

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Myocet liposomal 50 mg prašak, disperzija i otapalo za koncentrat za disperziju za infuziju.

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Kompleks doksorubicin-citrat inkapsuliran u liposome koji odgovara 50 mg doksorubicinklorida (HCl).

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom: Rekonstituirani lijek sadrži približno 108 mg natrija za dozu od 50 mg doksorubicin HCl-a.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak, disperzija i otapalo za koncentrat za disperziju za infuziju

Myocet liposomal se isporučuje kao sustav od tri bočice prema sljedećem:

bočica 1 - doksorubicin HCl je crveni liofilizirani prašak.

bočica 2 - liposomi su bijela do bjelkasta, neprozirna i homogena disperzija.

bočica 3 - pufer je bistra bezbojna otopina.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Myocet liposomal, u kombinaciji s ciklofosamidom, indiciran je kao prva linija liječenja metastatskog karcinoma dojke u odraslih žena.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Primjenu lijeka Myocet liposomal treba ograničiti na odjele koji su specijalizirani u primjeni citotoksičnih lijekova te ih treba primjenjivati samo pod nadzorom liječnika iskusnog u primjeni kemoterapije.

#### Doziranje

Kad se Myocet liposomal primjenjuje u kombinaciji s ciklofosamidom ( $600 \text{ mg/m}^2$ ) početna preporučena doza lijeka Myocet liposomal iznosi  $60\text{-}75 \text{ mg/m}^2$  svaka tri tjedna.

#### *Starije osobe*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Myocet liposomal ispitana je na 61 bolesnici s metastatskim karcinomom dojke u dobi od 65 godina i nadalje. Podaci iz randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja pokazuju da je djelotvornost lijeka Myocet liposomal i njegova sigurnost za srce u ovoj populaciji usporediva s onom primijećenom u bolesnika mlađih od 65 godina.

#### *Bolesnici s oštećenjem jetre*

Metabolizam i izlučivanje doksorubicina događa se primarno putem jetre i žuči pa je stoga potrebno procijeniti funkciju jetre i žuči prije i tijekom liječenja lijekom Myocet liposomal.

Na temelju ograničenih podataka u bolesnika s metastazama na jetri preporučuje se smanjenje početne doze lijeka Myocet liposomal u skladu sa sljedećom tablicom.

<b>Testovi jetrene funkcije</b>	<b>Doza</b>
Bilirubin < GGN i normalan AST	Standardna doza od 60 - 75mg/m <sup>2</sup>
Bilirubin < GGN i povišeni AST	Razmotriti smanjenje doze za 25%
Bilirubin > GGN ali < 50 µmol/l	Smanjenje doze za 50%
Bilirubin > 50 µmol/l	Smanjenje doze za 75%

Ako je moguće, Myocet liposomal treba izbjegavati u bolesnika s bilirubinom > 50 µmol/l jer se preporuka temelji uglavnom na ekstrapolaciji.

Za smanjenje doze zbog drugih toksičnih učinaka vidjeti dio 4.4.

#### *Bolesnici s oštećenjem bubrega*

Doksorubicin se metabolizira uvelike u jetri te se izlučuje putem žuči. Stoga izmjena doze nije potrebna u bolesnika s oštećenjem bubrega.

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Myocet liposomal u djece u dobi do 17 godina ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Myocet liposomal se mora rekonstituirati i dalje razrijediti prije primjene. Potrebna je konačna koncentracija lijeka između 0,4 i 1,2 mg/ml doksorubicina hidroklorida. Myocet liposomal se primjenjuje intravenskom infuzijom u trajanju od 1 sata.

Myocet liposomal se ne smije primjenjivati intramuskularnim ili supkutanim putem ili u obliku bolus injekcije.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Mijelosupresija

Liječenje lijekom Myocet liposomal uzrokuje mijelosupresiju. Myocet liposomal se ne smije davati bolesnicima s apsolutnim brojem neutrofila (ABN) nižim od 1500 stanica/µl ili trombocita manjim od 100 000/µl prije sljedećeg ciklusa. Tijekom terapije lijekom Myocet liposomal treba provoditi pažljivi hematološki nadzor (uključujući broj leukocita i trombocita te hemoglobin).

Metaanaliza je pokazala statistički značajno nižu stopu neutropenije 4. stupnja (RR = 0,82, p=0,005) u bolesnika liječenih lijekom Myocet liposomal naspram standardnog doksorubicina. No, značajne su razlike identificirane kod pojave anemije, trombocitopenije i epizoda neutropenijske vrućice.

Hematološka kao i druga toksičnost također može zahtijevati smanjenje doze ili odgode. Sljedeće izmjene doze preporučuju se tijekom liječenja te ih treba provoditi paralelno s lijekom Myocet liposomal i ciklofosamidom. Doziranje nakon smanjenja doze odluka je bolesnikova liječnika.

<b>Hematološka toksičnost</b>			
<b>Stupanj</b>	<b>Najniži ABN (stanice/<math>\mu</math>l)</b>	<b>Najniži broj trombocita (stanice/<math>\mu</math>l)</b>	<b>Izmjena</b>
1	1500 – 1900	75 000 – 150 000	Nema
2	1000 – manje od 1500	50 000 – manje od 75 000	Nema
3	500 – 999	25 000 – manje od 50 000	Pričekajte dok ABN ne bude 1500 ili više i/ili trombociti 100 000 ili više, pa onda nastavite liječenje s 25% manjom dozom
4	Manje od 500	Manje od 25 000	Pričekajte dok ABN ne bude 1500 i/ili trombociti 100 000 ili više pa onda nastavite liječenje s 50% manjom dozom

Ako se zbog mijelotoksičnosti odgodi liječenje za više od 35 dana nakon prve doze prethodnog ciklusa, treba razmotriti prekid liječenja.

<b>Mukozitis</b>		
<b>Stupanj</b>	<b>Simptomi</b>	<b>Izmjena</b>
1	Bezbolne ulceracije, eritem ili blaga bolnost.	Nema
2	Bolni eritem, edem ili ulceracije ali bolesnik može jesti.	Pričekajte tjedan dana te ako se simptomi poboljšaju nastavite liječenje sa 100% doze.
3	Bolni eritem, edem ili ulceracije ali bolesnik ne može jesti.	Pričekajte tjedan dana te ako se simptomi poboljšaju nastavite liječenje s 25% manjom dozom.
4	Zahtijeva parenteralnu ili enteralnu potporu	Pričekajte tjedan dana te ako se simptomi poboljšaju nastavite liječenje s 50% manjom dozom.

Za smanjenje doze lijeka Myocet liposomal zbog oštećenja jetre vidjeti dio 4.2.

#### Kardiološka toksičnost

Doksorubicin i drugi antraciklini mogu uzrokovati kardiotoksičnost. Rizik od toksičnosti raste s porastom kumulativnih doza ovih lijekova te je viši u osoba s anamnezom kardiomiopatije ili ozračivanjem sredoprsja ili već postojećom srčanom bolesti.

Analize kardiotoksičnosti u kliničkim ispitivanjima pokazale su statistički značajno smanjenje srčanih događaja u bolesnicima liječenih lijekom Myocet liposomal u usporedbi s bolesnicima liječenim standardnim doksorubicinom u istoj dozi lijeka u mg. Metaanaliza je pokazala statistički značajno nižu stopu i kliničkog zatajenja srca (RR = 0,20, p = 0,02) i kombiniranog kliničkog i subkliničkog zatajenja srca (RR = 0,38, p < 0,0001) u bolesnicima liječenih lijekom Myocet liposomal naspram onih liječenih standardnim doksorubicinom. Smanjeni rizik od kardiotoksičnosti također je pokazala retrospektivna analiza bolesnika koji su prethodno adjuvantno liječeni doksorubicinom (log-rang P = 0,001, omjer rizika = 5,42).

U ispitivanju faze III u kombinaciji s ciklofosamidom (CPA), u kojem je uspoređivan Myocet liposomal (60 mg/m<sup>2</sup>) + CPA (600 mg/m<sup>2</sup>) naspram doksorubicinu (60 mg/m<sup>2</sup>) + CPA (600 mg/m<sup>2</sup>), 6% odnosno 21% bolesnika pokazalo je značajno smanjenje istisne frakcije lijeve klijetke (LVEF). U ispitivanju faze III koje je uspoređivalo samo lijek Myocet liposomal (75 mg/m<sup>2</sup>) naspram samo doksorubicina (75 mg/m<sup>2</sup>), 12% odnosno 27% bolesnika razvilo je značajno smanjenje istisne frakcije lijeve klijetke (LVEF). Odgovarajuće brojke za kongestivno zatajenje srca, koje je bilo manje točno procijenjeno, iznosile su 0% za Myocet liposomal + CPA naspram 3% za doksorubicin + CPA te 2% za Myocet liposomal naspram 8% za doksorubicin. Medijan doživotne kumulativne doze lijeka Myocet liposomal u kombinaciji s CPA za srčani događaj iznosio je > 1260 mg/m<sup>2</sup> u usporedbi s 480 mg/m<sup>2</sup> za doksorubicin u kombinaciji s CPA.

Nema iskustva s lijekom Myocet liposomal u bolesnika s anamnezom kardiovaskularne bolesti, primjerice infarkta miokarda unutar 6 mjeseci prije liječenja. Stoga je potreban oprez u bolesnika s oštećenjem srčane funkcije. Srčanu funkciju bolesnika istodobno liječenih lijekom Myocet liposomal i trastuzumabom mora se nadzirati na odgovarajući način kako je to opisano u nastavku.

Pri ukupnoj dozi lijekom Myocet liposomal također treba uzeti u obzir svako prethodno ili istodobno liječenje drugim kardiotsičnim lijekovima uključujući antracikline i antrakinone.

Prije početka liječenja lijekom Myocet liposomal rutinski se preporučuje mjerenje istisne frakcije lijeve klijetke (LVEF) bilo putem radionuklidne arteriografije (MUGA) ili ehokardiografije. Te metode treba također rutinski primjenjivati tijekom liječenja lijekom Myocet liposomal. Procjena funkcije lijeve klijetke smatra se obaveznom prije svake dodatne primjene lijeka Myocet liposomal kad bolesnik premaši doživotnu kumulativnu dozu antraciklina od 550 mg/m<sup>2</sup> ili kad god se sumnja na kardiomiopatiju. Ako se LVEF znatno smanji s početne vrijednosti, primjerice za > 20 točaka na konačnu vrijednost > 50% ili za > 10 točaka na konačnu vrijednost od < 50%, dobrobit od nastavka liječenja treba pažljivo vrednovati naspram rizika od nastanka neizlječivih oštećenja srca. Međutim, kao konačnu potvrdu ozljede miokarda uzrokovane antraciklinima treba uzeti u obzir biopsiju endomiokarda.

Svi bolesnici koji primaju Myocet liposomal trebaju se rutinski podvrgnuti EKG nadzoru. Prolazne promjene u EKG-u poput zaravnjenja T-vala, pada u S-T segmentu i benignih aritmija ne smatraju se obveznim indikacijama za prekid terapije lijekom Myocet liposomal. Međutim, redukcija QRS kompleksa smatra se značajnim pokazateljem kardiotsičnosti.

Kongestivno zatajenje srca zbog kardiomiopatije može se dogoditi iznenada te čak i nakon prekida terapije.

#### Gastrointestinalni poremećaji

Metaanaliza je pokazala statistički značajno nižu stopu mučnine/povraćanja  $\geq 3$ . stupnja (RR = 0,65, p=0,04) i proljeva  $\geq 3$ . stupnja (RR = 0,33, p=0,3) u bolesnika liječenih lijekom Myocet liposomal naspram standardnog doksorubicina.

#### Reakcije na mjestu davanja injekcije

Myocet liposomal treba smatrati nadražujućim te je potrebno poduzeti odgovarajuće mjere kako bi se izbjegla ekstrasvazacija. U slučaju ekstrasvazacije infuziju treba odmah prekinuti. Na zahvaćeno područje može se staviti led na približno pola sata. Kasnije se infuzija lijeka Myocet liposomal može ponovno pokrenuti, ali ne u veni na kojoj se dogodila ekstrasvazacija. Vodite računa da se Myocet liposomal može primijeniti kroz središnju ili perifernu venu. U kliničkom programu bilo je devet slučajeva slučajne ekstrasvazacije od kojih nijedan nije bio povezan s teškim oštećenjem kože, ulceracijom ili nekrozom.

#### Reakcije povezane s infuzijom

Prilikom brzog infundiranja primijećene su akutne reakcije povezane s infuzijom liposoma. Prijavljeni simptomi uključivali su crvenilo uz osjećaj užarenosti, dispneju, vrućicu, oticanje lica, glavobolju, bol u leđima, zimicu, stezanje u prsima i grlu i/ili hipotenziju. Te akutne pojave mogu se izbjeći primjenom infuzije u trajanju od 1 sata.

#### Drugo

Za mjere opreza glede primjene lijeka Myocet liposomal s drugim lijekovima, vidjeti dio 4.5.

Kao i s drugim antraciklinima i lijekovima koji sadrže doksorubicin, može se dogoditi recidiv radijacijskog dermatitisa u prethodno ozračenom području.

Djelotvornost i sigurnost lijeka Myocet liposomal u pomoćnom liječenju karcinoma dojke nije utvrđena. Važnost očite razlike u distribuciji po tkivima između lijeka Myocet liposomal i standardnog doksorubicina s obzirom na dugoročnu antitumorsku djelotvornost nije dokazana.

#### Pomoćne tvari

## Natrij

Ovaj lijek sadrži približno 108 mg natrija po dozi doksorubicin HCl-a, što odgovara 5,4% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

### 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Specifična ispitivanja kompatibilnosti lijekova s lijekom Myocet liposomal nisu provedena. Vjerojatno je da će Myocet liposomal stupiti u interakciju s tvarima za koje se zna da su u interakciji sa standardnim doksorubicinom. Plazmatske razine doksorubicina i njegovog metabolita, doksorubicinola mogu biti povećane kad se doksorubicin primjenjuje s ciklosporinom, verapamilom, paklitakselom ili drugim lijekovima koji inhibiraju P-glikoprotein (P-Gp). Interakcije doksorubicina također su prijavljene za streptozocin, fenobarbital, fenitoin i varfarin. Ispitivanja utjecaja lijeka Myocet liposomal na druge tvari također manjkaju. No, doksorubicin može uvećati toksičnost drugih antineoplastičnih lijekova. Istovremeno liječenje drugim tvarima za koje je prijavljena kardiotoksičnost ili s kardiološki aktivnim tvarima (primjerice, antagonistima kalcija) može povećati rizik od kardiotoksičnosti. Istovremeno liječenje drugim liposomskim tvarima ili lipidnim kompleksima ili intravenskom emulzijom masti moglo bi promijeniti farmakokinetički profil lijeka Myocet liposomal.

### 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

#### Žene reproduktivnog potencijala

Žene reproduktivnog potencijala trebaju koristiti djelotvornu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Myocet liposomal te 6,5 mjeseci nakon prekida terapije.

Ženama koje žele imati dijete nakon završetka terapije treba preporučiti genetičko savjetovanje i savjetovati ih u vezi s očuvanjem plodnosti prije liječenja.

#### Trudnoća

Zbog poznatih citotoksičnih, mutagenih i embriotoksičnih svojstava doksorubicina, Myocet liposomal se ne smije koristiti tijekom trudnoće osim ako je to prijeko potrebno.

#### Dojenje

Žene koje uzimaju Myocet liposomal ne smiju dojiti.

### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Zabilježeno je da Myocet liposomal uzrokuje omaglicu. Bolesnici kod kojih se pojavi trebaju izbjegavati vožnju i upravljanje strojevima.

### 4.8 Nuspojave

Tijekom kliničkih ispitivanja najčešće prijavljene nuspojave bile su mučnina/povraćanje (73%), leukopenija (70%), alopecija (66%), neutropenija (46%), astenija/umor (46%), stomatitis/mukozitis (42%), trombocitopenija (31%) i anemija (30%).

Sljedeće su nuspojave prijavljene s lijekom Myocet liposomal tijekom kliničkih ispitivanja te nakon stavljanja lijeka u promet. Nuspojave su navedene u nastavku MedDRA preferiranim terminima prema klasi organskih sustava i učestalosti (učestalosti se definiraju kao: vrlo često  $\geq 1/10$ , često  $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ , manje često  $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ , nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)).

	Svi stupnjevi	Stupnjevi $\geq 3$
<b>Infekcije i infestacije</b>		
neutropenijska vrućica	Vrlo često	Vrlo često
infekcije	Vrlo često	Često
herpes zoster	Manje često	Manje često
sepsa	Manje često	Manje često

	<b>Svi stupnjevi</b>	<b>Stupnjevi ≥ 3</b>
infekcije na mjestu davanja injekcije	Manje često	Nepoznato
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>		
neutropenija	Vrlo često	Vrlo često
trombocitopenija	Vrlo često	Vrlo često
anemija	Vrlo često	Vrlo često
leukopenija	Vrlo često	Vrlo često
limfopenija	Često	Često
pancitopenija	Često	Manje često
neutropenijska sepsa	Manje često	Manje često
purpura	Manje često	Manje često
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>		
anoreksija	Vrlo često	Vrlo često
dehidracija	Često	Vrlo često
hipokalijemija	Često	Manje često
hiperglikemija	Manje često	Manje često
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>		
agitacija	Manje često	Nepoznato
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>		
nesanica	Često	Manje često
poremećeni hod	Manje često	Manje često
disfonija	Manje često	Nepoznato
somnolencija	Manje često	Nepoznato
<b>Srčani poremećaji</b>		
aritmija	Često	Manje često
kardiomiopatija	Često	Često
kongestivno zatajenje srca	Često	Često
perikardijalni izljev	Manje često	Manje često
<b>Krvožilni poremećaji</b>		
navale vrućine	Često	Manje često
hipotenzija	Manje često	Manje često
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja</b>		
bol u prsištu	Često	Manje često
dispneja	Često	Manje često
epistaksa	Često	Manje često
hemoptiza	Manje često	Nepoznato
faringitis	Manje često	Nepoznato
pleuralni izljev	Manje često	Manje često
pneumonitis	Manje često	Manje često
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>		
mučnina/povraćanje	Vrlo često	Vrlo često
stomatitis/mukozitis	Vrlo često	Često
proljevanje	Vrlo često	Često
konstipacija	Često	Manje često
ezofagitis	Često	Manje često

	<b>Svi stupnjevi</b>	<b>Stupnjevi ≥ 3</b>
ulkus na želucu	Manje često	Manje često
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>		
porast jetrenih transaminaza	Često	Manje često
povećana alkalna fosfataza	Manje često	Manje često
žutica	Manje često	Manje često
povećan serumski bilirubin	Manje često	Nepoznato
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		
alopecija	Vrlo često	Često
osip	Često	Nepoznato
palmaro-plantarni sindrom	Nepoznato	Nepoznato
eritrodizestezije		
poremećaji noktiju	Često	Manje često
pruritus	Manje često	Manje često
folikulitis	Manje često	Manje često
Suha koža	Manje često	Nepoznato
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>		
bol u leđima	Često	Manje često
mialgija	Često	Manje često
slabost u mišićima	Manje često	Manje često
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>		
hemoragijski cistitis	Manje često	Manje često
oligurija	Manje često	Manje često
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>		
astenija/umor	Vrlo često	Često
vrućica	Vrlo često	Često
bol	Vrlo često	Često
tresavica	Vrlo često	Manje često
omaglica	Često	Manje često
glavobolja	Često	Manje često
gubitak težine	Često	Manje često
reakcija na mjestu davanja injekcije	Manje često	Manje često
malaksalost	Manje često	Nepoznato

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

#### **4.9 Predoziranje**

Akutno predoziranje lijekom Myocet liposomal može pogoršati toksične nuspojave. Liječenje akutnog predoziranja treba se usmjeriti na potpurnu skrb za očekivanu toksičnost te može uključivati hospitalizaciju, antibiotike, transfuzije trombocita i granulocita i simptomatsko liječenje mukozitisa.

### **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**



## 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastični lijekovi, antraciklini i srodne tvari, ATK oznaka: L01DB01

Djelatna tvar u lijeku Myocet liposomal je doksorubicin HCl. Doksorubicin može iskazivati svoje antitumorske i toksične učinke brojnim mehanizmima koji uključuju inhibiciju topoizomeraze II, interferenciju s DNA i RNA polimerazama, stvaranje slobodnih radikala i vezanje za membranu. Nije nađeno da je liposomima enkapsulirani doksorubicin aktivniji od standardnog doksorubicina u linijama stanica koje su bile otporne na doksorubicin *in vitro*. Kod životinja, liposomom enkapsulirani doksorubicin smanjio je raspodjelu lijeka u srce i gastrointestinalnu sluznicu u usporedbi sa standardnim doksorubicinom dok je antitumorska djelotvornost u eksperimentalnim tumorima bila održana.

Uspoređen je Myocet liposomal (60 mg/m<sup>2</sup>) + CPA (600 mg/m<sup>2</sup>) sa standardnim doksorubicinom + CPA (u istim dozama) i Myocet liposomal (75 mg/m<sup>2</sup>) + CPA (600 mg/m<sup>2</sup>) s epirubicinom + CPA (u istim dozama). U trećem ispitivanju, monoterapija lijekom Myocet liposomal (75 mg/m<sup>2</sup>) bila je uspoređena sa standardnom monoterapijom doksorubicinom (pri istoj dozi). Nalazi u vezi stope odgovora i preživljenja bez napretka bolesti nalaze se u tablici 3.

Tablica 3

### Sažetak antitumorske djelotvornosti za ispitivanja s pojedinačnim i kombiniranim lijekovima

	Myocet liposomal/CPA A (60/600 mg/m <sup>2</sup> ) (n=142)	Doks 60/CPA (60/600 mg/m <sup>2</sup> ) (n=155)	Myocet liposomal /CPA (75/600 mg/m <sup>2</sup> ) (n=80)	Epi/CPA (75/600 mg/m <sup>2</sup> ) (n=80)	Myocet liposomal (75 mg/m <sup>2</sup> ) (n=108)	Doks (75 mg/m <sup>2</sup> ) (n=116)
Stopa odgovora tumora	43 %	43 %	46 %	39 %	26 %	26 %
Relativni rizik (95% C.I.)	1,01 (0,78-1,31)		1,19 (0,83-1,72)		1,00 (0,64-1,56)	
Medijan PFS-a (mjeseci) <sup>a</sup>	5,1	5,5	7,7	5,6	2,9	3,2
Omjer rizika (95% C.I.)	1,03 (0,80-1,34)		1,52 (1,06-2,20)		0,87 (0,66-1,16)	

Kratice: PFS, preživljenje bez napredovanja bolesti; Doks, doksorubicin; Epi, epirubicin; relativni rizik, kao referenciju uzima se usporedni lijek; omjer rizika, Myocet liposomal kao referentni lijek  
<sup>a</sup> sekundarni ishod

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Plazmatska farmakokinetika za ukupni doksorubicin u bolesnika koji primaju Myocet liposomal pokazuje visoki stupanj varijabilnosti između bolesnika. Međutim, uglavnom su koncentracije doksorubicina u plazmi znatno više s lijekom Myocet liposomal nego sa standardnim doksorubicinom dok podaci ukazuju da su vršne plazmatske vrijednosti slobodnog (nekapsuliranog u liposomima) doksorubicina niže s lijekom Myocet liposomal nego sa standardnom doksorubicinom. Dostupni farmakokinetički podaci isključuju zaključke u vezi odnosa između plazmatskih razina ukupnog/slobodnog doksorubicina i njegovog utjecaja na djelotvornost/sigurnost lijeka Myocet liposomal. Klirens doksorubicina iznosio je 5,1 ± 4,8 l/h i volumen raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže (V<sub>d</sub>) iznosio je 56,6 ± 61,5 l dok su klirens i V<sub>d</sub> nakon primjene standardnog doksorubicina iznosili 46,7 ± 9,6 l/h odnosno 1,451 ± 258 l. Glavni cirkulirajući metabolit doksorubicina, doksorubicinol stvara se djelovanjem aldo-keto-reduktaze. Vršne razine doksorubicinola javljaju se u plazmi kasnije kod lijeka Myocet liposomal nego kod standardnog doksorubicina.

Farmakokinetika lijeka Myocet liposomal nije specifično proučavana u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom. Utvrđeno je da se doksorubicin u velikom opsegu eliminira u jetri. Smanjenje doze lijeka Myocet liposomal pokazalo se odgovarajućim u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 4.2 za preporuke o doziranju).

Dokazano je da tvari koje inhibiraju P-glikoprotein (P-Gp) mijenjaju raspodjelu doksorubicina i doksorubicinola (vidjeti također dio 4.5).

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Ispitivanja genotoksičnosti, karcinogenosti i reproduktivne toksičnosti lijeka Myocet liposomal nisu provedena, ali je poznato da doksorubicin ima i mutagena i kancerogena svojstva te može uzrokovati reproduktivnu toksičnost.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Bočica 1 - doksorubicin HCl

- laktoza

#### Bočica 2 - liposomi

- fosfatidilkolin
- kolesterol
- citratna kiselina
- natrijev hidroksid
- voda za injekciju

#### Bočica 3 - pufer

- natrijev karbonat
- voda za injekciju

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

### **6.3 Rok valjanosti**

18 mjeseci

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni nakon rekonstitucije je do 8 sati pri temperaturi od 25°C te do 5 dana na temperaturi od 2°C – 8°C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika te ne bi smjeli biti dulji od 24 sata pri 2°C – 8°C, osim ako se rekonstitucija i razrjeđivanje provode u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

## 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Myocet liposomal je dostupan u kutijama koje sadrže 1 ili 2 kompleta bočica od tri sastojka. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### Bočica 1 - doksorubicin HCl

Bočice od stakla tipa I zatvorene sivim čepovima od butilne gume i narančastim aluminijskim poklopcima koje sadrže 50 mg liofiliziranog praška doksorubicin HCl.

### Bočica 2 - liposomi

Bočice od silikatnog stakla zatvorene silikoniziranim sivim čepovima i zelenim aluminijskim poklopcima koje sadrže najmanje 1,9 ml liposoma.

### Bočica 3 - pufer

Staklene bočice zatvorene silikoniziranim sivim čepom i plavim aluminijskim poklopcima koje sadrže najmanje 3 ml pufera.

## 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

### Priprema lijeka Myocet liposomal

Potrebno je strogo se pridržavati aseptične tehnike tijekom rukovanja lijekom Myocet liposomal s obzirom da lijek ne sadrži konzervans.

Prilikom pripreme i rukovanja lijekom Myocet liposomal treba biti oprezan. Zahtijeva se uporaba rukavica.

#### 1. korak Priprema

Mogu se koristiti dvije metode zagrijavanja: grijač Techne DB-3 Dri Block ili vodena kupelj:

- Uključite grijač Techne DB-3 Dri Block i postavite kontrolni uređaj na temperaturu od 75°C-76°C. Postavljenu temperaturnu točku provjerite na termometru na svakom umetku bloka grijača.
- Ako koristite vodenu kupelj, uključite je i omogućite postizanje toplinske ravnoteže na 58°C (55°C-60°C). Postavljenu temperaturnu točku provjerite na termometru.

(Molimo imajte na umu da iako su kontrolne postavke vodene kupelji i bloka za grijanje podešene na različite razine, temperature sadržaja bočice u istom su rasponu (55°C-60°C)).

Izvadite iz hladnjaka kutiju sa sastojcima.

#### 2. korak Rekonstituirajte doksorubicin HCl

- Izvucite 20 ml otopine natrijeva klorida za injekciju (0,9%) (ne isporučuje se u pakiranju) te injicirajte u svaku bočicu doksorubicin HCl, namijenjenu za pripremu.
- Protresite dobro u obrnutom položaju kako biste bili sigurni da je doksorubicin potpuno otopljen.

#### 3. korak Zagrijte u vodenoj kupelji ili na bloku za grijanje

- Zagrijavajte bočicu rekonstituiranog doksorubicin HCl-a na grijaču Techne DB-3 Dri Block s termometrom u bloku koji očitava (75°C-76°C) tijekom 10 minuta (ne dulje od 15 minuta). Ako upotrebljavate vodenu kupelj, zagrijavajte bočicu doksorubicin HCl-a s termometrom koji očitava temperaturu 55°C-60°C tijekom 10 minuta (ne dulje od 15 minuta).
- Dok zagrijavate prijedite na korak 4.

#### 4. korak Podesite pH liposoma

- Izvucite 1,9 ml liposoma. Injicirajte liposome u bočicu s puferom kako biste podesili pH liposoma. Porast tlaka može zahtijevati odzračivanje.
- Dobro protresite.

#### 5. korak Liposome s podešenom pH vrijednosti dodajte doksorubicinu

- Koristeći se štrcaljkom izvucite cijeli sadržaj liposoma s podešenim pH iz bočice pufera.

- Izvadite bočicu s rekonstituiranim doksorubicin HCl-om iz vodene kupelji ili suhog bloka za zagrijavanje. SNAŽNO PROTRESITE. Pažljivo umetnite uređaj za odzračivanje opremljen hidrofobnim filterom. Potom ODMAH (unutar 2 minute) injicirajte liposome s podešenim pH u bočicu sa zagrijanim rekonstituiranim doksorubicinom HCl. Uklonite uređaj za odzračivanje.
- SNAŽNO PROTRESITE.
- Prije primjene PRIČEKAJTE najmanje 10 MINUTA držeći lijek na sobnoj temperaturi.
- Grijač Techne DB-3 Dri Block je potpuno validiran za uporabu prilikom pripreme lijeka Myocet liposomal. Potrebno je koristiti tri uloška, svaki s dva otvora od 43,7 mm po umetku. Da biste se pobrinuli za ispravnu kontrolu temperature preporučuje se uporaba termometra od 35 mm za uranjanje.

Konačni rekonstituirani pripravak lijeka Myocet liposomal sadrži 50 mg doksorubicin HCl/25 ml liposomske disperzije (2 mg/ml).

Nakon rekonstitucije, gotovi lijek treba dalje razrijediti u 0,9%-tnoj otopini natrijeva klorida za injekciju ili u 5%-tnoj (w/v) otopini glukoze za injekciju do konačnog volumena od 40 ml do 120 ml tako da se dobije konačna koncentracija od 0,4 mg/ml do 1,2 mg/ml doksorubicina.

Nakon pripreme, liposomska disperzija za infuziju, koja sadrži doksorubicin enkapsuliran u liposomima, treba biti crvenonarančasta neprozirna homogena disperzija. Sve parenteralne otopine treba prije primjene vizualno pregledati na prisutnost čestica i promjenu boje. Otopina se ne smije koristiti ako su u njoj prisutne strane čestice.

#### Postupak za pravilno odlaganje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Njemačka

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/00/141/001-002

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 13. srpnja 2000.

Datum posljednje obnove odobrenja: 02. srpnja 2010.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nije primjenjivo.

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**



## PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Vanjska kutija (2 kompleta od 3 sastojka)

### 1. NAZIV LIJEKA

Myocet liposomal 50 mg prašak, disperzija i otapalo za koncentrat za disperziju za infuziju.  
liposomski doksorubicinklorid

### 2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Doksorubicin enkapsuliran u liposome koji odgovara 50 mg doksorubicinklorida.

### 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:

*Bočica 1 - doksorubicin HCl*

laktoza

*Bočica 2 - liposomi*

fosfatidilkolin, kolesterol, citratna kiselina, natrijev hidroksid, voda za injekcije

*Bočica 3 - pufer*

natrijev karbonat, voda za injekcije

Sadrži natrij. Za daljnje informacije vidjeti uputu o lijeku.

### 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak, disperzija i otapalo za koncentrat za disperziju za infuziju

Sadržaj kutije:

2 kompleta od kojih svakih sadrži:

1 bočicu doksorubicin HCl

1 bočicu liposoma

1 bočicu pufera

### 5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu u venu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

### 6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

### 7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Samo za jednokratnu uporabu.

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Citotoksično. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Njemačka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/00/141/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

(koristi se s vanjskom kutijom od 2 kompleta s 3 sastojka)

**1. NAZIV LIJEKA**

Myocet liposomal 50 mg prašak, disperzija i otapalo za koncentrat za disperziju za infuziju.  
liposomski doksorubicinklorid

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Doksorubicin enkapsuliran u liposome koji odgovara 50 mg doksorubicinklorida.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari:

*Bočica 1 - doksorubicin HCl*

laktoza

*Bočica 2 - liposomi*

fosfatidilkolin, kolesterol, citratna kiselina, natrijev hidroksid, voda za injekcije

*Bočica 3 - pufer*

natrijev karbonat, voda za injekcije

Sadrži natrij. Za daljnje informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak, disperzija i otapalo za koncentrat za disperziju za infuziju

Sadržaj kutije:

1 bočica doksorubicin HCl

1 bočica liposoma

1 bočica pufera

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za primjenu u venu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Samo za jednokratnu uporabu.

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Citotoksično. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Njemačka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/00/141/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****Vanjska kutija (1 komplet od 3 sastojka)****1. NAZIV LIJEKA**

Myocet liposomal 50 mg prašak, disperzija i otapalo za koncentrat za disperziju za infuziju.  
liposomski doksorubicinklorid

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Doksorubicin enkapsuliran u liposome koji odgovara 50 mg doksorubicinklorida.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari:

*Bočica 1 - doksorubicin HCl*  
laktoza

*Bočica 2 - liposomi*  
fosfatidilkolin, kolesterol, citratna kiselina, natrijev hidroksid, voda za injekcije

*Bočica 3 - pufer*  
natrijev karbonat, voda za injekcije

Sadrži natrij. Za daljnje informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak, disperzija i otapalo za koncentrat za disperziju za infuziju

Sadržaj kutije:

1 bočica doksorubicin HCl  
1 bočica liposoma  
1 bočica pufera

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za primjenu u venu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Samo za jednokratnu uporabu.

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Citotoksično. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Njemačka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/00/141/002

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.



**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**  
**BOČICA DOKSORUBICIN HCL-a**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Myocet liposomal  
doksorubicin HCl  
i.v. primjena

**2. NAČIN PRIMJENE**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

**3. ROK VALJANOSTI**

**4. BROJ SERIJE**

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

50 mg

**6. DRUGO**

**ODVOJIVI/LJEPLJIVI DIO NALJEPNICE ZA PONOVO OZNAČAVANJE BOČICE  
DOKSORUBICIN HCL-a KOJA SADRŽI REKONSTITUIRANI GOTOVI KONCENTRAT  
ZA DISPERZIJU ZA INFUZIJU**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Myocet liposomal 50 mg koncentrat za disperziju za infuziju.  
liposomski doksorubicin HCl  
i.v.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

**6. DRUGO**

Datum pripreme: \_\_\_\_\_

Vrijeme pripreme: \_\_\_\_\_

Pripremio: \_\_\_\_\_

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
LIPOSOMI**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Myocet liposomal  
liposomi

**2. NAČIN PRIMJENE**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

1,9 ml

**6. DRUGO**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
PUFER**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Myocet liposomal  
pufer

**2. NAČIN PRIMJENE**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

3 ml

**6. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Myocet liposomal 50 mg prašak, disperzija i otapalo za koncentrat za disperziju za infuziju liposomski doksorubicinklorid

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Myocet liposomal i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Myocet liposomal
3. Kako se primjenjuje Myocet liposomal
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Myocet liposomal
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Myocet liposomal i za što se koristi

Myocet liposomal sadrži lijek zvan „doksorubicin“ koji oštećuje tumorske stanice. Ova vrsta lijeka naziva se „kemoterapija“. Lijek se nalazi unutar vrlo malih kapljica masti zvanih „liposomi“.

Myocet liposomal se koristi u odraslih žena kao lijek prvog izbora za karcinom dojke koji se raširio po tijelu („metastatski karcinom dojke“). Koristi se s drugim lijekom zvanim „ciklofosamid“. Pročitajte također pažljivo Uputu o lijeku koja se isporučuje s lijekom.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete primati Myocet liposomal

##### Nemojte uzimati Myocet liposomal:

- ako ste alergični na doksorubicin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- Nemojte uzimati Myocet liposomal ako se to odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije početka uzimanja lijeka Myocet liposomal.

##### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Myocet liposomal.

Razgovarajte sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom prije početka uzimanja ovog lijeka:

- ako ste ikada imali tegoba sa srcem kao što je srčani udar, zatajenje srca ili ste dulje vrijeme imali visoki krvni tlak
- ako imate tegoba s jetrom.

Ako se išta od gore navedenog odnosi na Vas (ili ako niste sigurni), obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije početka uzimanja lijeka Myocet liposomal.

##### Laboratorijske pretrage

Liječnik će provesti pretrage tijekom Vašeg liječenja kako bi se uvjerio da lijek ispravno djeluje. Također će paziti na bilo koju nuspojavu poput problema s krvi ili srcem.

##### Liječenje zračenjem

Ako ste već imali terapiju zračenjem, postoji mogućnost reakcije s lijekom Myocet liposomal. Koža Vam može postati bolna, crvena ili suha. To se može dogoditi odmah ili kasnije tijekom liječenja.

### **Drugi lijekovi i Myocet liposomal**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje i bezreceptne i biljne lijekove. To je zato jer Myocet liposomal može utjecati na djelovanje drugih lijekova. Drugi lijekovi također mogu utjecati na djelovanje lijeka Myocet liposomal.

Posebice recite svom liječniku ili medicinskoj sestri ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- fenobarbital ili fenitoin - za liječenje epilepsije
- varfarin - za razrjeđivanje krvi
- streptozotocin - za liječenje karcinoma pankreasa
- ciklosporin - za promjenu imunološkog sustava.

Ako se išta od gore navedenog odnosi na Vas (ili ako niste sigurni), obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije početka uzimanja lijeka Myocet liposomal.

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

- Myocet liposomal ne smijete koristiti tijekom trudnoće osim ako je to prijeko potrebno.
- Žene koje uzimaju Myocet liposomal ne smiju dojiti.
- Žene koje bi mogle zatrudnjeti trebaju koristiti djelotvorne metode sprječavanja začeća tijekom liječenja lijekom Myocet liposomal te još 6,5 mjeseci nakon liječenja.
- Ženama koje žele imati dijete nakon završetka terapije preporučuje se genetičko savjetovanje i savjet o očuvanju plodnosti prije liječenja.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nakon uzimanja lijeka Myocet liposomal možete imati omaglicu. Ako imate omaglicu ili niste sigurni kako se osjećate, nemojte voziti ili upravljati bilo kakvim alatima ili strojevima.

### **Myocet liposomal sadrži natrij**

Myocet liposomal je dostupan u kutijama koje sadrže 1 ili 2 kompleta s 3 bočice (na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja). Kad se 3 bočice pomiješaju skupa Vaš lijek sadrži otprilike 108 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli). To odgovara 5,4% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

## **3. Kako se primjenjuje Myocet liposomal**

Ovaj lijek obično daje liječnik ili medicinska sestra. Daje se kao drip (infuzija) u venu.

### **Koliko ćete lijeka dobiti**

Liječnik će izračunati koliko lijeka trebate. To se temelji na veličini Vašeg tijela (mjereno u „kvadratnim metrima“ ili „m<sup>2</sup>“).

Preporučena doza iznosi između 60 i 75 mg lijeka za svaki kvadratni metar tijela:

- daje se svaka 3 tjedna
- lijek „ciklofosfamid“ daje se isti dan.

Liječnik Vam može sniziti dozu ako smatra da je potrebno.

Broj davanja dripa ovisi o:

- stadiju Vašeg karcinoma dojke
  - koliko dobro Vaše tijelo reagira na lijek.
- Liječenje obično traje otprilike 3 do 6 mjeseci.

### **Ako se Myocet liposomal nađe na Vašoj koži**



Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako lijek curi iz dripa (infuzije) na Vašu kožu. To je zato jer Myocet liposomal može oštetiti kožu. Drip će odmah biti zaustavljen. Na zahvaćeno područje stavlja se led na 30 minuta. Drip se će zatim nastaviti davati u drugu venu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

#### **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Uz ovaj lijek mogu se javiti sljedeće nuspojave.

**Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako osjetite bilo koju od sljedećih nuspojava. To su znakovi alergijske reakcije te će se drip (infuzija) možda morati prekinuti:**

- osjećaj gubitka daha ili stezanja u prsištu ili grlu
- glavobolja ili bol u leđima
- vrućica ili zimica
- otekline ili crvenilo lica
- osjećaj umora, vrtoglavice ili omaglice.

Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava.

#### **Druge nuspojave**

**Vrlo često** (mogu pogoditi više od jedne na 10 osoba):

- gubitak kose
- vrućica, zimica, bol
- gubitak apetita, proljev, osjećaj mučnine (mučnina ili povraćanje)
- smanjenu razinu određenih krvnih stanica - zbog toga će liječnik redovito provjeravati krvnu sliku te odlučiti je li Vam potrebno liječenje. Znakovi mogu uključivati:
  - povećano stvaranje modrica
  - rane u ustima, ulceracije na grlu i u ustima
  - smanjena otpornost na infekciju ili vrućicu
  - osjećaj umora ili vrtoglavice, manjak energije.

**Često** (mogu pogoditi najviše 1 od 10 osoba):

- bolovi u mišićima, bol u leđima, glavobolja
- otežano disanje, bolovi u prsima
- osjećaj žeđi, bol ili oticanje jednjaka
- nedostatak zraka, natečeni gležnjevi, grčevi u mišićima. To mogu biti znaci zatajenja srca, neujednačenog srčanog ritma ili niske razine kalija u krvi
- odstupanja u nalazima testova jetrene funkcije
- teškoće prilikom spavanja
- krvarenje iz nosa, navale vrućine
- zatvor stolice, gubitak težine
- osip na koži i problemi s noktima.

**Manje često** (mogu pogoditi najviše 1 od 100 osoba):

- iskašljavanje krvi
- osjećaj uzrujanosti, pospanost
- niski krvni tlak, loše osjećanje
- promjene u načinu hoda, problemi s govorom
- bolovi u trbuhu koji mogu značiti nastanak čira
- slabost u mišićima
- svrbljiva, suha koža ili natečena područja oko korijena kose

- natečena, crvena koža s mjehurićima oko područja primjene dripa
- visoka razina glukoze u krvi (liječnik će to vidjeti po krvnim testovima)
- žuta koža ili oči. To mogu biti znakovi poremećaja jetre odnosno žutice
- promjena u učestalosti mokrenja, bol pri mokrenju ili krv u mokraći.

**Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):**

Crvenilo i bol u šakama i stopalima.

Myocet liposomal može uzrokovati neke nuspojave koje su povezane s brzinom davanja dripa. To uključuje crvenilo, vrućicu, zimicu, glavobolje i bol u leđima. Te nuspojave mogu prestati ako se drip daje sporije tijekom duljeg vremenskog razdoblja.

**Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

**5. Kako čuvati Myocet liposomal**

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji.
- Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).
- S mikrobiološkog stajališta, lijek treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika te ne bi smjeli biti dulji od 24 sata pri 2°C – 8°C osim ako se priprema i razrjeđivanje ne provode u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite znakove promjene boje, taloženja ili sadrži čestice.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

**6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

**Što Myocet liposomal sadrži**

- Djelatna tvar je doksorubicin enkapsuliran u liposome. To odgovara 50 mg doksorubicinklorida.
- Drugi sastojci su laktoza (u bočici s doksorubicin HCl-om), fosfatidilkolin, kolesterol, citratna kiselina, natrijev hidroksid i voda za injekcije (u bočici s liposomima) te natrijev karbonat i voda za injekcije (u bočici s puferom).

**Kako Myocet liposomal izgleda i sadržaj pakiranja**

Myocet liposomal se sastoji od praška, disperzije i otapala za koncentrat za disperziju za infuziju. Myocet liposomal se isporučuje kao sustav od tri bočice: doksorubicin HCl, liposomi i pufer.

Kad se sadržaj bočica zajedno pomiješa, dobije se narančastocrvena i neprozirna disperzija liposoma.

Myocet liposomal je dostupan u kutijama koje sadrže 1 ili 2 kompleta bočica od tri sastojka. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Njemačka

**Proizvođač**

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

---

**Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:**

## **VODIČ ZA PRIPREMU**

Myocet liposomal 50 mg prašak, disperzija i otapalo za koncentrat za disperziju za infuziju liposomski doksorubicinklorid

**Važno je pročitati cijeli sadržaj ovog vodiča prije pripravljanja ovog lijeka.**

### **1. PAKIRANJE**

Myocet liposomal se isporučuje kao sustav od tri bočice: (1) doksorubicin HCl, (2) liposomi i (3) pufer. Pored ova tri sastojka, bit će potrebna i otopina natrijeva klorida 0,9% (w/v) za injekciju za rekonstituciju doksorubicin HCl-a. Myocet liposomal se mora rekonstituirati prije primjene.

### **2. PREPORUKE ZA SIGURNO RUKOVANJE**

Potrebno je usvojiti uobičajene postupke za ispravno rukovanje i odlaganje antitumorskih lijekova, a posebice:

- Djelatnike treba obučiti rekonstituciji lijeka.
- Trudne djelatnice treba isključiti iz rukovanja lijekom.
- Djelatnici koji rukuju ovim lijekom tijekom rekonstitucije trebaju nositi zaštitnu odjeću uključujući maske, zaštitne naočale i rukavice.
- Sve predmete za primjenu ili čišćenje, uključujući rukavice treba staviti vrećicu za odlaganje visokorizičnog otpada za spaljivanje pri visokim temperaturama. Tekući otpad može se isprati velikim količinama vode.
- Kod slučajnog kontakta s kožom ili očima potrebno je odmah ispirati obilnim količinama vode.

### **3. PRIPREMA ZA INTRAVENSKU PRIMJENU**

Potrebno je strogo se pridržavati aseptične tehnike tijekom rukovanja lijekom Myocet liposomal s obzirom da lijek ne sadrži konzervans.

#### **3.1 Priprema lijeka Myocet liposomal**

##### **1. korak Priprema**

Mogu se koristiti dvije metode zagrijavanja: grijač Techne DB-3 Dri Block ili vodena kupelj:

- Uključite grijač Techne DB-3 Dri Block i postavite kontrolni uređaj na temperaturu od 75°C-76°C. Postavljenu temperaturnu točku provjerite na termometru na svakom umetku bloka grijača.
- Ako koristite vodenu kupelj, uključite je i omogućite postizanje toplinske ravnoteže na 58°C (55°C- 60°C). Postavljenu temperaturnu točku provjerite na termometru.

(Molimo imajte na umu da dok su kontrolne postavke vodene kupelji i bloka za grijanje podešene na različite razine, temperature sadržaja bočice u istom su rasponu (55°C-60°C)).

- Izvadite iz hladnjaka kutiju sa sastojcima.
2. korak Rekonstituirajte doksorubicin HCl
    - Izvucite 20 ml otopine natrijeva klorida za injekciju (0,9%), (ne isporučuje se u pakiranju) te injicirajte u svaku bočicu doksorubicin HCl, namijenjenu za pripremu.
    - Protresite dobro u obrnutom položaju kako biste bili sigurni da je doksorubicin potpuno otopljen.
  3. korak Zagrijte u vodenoj kupelji ili na bloku za grijanje
    - Zagrijavajte bočicu rekonstituiranog doksorubicin HCl-a na grijaču bloku Techne DB-3 Dri Block s termometrom u bloku koji očitava (75°C-76°C) tijekom 10 minuta (ne dulje od 15 minuta).
    - Ako upotrebljavate vodenu kupelj, zagrijavajte bočicu doksorubicin HCl-a s termometrom koji očitava temperaturu 55°C-60°C tijekom 10 minuta (ne dulje od 15 minuta).
    - Prijeđite na korak 4 dok zagrijavate.
  4. korak Podesite pH liposoma.
    - Izvucite 1,9 ml liposoma. Injicirajte liposome u bočicu s puferom kako biste podesili pH liposoma. Porast tlaka može zahtijevati odzračivanje.
    - Dobro protresite.
  5. korak Liposome s podešenom pH vrijednosti dodajte doksorubicinu
    - Koristeći štrcaljku uvucite cijeli sadržaj bočice liposoma s podešenim pH iz bočice pufera.
    - Izvadite bočicu s rekonstituiranim doksorubicin HCl-om iz vodene kupelji ili suhog bloka za zagrijavanje. **SNAŽNO PROTRESITE.** Pažljivo umetnite uređaj za odzračivanje opremljen hidrofobnim filterom. Potom ODMAH (unutar dvije minute) injicirajte liposome s podešenim pH u bočicu sa zagrijanim rekonstituiranim doksorubicinom HCl. Uklonite uređaj za odzračivanje.
    - **SNAŽNO PROTRESITE.**
    - **PRIČEKAJTE NAJMANJE 10 MINUTA PRIJE PRIMJENE, DRŽEĆI LIJEK NA SOBNOJ TEMPERATURI.**

Grijač Techne DB-3 Dri Block je potpuno validiran za uporabu prilikom pripreve lijeka Myocet liposomal. Potrebno je koristiti tri uloška, svaki s otvorom od 43,7 mm po umetku. Da biste se pobrinuli za ispravnu kontrolu temperature preporučuju se uporaba termometra od 35 mm za uranjanje.

Konačni rekonstituirani pripravak Myocet liposomal sadrži 50 mg doksorubicin HCl/25 ml koncentrata za liposomsku disperziju za infuziju (2 mg/ml).

Nakon rekonstitucije konačni lijek treba dalje razrijediti u 0,9%-tnom otopini natrijeva klorida za injekciju ili u 5%-tnoj (w/v) glukoze za injekciju do konačnog volumena od 40 ml do 120 ml po 50 mg rekonstituiranog lijeka Myocet liposomal tako da se može postići konačna koncentracija od 0,4 mg/ml do 1,2 mg/ml doksorubicina.

Nakon pripreve, liposomska disperzija za infuziju koja sadrži doksorubicin enkapsuliran u liposomima treba biti crvenonarančasta neprozirna homogena disperzija. Sve parenteralne lijekove treba prije

primjene vizualno pregledati na prisutnost čestica i promjenu boje. Otopina se ne smije koristiti ako su u njoj prisutne strane čestice.

Dokazano je da je rekonstituirani Myocet liposomal u primjeni kemijski i fizikalno stabilan do 8 sati pri sobnoj temperaturi ili do 5 dana u hladnjaku (2°C – 8°C).

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika te ne bi smjeli biti dulji od 24 sata pri 2°C – 8°C, osim kad se rekonstitucija i razrjeđivanje provode u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Myocet liposomal treba primjenjivati intravenskom infuzijom u trajanju od 1 sata.

Upozorenje: Myocet liposomal se ne smije primjenjivati intramuskularno ili supkutano ili u obliku bolus injekcije.

#### **4. ODLAGANJE**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.