l. Doxorubicins viktigaste cirkulerande metabolit, doxorubicinol, formas via aldo-keto-reduktas. Maximala plasmanivåer av doxorubicinol uppträder senare i plasma med Myocet liposomal än med konventionellt doxorubicin.

Farmakokinetiken hos Myocet liposomal har inte specifikt studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion. Det är känt att doxorubicin till största delen elimineras i levern. En minskning av Myocet liposomal-dosen har visat sig lämplig hos patienter med försämrad leverfunktion (se avsnitt 4.2 för rekommendationer om dos).

Ämnen som hämmar P-glykoprotein (P-gp) kan ändra dispositionen av doxorubicin och doxorubicinol. (Se även avsnitt 4.5.)

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Studier angående gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter hos Myocet liposomal har inte utförts, men doxorubicin är känd för att vara både mutagen och karcinogen och kan orsaka reproduktionseffekter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Injektionsflaska 1 – doxorubicin HCl

- laktos

Injektionsflaska 2 – liposomer

- fosfatidylkolin
- kolesterol
- citronsyra
- natriumhydroxid

- vatten för injektionsvätskor

Injektionsflaska 3 – buffert

- natriumkarbonat
- vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

18 månader.

Efter beredning är produkten kemiskt och fysikaliskt stabil i upp till 8 timmar vid 25°C och i upp till 5 dagar vid 2°C–8°C.

Ur mikrobiologisk synpunkt ska läkemedlet användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är användaren ansvarig för det beredda läkemedlets förvaringstider och förvaringsbetingelser före användning. Dessa tider bör normalt inte överskrida 24 timmar vid 2°C–8°C, såvida inte beredning/spädning har utförts under kontrollerade och verifierade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C).

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Myocet liposomal tillhandahålls i kartonger som innehåller 1 eller 2 set med de tre injektionsflaskorna med komponenterna. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Injektionsflaska 1 – doxorubicin HCl

Injektionsflaska av Typ I glas, förseglad med propp av grå butylgummi och avdragbar orange aluminiumfolie, innehållande 50 mg doxorubicin HCl frystorkat pulver.

Injektionsflaska 2 – liposomer

Injektionsflaska av Typ I flintglas, förseglad med grå silikonbelagd propp och avdragbar grön aluminiumfolie, innehållande minst 1,9 ml liposomer.

Injektionsflaska 3 – buffert

Injektionsflaska av glas förseglad med grå silikonbelagd propp och avdragbar blå aluminiumfolie, innehållande minst 3 ml buffert.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning av Myocet liposomal

Strikt aseptisk teknik måste tillämpas under hela hanteringen av Myocet liposomal eftersom konserveringsmedel inte är tillsatt.

Försiktighet måste iaktas vid hantering och beredning av Myocet liposomal. Det är nödvändigt att använda skyddshandskar.

Steg 1. Inställning

Två alternativa uppvärmningsmetoder kan användas: antingen med Techne DB-3 Dri Block värmare eller i vattenbad.

- Sätt på Techne DB-3 Dri Block-värmaren och sätt reglaget på 75°C–76°C. Kontrollera temperaturinställningen på termometern (termometrarna) på varje blockinsats.
- Om vattenbad används, sätt på vattenbadet och låt det utjämnas till 58°C (55°C–60°C). Kontrollera temperaturinställningen på termometern.

(Observera att även om reglaget på vattenbadet och värmeblocket är inställda på olika nivåer, är temperaturen på innehållet i injektionsflaskan inom samma område (55°C–60°C)).

- Ta ut kartongen med komponenterna från kylskåpet.

Steg 2. Bered doxorubicin HCl

- Dra upp 20 ml natriumklorid injektionsvätska, lösning, (0,9 %), (levereras inte med i förpackningen) och injicera i varje injektionsflaska med doxorubicin HCl, som ska beredas.
- Håll upp och ned och skaka väl så att doxorubicin löses helt.

Steg 3. Uppvärmning i vattenbad eller med värmeblock

- Värm upp den beredda doxorubicin HCl-injektionsflaskan i Techne DB-3 Dri Block-värmaren med termometern i blocket på (75°C–76°C) i 10 minuter (ej över 15 minuter).
- Om ett vattenbad används, värms injektionsflaskan med doxorubicin HCl till 55°C–60°C i 10 minuter (ej över 15 minuter).
- Fortsätt med steg 4 under uppvärmningen

Steg 4. Justera liposomlösningens pH

- Dra upp 1,9 ml liposomlösning. Injicera i bufferten för att justera liposomernas pH. Tryckstegring kan kräva ventilerings.
- Omskakas väl.

Steg 5. Tillsätt den pH-justerade liposomlösningen till doxorubicinlösningen

- Dra med en spruta upp hela innehållet i injektionsflaskan med den pH-justerade liposomlösningen från injektionsflaskan med bufferten.
- Ta upp den beredda injektionsflaskan med doxorubicin HCl ur vattenbadet eller från värmeblocket. OMSKAKA KRAFTIGT. Sätt försiktigt in en tryckventilerande anordning utrustad med ett hydrofobt filter. Injicera sedan OMEDELBART (inom 2 minuter) den pH-justerade liposomlösningen i injektionsflaskan med uppvärmt beredd doxorubicin HCl. Ta bort ventilationsanordningen.
- OMSKAKA KRAFTIGT.
- VÄNTA minst 10 MINUTER före användning, låt medicinen stå i rumstemperatur.
- Techne DB-3 Dri blockvärmare är godkänd för användning vid beredning av Myocet liposomal. Tre inlägg, vart och ett med två öppningar om 43,7 mm per inlägg, måste användas. För att försäkra sig om rätt temperaturkontroll rekommenderas en 35 mm dopptermometer.

Det färdiga Myocet liposomal-preparatet innehåller 50 mg doxorubicin HCl/25 ml liposom-dispersion (2mg/ml).

Den beredda produkten måste spädas ytterligare med antingen 0,9 % (vikt/volym) natriumklorid för injektion eller 5% (vikt/volym) glukos injektionsvätska, lösning, till en slutlig volym av 40 ml till 120 ml per 50 mg rekonstituerat doxorubicin så att en slutlig koncentration av 0,4 mg/ml till 1,2 mg/ml doxorubicin erhålles.

Efter beredning bör liposomdispersionen med liposominkapslat doxorubicin vara en rödorange, ogenomskinlig, homogen dispersion. Alla parenterala lösningar ska synas före administrering. Använd inte beredningen om främmande partiklar är närvarande eller om lösningarna är missfärgade.

Procedur för korrekt hantering/destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/00/141/001-002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 13 juli 2000
Datum för den senaste förnyelsen: 02 juli 2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Ej relevant.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong (2 set med 3 komponenter)

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Myocet liposomal 50 mg pulver, dispersion och vätska till koncentrat till infusionsvätska, dispersion liposomal doxorubicinhydroklorid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANSER (ER)

Liposom-inkapslat doxorubicin motsvarande 50 mg doxorubicinhydroklorid

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnena:

Injektionsflaska 1 – doxorubicin HCl
laktos

Injektionsflaska 2 – liposomer
fosfatidylkolin, kolesterol, citronsyra, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor

Injektionsflaska 3 – buffert
natriumkarbonat och vatten för injektionsvätskor

Innehåller natrium. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver, dispersion och vätska till koncentrat till infusionsvätska, dispersion.

Kartongen innehåller:

2 set vardera innehållande:
1 injektionsflaska doxorubicin HCl
1 injektionsflaska liposomer
1 injektionsflaska buffert

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning efter beredning och spädning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR, OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Endast för engångsbruk.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Cytotoxiskt. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/00/141/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

(använd med ytterkartong innehållande 2 set med 3 komponenter)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Myocet liposomal 50 mg pulver, dispersion och vätska till koncentrat till infusionsvätska, dispersion liposomal doxorubicinhydroklorid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Liposom-inkapslat doxorubicin motsvarande 50 mg doxorubicinhydroklorid

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnena:

Injektionsflaska 1 – doxorubicin HCl
laktos

Injektionsflaska 2 – liposomer
fosfatidylkolin, kolesterol, citronsyra, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor

Injektionsflaska 3 – buffert
natriumkarbonat och vatten för injektionsvätskor

Innehåller natrium. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver, dispersion och vätska till koncentrat till infusionsvätska, dispersion.

Kartongen innehåller:

1 injektionsflaska doxorubicin HCl
1 injektionsflaska liposomer
1 injektionsflaska buffert

5. ADMINISTERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning efter beredning och spädning.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Endast för engångsbruk.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Cytotoxiskt. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/00/141/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong (1 set med 3 komponenter)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Myocet liposomal 50 mg pulver, dispersion och vätska till koncentrat till infusionsvätska, dispersion.
liposomal doxorubicinhydroklorid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Liposom-inkapslat doxorubicin motsvarande 50 mg doxorubicinhydroklorid

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnena:

Injektionsflaska 1 – doxorubicin HCl
laktos

Injektionsflaska 2 – liposomer
fosfatidylkolin, kolesterol, citronsyra, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor

Injektionsflaska 3 – buffert
Natriumkarbonat, vatten för injektionsvätskor

Innehåller natrium. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver, dispersion och vätska till koncentrat till infusionsvätska, dispersion.

Kartongen innehåller:

1 injektionsflaska doxorubicin HCl
1 injektionsflaska liposomer
1 injektionsflaska buffert

5. ADMINISTERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning efter beredning och spädning.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Endast för engångsbruk.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Cytotoxiskt. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/00/141/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR DOXORUBICIN HCL INJEKTIONSFLASKA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Myocet liposomal
doxorubicin HCl
i.v. användning

2. ADMINISTERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

50 mg

6. ÖVRIGT

**ETIKETT/AVDRAGBAR DEL AV ETIKETTEN FÖR OMMÄRKNING AV DOXORUBICIN
HCL INJEKTIONSFLASKA INNEHÅLLANDE REKONSTITUERAT FÄRDIGBERETT
KONCENTRAT FÖR DISPERSION FÖR INFUSION**

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Myocet liposomal 50 mg koncentrat till infusionsvätska, dispersion
liposomal doxorubicin HCl
i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

Beredningsdatum: _____
Beredningstid: _____
Beredd av: _____

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR LIPOSOMER

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Myocet liposomal
liposomer

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

1,9 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR BUFFERT

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Myocet liposomal
buffert

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

3 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Myocet liposomal 50 mg pulver, dispersion och vätska till koncentrat till infusionsvätska, dispersion liposomal doxorubicinhydroklorid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Myocet liposomal är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Myocet liposomal
3. Hur du får Myocet liposomal
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Myocet liposomal ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Myocet liposomal är och vad det används för

Myocet liposomal innehåller en substans som kallas ”doxorubicin” som förstör tumörceller. Denna typ av medicin kallas ”kemoterapi”. Substansen finns inne i mycket små fett droppar som kallas ”liposomer”.

Myocet liposomal används som förstahandsbehandling hos kvinnor med bröstcancer som har spridits (”metastaserande bröstcancer”). Det används tillsammans med en annan medicin som kallas ”cyklofosamid”. Läs också noggrant bipacksedeln som medföljer detta läkemedel.

2. Vad du behöver veta innan du får Myocet liposomal

Du ska inte behandlas med Myocet liposomal

- om du är allergisk mot doxorubicin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Du ska inte ha Myocet liposomal om detta gäller dig. Om du är osäker, tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Myocet liposomal.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Myocet liposomal.

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du får din medicin om:

- du någon gång haft problem med hjärtat (såsom hjärtinfarkt, hjärtsvikt eller om du har haft högt blodtryck under lång tid).
- du har problem med levern

Om något av ovanstående gäller för dig (eller du är osäker), tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Myocet liposomal.

Tester

Läkare kommer att utföra tester under behandlingen för att kontrollera att medicinen verkar som den ska. De kommer också att vara uppmärksamma på biverkningar som blodförändringar eller hjärtproblem.

Behandling med strålning

Om du redan behandlats med strålning kan en reaktion med Myocet liposomal uppstå. Du kan få smärta, röd eller torr hud. Detta kan hända omedelbart eller senare under behandlingen.

Andra läkemedel och Myocet liposomal

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana, och naturläkemedel. Det är för att Myocet liposomal kan påverka hur vissa andra mediciner verkar. Vissa andra mediciner kan också påverka hur Myocet liposomal verkar.

Tala speciellt om för läkare eller sjuksköterska om du tar någon av följande mediciner:

- fenobarbital eller fenytoin – mot epilepsi
- warfarin – blodförtunnande
- streptozotocin – mot cancer i bukspottkörteln
- cyklosporin – påverkar immunsystemet

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du är osäker), tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Myocet liposomal.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller sjuksköterska innan du får Myocet liposomal.

- Myocet liposomal ska inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt.
- Kvinnor som får Myocet liposomal ska inte amma.
- Kvinnor som kan bli gravida ska använda ett effektivt preventivmedel under behandling med Myocet liposomal och i 6,5 månader efter avslutad behandling.
- Kvinnor som önskar skaffa barn efter avslutad behandling rekommenderas genetisk rådgivning och råd om fertilitetsbevarande åtgärder före behandling.

Körförmåga och användning av maskiner

Du kan känna dig yr efter att ha fått Myocet liposomal. Om du känner dig yr eller om du är osäker hur du reagerar ska du inte framföra fordon eller använda verktyg eller maskiner.

Myocet innehåller natrium

Myocet liposomal tillhandahålls i kartonger som innehåller 1 eller 2 set med 3 injektionsflaskor (eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras). När de tre injektionsflaskorna har blandats innehåller medicinen cirka 108 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per. Detta motsvarar 5,4 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

3. Hur du får Myocet liposomal

Detta läkemedel ges vanligtvis av en läkare eller en sjuksköterska. Det ges som ett dropp (infusion) i en ven.

Hur mycket du kommer att få

Din läkare kommer att räkna ut exakt hur mycket du behöver. Detta baseras på din kroppsytta (mätt i ”kvadratmeter” eller ”m²”).

Rekommenderad dos är mellan 60 och 75 mg av läkemedlet för varje kvadratmeter kroppsytta:

- Infusionen ges en gång var tredje vecka.
- Medicinen ”cyclofosfamid” ges samma dag

Läkaren kan ge dig en lägre dos om det bedöms att du behöver det.

Antalet gånger som du behöver få droppet beror på:

- I vilket stadium bröstcanceren är
- Hur väl din kropp svarar på medicinen.

En behandling varar i allmänhet cirka 3 till 6 månader.

Om du får Myocet liposomal på huden

Berätta omedelbart för din läkare eller sjuksköterska om något läkemedel läcker från droppet (infusionen) på din hud. Detta för att Myocet liposomal kan skada din hud. Droppet ska genast avbrytas. Det utsatta området ska täckas med is i 30 minuter. Droppet kommer sedan att startas igen i en annan ven.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Följande biverkningar kan uppstå med denna medicinen:

Tala genast om för läkare eller sjuksköterska om du märker någon av följande biverkningar. Detta är tecken på en allergisk reaktion och droppet (infusionen) kan behöva avbrytas:

- Andfåddhet eller en täthetskänsla i bröst eller hals
- Huvudvärk eller ryggont
- Feber eller frossa
- Svullnad eller rodnad i ansiktet
- Trötthetskänsla, yrsel eller upprymdhet

Om du märker någon av biverkningarna som anges ovan, ska du genast tala om det för din läkare eller sjuksköterska.

Övriga biverkningar

Mycket vanliga (kan drabba fler än 1 av 10 personer):

- Håravfall
- Feber, frossa, värk
- Aptitlöshet, diarré, illamående eller kräkningar
- minskat antal av vissa blodkroppar

Din läkare kommer regelbundet att kontrollera ditt blod för detta och avgöra om någon behandling krävs.

Tecken kan vara:

- ökad förekomst av blåmärken
- ont i munnen, halsen eller munsår
- minskat motstånd mot infektioner eller feber
- trötthetskänsla eller yrsel, brist på energi.

Vanliga (kan drabba upp till 1 av 10 personer):

- muskelvärk, ryggont
- huvudvärk
- andningssvårigheter, ont i bröstet
- törstighetskänsla, smärta eller svullnad i matstrupen
- andfåddhet, svullna anklar, muskeltkramp. Detta kan vara tecken på hjärtsvikt, ojämn hjärtverksamhet eller låga kaliumvärden i blodet.
- onormala leverfunktionstester
- Svårighet att sova
- Näsblödningar, värmevallningar
- Förstoppning, viktsminskning
- Hudutslag och nagelproblem

Mindre vanliga (kan drabba upp till 1 av 100 personer):

- Hosta upp blod
- Känsla av oro, sömnighet
- Lågt blodtryck, känsla av att inte må bra
- Förändringar i hur du går, talsvårigheter
- Magont som kan vara ett tecken på uppkomst av magsår
- Muskelsvaghet
- Kliande, torr hud eller svullna områden vid hårrötterna
- Svullen, röd och narig hud runt området där droppet givits
- Högt blodglukosvärde (din läkare kommer att se det i ett blodprov)
- Gulfärgning av hud eller ögon. Detta kan vara tecken på ett leverproblem som kallas gulsot
- Ändring i hur ofta du kastar vatten, smärta då du kastar vatten eller blod i urinen.

Ingen känd frekvens: kan inte beräknas från tillgängliga data

Rodnad och smärta på händer och fötter.

Myocet liposomal kan orsaka vissa biverkningar som påverkas av hur snabbt droppet ges. Dessa omfattar rodnad, feber, frossa, huvudvärk och ryggont. Biverkningarna kan upphöra om droppet ges mera långsamt över en längre tidsperiod.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Myocet liposomal ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen.

Förvara i kylskåp (2°C-8°C).

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, ligger ansvaret för förvaringstid och övriga omständigheter före användningen på användaren och tiden borde normalt inte överskrida 24 timmar vid 2°C–8°C, såvida inte beredning/spädning har ägt rum under kontrollerade och godkända aseptiska förhållanden.

Använd inte detta läkemedel om det finns tecken på missfärgning, utfällning eller andra partiklar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är liposom-inkapslat doxorubicin. Det motsvarar 50 mg doxorubicinhydroklorid.
- Övriga innehållsämnen är laktos (i doxorubicin HCl injektionsflaska), fosfatidylkolin, kolesterol, citronsyra, natriumhydroxid samt vatten för injektionsvätskor (i liposom injektionsflaska) och natriumkarbonat samt vatten för injektionsvätskor (i buffert injektionsflaska).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Myocet liposomal består av pulver, dispersion och vätskor till koncentrat till dispersion för infusion. Det tillhandahålls som ett system av tre injektionsflaskor: doxorubicin HCl, liposomer och buffert.

När innehållet i injektionsflaskorna har blandats är liposom-dispersionen rödorange och ogenomskinlig.

Myocet liposomal är tillgängligt i förpackningar innehållande 1 eller 2 uppsättningar av de tre komponenterna. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

Tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedd för hälso- och sjukvårdspersonal:

BEREDNINGSANVISNINGAR

Myocet liposomal 50 mg pulver, dispersion och vätskor till koncentrat till infusionsvätska, dispersion liposomal doxorubicinhydroklorid

Det är viktigt att läsa hela innehållet i denna vägledning före beredning av detta läkemedel.

1. PRESENTATION

Myocet liposomal tillhandahålls som ett system av tre injektionsflaskor: (1) doxorubicin HCl, (2) liposomer och (3) buffert. Förutom dessa tre komponenter behövs natriumklorid 0,9 % (vikt/volym) injektionsvätska, lösning, för beredning av doxorubicin HCl. Myocet liposomal måste beredas omedelbart före administrering.

2. REKOMMENDATIONER FÖR SÄKER HANTERING

Normala procedurer för hantering och destruktion av medel mot cancer ska tillämpas, nämligen:

- Personalen ska ha erfarenhet av beredning av läkemedlet.
- Gravid personal ska ej hantera läkemedlet.
- Personal som har hand om beredningen av detta läkemedel ska bära skyddskläder inklusive munskydd, skyddsglasögon och handskar.
- Alla föremål för administrering eller rengöring, inklusive handskarna, ska placeras i en säck för högriskavfall för förbränning i hög temperatur. Flytande avfall måste spolas med stora mängder vatten.
- Ofrivillig kontakt med hud eller ögon ska omedelbart behandlas med rikliga mängder vatten.

3. FÖRBEREDELSE FÖR INTRAVENÖS ADMINISTRERING

Strikt aseptisk teknik måste tillämpas under hela hanteringen eftersom Myocet liposomal inte innehåller något konserveringsmedel.

3.1 BEREDNING AV MYOCET LIPOSOMAL

Steg 1. Inställning

Två alternativa uppvärmningsmetoder kan användas: antingen med Techne DB-3 Dri Block värmare eller i vattenbad.

- Sätt på Techne DB-3 Dri Block-värmaren och sätt reglaget på 75°C–76°C. Kontrollera temperaturinställningen på termometern (termometrarna) på varje blockinsats.
- Om vattenbad används, sätt på vattenbadet och låt det utjämnas till 58°C (55°C–60°C). Kontrollera temperaturinställningen på termometern.

(Observera att även om reglaget på vattenbadet och värmeblocket är inställda på olika nivåer, är temperaturen på innehållet i injektionsflaskan inom samma område (55°C–60°C)).

- Ta ut kartongen med komponenterna från kylskåpet.

Steg 2. Bered doxorubicin HCl

- Dra upp 20 ml natriumklorid injektionsvätska, lösning, (0,9%), (levereras inte med i förpackningen) och injicera i varje injektionsflaska med doxorubicin HCl, som ska beredas.

- Håll upp och ned och skaka väl så att doxorubicin löses helt.

Steg 3. Uppvärmning i vattenbad eller med värmeblock

- Värm upp den beredda doxorubicin HCl-injektionsflaskan i Techne DB-3 Dri Block-värmaren med termometern i blocket på (75°C–76°C) i 10 minuter (ej över 15 minuter).
- Om ett vattenbad används, värms injektionsflaskan med doxorubicin HCl till 55°C–60°C i 10 minuter (ej över 15 minuter).
- Fortsätt med steg 4 under uppvärmningen.

Steg 4. Justera liposomlösningens pH

- Dra upp 1,9 ml liposomlösning. Injicera i bufferten för att justera liposomernas pH. Tryckstegring kan kräva ventilerings.
- Omskaka väl.

Steg 5. Tillsätt den pH-justerade liposomlösningen till doxorubicinlösningen

- Dra med en spruta upp hela injektionsflaskans innehåll med den pH-justerade liposomlösningen från injektionsflaskan med bufferten.
- Ta upp den beredda injektionsflaskan med doxorubicin HCl ur vattenbadet eller från värmeblocket. OMSKAKA KRAFTIGT. Sätt försiktigt in en tryckventilerande anordning utrustad med ett hydrofob filter. Injicera sedan OMEDELBART (inom 2 minuter) den pH-justerade liposomlösningen i injektionsflaskan med uppvärmt beredd doxorubicin HCl. Ta bort den ventilerande anordningen.
- OMSKAKA KRAFTIGT.
- VÄNTA MINST 10 MINUTER FÖRE ANVÄNDNING, LÅT MEDICINEN STÅ I RUMSTEMPERATUR.

Techne DB-3 Dri blockvärmare är godkänd för användning vid beredning av Myocet liposomal. Tre inlägg, vart och ett med två öppningar om 43,7 mm per inlägg, måste användas. För att försäkra sig om rätt temperaturkontroll rekommenderas en 35 mm dopptermometer.

Det beredda Myocet liposomal-preparatet innehåller 50 mg doxorubicin HCl/25 ml koncentrat för liposomal dispersion för infusion (2 mg/ml).

Efter rekonstitution måste den beredda produkten spädas ytterligare med natriumklorid 0,9 % (vikt/volym) injektionsvätska, lösning, eller glukos 5 % (vikt/volym) injektionsvätska, lösning, tills en slutlig volym av 40 ml till 120 ml per 50 mg rekonstituerat Myocet liposomal erhålls så att en slutlig koncentration av 0,4 mg/ml till 1,2 mg/ml doxorubicin erhålls.

Efter beredning bör den liposomal dispersionen för infusion, som innehåller liposominkapslat doxorubicin vara en rödorange, ogenomskinlig, homogen dispersion. Alla parenterala läkemedel ska synas före administrering. Använd inte beredningen om främmande partiklar är närvarande eller om lösningarna är missfärgade.

Färdigberedd Myocet liposomal har påvisats vara kemiskt och fysiskt stabilt i upp till 8 timmar i rumstemperatur respektive upp till 5 dagar i kylskåp (2°C–8°C).

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ligger ansvaret för förvaringstid och övriga omständigheter före användningen på användaren och tiden borde normalt inte överskrida 24 timmar vid 2°C–8°C, såvida inte beredning/spädning har ägt rum under kontrollerade och godkända aseptiska förhållanden.

Myocet liposomal ska administreras genom intravenös infusion under en timme.

Varning: Myocet liposomal får ej administreras intramuskulärt eller subkutan eller som bolusinjektion.

4. DESTRUKTION

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.