

## **Приложение III**

### **Кратка характеристика на продукта, данни върху опаковката и листовка**

Забележка:

Тази кратка характеристика на продукта, данни върху опаковката и листовка са резултат от процедура по сезиране, за която се отнася това решение на Комисията.

Продуктовата информация може впоследствие да бъде актуализирана от компетентните власти на държавите членки, съответно съгласувано с референтната държава членка и в съответствие с процедурите, изложени в Глава 4 на Дял III от Директива 2001/83/ЕС.

## **КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Novantrone и свързани с него имена (Вж. Приложение I) 2 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор  
[Вж. Приложение I - да се попълни съгласно националните изисквания]

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки 1 ml от флакона съдържа 2 mg митоксантрон (mitoxantrone) (като хидрохлорид).

### Помощно(и) вещество(а) с известно действие

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.  
[Да се попълни съгласно националните изисквания]

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор  
[Да се попълни съгласно националните изисквания]

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Митоксантрон е показан за лечение на метастазирал рак на гърдата.

Митоксантрон е показан за лечение на не-Хочкинов лимфом.

Митоксантрон е показан за лечение на остра миелоидна левкемия (AML) при възрастни.

Митоксантрон в схеми за комбинирано лечение е показан за индуциране на ремисия на бластна криза при лечение на хронична миелоидна левкемия.

Митоксантрон е показан в схеми за комбинирано лечение с кортикостероиди за палиативно лечение (напр. облекчаване на болка), свързано с авансирал, резистентен на кастрация рак на простатата.

Митоксантрон е показан за лечение на пациенти с високоактивна пристъпна множествена склероза, свързана с бързо развитие на инвалидност, когато не съществуват алтернативни възможности за лечение (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

Митоксантрон трябва да се прилага под наблюдението на лекар с опит в употребата на цитотоксични химиотерапевтични средства.

#### *Метастазирал рак на гърдата, не-Хочкинов лимфом*

##### Монотерапия

Препоръчителната начална доза митоксантрон, използван като самостоятелно средство, е 14 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност, приложен като единична интравенозна доза, която може да бъде повтаряна през интервали от 21 дни. По-ниска начална доза (12 mg/m<sup>2</sup> или по-малко) се препоръчва при пациенти с неадекватен костно-мозъчен резерв, напр. поради предходна химиотерапия или лошо общо състояние.

Промените на дозата и времето на следващото прилагане трябва да се определят след клинична преценка, в зависимост от степента и продължителността на миелосупресия. За следващите курсове обикновено предходната доза може да се повтори, ако броят на белите кръвни клетки и тромбоцитите се връща до нормални нива след 21 дни.

Следващата таблица се предлага като указание за корекция на дозата, при лечение на метастазирал рак на гърдата и не-Хочкинов лимфом, според хематологичния надир (който обикновено се развива около 10 дни след приложение).

| Надир на белите кръвни клетки (WBC) и тромбоцитите                          | Време до възстановяване      | Следващо прилагане   |
|---|------------------------------|--|
| При надир на WBC > 1 500 $\mu$ l и надир на тромбоцитите > 50 000 $\mu$ l   | Възстановяване $\leq$ 21 дни | Да се повтори предходната доза   |
| При надир на WBC > 1 500 $\mu$ l и надир на тромбоцитите > 50 000 $\mu$ l   | Възстановяване > 21 дни      | Да се изчака до възстановяване, след което да се повтори предходната доза. |
| При надир на WBC < 1 500 $\mu$ l или надир на тромбоцитите < 50 000 $\mu$ l | Всякаква продължителност     | Да се намали с 2 mg/m <sup>2</sup> предходната доза, след възстановяване.  |
| При надир на WBC < 1 000 $\mu$ l или надир на тромбоцитите < 25 000 $\mu$ l | Всякаква продължителност     | Да се намали с 4 mg/m <sup>2</sup> предходната доза, след възстановяване.  |

#### Комбинирано лечение

Митоксантрон се прилага като част от комбинирано лечение. При метастазирал рак на гърдата, комбинациите на митоксантрон с други цитостатици, включително циклофосамид и 5-флуороурацил или метотрексат и митомицин С, са показали ефективност.

Митоксантрон е използван в различни комбинации и при не-Хочкинов лимфом; за момента обаче данните са ограничени и не може да се препоръчат конкретни схеми.

В комбинираните схеми митоксантрон, с начални дози в диапазона от 7 до 8 до 10 до 12 mg/m<sup>2</sup>, в зависимост от комбинацията и честотата на приложение, е показал ефективност.

Като указание, когато митоксантрон се използва в комбинирана химиотерапия с друг миелосупресор, началната доза на митоксантрон трябва да бъде намалена с 2 до 4 mg/m<sup>2</sup> под дозите, препоръчителни при монотерапия; следващото прилагане, както е посочено на таблицата по-горе, зависи от степента и продължителността на миелосупресията.

#### Остра миелоидна левкемия

##### Монотерапия при пристъп

Препоръчителната дозировка за индуциране на ремисия е 12 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност, приложени като единична интравенозна доза дневно в пет последователни дни (общо 60 mg/m<sup>2</sup>). В клинични изпитвания с доза 12 mg/m<sup>2</sup> дневно за 5 дни, пациентите, които са постигнали пълна ремисия, са постигнали това след първия индукционен курс.

#### Комбинирано лечение

За индукция препоръчителната доза е 12 mg/m<sup>2</sup> митоксантрон дневно в Дни 1 до 3, приложен като интравенозна инфузия, и 100 mg/m<sup>2</sup> цитарабин за 7 дни, приложен като непрекъсната 24-часова инфузия в Дни 1 до 7.

Повечето пълни ремисии се постигат след началния курс на индукционно лечение. При непълен антилевкемичен отговор, може да се приложи втори индукционен курс с митоксантрон, приложен за 2 дни и цитарабин за 5 дни, като се използват същите нива на дневна доза. Когато се наблюдава тежка или животозастрашаваща нехематологична токсичност при първия индукционен курс, вторият индукционен курс трябва да се задържи до преминаване на токсичността.

Консолидационното лечение, което е използвано в две големи рандомизирани многоцентрови изпитвания, включва митоксантрон  $12 \text{ mg/m}^2$  като ежедневна интравенозна инфузия в Дни 1 и 2, и цитарабин,  $100 \text{ mg/m}^2$  за 5 дни, приложен като 24-часова инфузия в Дни 1 до 5. Първият курс се прилага приблизително 6 седмици след последния индукционен курс; вторият курс по принцип се прилага 4 седмици след първия.

Еднократен курс с митоксантрон  $6 \text{ mg/m}^2$  като интравенозен (i.v.) болус, етопозид  $80 \text{ mg/m}^2$  интравенозно за период от 1 час и цитарабин (Ara-C)  $1 \text{ g/m}^2$  интравенозно за период от 6 часа дневно за 6 дни (MEC) показва антилевкемична активност като животоспасяващо лечение при рефрактерна АМЛ.

#### *Лечение на бластна криза при (хронична) миелоидна левкемия*

Лечение с единична доза при пристъп

Препоръчителната доза при пристъп е 10 до  $12 \text{ mg/m}^2$  телесна повърхност, приложени като единична интравенозна доза дневно в 5 последователни дни (общо  $50$  до  $60 \text{ mg/m}^2$ ).

#### *Авансирал, резистентен на кастрация рак на простатата*

На базата на данните от две сравнителни изпитвания с митоксантрон плюс кортикостероиди спрямо кортикостероиди самостоятелно, препоръчителната доза митоксантрон е 12 до  $14 \text{ mg/m}^2$  като кратка интравенозна инфузия на всеки 21 дни, в комбинация с ниски перорални дози кортикостероиди.

При пациентите с рак, които са получили кумулативна доза  $140 \text{ mg/m}^2$  или самостоятелно, или в комбинация с други химиотерапевтици, има кумулативно 2,6% вероятност да развият клинична застойна сърдечна недостатъчност. Поради това пациентите трябва да бъдат наблюдавани за данни за сърдечна токсичност и да се проверяват за симптоми на сърдечна недостатъчност преди началото и по време на лечението.

#### *Множествена склероза*

Лечението с митоксантрон трябва да се прилага под наблюдението на лекар с опит в употребата на цитотоксични химиотерапевтици за лечение на множествена склероза.

Това лечение трябва да се използва единствено след оценка на съотношението полза-риск, особено що се отнася до хематологичните и кардиологични рискове (вж. точка 4.4).

Лечението не трябва да се започва при пациенти, които преди това са били лекувани с митоксантрон.

Препоръчителната доза митоксантрон обикновено е  $12 \text{ mg/m}^2$  телесна повърхност и се прилага като кратка (приблизително 5 до 15 минути) интравенозна инфузия, която може да се повтаря на всеки 1-3 месеца. Максималната кумулативна доза за целия живот не трябва да надвишава  $72 \text{ mg/m}^2$  (вж. точка 5.1).

Ако митоксантрон се прилага многократно, корекциите на дозата трябва да се определят от степента и продължителността на костно-мозъчната супресия.

#### *Диференциална кръвна картина в рамките на 21 дни след инфузия на митоксантрон*

Признаци и симптоми на инфекция и диференциална кръвна картина – степен 3 по СЗО: следваща доза  $10 \text{ mg/m}^2$

Признаци и симптоми на инфекция и диференциална кръвна картина – степен 4 по СЗО: следваща доза  $8 \text{ mg/m}^2$

#### *Диференциална кръвна картина 7 дни преди инфузия на митоксантрон*

Признаци и симптоми на инфекция и диференциална кръвна картина – степен 1 по СЗО: следваща доза  $9 \text{ mg/m}^2$

Признаци и симптоми на инфекция и диференциална кръвна картина – степен 2 по СЗО: следваща доза  $6 \text{ mg/m}^2$

Признаци и симптоми на инфекция и диференциална кръвна картина – степен 3 и 4 по СЗО:  
прекратяване на лечението

В случай на нехематологична токсичност степен 2 до 3 по СЗО следващата доза трябва да бъде коригирана до 10 mg/m<sup>2</sup>, в случай на нехематологична токсичност степен 4 лечението трябва да бъде прекратено.

### Специални популации

#### *Старческа възраст*

Като цяло изборът на доза при пациенти в старческа възраст трябва да започне от долния край на дозовия диапазон, което отразява по-голямата честота на понижаване на чернодробната, бъбречната или сърдечната функция, и на съпътстващи заболявания или лечение с други лекарствени продукти.

#### *Бъбречно увреждане*

Безопасността на митоксантрон при пациенти с бъбречно увреждане не е установена. Митоксантрон трябва да се използва внимателно.

#### *Чернодробно увреждане*

Безопасността на митоксантрон при пациенти с чернодробно увреждане не е установена. При пациенти с чернодробно увреждане може да се налага корекция на дозата, тъй като при чернодробно увреждане клирънсът на митоксантрон се намалява. Няма достатъчно данни, които да позволяват препоръки за коригиране на дозата. Лабораторните измервания не могат да прогнозираят клирънса на активното вещество и корекциите на дозата (вж. точка 5.2).

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността при педиатрични пациенти не е установена. Няма съответна употреба на митоксантрон в педиатричната популация.

### Начин на приложение

Novantrone концентрат трябва да се прилага само чрез интравенозна инфузия.

Novantrone концентрат трябва да се инжектира бавно в свободно течаща интравенозна инфузия на изотоничен физиологичен разтвор или 5% разтвор на глюкоза за период не по-малък от 3 до 5 минути. За препоръчване е системата да е включена в голяма вена. Ако е възможно да се избягват вени над стави или в крайниците, с компрометиран венозен или лимфен дренаж.

Novantrone концентрат може да се прилага и като кратка инфузия (15 до 30 минути), разреден в 50 до 100 ml изотоничен физиологичен разтвор или 5% разтвор на глюкоза.

Novantrone концентрат не трябва да се прилага подкожно, интрамускулно или интраартериално. Може да се развие тежко локално тъканно увреждане, ако при приложението се получи екстравазация. Лекарственият продукт не трябва да се прилага и чрез интратекална инжекция.

Ако са се появили някакви признаци или симптоми на екстравазация, в това число парене, болка, сърбеж, еритем, оток, посиняване или улцерация, приложението трябва незабавно да се прекрати (вж. точка 4.4).

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, включително сулфити, които може да се получат при производството на митоксантрон.

Митоксантрон е противопоказан при жени, които кърмят (вж. точки 4.4 и 4.6).

Митоксантрон не трябва да се използва за лечение на множествена склероза при бременни жени (вж. точки 4.4 и 4.6).

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### Предпазни мерки, които трябва да се вземат при приготвяне или приложение на лекарствения продукт

Митоксантрон трябва да се прилага бавно в свободно течаща интравенозна инфузия. Митоксантрон не трябва да се прилага подкожно, интрамускулно или интраартериално. Има съобщения за локална/регионална невропатия, в някои случаи необратима, след интраартериално инжектиране. Може да се развие тежко локално тъканно увреждане, ако при приложението се получи екстравазация. За момента са описани само изолирани случаи на тежки локални реакции (некрози), причинени от екстравазация. Митоксантрон не трябва да се прилага чрез интратекална инжекция. Интратекалното приложение може да причини тежко поражение с трайни последици. След интратекална инжекция има съобщения за невропатия и невротоксичност, както централна, така и периферна. Тези съобщения включват гърчове, водещи до кома и тежки неврологични последици, както и парализа с дисфункция на червата и пикочния мехур.

##### *Сърдечна функция*

Миокардна токсичност, проявяваща се в най-тежката си форма с потенциално необратима и летална застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН), може да се развие или по време на лечението с митоксантрон, или месеци до години след прекратяване на лечението. Този риск нараства с кумулативната доза. При пациентите с рак, които са получили кумулативна доза 140 mg/m<sup>2</sup> или самостоятелно, или в комбинация с други химиотерапевтици, има кумулативно 2,6% вероятност да развият клинична застойна сърдечна недостатъчност. В сравнителни онкологични изпитвания, общата кумулативна степен на вероятност за умерено или тежко понижаване на LVEF при тази доза е 13%.

Активно или латентно сърдечносъдово заболяване, предходна или съпътстваща лъчетерапия на медиастиналната/прекардиалната зона, предходно лечение с други антрациклини или антраценодиони, или съпътстваща употреба на други кардиотоксични лекарствени продукти може да повиши риска от сърдечна токсичност. Преди приложение на началната доза митоксантрон при пациенти с рак се препоръчва оценка на левокамерната фракция на изтласкване (LVEF) чрез ехокардиограма или с радионуклидна вентрикулография с ЕКГ синхронизация в еквилибриум (MUGA тест). Сърдечната функция при пациенти с рак трябва внимателно да се наблюдава по време на лечението. Оценка на LVEF се препоръчва през редовни интервали и/или при развитие на признаци или симптоми на застойна сърдечна недостатъчност. Кардиотоксичност може да се развие във всеки момент при лечение с митоксантрон, а рискът се увеличава при кумулативна доза. Кардиотоксичност при митоксантрон може да се развие при по-ниска кумулативна доза в зависимост от наличието или отсъствието на сърдечни рискови фактори.

Поради възможната опасност от сърдечни ефекти при пациенти, които преди това са лекувани с даунорубицин или доксорубицин, съотношението полза-риск за лечението с митоксантрон при тези пациенти трябва да се определя преди започване на лечението.

В отделни случаи може да се развие остра застойна сърдечна недостатъчност при пациенти, лекувани с митоксантрон за остра миелоидна левкемия.

Такава се съобщава и при пациенти с МС, лекувани с митоксантрон. Функционални сърдечни промени може да се появят при пациенти с множествена склероза, лекувани с митоксантрон. Оценка на левокамерната фракция на изтласкване (LVEF) с ехокардиограма или MUGA се препоръчва преди приложението на началната доза митоксантрон и преди всяка доза при пациенти с множествена склероза, както и всяка година до 5 години след края на лечението. Кардиотоксичност може да се развие във всеки момент при лечение с митоксантрон, а рискът се увеличава при кумулативна доза. Кардиотоксичност с митоксантрон може да се развие при по-ниска кумулативна доза в зависимост от наличието или отсъствието на сърдечни рискови фактори. Обикновено пациентите с множествена

склероза не трябва да получават за целия си живот кумулативна доза над 72 mg/m<sup>2</sup>. Митоксантрон обикновено не трябва да се прилага на пациенти с множествена склероза, при които LVEF < 50% или имат клинично значимо понижение на LVEF.

#### *Костно-мозъчна супресия*

Лечението с митоксантрон трябва да се съпровожда от строго и често проследяване на хематологичните и биохимичните лабораторни параметри, както и често наблюдение на пациентите. Пълна кръвна картина, включително тромбоцити, трябва да се прави преди прилагането на началната доза митоксантрон, 10 дни след приложението и преди всяка следваща инфузия, и в случай че се развият признаци и симптоми на инфекция. Пациентите трябва да се информират за рисковете, симптомите и признаците на остра левкемия и да се инструктират да търсят медицинска помощ, ако се развият такива симптоми дори след изтичане на периода от пет години.

Миелосупресията може да бъде по-тежка и продължителна при пациенти в лошо общо състояние, или преди химиотерапия и/или лъчетерапия.

Освен за лечение на остра миелоидна левкемия, терапията с митоксантрон обикновено не трябва да се прилага на пациенти с брой неутрофили на изходно ниво под 1 500 клетки/mm<sup>3</sup>. Препоръчително е често да се определя броят на периферните кръвни клетки на всички пациенти, които получават митоксантрон, за да се проследяват за поява на костно-мозъчно инхибиране, основно неутропения, която може да бъде тежка и да доведе до инфекция.

Когато митоксантрон се прилага във високи дози (> 14 mg/m<sup>2</sup>/д x 3 дни) както е показано за лечение на левкемия, може да се развие тежка миелосупресия.

Особено внимание трябва да се обърне, за да се гарантира пълно хематологично възстановяване преди да се предприеме консолидиращо лечение (ако се използва такова) и пациентите трябва строго да се проследяват през тази фаза. Митоксантрон, прилаган във всякаква доза, може да причини миелосупресия.

#### *Вторична остра миелоидна левкемия и миелодиспластичен синдром*

Инхибиторите на топоизомераза II, включително митоксантрон, при използването им като монотерапия или особено заедно с други антинеопластични продукти и/или лъчелечение, се свързват с развитието на остра миелоидна левкемия или миелодиспластичен синдром. Поради риска от развитие на вторични злокачествени заболявания, съотношението полза-риск за лечението с митоксантрон трябва да се определя преди започване на лечението.

#### *Използване след други специфични за МС лечения*

Безопасността и ефикасността на митоксантрон не са проучени след лечение с натализумаб, фунголимод, алемтузумаб, диметиллов фумарат или терифлуномид.

#### *Неметастазирал рак на гърдата*

При липсата на достатъчно данни относно ефикасността при адювантно лечение на рак на гърдата и като се вземе пред вид нарастващият риск от левкемия, митоксантрон трябва да се използва само за метастазирал рак на гърдата.

#### *Инфекции*

Пациентите, които получават имunosупресори като митоксантрон, имат понижен имунологичен отговор към инфекция. Системните инфекции трябва да се лекуват едновременно със или непосредствено преди започване на терапия с митоксантрон.

#### *Имунизация*

Имунизацията с живи вирусни ваксини (напр. имунизация против жълта треска) повишава риска от инфекция и други нежелани реакции като ваксиния гангреноза и генерализирана ваксиния, при пациенти с намалена имунокомпетентност, както при лечение с митоксантрон. Поради това живи вирусни ваксини не трябва да се прилагат по време на лечение. Желателно е живи вирусни ваксини



да се използват внимателно след спиране на химиотерапията, като имунизацията се прави не по-рано от 3 месеца след последната доза химиотерапия (вж. точка 4.5).

#### *Контрацепция при мъже и жени*

Митоксантрон е генотоксичен и се счита за потенциален тератоген при хора. Поради това подложените на лечение мъже трябва да бъдат съветвани да не създават деца и да използват контрацептивни мерки по време на и най-малко 6 месеца след лечението. Жените с детороден потенциал трябва да имат отрицателен тест за бременност преди всяка доза и да използват ефективна контрацепция по време на лечението и най-малко 4 месеца след спиране на лечението.

#### *Кърмене*

Митоксантрон е откриван в кърмата до един месец след последната приложена доза. Поради потенциала за сериозни нежелани реакции на митоксантрон при новородените, кърменето е противопоказано (вж. точка 4.3) и трябва да бъде прекратено преди започване на лечението.

#### *Фертилитет*

Жените с детороден потенциал трябва да бъдат уведомени за повишения риск от преходна или постоянна аменорея (вж. точка 4.6).

#### *Мутагенност и карциногенност*

Установено е, че митоксантрон е мутагенен в тест системи с бактериални клетки и клетки на бозайници, както и *in vivo* при плъхове. Активното вещество е карциногенно при експериментални животни при дози под предложената клинична доза. Поради това митоксантрон има карциногенен потенциал при хора.

#### *Синдром на туморен лизис*

При използване на митоксантрон има съобщения за синдром на туморен лизис. Нивата на пикочна киселина, електролити и урея трябва да се наблюдават.

#### *Промяна на цвета на урината и други тъкани*

Митоксантрон може да причини синьо-зелено оцветяване на урината 24 часа след приложението, а пациентите трябва да знаят, че следва да очакват това по време на лечение. Може също да се появи синкаво оцветяване на склерата, кожата и ноктите.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Комбинирането на митоксантрон с потенциално кардиотоксични активни вещества (напр. антрациклини) повишава риска от сърдечна токсичност.

Инхибиторите на топоизомераза II, включително митоксантрон, при използването им заедно с други антинеопластични продукти и/или лъчелечение, се свързват с развитието на остра миелоидна левкемия (AML) или миелодиспластичен синдром (MDS) (вж. точка 4.8).

Митоксантрон причинява миелосупресия като продължение на своето фармакологично действие. Миелосупресията може да се повиши, когато се използва в комбинирана химиотерапия с друг миелосупресор, както при лечение на рак на гърдата.

Комбинирането на митоксантрон с други имunosупресори може да повиши риска от прекомерна имунодепресия и лимфопролиферативен синдром.

Имунизацията с живи вирусни ваксини (напр. имунизация против жълта треска) повишава риска от инфекция и други нежелани реакции като ваксиния гангреноза и генерализирана ваксиния, при пациенти с намалена имунокомпетентност, както при лечение с митоксантрон. Поради това живи вирусни ваксини не трябва да се прилагат по време на лечение. Желателно е живи вирусни ваксини да се използват внимателно след спиране на химиотерапията, като имунизацията се прави не по-рано от 3 месеца след последната доза химиотерапия (вж. точка 4.4).

Комбинирането на витамин К антагонисти и цитотоксични продукти може да доведе до повишен риск от кървене. При пациенти на перорална антикоагулантна терапия, отношението на протромбиновото време или INR трябва да се наблюдава строго при добавянето и спирането на лечение с митоксантрон, като по-често трябва да се прави повторна оценка по време на съпътстващото лечение. Може да се наложи коригиране на дозата антикоагулант, за да се поддържа желаното ниво на антикоагулация.

Доказано е, че митоксантрон е субстрат на BCRP транспортния протеин *in vitro*. Инхибиторите на BCRP транспортера (като елтромбопаг, гефитиниб) могат да станат причина за повишена бионаличност. При фармакокинетично проучване при деца с *de novo* остра миелоидна левкемия, съпровождащото лечение с циклоспорин води до 42% понижение на клирънса на митоксантрон. Индукторите на BCRP транспортера могат потенциално да понижат експозицията на митоксантрон.

Митоксантрон и неговите метаболити се екскретират в жлъчката и урината, но не е известно дали метаболитните или екскреторните пътища са насищаеми, може да бъдат инхибирани или индуцирани, или дали митоксантрон и неговите метаболити преминават през ентерохепаталното кръвообращение (вж. точка 5.2).

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Контрацепция при мъже и жени

Митоксантрон е генотоксичен и се счита за потенциален тератоген при хора. Поради това подложените на лечение мъже трябва да бъдат съветвани да не създават деца и да използват контрацептивни мерки по време на и най-малко 6 месеца след лечението. Жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване; трябва да имат отрицателен тест за бременност преди всяка доза и да използват ефективна контрацепция по време на лечението и най-малко 4 месеца след спиране на лечението.

##### Бременност

Данните за използването на митоксантрон при бременни жени са много ограничени. Митоксантрон не е тератогенен при проучвания при животни при дози под експозицията при хора, но причинява репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Митоксантрон се счита за потенциален тератоген при хора поради своя механизъм на действие и ефектите върху развитието, демонстрирани при сродни средства. Поради тази причина употребата на митоксантрон за лечение на МС е противопоказана при бременни жени (вж. точка 4.3). Когато се използва за лечение при други показания, митоксантрон не трябва да се прилага по време на бременност и особено през първия триместър на бременността. Във всеки отделен случай ползата от лечението трябва да бъде оценена спрямо възможния риск за плода. Ако този лекарствен продукт бъде използван по време на бременност или ако пациентка забременее, докато приема митоксантрон, тя трябва да бъде информиран за потенциалния риск за плода и да ѝ се предостави генетична консултация.

##### Кърмене

Митоксантрон се екскретира в кърмата и е откриван в кърмата до един месец след последното приложение. Поради потенциала от сериозни нежелани реакции на митоксантрон при новородените, кърменето е противопоказано (вж. точка 4.3) и трябва да бъде прекратено преди започване на лечението.

##### Фертилитет

При жените, които се лекуват с митоксантрон, има потенциален риск от преходна или постоянна аменорея и поради това трябва да се обсъди запазване на гаметите преди лечението. При мъже данни липсват, но при животни са наблюдавани тубулна атрофия на тестисите и намален брой сперматозоиди (вж. точка 5.3).

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Митоксантрон има слаб ефект върху способността за шофиране и работа с машини. След приложение на митоксантрон може да се появят обърканост и умора (вж. точка 4.8).

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Резюме на профила на безопасност

Най-сериозните нежелани реакции при митоксантрон са миокардна токсичност и миелосупресия. Най-честите нежелани лекарствени реакции при митоксантрон (наблюдавани при повече от 1 от 10 пациенти) са анемия, левкопения, неутропения, инфекции, аменорея, алоpecia, гадене и повръщане.

##### Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Таблицата по-долу е на базата на резултатите за безопасност, получени от клинични изпитвания и спонтанни съобщения при онкологични показания и от клинични изпитвания, постмаркетингови проучвания за безопасност и спонтанни съобщения за пациенти, лекувани за множествена склероза. Честотата е дефинирана съгласно следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ ), много редки ( $< 1/10\,000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

| Честота   | Онкология   | Множествена склероза   |
|---|---|--|
| <b><i>Инфекции и инфестации</i></b>   |   |  |
| Много чести   | Инфекция (включително с летален изход)  | Инфекция (включително с летален изход)<br>Инфекция на пикочните пътища<br>Инфекция на горните дихателни пътища |
| Нечести   | Инфекция на пикочните пътища<br>Инфекция на горните дихателни пътища<br>Сепсис<br>Опортюнистични инфекции | Пневмония<br>Сепсис<br>Опортюнистични инфекции   |
| Редки   | Пневмония   |  |
| <b><i>Неоплазми – доброкачествени и злокачествени (вкл. кисти и полипи)</i></b> |   |  |
| Нечести   | Остра миелоидна левкемия, миелодиспластичен синдром, остра левкемия                                       | Остра миелоидна левкемия, миелодиспластичен синдром, остра левкемия  |
| <b><i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i></b>                            |   |  |
| Много чести   | Анемия<br>Неутропения<br>Левкопения   |  |
| Чести   | Тромбоцитопения<br>Гранулоцитопения   | Анемия<br>Левкопения   |

| <b>Честота</b>   | <b>Онкология</b>   | <b>Множествена склероза</b>  |
|--|--|--|
|  |  | Гранулоцитопения<br>Абнормален брой бели<br>кръвни клетки  |
| Нечести  | Миелосупресия<br>Костно-мозъчна<br>недостатъчност<br>Абнормален брой бели<br>кръвни клетки                         | Костно-мозъчна<br>недостатъчност<br>Миелосупресия<br>Тромбоцитопения<br>Неутропения  |
| <b><i>Нарушения на имунната система</i></b>  |  |  |
| Нечести  | Анафилаксия/анафилактоидни<br>реакции (включително шок)  | Анафилаксия/анафилактоидни<br>реакции (включително шок)  |
| <b><i>Нарушения на метаболизма и храненето</i></b>   |  |  |
| Чести  | Анорексия  |  |
| Нечести  | Чести промени на теллото<br>Синдром на туморен лизис*  | Анорексия<br>Чести промени на теллото  |
| * Остра Т и В лимфобластна левкемия и не-Хочкинови лимфоми (NHL) са най-често свързани с TLS |  |  |
| <b><i>Нарушения на нервната система</i></b>  |  |  |
| Чести  | Летаргия   | Главоболие   |
| Нечести  | Тревожност<br>Обърканост<br>Главоболие<br>Парестезии   | Тревожност<br>Обърканост<br>Парестезии<br>Летаргия   |
| <b><i>Нарушения на очите</i></b>   |  |  |
| Нечести  | Промяна на цвета на склерата   | Промяна на цвета на склерата   |
| <b><i>Сърдечни нарушения</i></b>   |  |  |
| Чести  | Застойна сърдечна<br>недостатъчност<br>Инфаркт на миокарда<br>(включително летални<br>събития)                     | Аритмия<br>Абнормна<br>електрокардиограма<br>Намалена левокамерна<br>фракция на изгласване   |
| Нечести  | Аритмия<br>Синусова брадикардия<br>Абнормна<br>електрокардиограма<br>Намалена левокамерна<br>фракция на изгласване | Застойна сърдечна<br>недостатъчност<br>Кардиомиопатия<br>Синусова брадикардия<br>Инфаркт на миокарда<br>(включително летални<br>събития) |
| Редки  | Кардиомиопатия   |  |
| <b><i>Съдови нарушения</i></b>   |  |  |

| <b>Честота</b>   | <b>Онкология</b>  | <b>Множествена склероза</b>   |
|--|---|---|
| Нечести  | Контузия<br>Кръвоизлив<br>Хипотония   | Контузия<br>Кръвоизлив<br>Хипотония   |
| <b><i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i></b>     |   |   |
| Чести  | Диспнея   |   |
| Нечести  |   | Диспнея   |
| <b><i>Стомашно-чревни нарушения</i></b>                          |   |   |
| Много чести  | Гадене<br>Повръщане   | Гадене  |
| Чести  | Запек<br>Диария<br>Стоматит   | Запек<br>Диария<br>Стоматит<br>Повръщане  |
| Нечести  | Коремна болка<br>Стомашно-чревен кръвоизлив<br>Възпаление на лигавицата<br>Панкреатит                                   | Коремна болка<br>Стомашно-чревен кръвоизлив<br>Възпаление на лигавицата<br>Панкреатит                                   |
| <b><i>Хепатобилиарни нарушения</i></b>                           |   |   |
| Чести  |   | Повишени нива на аспартат аминотрансфераза  |
| Нечести  | Хепатотоксичност<br>Повишени нива на аспартат аминотрансфераза  | Хепатотоксичност  |
| <b><i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i></b>             |   |   |
| Много чести  | Алопеция  | Алопеция  |
| Нечести  | Еритема<br>Нарушения на ноктите<br>Обрив<br>Промяна на цвета на кожата<br>Тъканна некроза (след екстравазация)          | Нарушения на ноктите<br>Обрив<br>Промяна на цвета на кожата<br>Тъканна некроза (след екстравазация)                     |
| <b><i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i></b>          |   |   |
| Нечести  | Повишен серумен креатинин<br>Повишени нива на уреен азот в кръвта<br>Токсична нефропатия<br>Промяна на цвета на урината | Повишен серумен креатинин<br>Повишени нива на уреен азот в кръвта<br>Токсична нефропатия<br>Промяна на цвета на урината |
| <b><i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i></b> |   |   |

| Честота   | Онкология                           | Множествена склероза   |
|---|-------------------------------------|--|
| Много чести   |                                     | Аменорея*  |
| Нечести   | Аменорея                            |  |
| * Аменореята може да бъде продължителна и да съответства на преждевременна менопауза  |                                     |  |
| <b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>   |                                     |  |
| Чести   | Астения<br>Умора<br>Пирексия        |  |
| Нечести   | Оток<br>Екстравазация*<br>Дисгеузия | Астения<br>Умора<br>Оток<br>Пирексия<br>Екстравазация*<br>Внезапна смърт** |
| * Има съобщения за екстравазация на мястото на инфузията, която може да доведе до еритема, оток, болка, парене и/или посиняване на кожата. Екстравазацията може да доведе до тъканна некроза с последваща необходимост от дебридмънт и кожна присадка. Има и съобщения за флебит на мястото на инфузията. |                                     |  |
| ** Причинно-следствената връзка с приложението на митоксантрон е несигурна.   |                                     |  |

#### Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Миокардна токсичност, проявяваща се в най-тежката си форма с потенциално необратима и летална застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН), може да се развие както по време на лечението с митоксантрон, така и месеци до години след прекратяване на лечението. Този риск нараства с кумулативната доза. В клинични изпитвания при пациенти с рак, които са получили кумулативни дози от 140 mg/m<sup>2</sup> или самостоятелно, или в комбинация с други химиотерапевтици, е имало кумулативна вероятност 2,6% за клинична застойна сърдечна недостатъчност.

Миелосупресията е дозозимитиращ нежелан ефект на митоксантрон. Миелосупресията може да бъде по-изразена и продължителна при пациенти, които преди това са получили химиотерапия или лъчелечение. В клинични изпитвания при пациенти с остра левкемия, значителна миелосупресия се е развила при всички пациенти, които са били лекувани с митоксантрон. При 80-те включени пациенти медианата на стойностите за най-ниските нива на брой бели кръвни клетки и брой тромбоцити е била съответно 400/μl (степен 4 по СЗО) и 9 500/μl (степен 4 по СЗО). Хематологичната токсичност трудно може да бъде оценявана при остра левкемия, тъй като традиционните параметри на костно-мозъчна супресия, като брой на белите кръвни клетки и на тромбоцитите, се нарушават поради заместване с левкемични клетки от костния мозък.

#### Популация с множествена склероза

##### *Хематологична токсичност*

След всяко приложение може да се развива неутропения. Това е като цяло преходна неутропения с най-нисък брой на левкоцитите на ден 10 след инфузията и възстановяване около ден 20. Може да се наблюдава и обратима тромбоцитопения. Хематологичните параметри трябва да се проследяват редовно (вж. точка 4.4).

Има съобщения за летални случаи на остра миелоидна левкемия (AML) (вж. точка 4.4).

### Сърдечна токсичност

Има съобщения за случаи на ЕКГ аномалии. Има и съобщения за случаи на застойна сърдечна недостатъчност с левокамерна фракция на изтласкване (LVEF) < 50% (вж. точка 4.4).

### Педиатрична популация

Лечението с митоксантрон не се препоръчва при педиатрична популация. Безопасността и ефикасността не са установени.

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## **4.9 Предозиране**

Няма специфичен антидот за митоксантрон. Има съобщения за случаи на инцидентно предозиране. Четирима пациенти са получили 140 до 180 mg/m<sup>2</sup> като единична болус инжекция и са починали от тежка левкопения с инфекция. Може да се наложи хематологично поддържащо лечение и противомикробно лечение при продължителни периоди на тежка миелосупресия.

Макар че пациенти с тежка бъбречна недостатъчност не са били проучвани, митоксантрон се свързва екстензивно с тъканите и е малко вероятно терапевтичният ефект или токсичността да се намалят чрез перитонеална или хемодиализа.

Може да се наблюдава хемопоеична, стомашно-чревна, чернодробна или бъбречна токсичност, в зависимост от приложената доза и физическото състояние на пациента. В случаи на предозиране, пациентите трябва непрекъснато да бъдат наблюдавани. Лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, Антрациклини и сродни вещества  
АТС код: L01DB07

#### Механизъм на действие

Митоксантрон е ДНК-реактивно средство, което се включва в дезоксирибонуклеиновата киселина (ДНК) чрез водородна връзка като предизвиква напречни връзки и разкъсвания на нишките. Митоксантрон взаимодейства и с рибонуклеиновата киселина (РНК) като е мощен инхибитор на топоизомераза II, ензим, който отговаря за развиването на спиралата и възстановяването на увредена ДНК. Той има цитоциден ефект както при култура от пролифериращи и така и от непролифериращи човешки клетки, което предполага липса на специфичност по отношение на фаза от клетъчния цикъл и активност срещу бързопролифериращи и бавнорастящи неоплазми. Митоксантрон блокира клетъчния цикъл в G2-фаза, което води до увеличаване на клетъчната РНК и полиплоидия.

Доказано е, че *in vitro* митоксантрон инхибира В клетките, Т клетките и пролиферацията на макрофагите, и нарушава представянето на антигена, както и секрецията на интерферон гама, тумор-некротичен фактор алфа и интерлевкин-2.

### Фармакодинамични ефекти

Митоксантрон, синтетично антрацендионово производно, е антинеопластично средство с доказана цитотоксичност. Неговата терапевтична ефикасност е наблюдавана при много злокачествени заболявания. Предполагаемият му механизъм на действие при МС е имуносупресия.

### Клинична ефикасност и безопасност

Лечението с митоксантрон 12 до 14 mg/m<sup>2</sup> е ефективно при лечение на различни ракови заболявания. Тази доза се прилага в 21-дневни цикли, за индукционно лечение при АМЛ в три последователни дни, за консолидиращо лечение в два дни. Митоксантрон е активен, когато се прилага самостоятелно или в комбинация с други противоракови средства или кортикостероиди.

Митоксантрон, в комбинация с други цитостатично активни вещества, е ефективен при лечение на метастазирал рак на гърдата, както и при пациенти с неуспешна адювантна терапия със съдържаща антрациклин схема.

Митоксантрон, в комбинация с кортикостероиди, подобрява контрола върху болката и качеството на живот при пациенти с авансирал рак на простатата, резистентен на кастрация, без подобрение по отношение на общата преживяемост. Митоксантрон, в комбинация с цитарабин, като начално индукционно лечение е поне толкова ефективен в индуцирането на ремисия, колкото комбинациите на даунорубицин при възрастни пациенти с предходно нелекувана АМЛ. Прилаган самостоятелно или в комбинация с други цитостатични лекарствени продукти, митоксантрон показва обективен отговор при пациенти с няколко вида NHL. Дългосрочната полза от приложението на митоксантрон е ограничена от развиваща се резистентност на рака, която в крайна сметка може да доведе до летален изход, когато се използва като лечение от последна линия.

Лечението с митоксантрон 12 mg/m<sup>2</sup>, прилаган на всеки три месеца, превъзхожда 5 mg/m<sup>2</sup> и плацебо в едно клинично изпитване при високоактивна МС. Наблюдава се намалено влошаване на инвалидизирането и честота на клиничните пристъпи. В няколкото проучвания с множествена склероза ефективната кумулативна доза е в диапазона от 36 mg/m<sup>2</sup> до 120 mg/m<sup>2</sup>. Единичните дози са в границите на 5 до 12 mg/m<sup>2</sup>, дозовите интервали от един път на месец до един път на 3 месеца. Освен това продължителността на курса, за който се дава кумулативната доза, е в границите от 3 до 24 месеца. Но с кумулативната доза нараства и кардиотоксичността. Кумулативна доза 72 mg/m<sup>2</sup> е все още ефикасна и се свързва с по-малко кардиотоксичност от по-високите кумулативни дози. Поради това пациентите с множествена склероза не трябва да получават през целия си живот кумулативна доза над 72 mg/m<sup>2</sup>.

### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността при педиатрични пациенти не са установени.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Фармакокинетиката на митоксантрон при пациенти след интравенозно приложение на единична доза може да се характеризира с трикомпартиментен модел. При пациенти, на които е приложена доза 15-90 mg/m<sup>2</sup>, има линейна връзка между дозата и площта под кривата концентрация-време (AUC). Плазмено кумулиране на активното вещество не се наблюдава, когато митоксантрон се прилага ежедневно за пет дни, или като единична доза на всеки три седмици.

### Разпределение

Разпределението в тъканите е екстензивно: обемът на разпределение в стационарно състояние надвишава 1 000 l/m<sup>2</sup>. Плазмените концентрации спадат бързо през първите два часа и бавно след това. Митоксантрон се свързва в 78% с плазмените протеини. Свързаната фракция не зависи от концентрацията и не се повлиява от наличието на фенитоин, доксорубицин, метотрексат, преднизон, преднизолон, хепарин или аспирин. Митоксантрон не преминава през кръвно-мозъчната бариера. Разпределението в тестисите е относително слабо.



### Биотрансформация и елиминиране

Пътищата на метаболизма на митоксантрон не са изяснени. Митоксантрон се екскретира бавно в урината и фекалиите или като непроменено активно вещество, или като неактивни метаболити. При проучванията при хора, само 10% и 18% от дозата се възстановяват съответно в урината и фекалиите или като активно вещество, или като метаболит, в периода от 5 дни след приложението на лекарствения продукт. От материала, възстановен в урината, 65% е непроменено активно вещество. Останалите 35% се състоят от производни на монокарбоксилни и дикарбоксилни киселини и техните глюкуронирани конюгати.

Много от съобщаваните стойности на елиминационен полуживот са между 10 и 40 часа, но някои други автори съобщават и много по-високи стойности между 7 и 12 дни. Разликите в изчисленията може да се дължат на наличието на данни, получени дълго време след прилагането, оценката на данните и чувствителността на метода за анализ.

### Специални популации

Клирънсът на митоксантрон може да бъде намален при чернодробно увреждане.

Изглежда, че няма значими разлики във фармакокинетиката на митоксантрон между пациенти в старческа и по-млада възраст. Ефектът на пола, расовата принадлежност и бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на митоксантрон не е известен.

Фармакокинетиката на митоксантрон при педиатричната популация не е известна.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Проучвания за токсичност след еднократно и многократно прилагане са провеждани при мишки, плъхове, кучета, зайци и маймуни. Основният таргетен орган за токсичност е хематопоеичната система, която показва миелосупресия. Други таргетни органи са сърцето, бъбреците, стомашно-чревният тракт и тестисите. Наблюдава се тубулна атрофия на тестисите и намален брой сперматозоиди.

Митоксантрон е мутагенен и кластогенен във всички *in vitro* тест системи, и при плъхове *in vivo*. Карциногенни ефекти се наблюдават при плъхове и мъжки мишки. Третирането на бременни плъхове в гестационния период на органогенеза се свързва със забавяне на растежа на плода при дози > 0,01 пъти препоръчителната доза за хора на база  $\text{mg}/\text{m}^2$ . При третиране на бременни плъхове по време на органогенезата, се наблюдава повишена честота на преждевременно раждане при дози > 0,01 пъти препоръчителната доза за хора на база  $\text{mg}/\text{m}^2$ . В тези проучвания не се наблюдават тератогенни ефекти, но максималните изпитвани дози са много по-малки от препоръчителните дози за хора (0,02 и 0,05 пъти съответно при плъхове и зайци, на база  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Не се наблюдава ефект върху развитието на малките или върху фертилитета при проучването при две поколения плъхове.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

### **6.2 Несъвместимости**

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

### **6.3 Срок на годност**

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

#### **6.4 Специални условия на съхранение**

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

[Вж. Приложение I - да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес}

{тел.}

{факс}

{имейл}

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: {ДД месец ГГГГ}

Дата на последно подновяване: {ДД месец ГГГГ}

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

{ММ/ГГГГ}

{ДД/ММ/ГГГГ}

{ДД месец ГГГГ}

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu> и на уебсайта на {име на агенцията на държавата членка (линк)}.

## **ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Novantrone и свързани имена (Вж. Приложение I) 2 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор  
[Вж. Приложение I - да се попълни съгласно националните изисквания]

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Митоксантрон  
[Да се попълни съгласно националните изисквания]

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Концентрат за инфузионен разтвор

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Интравенозно приложение  
Преди употреба прочетете листовката.  
[Да се попълни съгласно националните изисквания]

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.  
[Да се попълни съгласно националните изисквания]

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

[Вж. Приложение I - да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес}

{тел.}

{факс}

{имейл}

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

<Неприложимо>

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

<Неприложимо>

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ФЛАКОН**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Novantrone и свързани имена (Вж. Приложение I) 2 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор  
[Вж. Приложение I - да се попълни съгласно националните изисквания]  
Митоксантрон  
Интравенозно приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

**6. ДРУГО**

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

## **ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### Novantrone и свързани имена (Вж. Приложение I) 2 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор [Вж. Приложение I - да се попълни съгласно националните изисквания] Митоксантрон (Mitoxantrone)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Novantrone и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Novantrone
3. Как да използвате Novantrone
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Novantrone
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Novantrone и за какво се използва

Novantrone съдържа активното вещество митоксантрон. Novantrone принадлежи на група лекарства, известни като антинеопластични или противоракови лекарства. Той принадлежи и към подгрупата на противораковите лекарства, наречени антрациклини. Novantrone предотвратява растежа на раковите клетки, в резултат на което накрая те загиват. Лекарството инхибира и имунната система и поради този си ефект се използва за лечение на определена форма на множествена склероза, когато няма други възможности за лечение.

Novantrone се използва за лечение на:

- рак на гърдата в напреднал стадий (метастатична форма);
- Вид на рак на лимфните възли (не-Хочкинов лимфом);
- рак на кръвта, при който костният мозък (спонгиозната тъкан, намираща се в големите кости) произвежда прекалено много бели кръвни клетки (остра миелоидна левкемия);
- рак на белите кръвни клетки (хронична миелоидна левкемия) в стадий, при който е трудно да се контролира броят на белите кръвни клетки (бластна криза). Novantrone се използва в комбинация с други лекарствени продукти при това показание;
- болка поради рак на простатата в напреднал стадий, в комбинация с кортикостероиди;
- високоактивна пристъпна множествена склероза, свързана с бързо развиващо се инвалидизиране, когато не съществуват други възможности за лечение (вижте точки 2 и 3).

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Novantrone

##### Не използвайте Novantrone:

- ако сте алергични към митоксантрон или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- ако сте алергични към сулфити;
- ако имате форма на астма (bronхиална астма) с алергия към сулфити;
- ако кърмите (вижте точка „Бременност и кърмене“)



При употреба за лечение на множествена склероза:

- ако сте бременна

**Предупреждения и предпазни мерки**

Novantrone трябва да се прилага под наблюдението на лекар с опит в употребата на противоракови медикаменти, които са токсични за Вашите клетки (цитотоксични химиотерапевтици).

Novantrone трябва да се прилага чрез бавна и свободно изтичаща във вена инфузия.

Novantrone не трябва да се прилага под кожата (подкожно), в мускул (интрамускулно) или в артерия (интраартериално). Може да се развие тежко локално тъканно увреждане, ако Novantrone изтече в околната тъкан (екстравазация) при приложение.

Novantrone не трябва да се инжектира и в пространството между гръбначния мозък и неговите обвивки (интратекална инжекция), тъй като това може да доведе до тежко поражение с постоянно увреждане.

**Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Novantrone:**

- ако имате проблеми с черния дроб;
- ако имате проблеми с бъбреците;
- ако сте използвали Novantrone преди;
- ако сърцето Ви не функционира добре;
- ако преди това сте правили лъчелечение на гръдния кош;
- ако вече използвате други лекарства, които засягат сърцето;
- ако сте имали предходно лечение с антрациклини или антрацендиони, като даунорубицин или доксорубицин;
- ако Вашият костен мозък не функционира добре (инхибиран е) или ако общото Ви здравословно състояние не е добро;
- ако имате инфекция. Тази инфекция трябва да се лекува преди да използвате Novantrone.
- ако планирате имунизация по време на лечението. Имунизациите може да не действат при лечение с Novantrone и 3 месеца след края на лечението.
- ако сте бременна или ако правите опити за забременяване;
- ако кърмите. Трябва да спрете да кърмите преди да използвате Novantrone.

Уведомете Вашия лекар, фармацевт, или медицинска сестра незабавно, ако получите някой от следните признаци или симптоми при лечение с Novantrone:

- висока температура, инфекции, необяснимо кървене или кръвонасядане, слабост и лесна уморяемост;
- задух (включително задух през нощта), кашлица, задръжка на течности (оток) в глезените или краката, прескачане на сърцето (неритмична сърдечна дейност). Това може да стане по време на лечението с Novantrone или месеци до години след това.

Може да се наложи Вашият лекар да направи корекции във Вашето лечение или да спре временно или окончателно приложението на Novantrone.

**Кръвни изследвания преди и по време на лечение с Novantrone**

Novantrone може да повлияе върху броя на Вашите кръвни клетки. Преди да започнете Novantrone и по време на лечението, Вашият лекар ще прави кръвни изследвания, за да определя броя на Вашите кръвни клетки. Вашият лекар ще прави кръвните изследвания по-често, при които ще наблюдава най-вече броя на белите кръвни клетки (неутрофили) в кръвта:

- ако имате намален брой на определени бели кръвни клетки (неутрофили) (по-малко от  $1\ 500$  клетки/ $\text{mm}^3$ );
- ако използвате Novantrone с високи дози ( $>14$   $\text{mg}/\text{m}^2$  дневно x 3 дни).

### **Сърдечни функционални изследвания преди и по време на лечение с Novantrone**

Novantrone може да увреди сърцето и да причини влошаване на сърдечната функция или в по-тежки случаи - сърдечна недостатъчност. Вие сте по-предразположени към тези нежелани реакции, ако приемате по-високи дози Novantrone или:

- ако сърцето Ви не функционира добре;
- ако преди това сте лекувани с лъчетерапия на гръдния кош;
- ако вече използвате други лекарства, които засягат сърцето;
- ако преди това сте лекувани с антрацендиони, като даунорубицин или доксорубицин.

Вашият лекар ще направи изследвания на Вашата сърдечна функция преди да започнете Novantrone и редовно по време на лечението. Ако получавате Novantrone за лечение на множествена склероза, Вашият лекар ще изследва Вашата сърдечна функция преди началото на лечението, преди всяка следваща доза и ежегодно в продължение на 5 години след края на лечението.

### **Остра миелоидна левкемия (AML) и миелодиспластичен синдром**

Група противоракови лекарства (инхибитори на топоизомераза II), включително Novantrone, може да причинят следните заболявания, когато се използват самостоятелно, но особено в комбинация с други химиотерапевтици и/или лъчелечение:

- рак на белите кръвни клетки (остра миелоидна левкемия, AML);
- костно-мозъчно нарушение, при което кръвните клетки имат неправилна форма и се стига до левкемия (миелодиспластичен синдром).

### **Промяна на цвета на урината и други тъкани**

Митоксантрон може да причини синьо-зелено оцветяване на урината 24 часа след приложението. Може също да се появи синкаво оцветяване на бялото на очите, кожата и ноктите.

### **Контрацепция при мъже и жени**

Мъжете не трябва да създават деца и трябва да вземат контрацептивни мерки най-малко 6 месеца след лечение. Жените с детероден потенциал трябва да имат отрицателен тест за бременност преди всяка доза и да използват ефективна контрацепция по време на лечението и най-малко 4 месеца след спиране на лечението. Ако това лекарство се използва по време на бременност или ако забременеете докато приемате това лекарство, уведомете Вашия лекар, тъй като може да има рискове за плода.

### **Фертилитет**

Това лекарство може да повиши риска от преходна или постоянна липса на менструация (аменорея) при жени в детеродна възраст.

### **Деца и юноши**

Опитът при деца и юноши е малък.

Не давайте това лекарство на деца и юноши от раждането до 18-годишна възраст, тъй като безопасността и ефикасността при деца и юноши не са установени.

### **Други лекарства и Novantrone**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства. Особено важно е да уведомите за всяко едно от следните лекарства.

Лекарства, които могат да повишат риска от нежелани реакции с Novantrone:

- лекарства, които могат да увредят сърцето (напр. антрациклини);
- лекарства, които инхибират продукцията на кръвни клетки и тромбоцити от костния мозък (миелосупресивни продукти);
- лекарства, които инхибират имунната система (имуносупресори);
- антивитамин К, особено ако приемате Novantrone защото имате рак;
- инхибитори на топоизомераза II (група противоракови лекарства, в това число митоксантрон) в комбинация с други химиотерапевтици и/или лъчелечение. Те могат да причинят:
  - рак на белите кръвни клетки (остра миелоидна левкемия, AML)
  - костно-мозъчно нарушение, при което кръвните клетки имат неправилна форма и се стига до левкемия (миелодиспластичен синдром)

Попитайте Вашия лекар или фармацевт, ако не сте сигурни дали Вашето лекарство е едно от лекарствата, изброени по-горе.

Тези лекарства трябва да се използват внимателно или може да се наложи да се избягват при лечението Ви с Novantrone. Ако приемате някое от тях, може да се наложи Вашият лекар да Ви предпише друго лекарство.

Трябва също да уведомите Вашия лекар, ако вече приемате Novantrone и Ви е предписано ново лекарство, което още не сте вземали едновременно с Novantrone.

Имунизациите може да не действат по време на лечение с Novantrone и до три месеца след края на лечението.

### **Бременност, кърмене и фертилитет**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

#### Бременност

Novantrone може да причини увреждане на плода. Поради това трябва да избягвате забременяване. Novantrone не трябва да се използва по време на бременност за лечение на множествена склероза (по-специално през първите три месеца на бременността).

Ако забременеете по време на лечението с Novantrone, трябва незабавно да уведомите Вашия лекар и да спрете лечението с Novantrone.

Трябва да избягвате забременяване. Мъжете трябва да използват ефективен метод за контрацепция по време на лечението и най-малко 6 месеца след спиране на лечението. Жените с детероден потенциал трябва да имат отрицателен тест за бременност преди всяка доза и да прилагат ефективна контрацепция по време на лечението и най-малко 4 месеца след спиране на лечението.

#### Кърмене

Novantrone се секретира в кърмата и може да причини нежелани реакции при Вашето бебе. Не трябва да кърмите докато използвате митоксантрон и до един месец след последната приложена доза.

#### Фертилитет

Novantrone може да повиши риска от преходна или постоянна липса на менструация (аменорея) при жени в детеродна възраст. Поради това трябва да се консултирате с Вашия лекар, ако планирате бременност в бъдеще; може да се наложи да бъдат замразени Ваши яйцеклетки. Няма данни за мъжете. Но при мъжки животни се наблюдава увреждане на тестисите и намаляване на броя на сперматозоидите.

### **Шофиране и работа с машини**

Novantrone повлиява в малка степен Вашата способност да шофирате и работите с машини. Причина за това са възможните нежелани лекарствени реакции, като обърканост или умора (вижте точка 4). Ако имате такива нежелани реакции, не шофирайте и/или не работете с машини.

## **3. Как да използвате Novantrone**

### **Дозировка и начин на приложение**

Novantrone се прилага под наблюдението на лекар с опит в употребата на цитотоксични химиотерапевтици. Той винаги трябва да се прилага като интравенозна инфузия (във вена) и винаги трябва да се разрежда преди това. Инфузираната течност може да изтече от вената в тъканите (екстравазация). Ако се случи това, инфузията трябва да се спре и да се започне отново в друга вена. Трябва да избягвате контакт с Novantrone, особено с кожата, лигавиците (влажните телесни повърхности, като лигавицата на устата) и очите. Индивидуалната доза Novantrone се изчислява от Вашия лекар. Препоръчителната доза е на базата на Вашата телесна повърхност, която се изчислява в

квадратни метри ( $m^2$ ), като се използва ръста и теглото. Освен това по време на лечението редовно се правят кръвни изследвания. Дозировката на лекарството се коригира според резултатите от тези изследвания.

Обичайната доза е:

#### *Метастазиран рак на гърдата, не-Хочкинов лимфом*

Ако Novantrone се използва самостоятелно:

Препоръчителната начална доза Novantrone е  $14\text{ mg}/m^2$  телесна повърхност, приложен като единична интравенозна доза, която може да се повтаря през интервали от 21 дни, ако Вашите кръвни показатели се връщат до приемливи нива.

По-ниска начална доза ( $12\text{ mg}/m^2$  или по-малко) се препоръчва при пациенти с нисък костно-мозъчен резерв, напр. поради предходна химиотерапия или лошо общо състояние.

Вашият лекар ще реши точно от каква последваща доза се нуждаете.

За следващите курсове, обикновено предходната доза може да се повтори, ако броят на белите кръвни клетки и тромбоцитите се връща до нормални нива след 21 дни.

Комбинирано лечение (ако се използва с други продукти)

Novantrone се прилага като част от комбинирано лечение. При метастазирал рак на гърдата, с доказана ефективност са комбинации на Novantrone с други цитотоксични продукти, включително циклофосфамиди и 5-флуороурацил или метотрексат и митомицин С.

Novantrone се използва и в различни комбинации за не-Хочкинов лимфом; засега обаче данните са ограничени и не е възможно да се препоръчат конкретни схеми.

Като насока, когато Novantrone се използва в комбинирана химиотерапия, началната доза на Novantrone трябва да се намали с 2 до  $4\text{ mg}/m^2$  под дозите, препоръчителни за самостоятелно прилагане на Novantrone.

#### *Остра миелоидна левкемия*

Ако се използва самостоятелно при рецидив (връщане на рака)

Препоръчителната доза за индуциране на ремисия е  $12\text{ mg}/m^2$  телесна повърхност, приложени като единична интравенозна доза дневно в пет последователни дни (общо  $60\text{ mg}/m^2$  за 5 дни).

Ако се използва с други продукти срещу рак:

Вашият лекар ще реши точно от каква доза се нуждаете. Тази доза може да бъде коригирана, ако:

- Комбинацията от лекарства намалява продукцията на бели и червени кръвни клетки, както и тромбоцити, в костния мозък по-силно, отколкото при самостоятелно приложение на Novantrone.
- Ако имате сериозни проблеми с черния дроб или бъбреците.

#### *Лечение на бластна криза при (хронична) миелоидна левкемия*

Самостоятелно използване при рецидив

Препоръчителната доза при пристъп е 10 до  $12\text{ mg}/m^2$  телесна повърхност, приложени като единична интравенозна доза дневно в 5 последователни дни (общо 50 до  $60\text{ mg}/m^2$ ).

#### *Авансирал резистентен на кастрация рак на простатата*

Препоръчителната доза Novantrone е 12 до  $14\text{ mg}/m^2$  като кратка интравенозна инфузия на всеки 21 дни, в комбинация с ниски перорални дози кортикостероиди (хормонални лекарства, които инхибират имунната система).

#### *Множествена склероза*

Novantrone ще се прилага под наблюдението на лекар с опит в употребата на цитотоксични химиотерапевтици за лечение на множествена склероза.

Препоръчителната доза митоксантрон обикновено е  $12 \text{ mg/m}^2$  телесна повърхност и се прилага като кратка (приблизително 5 до 15 минути) интравенозна инфузия, която може да се повтаря на всеки 1-3 месеца. Максималната кумулативна доза за целия живот не трябва да надвишава  $72 \text{ mg/m}^2$ .

Ако митоксантрон се прилага многократно, корекциите на дозата трябва да се определят от степента и продължителността на намалението на броя на белите и червените кръвни клетки, както и на тромбоцитите в кръвта.

#### **Старческа възраст**

Пациентите в старческа възраст трябва да получават дози в долния край на дозовия диапазон, поради възможно понижаване на чернодробната, бъбречната или сърдечната функция, и възможни заболявания или лечение с други лекарства.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

#### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Най-честите нежелани реакции при митоксантрон са увреждане на сърцето (миокардна токсичност) и миелосупресия (намалена активност на костния мозък).

#### **Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни**

*Ако се появи някоя от следните реакции, уведомете незабавно Вашия лекар:*

- Ако кожата Ви стане бледа и почувствате слабост, или получите внезапен задух, това може да бъде признак на намален брой червени кръвни клетки
- Необичайно кръвонасядане или кървене, като изкашляне на кръв, кръв във повърнати материи или в урината, или черни изпражнения (потенциален признак на намален брой тромбоцити)
- Нови или влошаващи се затруднения в дишането
- Болка в гърдите, задух, промяна в сърдечната дейност (ускоряване или забавяне), задръжка на течност (оток) в глезените или краката (потенциални признаци или симптоми на сърдечни проблеми)
- Тежък сърбящ обрив (уртикария), оток на дланите, ходилата, глезените, лицето, устните, устата или гърлото (което може да причини затруднено преглъщане или дишане), или ако имате усещането, че ще припаднете, това може да са признаци на тежка алергична реакция
- Висока температура или инфекции

#### **За пациенти, които се лекуват за рак:**

##### **Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)**

- Инфекции
- Нисък брой червени кръвни клетки, което може да причини усещане за умора и недостиг на въздух (анемия). Може да се наложи да Ви бъде направено кръвопреливане
- Нисък брой на определени бели кръвни клетки (неутрофили и левкоцити)
- Гадене
- Повръщане
- Косопад

##### **Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)**

- Нисък брой на тромбоцитите, което може да причини кървене или кръвонасядане
- Нисък брой от определени бели кръвни клетки (гранулоцити)
- Загуба на апетит
- Умора, слабост или липса на енергия
- Застойна сърдечна недостатъчност (тежко състояние, при което сърцето не може повече да изпомпва достатъчно кръв)
- сърдечен инфаркт

- Недостиг на въздух
- Запек
- Диария
- Възпаление на устата и устните
- Висока температура

### **Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)**

- Намалена активност на костния мозък. Вашият костен мозък може да бъде по-инхибиран или да бъде инхибиран за по-продължителен период, ако сте били на химиотерапия или лъчелечение.
- Недостатъчна продукция на кръвни клетки в костния мозък (костно-мозъчна недостатъчност)
- Отклонение в броя на белите кръвни клетки
- Тежка алергична реакция (анафилактична реакция, включително анафилактичен шок) – може да получите внезапен сърбящ обрив (уртикария), оток на дланите, ходилата, глезените, лицето, устните, устата или гърлото, което може да причини затруднено преглъщане или дишане), и може да имате усещането, че ще припаднете
- Инфекции на горните дихателни пътища
- Инфекции на пикочните пътища
- Отравяне на кръвта (сепсис)
- Инфекции, причинени от микроорганизми, които нормално не причиняват заболяване при здрава имунна система (опортюнистични инфекции)
- Рак на белите кръвни клетки (остра миелоидна левкемия, AML)
- Болестни промени в костния мозък, които причиняват образуването на променени кръвни клетки, което води до левкемия (миелодиспластичен синдром (МДС))
- Промяна на теглото
- Метаболитни нарушения (синдром на туморен лизис)
- Тревожност
- Обърканост
- Главоболие
- Усещане за мравучкане
- Неправилен сърдечен ритъм или забавена сърдечна дейност
- Отклонения в електрокардиограмата
- Намаление на обема на кръвта, която може да изпомпва лявата камера, без симптоми
- Кръвонасядане
- Силен кръвоизлив
- Ниско кръвно налягане
- Коремна болка
- Кървене в стомаха или червата, което може да включва кръв в повърнати материи, кървене при изпразване на червата или черни катранени изпражнения
- Възпаление на лигавицата
- Възпаление на панкреаса
- Чернодробни нарушения
- Кожно възпаление (еритема)
- Нарушения на ноктите (напр. излизане на нокътя от неговото легло, промени в текстурата и структурата на ноктите)
- Обрив
- Промени в цвета на бялото на очите
- Промяна в цвета на кожата
- Изтичане на течност в околната тъкан (екстравазация):
  - o Зачервяване (еритема)
  - o Оток
  - o Болка
  - o Усещане за парене и/или промяна в цвета на кожата
  - o Мъртва тъкан, което може да стане причина за отстраняване на мъртвата тъкан и трансплантация на кожа
- Отклонения в резултатите от кръвни изследвания за проверка на чернодробната и бъбречната функция (повишени нива на аспартат аминотрансфераза, повишена концентрация на креатинин и уреен азот в кръвта)

- Увреждане на бъбреците, причиняващо оток и слабост (нефропатия)
- Промяна на цвета на урината
- Липса на менструация (аменорея)
- Оток (едем)
- Нарушение на вкуса

#### **Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души)**

- Възпаление на белите дробове (пневмония)
- Увреждане на сърдечния мускул, което не му позволява да изпомпва кръв добре (кардиомиопатия)

#### **За пациенти, които се лекуват за множествена склероза:**

#### **Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)**

- Инфекции, включително инфекции на горните дихателни пътища и пикочните пътища
- Гадене
- Косопад
- Липса на менструация (аменорея)

#### **Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)**

- Нисък брой червени кръвни клетки, което може да причини усещане за умора и недостиг на въздух (анемия). Може да се наложи да Ви бъде направено кръвопреливане.
- Нисък брой на определени бели кръвни клетки (гранулоцити и левкоцити)
- Запек
- Повръщане
- Диария
- Възпаление на устата и устните
- Отклонение в броя на белите кръвни клетки
- Главоболие
- Неправилен сърдечен ритъм
- Отклонения в електрокардиограмата
- Намаление на обема на кръвта, която може да изпомпва лявата камера, без симптоми
- Отклонения в резултатите от кръвни изследвания за проверка на чернодробната и бъбречната функция (повишени нива на аспартат аминотрансфераза)

#### **Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)**

- Възпаление на белите дробове (пневмония)
- Отравяне на кръвта (сепсис)
- Инфекции, причинени от микроорганизми, които нормално не причиняват заболяване при здрава имунна система (опортюнистични инфекции)
- Рак на белите кръвни клетки (остра миелоидна левкемия, AML)
- Костно-мозъчни аномалии, които причиняват формирането на аномални кръвни клетки, което води до левкемия (миелодиспластичен синдром (МДС))
- Недостатъчна продукция на кръвни клетки в костния мозък (костно-мозъчна недостатъчност)
- Намалена активност на костния мозък. Вашият костен мозък може да бъде по-инхибиран или да бъде инхибиран за по-продължителен период, ако сте били на химиотерапия или лъчелечение.
- Ниски нива на тромбоцити – което може да причини кървене или кръвонасядане
- Нисък брой от определени бели кръвни клетки (неутрофили)
- Тежка алергична реакция (анафилактична реакция, включително анафилактичен шок) – може да получите внезапен сърбящ обрив (уртики), оток на дланите, ходилата, глезените, лицето, устните, устата или гърлото, което може да причини затруднено преглъщане или дишане), и може да имате усещането, че ще припаднете
- Загуба на апетит
- Промяна на телото
- Тревожност
- Обърканост

- Усещане за мравучкане
- Умора, усещане за слабост и липса на енергия
- Тежко състояние, при което сърцето не може повече да изпомпва достатъчно кръв (застойна сърдечна недостатъчност)
- Увреждане на сърдечния мускул, което не му позволява да изпомпва правилно (кардиомиопатия)
- Забавена сърдечна дейност
- Сърдечен пристъп
- Необичайно кръвонасядане
- Силен кръвоизлив
- Ниско кръвно налягане
- Недостиг на въздух
- Коремна болка
- Кървене в стомаха или червата, което може да включва кръв в повърнати материи, кървене при изпразване на червата или черни катранни изпражнения
- Възпаление на лигавицата
- Възпаление на панкреаса
- Чернодробни нарушения
- Нарушения на ноктите (напр. излизане на нокътя от неговото легло, промени в текстурата и структурата на ноктите)
- Обрив
- Промени в цвета на бялото на очите
- Промяна в цвета на кожата
- Изтичане на течност в околната тъкан (екстравазация):
  - o Зачервяване (еритема)
  - o Оток
  - o Болка
  - o Усещане за парене и/или промяна на цвета на кожата
  - o Мъртва тъкан, което може да стане причина за отстраняване на умрелите клетки и трансплантация на кожа
- Отклонения в резултатите от кръвни изследвания за проверка на чернодробната и бъбречната функция (повишена концентрация на креатинин и уреен азот в кръвта)
- Увреждане на бъбреците, причиняващо оток и слабост (нефропатия)
- Промяна на цвета на урината
- Оток (едем)
- Висока температура
- Внезапна смърт

#### **Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души)**

Няма

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

#### **5. Как да съхранявате Novantrone**

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.



## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Novantrone**

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

### **Как изглежда Novantrone и какво съдържа опаковката**

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

### **Притежател на разрешението за употреба и производител**

[Вж. Приложение I - да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес}

{тел.}

{факс}

{имейл}

**Този лекарствен продукт е разрешен за употреба в държавите-членки на ЕИП под следните имена:**

[Вж. Приложение I - да се попълни съгласно националните изисквания]

**Дата на последно преразглеждане на листовката {месец ГГГГ}.**

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

### **Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu> и на уебсайта на {име на агенцията на държавата членка (линк)}.