

III lisa

Ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehtede oluliste osade parandused

Märkus:

Käesolev ravimi omaduste kokkuvõtte, pakendi märgistus ja pakendi infoleht on esildismenetlusele vastuvõetud dokumendid.

Liikmesriikide pädevatel asutustel on õigus ajakohastada ravimiinfot koostöös viidatava liikmesriigiga ning kooskõlas direktiivi nr 2001/83/EÜ III alapealkirja 4. peatükis toodud protseduuriga.

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Novantrone'i ja sarnased nimetused (vt I lisa) 2 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

[Vaata lisa I – täidetakse riiklikult]

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 1 ml vial sisaldab 2 mg mitoksantrooni (hüdrokloriidina).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

[Täidetakse riiklikult]

3. RAVIMIVORM

Infusioonilahuse kontsentraat

[Täidetakse riiklikult]

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Mitoksantroon on näidustatud metastaatilise rinnavähi raviks.

Mitoksantroon on näidustatud mitte-Hodgkini lümfoomi raviks.

Mitoksantroon on näidustatud ägeda müeloidse leukeemia (AML)i raviks täiskasvanutel.

Kombineeritud ravis on mitoksantroon näidustatud kroonilise müeloidse leukeemia blastse kriisi remissiooni indutseerivas ravis.

Mitoksantroon kombinatsioonis kortikosteroididega on näidustatud kastratsiooni suhtes resistentse eesnäärmevähi palliativseks (nt valu vähendamine) raviks.

Mitoksantroon on näidustatud patsientidele, kel on väga aktiivne kiirelt progresseeruva puudega retsidiveeruv *sclerosis multiplex*, kus alternatiivsed ravivõimalused puuduvad (vt lõik 4.2, 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Mitoksantrooni tuleb manustada tsütotoksiliste keemiaravimite kasutamises kogunud arsti järelevalve all.

Metastaatiline rinnavähk, mitte-Hodgkini lümfoom

Monoteraapia

Monoteraapia korral on mitoksantrooni soovitatav esmane annus 14 mg/m² kehapiina kohta ühe veenisese annusena ning mida võib korrata 21-päevaste vahedega. Madalamat algannust (12 mg/m² või vähem) soovitatakse patsientidele, kellel on luuüdi reserv vähenenud näiteks eelneva keemiaravi tõttu või halva üldseisundi tõttu.

Annuse muutmise ja järgneva manustamise ajad määratakse kliinilise hindamise alusel sõltuvalt müelosupressiooni astmest ja kestusest. Järgnevates kuurides võib eelnevat annust korrata, kui valgete vererakkude ja vereliistakute näitajad on 21 päeva möödudes taastunud normaalse tasemeni.

Järgnev tabel on soovituslik juhised annuste reguleerimiseks metastaatilise rinnavähi ja mitte-Hodgkini lümfoomi korral, arvestades hematoloogilist alampiiri (mis ilmneb tavaliselt 10 päeva pärast annustamist).

Leukotsüütide ja trombotsüütide alampiir	Taastumisaeg	Järgnev annus
Kui leukotsüütide alampiir > 1,500 μl ja trombotsüütide alampiir > 50,000 μl	Taastumine \leq 21 päeva	Korrake eelnevat annust
Kui leukotsüütide alampiir > 1,500 μl ja trombotsüütide alampiir > 50,000 μl	Taastumine > 21 päeva	Peatage annustamine kuni taastumiseni, seejärel korda eelnevat annust.
Kui leukotsüütide alampiir < 1,500 μl või trombotsüütide alampiir < 50,000 μl	Mistahes kestus	Pärast taastumist vähendage eelnevat annust 2 mg/m^2 ,
Kui leukotsüütide alampiir < 1,000 μl või trombotsüütide alampiir < 25,000 μl	Mistahes kestus	Pärast taastumist vähendage eelnevat annust 4 mg/m^2 .

Kombineeritud ravi

Mitoksantroni on manustatud kombineeritud ravi ühe komponendina. Metastaatilise rinnavähi korral on mitoksantroni kombineerimine teiste tsütotoksiliste ainete, sealhulgas tsüklofosfamidi ja 5-fluorouratsiili või metotreksaadi ja mitomütsiini C-ga andnud häid tulemusi.

Lisaks on mitoksantronikasutatud erinevates kombinatsioonides mitte-Hodgkini lümfoomi korral, ehkki andmete piiratuse tõttu ei saa kindlat ravi soovitada.

Mitoksantron on kombineeritud ravis andnud häid tulemusi algannustega 7...8 kuni 10...12 mg/m^2 , sõltuvalt kasutatavast kombinatsioonist ja sagedusest.

Kui mitoksantroni kasutatakse keemiaravis kombineeritult teise müelosupressandiga, tuleb mitoksantroni algannust vähendada 2...4 mg/m^2 alla monoteerapias kasutatava soovitusliku algannuse. Nagu on näidatud ülaltoodud tabelis, sõltub järgnev annus müelosupressiooni astmest ja kestusest.

Ägemüeloidne leukeemia

Monoteerapia retsidiivi korral

Soovituslik annus remissiooni induktsiooniks on 12 mg/m^2 kehapinna kohta, mida tuleb manustada ühekordse veenisese annusena viiel järjestikusel päeval (kokku 60 mg/m^2). 5 järjestikusel päeval annuse 12 mg/m^2 kehapinna kohta ööpäevas manustamisel saavutasid patsiendid kliinilistes uuringutes esimese induktsioonravi tulemusel täieliku remissiooni.

Kombineeritud ravi

Esmaseks induktsiooniks on mitoksantroni soovituslik annus 12 mg/m^2 veenisese infusioonina esimesel kolmel päeval ning 100 mg/m^2 tsütarabiini 7 päeva pideva 24-tunnise infusioonina.

Enamik täielikke remissioone ilmneb pärast esmast induktsioonravi protseduuri. Mittetäieliku antileukeemilise tulemuse puhul võib läbi viia teise induktsioonikuuri, kus mitoksantroni manustatakse kaks päeva ja tsütarabiini 5 päeva, kasutades samu ööpäevaseid annuseid. Kui täheldatakse rasket või eluohtlikku mittehematoloogilist toksilisust esimese induktsioonikuuri ajal, tuleb teise ravikuuriga oodata, kuni toksilisus kaob.

Kahes randomiseeritud multitsentrilises uuringus kasutatud konsolideeriv ravi sisaldas esimesel ja teisel päeval 12 mg/m² mitoksantroni veenisest infusiooni ja 5 päeva 100 mg/m² tsütarabiini pidevat 24-tunnist infusiooni. Esimene ravikuur tehti ligikaudu 6 nädalat pärast viimast induktsioonikuuri, teine ravikuur tehti enamjaolt 4 nädalat pärast esimest kuuri.

Üks kuur 6 mg/m² mitoksantroni veenisese boolusena, 80 mg/m² etoposidi veenisiseselt üks tund ööpäevas ja 1 g/m² tsütarabiini (Ara-C) veenisiseselt 6 tundi ööpäevas kuue päeva jooksul (MEC) näitasid refraktaarse AML-i korral nn päästeravina antileukeemilist aktiivsust.

Blastse kriisi ravi (kroonilise) müeloidse leukeemia korral

Monoteraapia retsidiivi korral

Soovituslik annus retsidiivi korral on 10-12 mg/m² kehapiina kohta, mida tuleb manustada ühekordse veenisese annusena viiel järjestikusel päeval (kokku 50-60 mg/m²).

Kaugelearenenud kastratsiooni suhtes resistentne eesnäärmevähk

Kahe võrdleva uuringu (mitoksantron plus kortikosteroidid ning ainult kortikosteroidid) tulemused näitavad, et soovituslik mitoksantroni annus on 12-14 mg/m², mida tuleb manustada lühikese veenisese infusioonina iga 21 päeva järel kombineeritult suukaudsete kortikosteroidide madalate annustega.

Kasvajalise haigusega patsientidel, kellele manustati kumulatiivseid annuseid 140 mg/m² monoteraapiana või kombineerituna teiste keemiaravimitega, oli 2,6% suurune kumulatiivne tõenäosus kliiniliselt väljendunud südame paispuudulikkuse tekkeks. Seetõttu tuleb patsiente enne ravi alustamist ja selle ajal kardiaalse toksilisuse tuvastamiseks jälgida ning neid südamepuudulikkuse sümptomite kohta küsitleda.

Sclerosis multiplex

Mitoksantroniravi peab toimuma *sclerosis multiplex*'i raviks vajaminevate tsütotoksiliste keemiaravimite kasutamises kogenud arsti järelevalve all.

Enne ravi teostamist tuleb hinnata eelkõige hematoloogilisi ja kardiaalseid riske (vt lõik 4.4).

Patsientidel, kes on varasemalt mitoksantroni ravitud, ei tohi ravi alustada.

Soovitav mitoksantroni annus on tavaliselt 12 mg/m² kehapiindala kohta lühikese (ligikaudu 5...15 minutit) veenisese infusioonina, mida võib korrata iga 1...3 kuu järel. Maksimaalne kumulatiivne annus elu jooksul ei tohi ületada 72 mg/m² (vt lõik 5.1).

Kui mitoksantroni manustatakse korduvalt, tuleb annuse reguleerimisel lähtuda luuüdi supressiooni ulatusest ja kestusest.

Vere diferentsiaalanalüüs 21 päeva pärast mitoksantroni infusiooni

Infektsiooni nähud ja sümptomid ning vere diferentsiaalanalüüs WHO raskusaste 3: järgnev annus 10 mg/m²

Infektsiooni nähud ja sümptomid ning vere diferentsiaalanalüüs WHO raskusaste 4: järgnev annus 8 mg/m²

Diferentsiaalne vere kogus 7 päeva enne mitoksantroni infusiooni

Infektsiooni nähud ja sümptomid ning vere diferentsiaalanalüüs WHO raskusaste 1: järgnev annus 9 mg/m²

Infektsiooni nähud ja sümptomid ning vere diferentsiaalanalüüs WHO raskusaste 2: järgnev annus 6 mg/m²

Infektsiooni nähud ja sümptomid ning vere diferentsiaalanalüüs WHO raskusaste 3...4: ravi lakkamine

Mittehematoloogiliste toksilisusnähtude korral, kus WHO raskusaste on 2...3, tuleb järgnev annus reguleerida 10 mg/m² peale, mittehematoloogiliste toksilisuse nähtude korral, kus WHO raskusaste on 4, tuleb ravi katkestada.

Erigrupid

Eakad

Üldiselt tuleb eaka patsiendi esmaseks annuseks valida lubatud vahemiku madalaim, peegeldades maksa-, neeru- või südamefunktsiooni halvenemise esinemissageduse tõusu või samaaegset haigust või ravi muu ravimpreparaadiga.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel pole mitoksantroni kasutamise ohutus kindlaks tehtud. Mitoksantroni kasutamisel tuleb olla ettevaatlik.

Maksakahjustus

Maksapuudulikkusega patsientidel pole mitoksantroni kasutamise ohutus kindlaks tehtud. Maksakahjustusega patsientide puhul võib osutada vajalikuks annust reguleerida, kuna kahjustus vähendab mitoksantroni kliirensit. Andmete piiratuse tõttu puuduvad soovitusel annuse kohandamise kohta. Laboratoorsete mõõtmistulemustega ei saa prognoosida toimeaine kliirensit ja annuse reguleerimist (vt lõik 5.2).

Lapsed

Ohutus ja efektiivsus lastel pole kindlaks tehtud. Mitoksantroni kasutamiseks pole laste puhul asjakohast otstarvet.

Manustamisviis

Novantrone'i kontsentraati tuleb manustada ainult veenisisesel infusioonina.

Novantrone'i kontsentraati tuleb süstida aeglaselt, mitte vähem kui 3...5 minuti jooksul, vabalt voolavasse veenisisesesse infusioonilahusesse, milleks on isotooniline soolalahus või 5% glükoosilahus. Kanüül on soovitatav sisestada suurde veeni. Võimalusel vältige liigeste kohal või venoosse- või lümfisüsteemi häirega jäsemetel paiknevaid veene.

Novantrone'i kontsentraati saab manustada lühiajalise infusioonina (15...30 minutit) lahjendatult 50-100 ml isotoonilises soolalahuses või 5% glükoosilahuses.

Novantrone'i kontsentraati tuleb manustada naha allauselt, lihasesse või arterisse. Kui manustamisega kaasneb eksatrasatsioon, võib ilmneda raske lokaalne koekahjustus. Ravimpreparaati ei tohi manustada intratekaalselt.

Kui ilmneb mõni ekstravasatsiooni sümptom, mis hõlmab põletustunnet, valu, sügelust, punetust, turset, sinakat värvust või haavandeid, tuleb manustamine koheselt peatada (vt lõik 4.4).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või mõne lõigus 6.1 toodud abiaine, k.a sulfitite suhtes, mis võivad tekkida mitoksantroni tootmise ajal.

Mitoksantron on vastunäidustatud imetavatele naistele (vt lõik 4.4 ja 4.6).

Mitoksantroni ei tohi kasutada rasedatel *sclerosis multiplex*'i haigetel (vt lõik 4.4 ja 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ettevaatusabinõud enne ravimpreparaadi manustamist

Mitoksantroni tuleb süstida aeglaselt vabalt voolavasse veenisisesesse infusiooni. Mitoksantroni tuleb manustada subkutaanselt, intramuskulaarselt või intraarteriaalselt. Arterisse süstimise järgselt on leitud lokaalset/regionaalset neuropaatiat, mõnel juhul pöördumatut. Kui manustamisega kaasneb eksatrasvasatsioon, võib ilmneda raske lokaalne koekahjustus. Praeguseni on kirjeldatud vaid üksikuid ekstrasvasatsioonist tingitud raske lokaalse reaktsiooni (nekroosi) juhtumeid. Mitoksantroni ei tohi manustada intratekaalselt. Intratekaalne manustamine võib põhjustada raskeid kahjustusi püsivate tüsistustega. Intratekaalse süstimise järgselt on leitud nii tsentraalset kui ka perifeerset neuropaatiat ja neurotoksilisust. Aruannete järgi hõlmavad juhtumid koomaga päädivad krambihoo ja raskeid neuroloogilisi tüsistusi ning halvatus koos soole- ja põiehäiretega.

Kardiaalne funktsioon

Müokardi toksilisus, mis avaldub kõige raskemal kujul potentsiaalselt pöördumatu ja fataalse südame paispuudulikkusega, võib ilmneda kas mitoksantroni ravimise ajal või kuid kuni aastaid pärast ravi lõppu. Risk suureneb kumulatiivse annuse korral. Kasvajalise haigusega patsientidel, kellele manustati kumulatiivseid annuseid 140 mg/m² monoterapiana või kombineerituna teiste keemiaravimitega, oli 2,6% suurune kumulatiivne tõenäosus kliiniliselt väljendunud südame paispuudulikkuse tekkeks. Võrdlევates onkoloogilistes uuringutes oli sellise annuse korral üldkumulatiivne mõõduka või raske vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (*left-ventricular ejection fraction* LVEF) languse kujunemise tõenäosus 13%.

Äge või latentne kardiovaskulaarne haigus, eelnev või samaaegne kiiritusravi mediastiinumi/perikardi piirkonnas, varasem ravi antratsükliinide või antratseendioonidega või samaaegne kasutamine muu kardiotoksilise ravimpreparaadiga võib suurendada kardiaalset toksilisuse riski. Enne esimese mitoksantroni annuse manustamist kasvajalise haigusega patsientidele on soovitatav hinnata vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni ehk kardioograafiliselt või tasakaalulise radionukliidarteriograafiaga (*multiple-gated acquisition*, MUGA). Kasvajalise haigusega patsientidel tuleb kardiaalset funktsiooni ravi ajal hoolikalt jälgida. LVEF-i mõõtmine on soovitatav regulaarsete ajavahemike järel ja/või juhul, kui ilmnevad südamepuudulikkuse sümptomid. Kardiotoksilisus võib ilmneda mistahes hetkel mitoksantroni ravimise ajal, risk suureneb kumulatiivse annuse korral. Mitoksantroni ravi kardiotoksilisus võib ilmneda madalamate kumulatiivsete annuste juures, olenemata kardiaalsetest riskifaktoritest.

Eelnevalt daunorubitsiini või doksorubitsiiniga ravitud patsientidel tuleb võimalike kardiaalsete mõjude tõttu hinnata riski-kasu suhet enne ravi alustamist.

Mitoksantronravi saavatel ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidel võib mõnikord ilmneda äge südame paispuudulikkus.

Sama on leitud mitoksantroni ravitud *sclerosis multiplex*'i haigetel. Mitoksantroni ravitud *sclerosis multiplex*'i haigetel võivad ilmneda funktsionaalsed kardiaalsed muutused. *Sclerosis multiplex*'iga patsientidel on soovitatav hinnata vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (LVEF) ehk kardioograafiliselt või MUGA-ga enne esimest ja igat järgnevat mitoksantroni manustamist ning ravi lõppedes igal aastal 5-aastase perioodi vältel. Kardiotoksilisus võib ilmneda mistahes hetkel mitoksantroni ravimise ajal, risk suureneb kumulatiivse annuse korral. Mitoksantroni ravi kardiotoksilisus võib ilmneda madalamate kumulatiivsete annuste juures, olenemata kardiaalsetest riskifaktoritest. Tavaliselt ei tohiks *sclerosis multiplex*'iga patsiendid saada suuremat eluaegset kumulatiivset annust kui 72 mg/m². Mitoksantroni ei tohi tavaliselt manustada *sclerosis multiplex*'iga haigetele, kellel on LVEF < 50% või kliiniliselt oluline LVEF-i vähenemine.

Luuüdi supressioon

Mitoksantroni ravimisele peab kaasnema täpne ja sage hematoloogiliste ja keemiliste laboratoorsete parameetrite jälgimine, samuti nagu patsiendi korduv jälgimine. Enne mitoksantroni esmaannuse

manustamist, 10 päeva pärast manustamist, enne igat järgnevat infusiooni ning juhul kui ilmnevad infektsiooninähtud ja sümptomid, tuleb teha täielik vereanalüüs, mis hõlmab ka trombotsüüte. Patsiente tuleb informeerida riskidest, ägeda leukeemia nähtudest ja sümptomitest ja julgustada nende sümptomite võimalikul ilmnemisel otsida meditsiinilist abi, isegi kui möödunud on viis aastat.

Müelosupressioon võib olla raskem ja pikema kuluga patsientidel, kel on halb üldseisund või kes on eelnevalt saanud keemiaravi ja/või kiiritusravi.

Üldjuhul ei tohi mitoksantrooniga ravida patsiente, kellel ravieelselt on neutrofiile vähem kui 1500 rakku/mm^3 , väljaarvatud ägeda müeloidse leukeemia ravis. Soovitavad on sagedased perifeerse vere analüüsid kõigil patsientidel, kellele manustatakse mitoksantrooni, jälgimaks luuüdi supressiooni ilmnemist, eelkõige neutropeeniat, mis võib olla raske ning põhjustada infektsiooni.

Kui mitoksantrooni kasutatakse suurtes annustes ($> 14 \text{ mg/m}^2/\text{d} \times 3$ päeva) nagu on näidustatud leukeemia ravis, võib ilmneda müelosupressioon.

Enne konsolideeriva ravi alustamist (juhul kui sellist ravi kasutatakse) tuleb hoolikalt veenduda, et on toimunud täielik hematoloogiline taastumine ning ravi ajal tuleb patsiente hoolikalt jälgida. Mitoksantrooni manustamine mistahes annuses võib põhjustada müelosupressiooni.

Sekundaarne äge müeloidne leukeemia ja müelodüspastiline sündroom

Topoisomeraas II inhibiitoreid, sealhulgas mitoksantrooni, kui seda kasutatakse monoterapias või eriti samaaegselt muude antineoplastiliste ainetega ja/või kiiritusraviga, on seostatud ägeda müeloidse leukeemia või müelodüspastilise sündroomi tekkega. Sekundaarsete pahaloomuliste kasvujate tekkeriski tõttu tuleb enne mitoksantrooniga ravi alustamist hinnata ravi riski-kasu suhet.

Kasutamine pärast muid sclerosis multiplex'i raviseid

Mitoksantrooni ohutus ja efektiivsus pärast ravi natalisumaabi, fingolimoodi, alemtusumaabi, dimetüül-fumaraadi või teriflunomiidifga ei ole kindlaks tehtud

Mitte-metastaatilise rinnavähi

Kuna rinnavähi adjuvantravi tõhususe ja suurenenud leukeemia riski arvestamise kohta on andmed puudulikud, võib mitoksantrooni kasutada ainult metastaatilise rinnavähi korral.

Infektsioonid

Patsientidel, kellele manustatakse immunosupressante nagu mitoksantroon, esineb vähenenud immunoloogiline vastupanu infektsioonile. Süsteemseid infektsioone tuleb ravida samaaegselt või enne ravi alustamist mitoksantrooniga.

Vaktsineerimine

Immuniseerimine viiruse elusvaktsiinidega (nt kollatõve vaktsiiniga) suurendab infektsiooniriski ja muid kõrvalnähte nagu *vaccinia gangrenosa* ja generaliseerunud *vaccinia* patsientidel, kellel on vähenenud immunokompetentsus, näiteks mitoksantroon-ravi korral. Seetõttu ei tohiks elusvaktsiine ravi ajal manustada. Pärast keemiaravi lõpetamist on soovitatav kasutada viiruse elusvaktsiine ettevaatlikult ja vaktsineerida mitte enne 3 kuu möödumist viimasest keemiaravi annusest (vt lõik 4.5).

Rasestumisvastased vahendid meestel ja naistel

Mitoksantroon on genotoksiline ning seda peetakse potentsiaalseks teratogeeniks. Seetõttu tuleb ravitaval meestel soovitada last mitte eostada ning kasutada rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja vähemalt 6 kuud pärast ravi lõpetamist. Viljakas eas naistel peab rasestumise vältimiseks enne igat annust olema negatiivne, samuti tuleb kasutada tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja vähemalt 4 kuud pärast ravi lõpetamist.

Imetamine

Mitoksantroni on avastatud rinnapiimas kuni üks kuu pärast viimast manustamist. Imetamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3) ja tuleb enne ravi alustamist katkestada, kuna mitoksantron võib põhjustada imikutel raskeid kõrvaltoimeid.

Viljakus

Viljakas eas naisi tuleb informeerida mööduva või püsiva amenorröa tõusnud tekkeriskist (vt lõik 4.6).

Mutageensus ja kartsinogeensus

Bakterite ja imetajate testisüsteemides, aga ka *in vivo* testides rottidel avastati mitoksantroni mutageensus. Loomkatsetes oli toimeaine kartsinogeenne pakutust madalamates kliinilistes annustes. Seetõttu on mitoksantron potentsiaalselt kartsinogeenne ka inimestel.

Tuumori lüüsi sündroom

Mitoksantooni kasutamisega seoses on esinenud tuumori lüüsi sündroomi juhtumeid. Jälgida tuleb kusihappe, elektrolüütide ja urea taset.

Uriini ja teiste kudede värvuse muutus

Mitoksantron võib põhjustada uriini sinakas-rohelist värvust 24 tunni jooksul pärast manustamist, millest tuleb patsiente informeerida. Lisaks võib ilmneda sinakat värvust skleeral, nahal ja küüntel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kombineerides mitoksantroni potentsiaalselt kardiotoksiliste toimeainetega (nt antratsükliinidega), suureneb kardiaalse toksilisuse risk.

Topoisomeraas II inhibiitoreid, sealhulgas mitoksantroni, kui seda kasutatakse samaaegselt muude antineoplastiliste ainetega ja/või kiiritusraviga, on seostatud ägeda müeloidse leukeemia (AML) või müelodüsplastilise sündroomi (MDS) tekkega (vt lõik 4.8).

Tulenevalt oma farmakoloogilisest toimest põhjustab mitoksantron müelosupressiooni.

Müelosupressioon võib süveneda, kui seda kasutatakse kombineeritud keemiaravis mõne teise müelosupressandiga, näiteks rinnavähi ravis.

Mitoksantroni kombineerimine teiste immunosupressantidega võib tõsta ülemäärase immunodepressiooni riski ja lümfoproliferatiivset sündroomi.

Immuniseerimine viiruse elusvaktsiinidega (nt kollatõve vaktsiiniga) suurendab infektsiooniriski ja muid kõrvalnähte nagu *vaccinia gangrenosa* ja generaliseerunud *vaccinia* patsientidel, kellel on vähenenud immunokompetentsus, näiteks mitoksantron ravi korral. Seetõttu ei tohiks viiruse elusvaktsiine ravi ajal manustada. Pärast keemiaravi lõpetamist on soovitatav kasutada viiruse elusvaktsiine ettevaatlikult ja vaktsineerida mitte enne 3 kuu möödumist viimasest keemiaravi annusest (vt lõik 4.4).

Vitamiin K antagonistide ja tsütotoksiliste toimeainete kombineerimine võib põhjustada veritsust.

Patsientidel, kes saavad suukaudset antikoagulantravi, tuleb mitoksantooni lisamisel või ärajätmisel hoolikalt jälgida protrombiini aja suhet või INR-i; samaaegse ravi korral tuleb hindamisi läbi viia sagedamini. Antikoagulandi annust võib olla vaja muuta, et säilitada antikoagulatsiooni soovitud taset.

Mitoksantron on osutunud BCRP transportervalgu substraadiks *in vitro*. BCRP transporteri inhibiitorid (nt eltrombopaag, gefitiniib) võivad põhjustada suurenenud biosaadavust. *De novo* tekkinud ägeda müeloidse leukeemiaga lastel läbiviidud farmakokineetika uuringus põhjustas samaaegne ravi tsüklosporiiniga mitoksantroni kliirensi 42% languse. BCRP transporteri indutseerijad võivad potentsiaalselt vähendada mitoksantroni avaldumist.

Mitoksantroon ja selle metaboliidid väljutatakse sapi ja uriiniga, kuid pole teada, kas metaboolsed või ekskretoorsed rajad on küllastatavad, inhibeeritavad või indutseeritavad või kas mitoksantroon ja selle metaboliidid osalevad enterohepaatilises ringes (vt lõik 5.2).

4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvastased vahendid meestel ja naistel

Mitoksantroon on genotoksiline ning seda peetakse potentsiaalseks teratogeeniks. Seetõttu tuleb ravitaval meestel soovitada last mitte eostada ning kasutada rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja vähemalt 6 kuud pärast ravi lõpetamist. Viljakas eas naistel tuleb vältida rasestumist, enne igat annust peab rasedustest olema negatiivne, samuti tuleb kasutada tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja vähemalt 4 kuud pärast ravi lõpetamist.

Rasedus

Andmed mitoksantrooni kasutamise kohta rasedatel on piiratud. Mitoksantroonil ei olnud inimeste plasmakontsentratsioonidest madalamate juures teratogeenset toimet, kuid põhjustas reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3). Mitoksantrooni peetakse inimestele potentsiaalselt teratogeenseks selle toimemehhanismi ning sarnaste toimeainetega leitud arenguefektide tõttu. Seetõttu on mitoksantrooni kasutamine *scleriosis multiplex*'i põdevate rasedate naiste ravis vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Ka muude näidustuste puhul ei tohi raseduse ajal kasutada raviks mitoksantrooni, eriti esimese trimestri ajal. Igal üksikul juhul peab ravist saadav kasu ületama võimaliku riski lootele. Kui ravimpreparaati kasutatakse raseduse ajal või kui patsient rasestub mitoksantrooni kasutamise ajal, tuleb patsienti informeerida võimalikust riskist lootele ning tagama geneetilise konsultatsiooni.

Imetamine

Mitoksantroon eritub rinnapiima ning seda on avastatud rinnapiimas kuni üks kuu pärast viimast manustamist. Imetamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3) ja tuleb enne ravi alustamist katkestada, kuna mitoksantroon võib põhjustada imikutel raskeid kõrvaltoimeid.

Fertiilsus

Viljakas eas naistel on suurenenud risk mööduva või püsiva amenorröa tekkeks, seetõttu tuleb kaaluda sugurakkude säilitamist enne ravi alustamist. Meeste kohta andmed puuduvad, kuid loomade testistes on leitud seemnetorukeste atroofiat ning vähenenud sperma hulka (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mitoksantroon mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Mitoksantrooni manustamise järel võib ilmned segasust ja kurnatust (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige tõsisemad mitoksantrooniga kaasnevad kõrvaltoimed on müokardi toksilisus ja müelosupressioon. Sagedasemad mitoksantrooniga kaasnevad kõrvaltoimed (leitnud rohkem kui ühel patsiendil kümnest) on aneemia, leukopeenia, neutropeenia, infektsioonid, amenorröa, alopeetsi, iiveldus ja oksendamine.

Kõrvaltoimete nimekiri tabelina

Allolevas tabelis on toodud ohutusandmed, mis põhinevad onkoloogiliste näidustuste kliinilistel uuringutel ja spontaansetel teatistel ning *sclerosis multiplex*'iga patsientide kliinilistel uuringutel, turuletulekujärgsetel ohutusuuringutel ja spontaansetel teatistel. Sagedused on määratud järgneva kokkuleppe alusel: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1,000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10,000$ kuni $< 1/1,000$), väga harv ($< 1/10,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Sagedus	Onkoloogia	<i>Sclerosis multiplex</i>
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>		
Väga sage	Infektsioon (sealhulgas surmaga lõppev)	Infektsioon (sealhulgas surmaga lõppev) Kuseteede infektsioon Ülemiste hingamisteede infektsioon
Aeg-ajalt	Kuseteede infektsioon Ülemiste hingamisteede infektsioon Sepsis Opportunistlikud infektsioonid	Pneumoonia Sepsis Opportunistlikud infektsioonid
Harv	Pneumoonia	
<i>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)</i>		
Aeg-ajalt	Äge müeloidne leukeemia, müelodüsplastiline sündroom, äge leukeemia	Äge müeloidne leukeemia, müelodüsplastiline sündroom, äge leukeemia
<i>Vere- ja lümfisüsteemi häired</i>		
Väga sage	Aneemia Neutropeenia Leukopeenia	
Sage	Trombotsütopeenia Granulotsütopeenia	Aneemia Leukopeenia Granulotsütopeenia Leukotsüütide normist erinev arv
Aeg-ajalt	Müelosupressioon Luuüdi puudulikkus Leukotsüütide normist erinev arv	Luuüdi puudulikkus Müelosupressioon Trombotsütopeenia Neutropeenia
<i>Immuunsüsteemi häired</i>		
Aeg-ajalt	Anafülaksia/anafülaktoidsed reaktsioonid (sealhulgas šokk)	Anafülaksia/anafülaktoidsed reaktsioonid (sealhulgas šokk)

Sagedus	Onkoloogia	<i>Sclerosis multiplex</i>
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>		
Sage	Anoreksia	
Aeg-ajalt	Kaalu kõikumised Tuumori lüüsi sündroom*	Anoreksia Kaalukõikumised
* ÄgeT- ja B-rakuline lümfoblastne leukeemia ja mitte-Hodgkini lümfoomid on tavaliselt seotud TLS-iga.		
<i>Närvisüsteemi häired</i>		
Sage	Letargia	Peavalu
Aeg-ajalt	Ärevus Segasus Peavalu Paresteesia	Ärevus Segasus Paresteesia Letargia
<i>Silma kahjustused</i>		
Aeg-ajalt	Skleera värvimuutus	Skleera värvimuutus
<i>Südame häired</i>		
Sage	Südame paispuudulikkus Müokardi infarkt (sealhulgas surmaga lõppev)	Arütmia Ebanormaalne elektrokardiogramm Vähenenud vasaku vatsakese väljutusfraktsioon
Aeg-ajalt	Arütmia Siinusbradükardia Ebanormaalne elektrokardiogramm Vähenenud vasaku vatsakese väljutusfraktsioon	Südame paispuudulikkus Kardiomiopaatia Siinusbradükardia Müokardi infarkt (sealhulgas surmaga lõppev)
Harv	Kardiomiopaatia	
<i>Vaskulaarsed häired</i>		
Aeg-ajalt	Kontusioon Hemorraagia Hüpotensioon	Kontusioon Hemorraagia Hüpotensioon
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>		
Sage	Düspnoe	
Aeg-ajalt		Düspnoe
<i>Seedetrakti häired</i>		
Väga sage	Iiveldus Oksendamine	Iiveldus

Sagedus	Onkoloogia	<i>Sclerosis multiplex</i>
Sage	Kõhukinnisus Kõhulahtisus Stomatiit	Kõhukinnisus Kõhulahtisus Stomatiit Oksendamine
Aeg-ajalt	Kõhuvalu Seedetrakti veritsus Limaskestapõletik Pankreatiit	Kõhuvalu Seedetrakti veritsus Limaskestapõletik Pankreatiit
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>		
Sage		Suurenenud aspartaadi aminotransferaasi tase
Aeg-ajalt	Hepatotoksilisus Suurenenud aspartaadi aminotransferaasi tase	Hepatotoksilisus
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>		
Väga sage	Alopeetsia	Alopeetsia
Aeg-ajalt	Erüteem Küünte haigused Lööve Nahavärvuse muutus Koe nekroos (ekstravasatsiooni järel)	Küünte haigused Lööve Nahavärvuse muutus Koe nekroos (ekstravasatsiooni järel)
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>		
Aeg-ajalt	Suurenenud seerumi kreatiinisaldus Suurenenud vere jääklämmastiku tase Toksiline nefropaatia Uriini värvuse muutus	Suurenenud seerumi kreatiinisaldus Suurenenud vere jääklämmastiku tase Toksiline nefropaatia Uriini värvuse muutus
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>		
Väga sage		Amenorröa*
Aeg-ajalt	Amenorröa	
* Amenorröa võib olla pikaajaline ja kujuneda enneaegseks menopausiks		
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>		
Sage	Asteenia Kurnatus Pürektsia	

Sagedus	Onkoloogia	<i>Sclerosis multiplex</i>
Aeg-ajalt	Turse Ekstravasatsioon* Düsgeusia	Asteenia Kurnatus Turse Püreksia Ekstravasatsioon* Äkksurm**
<p>*Leitud on ekstravasatsioon infusioonikohas, mis võib põhjustada punetust, turset, valu, põletustunnet ja/või nahavärvuse muutust. Ekstravasatsioon võib põhjustada koe nekroosi, mille tulemusena on tarvis haav puhastada ja nahk siirdada. Infusioonikohas on leitud ka veenipõletikku.</p> <p>** Põhjuslik seos mitoksantroni manustamisega on ebakindel.</p>		

Valitud kõrvaltoimete kirjeldused

Müokardi toksilisus, mis avaldub kõige raskemal kujul potentsiaalselt pöördumatu ja fataalse südame paispuudulikkusega, võib ilmneda kas mitoksantroni-ravi ajal või kuid kuni aastaid pärast ravi lõppu. Risk suureneb kumulatiivse annuse korral. Kasvajalise haigusega patsientidel, kellele manustati kumulatiivseid annuseid 140 mg/m² monoterapias või kombineerituna teiste keemiaravimitega, oli 2,6% suurune kumulatiivne tõenäosus kliiniliselt väljendunud südame paispuudulikkuse tekkeks.

Müelosupressioon on annust piirav mitoksantroni kõrvaltoime. Müelosupressioon võib olla raskem ja pikema kuluga patsientidel, kes on eelnevalt saanud keemiaravi ja/või kiiritusravi. Ägeda leukeemiaga patsientide seas läbiviidud uuringus ilmnis märkimisväärne müelosupressioon kõikidel patsientidel, kelle puhul rakendati mitoksantroni-ravi. 80 osalenud patsiendi hulgas oli madalaim leukotsüütide ja trombotsüütide arvu mediaan vastavalt 400/µl (WHO aste 4) ja 9.500/µl (WHO aste 4). Ägeda leukeemia puhul on raske hinnata hematoloogilist toksilisust, kuna luuüdi depressiooni traditsioonilised näitajad, nagu leukotsüüdid ja trombotsüüdid, on luuüdi siirdamise tulemusena leukeemilistest rakkudest raskesti eristatavad.

Sclerosis multiplex'iga patsiendid

Hematoloogiline toksilisus

Pärast igat manustamist võib ilmneda neutropeenia. See on üldiselt mööduv neutropeenia, mille korral on leukotsüütide arv madalaim 10. päeval pärast infusiooni ning mis taastub umbes 20. päevaks. Pöörduvat trombotsütopeeniat tuleks samuti jälgida. Samuti tuleb regulaarselt jälgida hematoloogilisi näitajaid (vt lõik 4.4).

On esinenud surmaga lõppevaid ägeda müeloidse leukeemia juhtumeid (vt lõik 4.4).

Kardiaalne toksilisus

On esinenud normist erinevat EKG-d. Samuti on esinenud südame paispuudulikkuse juhtumeid, vasaku vatsakese väljutusfraktsiooniga < 50% (vt lõik 4.4).

Lapsed

Mitoksantroni-ravi ei ole lastele soovitatav. Ohutus ja tõhusus pole kindlaks tehtud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas, kaudu](#).

4.9 Üleannustamine

Mitoksantroonile ei ole kindlat antidooti. On esinenud tahtmatut üleannustamist. Neli patsienti, kes said üksiku boolussüstina 140 kuni 180 mg/m², surid raske leukopeeniga kaasneva infektsiooni tagajärjel. Pikaajalise raske müelosupressiooni ajal võib osutada vajalikuks hematoloogiline abi.

Ehkki raske neerukahjustusega patsiente pole uuritud, seondub mitoksantroon ulatuslikult kudedega ning tõenäoliselt ei saa ravitoimet või toksilisust peritoneaal- või hemodialüüsiga vähendada.

Võib esineda hematopoeetilist, gastrointestinaalset, hepaatilist või renaalset toksilisust, olenevalt manustatavast annusest ja patsiendi kehalisest seisundist. Üleannustamise korral tuleb patsiente hoolikalt jälgida. Ravi peab olema sümptomaatiline ja toetav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Kasvajavastased ained, antratsükliinid ja sarnased ained
ATC-kood: L01DB07

Toimemehhanism

Mitoksantroon kui DNA-ga reageeriv aine, mis interkaleerub läbi vesiniksidemete moodustamise desoksüribonukleiinhappesse (DNA), põhjustab ristsidemete tekkimist ning ahelate katkemist. Mitoksantroon on seotud ka ribonukleiinhappes (RNA) ja on tõhus inhibiitor ensüümile topoisomeraas II, mille ülesandeks on harutada lahti ja parandada kahjustunud DNA-d. Sellel on tsütotoksiline toime nii proliferuvatele kui ka mitteprolifeeruvatele kultiveeritud inimrakkudele, mis näitab mitterspetsiifilisust rakutsükli faasi suhtes ning aktiivsust kiirelt proliferuvate ning aeglaselt kasvavate kasvajate suhtes. Mitoksantroon blokeerib rakutsükli G2 faasis, mis viib raku RNA suurenemiseni ja polüploiduseni.

In vitro katsetes on leitud, et mitoksantroon inhibeerib B-rakke, T-rakke, makrofaagide proliferatsiooni, samuti takistab antigeeni esitlemist ning gamma-interferooni, tuumori nekroosi faktor alfa ja interleukiin-2 sekretsiooni.

Farmakodünaamilised toimed

Mitoksantroon on sünteetiline antratseendiooni derivaat, mis on ühtlasi tsütotoksiline antineoplastiline aine. See on olnud tõhus mitmete pahaloomuliste kasvajate ravimisel. Selle eeldatav toimemehhanismis *sclerosis multiplex*'i puhul on immunosupressioon.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Mitoksantroon-ravi annustega 12-14 mg/m² oli efektiivne mitmete kasvajate puhul. Annust manustati 21-päevaste tsüklitena, induktsioonravis AML-i puhul kolmel järjestikusel päeval, konsolideeriva ravi korral kahel päeval. Mitoksantroon on aktiivne, kui seda manustada üksikult või kombineeritult teiste kasvajavastaste ainete või kortikosteroididega.

Mitoksantroon kombineerituna teiste tsütostaatiliste toimeainetega on tõhus metastaatilise rinnavähi puhul ning samuti ebaefektiivset antratsükliini sisaldavat adjuvantravi saanud patsientide puhul.

Mitoksantroon, kombineerituna teiste kortikosteroididega, parandab valu kontrolli ja elukvaliteeti kaugelearenenud kastratsiooni suhtes resistentse eesnäärmevähi patsientidel, kuid ei paranda üldist elulemust. Täiskasvanud patsientidel, kellel pole eelnevalt AML-i ravitud, on mitoksantroon kombineerituna tsütarabiiniga esmase induktsioonravina remissiooni esilekutsumiseks vähemalt sama tõhus kui daunorubitsiini kombinatsioonid. Mitoksantroon üksi või kombineerituna teiste tsütostaatiliste ravimpreparaatidega näitab objektiivset ravivastust erinevate mitte-Hodgkini lümfoomi tüüpidega patsientidel. Mitoksantrooni pikaajaline kasulikkus on piiratud kasvaja areneva vastupanu tõttu ning võib viimase ravivõimalusena kasutades lõppeda surmaga.

Ühes kliinilises uuringus, mis hõlmas aktiivse põletikuga *sclerosis multiplex*'i, osutus iga kolme kuu järel 12 mg/m² mitoksantrooni tõhusamaks kui 5 mg/m² ja platseebo. Uuriti neuroloogilise puude süvenemise vähenemist ja kliiniliste retsidiivide sagedust. Mitmes *sclerosis multiplex*'i uuringus oli tõhus kumulatiivne annus vahemikus 36 mg/m²...120 mg/m². Üksikannuste vahemik oli 5...12 mg/m², intervall annuste vahel oli üks kord kuus kuni üks kord kolme kuu jooksul. Ajavahemik, mil saadi kumulatiivset annust, oli vahemikus 3...24 kuud. Sellegipoolest suureneb kardiotoksilisus kumulatiivsete annustega. Kumulatiivne annus 72 mg/m² on siiski tõhus ja väiksema kardiotoksilisusega kui kõrgemad kumulatiivsed annused. Seetõttu ei tohiks *sclerosis multiplex*'iga patsiendid elu jooksul manustada kumulatiivse annusena rohkem kui 72 mg/m².

Lapsed

Ohutus ja efektiivsus lastel pole kindlaks määratud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Metoksantrooni farmakokineetikat saab patsientidel, kellele manustatakse ainet veenisiseselt üksikannusena, iseloomustada kolmeosalise mudelina. Patsientidel, kellele manustatakse mitoksantrooni 15...90 mg/m², on lineaarne seos annuse ja kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) vahel. Mitoksantrooni manustamisel kas igapäevaselt viis päeva järjest või üksikannusena iga kolme nädala järel ei ilmnenud toimeaine akumulatsiooni plasmas.

Jaotumine

Kudedesse jaotumine on ulatuslik: püsiseisundi jaotusruumala ületab 1000 l/m². Plasma kontsentratsioon väheneb esimese kahe tunni jooksul järsult ning pärast seda aeglaselt. 78% mitoksantroonist on seotud plasmavalkudega. Seotud fraktsioon ei olene kontsentratsioonist ega pole mõjutatav fenütoiini, doksorubitsiini, metotreksaadi, prednisooni, prednisolooni, hepariini või aspiriini olemasolust. Mitoksantroon ei läbi hematoentsefaalbarjääri. Jaotumine testistesse on suhteliselt väike.

Biotransformatsioon

Mitoksantrooniga seonduvad metaboolsed rajad pole selged. Mitoksantroon eritatakse aeglaselt uriini ja fekaalidega kas muutumatu kujul või inaktiivse metaboliidina. Inimeste seas läbiviidud uuringutes eritus uriini ja fekaalidega vastavalt 10% ja 18% annusest kas toimeainena või metaboliidina viiepäevase perioodi vältel pärast ravimpreparaadi manustamist. Sellest kogusest oli uriinis 65% aktiivset toimeainet. Ülejäänud 35% sisaldas monokarboksüül- ja dikarboksüülhappe derivaate ning nende glükuroniidkonjugaate.

Eliminatsioonifaasi poolväärtusaeg on mitmete aruannete järgi 10...40 tundi, kuid mitu autorit on täheldanud ka palju pikemat vahemikku, s.o 7...12 päeva. Hinnangute erinevuste põhjuseks võib olla andmete hiline kättesaadavus pärast manustamist, nende hindamine ja analüüsi tundlikkus.

Erigrupid

Maksakahjustus võib vähendada mitoksantrooni kliirensit.

Mitoksantrooni farmakokineetikas noorte ja eakate patsientide vahel ei ole leitud märkimisväärset erinevust. Soo, rassi ja neerukahjustuse mõju mitoksantrooni farmakokineetikale on teadmata.

Mitoksantrooni farmakokineetika laste puhul on teadmata.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Viidi läbi üksik ja korduvtoksilisuse uuringud hiirte, rottide, koerte, küülikute ja ahvidega. Peamiselt oli toksilisusest haaratud hematopoeetiline süsteem, mis näitas müelosupressiooni. Lisaks olid haaratud süda, neerud, seedetrakt ja testised. Täheledatai testiste seemnetorukeste atroofiat ja vähenenud sperma hulka.

Mitoksantroon oli mutageenne ja klastogeneenne kõigis *in vitro* testsüsteemides ja *in vivo* katsetes rottidel. Roti ja isaste hiirte puhul täheledatai kartsinogeenset toimet. Tiinete rottide ravi gestatsiooni organogeneesi perioodil seostati loote kasvupeetusega annuste juures, mis ületasid > 0,01 korda inimestele soovitatava annuse mg/m² baasil. Tiinete küülikute ravi puhul organogeneesi ajal täheledatai enneaegsete sünnituste osakaalu suurenemist, kui annus ületas rohkem kui 0,01 korda inimestele soovitatava annuse mg/m² baasil. Nendes uuringutes ei vaadeldud teratogeenset toimet, kuid maksimaalne testitav annus oli tublisti väiksem inimestele soovitatavast annusest (0,02 ja 0,05 korda vastavalt rottidel ja jänestel, mg/m² baasil). Mõju poegade arengule või viljakusele rottide kahe generatsiooni uuringus ei vaadeldud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

[Täidetakse riiklikult]

6.2 Sobimatus

[Täidetakse riiklikult]

6.3 Kõlblikkusaeg

[Täidetakse riiklikult]

6.4 Säilitamise eritingimused

[Täidetakse riiklikult]

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

[Täidetakse riiklikult]

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

[Vaata I lisa - täidetakse riiklikult]

{Nimi ja aadress}

{tel}

{faks}

{e-post}

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[Täidetakse riiklikult]

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: {PP. kuu AAAA}

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: {PP. kuu AAAA}

[Täidetakse riiklikult]

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

{KK.AAAA}

{PP.KK.AAAA}

{PP. kuu AAAA}

[Täidetakse riiklikult]

Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARTONG

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Novantrone'i ja sarnased nimetused (vt I lisa) 2 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
[Vaata lisa I – täidetakse riiklikult]

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Mitoksantroon
[Täidetakse riiklikult]

3. ABIAINED

[Täidetakse riiklikult]

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
[Täidetakse riiklikult]

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
[Täidetakse riiklikult]

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

[Täidetakse riiklikult]

8. KÕLBLIKKUSAEG

[Täidetakse riiklikult]

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

[Täidetakse riiklikult]

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

[Täidetakse riiklikult]

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

[Vaata I lisa - täidetakse riiklikult]

{Nimi ja aadress}

{tel}

{faks}

{e-post}

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[Täidetakse riiklikult]

13. PARTII NUMBER

[Täidetakse riiklikult]

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

[Täidetakse riiklikult]

15. KASUTUSJUHEND

[Täidetakse riiklikult]

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

[Täidetakse riiklikult]

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

<Ei kohaldata>

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

<Ei kohaldata>

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
VIAAL**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Novantrone'i ja sarnased nimetused (vt I lisa) 2 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

[Vaata lisa I – täidetakse riiklikult]

Mitoksantroon

Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

[Täidetakse riiklikult]

3. KÕLBLIKKUSAEG

[Täidetakse riiklikult]

4. PARTII NUMBER

[Täidetakse riiklikult]

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

[Täidetakse riiklikult]

6. MUU

[Täidetakse riiklikult]

PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: Teave patsiendile

Novantrone ja sarnased nimetused (vt I lisa) 2 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

[Vaata lisa I – täidetakse riiklikult]

Mitoksantroon

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Novantrone ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Novantrone kasutamist
3. Kuidas Novantrone't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Novantrone't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Novantrone ja milleks seda kasutatakse

Novantrone sisaldab toimeainet mitoksantroon. Novantrone kuulub antineoplastiliste või kasvavastaste ravimite hulka. Lisaks kuulub see ka kasvavastaste ravimite antratsükliinide alagruppi. Novantrone takistab kasvajakude kasvamist, mille tulemusena need lõpuks surevad. Ravim pärsib immuunsussüsteemi ning seetõttu kasutatakse seda kindlat tüüpi *sclerosis multiplex*'i ravimiseks, juhul kui teised raviviisid puuduvad.

Novantrone'i kasutatakse järgmistel juhtudel:

- Kaugelearenenud (metastaseerunud) rinnavähk;
- Lümfisõlmede kasvaja üks tüüp (mitte-Hodgkini lümfoom);
- Vereloomekoe kasvaja, mille korral luuüdi (käsnyas kude suurtes luudes) toodab liiga palju valgeid vererakke (äge müeloidne leukeemia);
- Valgete vererakkude kasvaja (krooniline müeloidne leukeemia) staadiumis, kus on raske kontrollida valgete vererakkude kogust (blastne kriis). Sellise näidustuse puhul kasutatakse Novantrone't koos teiste ravimpreparaatidega;
- Valu, mida põhjustab kaugelearenenud eesnäärmevähk kombinatsioonis kortikosteroididega;
- Kõrge aktiivsusega retsidiveeruv kiiresti areneva puudega *sclerosis multiplex*, kus teised ravivõimalused puuduvad (vt lõik 2 ja 3).

2. Mida on vaja teada enne Novantrone kasutamist

Ärge kasutage Novantrone't:

- kui olete mitoksantrooni või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui olete allergiline sulfiti suhtes;
- kui teil on astma (bronhiaalne astma) koos sulfiti allergiaga;
- kui imetate (vt lõik "Rasedus ja imetamine")

Sclerosis multiplex'i ravi korral:

- kui olete rase

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Novantrone't tuleb manustada teie rakkudele toksiliste kasvajaravimite (tsütotoksilised keemiaravimid) kasutamises kogenud arsti järelevalve all.

Novantrone't tuleb manustada aeglase ja vabalt voolava infusioonilahusena veeni.

Novantrone't tuleb manustada naha alla (subkutaanselt), lihasesse (intramuskulaarselt) või arterisse (intraarteriaalselt). Kui Novantrone lekitab manustamise ajal ümbritsevasse kudesse (ekstravasatsioon), võib ilmnedas raske koekahjustus.

Novantrone't ei tohi süstida pea- või seljaaju-alusesse ruumi (intratekaalne manustamine), kuna see võib põhjustada raskeid püsiva kahjustusega vigastusi.

Enne Novantrone kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- Kui teil esineb maksaprobleeme.
- Kui teil esineb neeruprobleeme.
- Kui olete eelnevalt Novantrone't kasutanud
- Kui teil esineb südameprobleeme
- Kui olete eelnevalt saanud rindkere piirkonna kiiritusravi
- Kui kasutate teisi südant mõjutavaid ravimeid
- Kui olete eelnevalt saanud ravi antratsükliinide või antratseendioonidega, näiteks daunorubitsiini või doksorubitsiiniga.
- Kui teie luuüdi ei funktsioneeris hästi (luuüdi depressioon) või kui teil on halb üldseisund
- Kui teil on infektsioon. Infektsioon tuleb enne Novantrone kasutamist välja ravida.
- Kui te planeerite ravi ajal vaktsineerimist või immuniseerimist. Vaktsineerimine ja immuniseerimine ei pruugi Novantrone'ga ravimise ajal ja 3 kuud pärast ravi lõppu toimida
- Kui olete rase või planeerite rasestumist.
- Kui imetate. Enne Novantrone'i kasutamist tuleb imetamine lõpetada.

Kui teil esineb mõni alljärgnevatest nähtudest või sümptomitest, pöörduge oma arsti, apteekri või meditsiiniõe poole:

- Palavik, infektsioonid, ootamatu verejooks või verevalumite teke, nõrkustunne ja kerge väsimine
- Hingeldus (k.a öine hingeldus), kõha, vedelikupeetus (turse) hüppeliigestes või jalgades, südamepekslemine (ebaregulaarne südamerütm). See võib ilmnedas Novantrone ravi ajal või kuid kuni aastaid pärast ravi .

Teie arst võib teha ravivastavuse muudatusi või lõpetada Novantrone ravi püsivalt.

Vereanalüüsid enne Novantrone ravi ja selle ajal

Novantrone võib mõjutada teie vereanalüüsi. Enne Novantrone ravi ja selle ajal teeb teie arst vereanalüüsi, et määrata teie vererakkude arv. Arst teostab veel analüüsi, määramaks valgete vererakkude (neutrofiilsete leukotsüütide) arvu veres:

- Kui teie teatud tüüpi valgete vererakkude (neutrofiilide) arv on madal (väiksem kui 1,500 rakku/mm³).
- Kui te kasutate Novantrone't suurtes annustes (> 14 mg/m² ööpäevas x 3 päeva).

Südamefunktsiooni testid enne Novantrone ravi ja selle ajal

Novantrone võib kahjustada teie südant ja põhjustada südamefunktsiooni halvenemist või raskematel juhtudel südamepuudulikkust. Olete nende kõrvaltoimete suhtes vastuvõtlikum, kui manustate Novantrone't suurtes annustes või:

- kui teil esineb südamehäireid

- kui olete eelnevalt saanud rindkere piirkonna kiiritusravi
- kui kasutate teisi ravimeid, mis mõjutavad teie südant
- kui olete eelnevalt saanud ravi antratsükliinide või antratseendioonidega, näiteks daunorubitsiini või doksorubitsiiniga.

Teie arst teeb südamefunktsiooni teste enne Novantrone kasutamist ja regulaarsete vahemike järel ravi ajal. Kui kasutate Novantrone't *sclerosis multiplex*'i raviks, hindab arst teie südamefunktsiooni enne ravi algust, enne igat järgnevat annust ning pärast ravi lõppu iga-aastaselt 5 aastase perioodi vältel.

Äge müeloidne leukeemia (ÄML) ja müeloplastiline sündroom

Mõned kasvajakasvustused (topoisomeraas II inhibiitorid), sealhulgas Novantrone, võivad põhjustada järgnevaid haigusi, kui neid kasutada üksikult, kuid eriti koos muu keemiaravi ja/või kiiritusraviga:

- valgete vererakkude kasvajat (äge müeloidne leukeemia, ÄML)
- luuüdi kahjustus, mis põhjustab vererakkude ebanormaalset kuju ning sellest tulenevalt leukeemiat (müelodüsplastiline sündroom)

Uriini ja teiste kudede värvusemuutus

Mitoksantroon võib põhjustada uriini sinakas-rohelist värvust 24 tunni jooksul pärast manustamist. Lisaks võib ilmned sinakat värvust silmavalgetel, nahal ja küüntel.

Vastunäidustused meestel ja naistel

Mehed ei tohi last eostada ning peavad kasutama rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja vähemalt 6 kuud pärast ravi lõpetamist. Viljakas eas naistel peab enne igat annust rasedustest olema negatiivne, samuti tuleb kasutada tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja vähemalt 4 kuud pärast ravi lõpetamist. Kui ravimit kasutatakse raseduse ajal või kui toimub rasestumine ravimi kasutamise ajal, tuleb pöörduda arsti poole, kuna on risk kahjustada loodet.

Viljakus

Viljakas eas naistel on suurenenud risk mööduva või püsiva menstruaatsiooni ärajäämise (amenorröa) tekkeks.

Lapsed ja noorukid

Laste ja noorukitel kasutamise kohta on vähe teavet.

Ärge andke ravimit lastele ja noorukitele alates sünnist kuni 18 aasta vanuseni, kuna ohutus ja toime laste ning noorukite puhul on ebaselge.

Muud ravimid ja Novantrone

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. On eriti oluline teatada järgmiste ravimite võtmisest.

Ravimid, mis võivad suurendada Novantrone kõrvaltoimete riski:

- Ravimid, mis võivad kahjustada südant (nt antratsükliinid)
- Ravimid, mis pärsvad luuüdi vererakkude ja vereliistakute tootmist (müelosupressandid)
- Ravimid, mis pärsvad immuunsussüsteemi (immunosupressandid)
- Antivitamiin K, eriti kui kasutate Novantrone't kasvaja korral.
- Topoisomeraas II inhibiitorid (kasvajakasvustused ravimid, sealhulgas mitoksantroon) kombineerituna muu keemia- ja/või kiiritusraviga. Need võivad põhjustada:
 - o valgete vererakkude kasvajat (äge müeloidne leukeemia, ÄML)
 - o luuüdi kahjustus, mis põhjustab vererakkude ebanormaalset kuju ning sellest tulenevalt leukeemiat (müelodüsplastiline sündroom)

Küsi nõu oma arstilt või apteekrilt, kui te pole kindel, kas teie kasutatav ravim on loetletud ülalolevas nimekirjas.

Neid ravimeid tuleb Novantrone ravi ajal kasutada hoolikalt või vältida. Kui kasutate mõnda neist ravimitest, võib arst teile määrata teise ravimi.

Arsti tuleb teavitada ka siis, kui te juba kasutate Novantrone't ning teile määratakse uus ravim, mida te pole varem Novantrone'ga üheaegselt manustanud.

Vaktsineerimine ja immuniseerimine (kaitse vaktsiinis sisalduvate ainete vastu) ei pruugi toimida Novantrone'ga ravimise ajal ega kolm kuud pärast ravi lõppu.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus

Novantrone võib kahjustada loodet. Seetõttu tuleb rasestumist vältida. Novantrone't ei tohi kasutada *sclerosis multiplex*'i raviks raseduse ajal (eriti raseduse kolme esimese kuu jooksul).

Kui jääte rasedaks Novantrone kasutamise ajal, tuleb kohe pöörduda arsti poole ning lõpetada Novantrone ravi.

Rasestumist tuleb vältida. Mehed peavad kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja vähemalt 6 kuud pärast ravi lõpetamist. Viljakas eas naistel peab enne igat annust rasedustest olema negatiivne, samuti tuleb kasutada tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid vähemalt 4 kuud pärast ravi lõpetamist.

Imetamine

Novantrone eritub rinnapiima ning see võib põhjustada raskeid kõrvaltoimeid lapsele. Imetada ei tohi mitoksantroni kasutamise ajalja kuni üks kuu pärast viimast manustamist.

Viljakus

Novantrone võib viljakas eas naistel suurendada mööduva või püsiva menstruatsiooni ärajäämise (amenorröa) tekkeriski. Seetõttu, kui planeerite tulevikus rasestumist, tuleb arutada arstiga munarakkude külmutamise vajadust. Meeste kohta andmed puuduvad. Sellegipoolest on loomade testistes leitud seemnetorukeste atroofiat ning vähenenud on sperma hulk.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Novantrone mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Seda võivad põhjustada kõrvaltoimed, nagu segasus ja väsimus (vt lõik 4).

Kui teil esinevad need kõrvaltoimed, vältige autojuhtimist ja masinatega töötamist.

3. Kuidas Novantrone'i kasutada

Annustamine ja manustamisviis

Novantrone't määrab teile arst, kes on kogenud tsütotoksiliste keemiaravimite kasutamises. Ravimit tuleb alati manustada eelnevalt lahjendatult veenisisesel infusioonina. Infusioonilahus võib lekkida veenis kudedesse (ekstrasvasatsioon). Kui see juhtub, tuleb infusioon peatada ning alustada manustamist teise veeni kaudu. Vältige Novantrone sattumist eelkõige nahale, limaskestadele (niisked kehapiinad, näiteks suu sisekate) ja silmadesse. Novantrone annuse määrab arst. Soovitav annus põhineb kehapiinl, mis arvutatakse ruutmeetrites (m²), kasutades teie pikkust ja kaalu. Lisaks võetakse teilt ravi ajal regulaarselt vereanalüüse. Ravimiannus reguleeritakse vastavalt nende testide tulemustele.

Tavaline annus on:

Metastaatiline rinnavähk, mitte-Hodgkini lümfoom

Kui Novantrone'i kasutatakse ainuravimina:

Novantrone soovitatav esmaannus on 14 mg/m² kehapinna kohta, mis on ühekordne veenisisene annus ning mida võib korrata 21-päevaste vahedega, kui teie verenäitajad on taastunud vajaliku tasemeni. Patsientidele, kelle luuüdi varud on väikesed nt keemiaravi või halva üldseisundi tõttu, soovitatakse väiksemat esmast annust (12 mg/m² või vähem).

Teie arst otsustab, milline on teile sobiv järgmine annus.

Järgnevates kuurides võib eelnevat annust korrata, kui valgete vererakkude ja vereliistakute arvu näitajad on 21 päeva möödudes taastunud normaalse tasemeni.

Kombineeritud ravi (kui kasutatakse teisi aineid)

Novatrone't manustatakse osana kombineeritud ravist. Metastaatilise rinnavähi puhul on osutunud tõhusaks Novantrone kombineerimine teiste tsütotoksiliste ainetega, sealhulgas tsüklofosfamiidi ja 5-fluorouratsiili või metotreksaadi ja mitomütsiin C-ga.

Novantrone't on lisaks kasutatud erinevates kombinatsioonides mitte-Hodgkini lümfoomi korral, ehkki andmete piiratuse tõttu ei saa kindlat ravi soovitada.

Kui Novantrone't kasutatakse kombinatsioonis keemiaraviga, tuleb algset Novantrone annust vähendada 2...4 mg/m² alla Novantrone ainuravimina kasutamise soovituslikku annust.

Akuutne müeloidne leukeemia:

Kasutades ainuravimina retsidiivi (kasvaja kordumise) korral

Soovituslik annus remissiooni esilekutsumiseks on 12 mg/m² kehapinna kohta, mis tuleb manustada veenisiselt üks kord ööpäevas viiel järjestikusel päeval (kokku 60 mg/m² 5 päeva jooksul).

Kasutades koos teiste kasvajakasvatavate ainetega:

Teie arst otsustab, milline on teile sobiv annus. Annuse muutmine võib osutada vajalikuks, kui:

- Ravimite kombinatsioon vähendab valgete ja punaste vererakkude ning vereliistakute tootmist luuüdis rohkem kui Novatrone üksi.
- Kui teil on tõsised maksa- või neeruprobleemid.

Blastse kriisi ravi (kroonilise) müeloidse leukeemia korral

Kasutades ainuravimina retsidiivi korral

Soovituslik annus retsidiivi korral on 10...12 mg/m² kehapinna kohta, mis tuleb manustada veenisiselt üks kord ööpäevas viiel järjestikusel päeval (kokku 50...60 mg/m²).

Kaugelearenenud kastratsiooni suhtes resistentne eesnäärmevähk

Soovituslik Novantrone annus on 12-14 mg/m², mis tuleb manustada lühikese veenisisese infusioonina iga 21 päeva järel kombineeritult suukaudsete kortikosteroidide madalate annustega (hormoonravimid, mis pärsvivad immuunsussüsteemi).

Sclerosis multiplex

Novantrone't määrab teile arst, kes on kogenud tsütotoksiliste keemiaravimite kasutamises *sclerosis multiplex*'i korral.

Soovitatav mitoksantroni annus on tavaliselt 12 mg/m² kehapindala kohta lühikese (ligikaudu 5...15 minutit) veenisisese infusioonina, mida võib korrata iga 1...3 kuu järel. Maksimaalne kumulatiivne annus elu jooksul ei tohi ületada 72 mg/m².

Kui mitoksantroni manustatakse korduvalt, tuleb annuse reguleerimisel lähtuda vere valgete ja punaste vererakkude ning vereliistakute arvu vähenemise ulatusest ja kestusest .

Eakad patsiendid

Eakatel tuleb manustada lubatud vahemiku madalamaid annuseid, võimaliku maksa-, neerude või südamefunktsiooni halvenemise tõttu ning võimalike muude haiguste või teiste ravimite kasutamise tõttu.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Raskeimateks kõrvaltoimeteks on südamekahjustus (müokardi toksilisus) ja müelosupressioon (luuüdi vähenenud aktiivsus).

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised

Kui teil tekib ükskõik milline järgnev kõrvaltoime, pöörduge kohe arsti poole:

- Kui teie nahk muutub kahvatuks ning tunnete nõrkust või äkilist õhupuudust, võib see viidata punaste vererakkude arvu vähenemisele.
- Ootamatud verevalumid ja veritsus, näiteks verikõha, veriokse, veri uriinis või musta värvusega väljaheide (tõenäoliselt märk vereliistakute vähenemisest)
- Uued või halvenevad hingamisraskused
- Valu rindkeres, hingeldus, südame rütmihäired (kiired või aeglased), vedelikupeetus (turse) hüppeliigestes või jalgades (tõenäolised märgid või sümptomid südameprobleemidest)
- Tõsine sügelev lööve (nõgestõbi); käte, jalgade, hüppeliigete, näo, huulte, suu või kurgu turse (mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskusi) või minestamistunne võivad viidata tõsisele allergilisele reaktsioonile.
- Palavik või infektsioonid

Kasvajalise haigusega patsientidele:

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- Infektsioonid
- Vähe punaseid vererakke, mis võib põhjustada väsimus- ja õhupuudustunnet (aneemia). Vajalikuks võib osutada vereülekande tegemine
- Vähe teatud tüüpi valgeid vererakke (neutrofiilid ja leukotsüüdid)
- Iiveldus
- Oksendamine
- Juustekaotus

Sage (võib esineda 1 inimesel 10-st)

- Vereliistakute madal tase, mis võib põhjustada veritsust või verevalumeid
- Vähe teatud tüüpi valgeid vererakke (granulotsüütide)
- Söögiisu kaotus
- Väsimus, nõrkus ja energiapuudus
- Südame paispuudulikkus (tõsine seisund, mille korral süda ei suuda pumbata vajalikul määral verd)
- Südameatakk
- Õhupuudus
- Kõhukinnisus
- Kõhulahtisus
- Suu ja huulte põletik
- Palavik

Aeg-ajalt esinev (võib esineda 1 inimesel 100-st)

- Luuüdi vähenenud aktiivsus. Luuüdi depressioon võib tekkida või süveneda, kui olete saanud keemia- või kiiritusravi
- Ebatõhus vererakkude tootmine luuüdis (luuüdi puudulikkus)

- Valgete vererakkude normist erinev arv
- Tõsine allergiline reaktsioon (anafülaktiline reaktsioon, sealhulgas anafülaktiline šokk) – võite kogeda tõsist sügelevat löövet (nõgestõbe); käte, jalgade, hüppeliigeste, näo, huulte, suu või kurgu turset, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskusi, ning minestustunnet.
- Ülemiste hingamisteede infektsioonid
- Kuseteede infektsioonid
- Veremürgitus (sepsis)
- Mikroorganismide poolt põhjustatud infektsioonid, mis tavaliselt ei põhjusta terve immuunsüsteemiga inimesel haigusi (oportunistlikud infektsioonid)
- Valgete vererakkude kasvaja (äge müeloidne leukeemia (ÄML))
- Luuüdi hälve, mis põhjustab ebanormaalsete vererakkude moodustumist ning mis tekitab leukeemiat (müelodüsplastiline sündroom (MDS))
- Kaalumuutused
- Ainevahetushäired (tuumori lüüsi sündroom)
- Ärevus
- Segasus
- Peavalu
- Kihelus
- Ebaregulaarne või aeglustunud südamerütm
- Ebanormaalne elektrokardiogramm
- Vasaku vatsakese pumbatava veremahu vähenemine, sümptomiteta
- Verevalumid
- Rohke veritsus
- Madal vererõhk
- Kõhuvalu
- Veritsus kõhus või sooltes, mis hõlmab veritsemist oksendamisel ja soolte tühjendamisel või musta värvusega väljaheiteid.
- Limaskestapõletik
- Kõhunäärmpõletik
- Maksahäired
- Nahapõletikud (erüteem)
- Käuünte häired (nt küüne irdumine küüneloožiist, küünte tekstuuri ja struktuuri muutused)
- Lööve
- Silmavalgete värvuse muutus
- Nahavärvuse muutus
- Vedeliku leke ümbritsevasse kudedesse (ekstrasvasatsioon):
 - o Punetus (erüteem)
 - o Turse
 - o Valu
 - o Põletustunne ja /või nahavärvuse muutus
 - o Koerakkude surm, mis võib viia surnud rakkude eemaldamiseni ja naha siirdamiseni
- Maksa- ja neerufunktsiooni kontrollimiseks tehtavate vereanalüüside normist erinevad tulemused (suurenenud aspartaadi aminotransferaasi tase, suurenenud kreatiini ja jääklämmastiku kontsentratsioon veres).
- Neerukahjustus, mis põhjustab turset ja nõrkust (neuropaatia)
- Uriini värvuse muutus
- Ebanormaalne menstruatsiooni ärajäämine (amenorröa)
- Turse (ödeem)
- Testiste häired

Harv (võib esineda 1 inimesel 1000-st)

- Kopsupõletik (pneumoonia)
- Südamelihase kahjustus, mis takistab korralikku pumpamist (kardiomiopaatia)

***Sclerosis multiplex*'iga patsientidele:**

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- Infektsioonid, sealhulgas ülemiste hingamisteede ja kuseteede infektsioonid
- Iiveldus
- Juustekaotus
- Ebanormaalne menstruatsiooni ärajäämine (amenorröa)

Sage (võib esineda 1 inimesel 10-st)

- Vähe punaseid vererakke, mis võib põhjustada väsimus- ja õhupuudustunnet (aneemia). Vajalikuks võib osutada vereülekande tegemine.
- Vähe teatud tüüpi valgeid vererakke (granulotsüüdid ja leukotsüüdid)
- Kõhukinnisus
- Oksendamine
- Kõhulahtisus
- Suu ja huulte põletik
- Valgete vererakkude ebanormaalne arvukus
- Peavalu
- Ebaregulaarne südamerütm
- Ebanormaalne elektrokardiogramm
- Vasaku vatsakese poolt pumbatava veremahu vähenemine, sümptomiteta
- Maksafunktsiooni kontrollimiseks tehtavate vereanalüüside normist erinevad tulemused (suurenenud aspartaadi aminotransferaasi tase)

Aeg-ajalt esinev (võib esineda 1 inimesel 100-st)

- Kopsupõletik (pneumoonia)
- Veremürgitus (sepsis)
- Mikroorganismide poolt põhjustatud infektsioonid, mis tavaliselt ei põhjusta terve immuunsüsteemiga inimesel haigusi (oportunistlikud infektsioonid)
- Valgete vererakkude kasvaja (äge müeloidne leukeemia (ÄML))
- Luuüdi hälve, mis põhjustab ebanormaalsete vererakkude moodustumist ning mis tekitab leukeemiat (müelodüsplastiline sündroom (MDS))
- Ebatõhus vererakkude tootmine luuüdis (luuüdi puudulikkus)
- Luuüdi vähenenud aktiivsus. Luuüdi depressioon võib tekkida või süveneda, kui olete saanud keemia- või kiiritusravi
- Vereliistakute madal tase, mis võib põhjustada veritsust või verevalumeid
- Vähe teatud tüüpi valgete vererakkude (neutrofiilide) madal arvukus
- Tõsine allergiline reaktsioon (anafülatiline reaktsioon, sealhulgas anafülatiline šokk) – võite kogeda tõsist sügelevat löövet (nõgestõbe); käte, jalgade, hüppeliigeste, näo, huulte, suu või kurgu turset, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskusi, ning minestustunnet.
- Söögiisu kaotus
- Kaalumuutused
- Ärevus
- Segasus
- Kihelus
- Väsimus, nõrkus, energiapuudus
- Tõsine seisund, mille korral süda ei suuda pumbata vajalikul määral verd (südame paispuudulikkus)
- Südamelihase kahjustus, mis takistab korralikku pumpamist (kardiomüopaatia)
- Südamerütmi aeglustumine
- Südameatakk
- Ootamatud verevalumid

- Rohke veritsus
- Madal vererõhk
- Õhupuudus
- Kõhuvalu
- Veritsus kõhus või sooltes, mis hõlmab veritsemist oksendamisel ja soolte tühjendamisel või musta värvusega väljaheiteid.
- Limaskestapõletik
- Kõhunäärme põletik
- Maksahäired
- Küünte häired (nt küüne irdumine küüneloožist, küünte tekstuuri ja struktuuri muutused)
- Lööve
- Silmavalgete värvuse muutus
- Nahavärvuse muutus
- Vedeliku leke ümbritsevasse kudedesse (ekstravasatsioon):
 - o Punetus (erüteem)
 - o Turse
 - o Valu
 - o Põletustunne ja /või nahavärvuse muutus
 - o Koerakkude surm, mis võib viia surnud rakkude eemaldamiseni ja naha siirdamiseni
- Maksa- ja neerude funktsiooni kontrollimiseks tehtavate vereanalüüside normist erinevad tulemused (kreatiini ja jääklämmastiku suurenenud kontsentratsioon veres).
- Neerukahjustus, mis põhjustab turset ja nõrkust (neuropaatia)
- Uriini värvuse muutus
- Turse (ödeem)
- Palavik
- Äkksurm

Harv (võib esineda 1 inimesel 1000-st)

Puudub

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas, kaudu](#). Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Novantrone'i säilitada

[Täidetakse riiklikult]

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Novantrone sisaldab

[Täidetakse riiklikult]

Kuidas Novantrone välja näeb ja pakendi sisu

[Täidetakse riiklikult]

Müügiloa hoidja ja tootja

[Vaata I lisa - täidetakse riiklikult]

{Nimi ja aadress}

{tel}

{faks}

{e-post}

See ravimpreparaat on saanud müügiloa Euroopa Majanduspiirkonna liikmesriikides järgmiste nimetustega:

[Vaata I lisa - täidetakse riiklikult]

Teksti läbivaatamise kuupäev {kuu AAAA}.

[Täidetakse riiklikult]

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu> ja Ravimiameti kodulehel: <http://www.ravimiamet.ee/>.