

Liite III

Valmisteyhteenveto, myyntipäällysmarkinnat ja pakkausseloste

Huom.

Tämä valmisteyhteenveto, nämä myyntipäällysmarkinnat ja tämä pakkausseloste ovat komission päätökseen liittyvän lausuntopyyntömenettelyn tulosta.

Jäsenvaltion viranomaiset voivat päivittää tuotetiedot tarvittavalla tavalla yhteistyössä viitejäsenvaltion kanssa direktiivin 2001/83/EC kolmannen kohdan luvussa 4 esitetyn menettelyn mukaisesti.

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Novantrone ja muut kauppanimet (ks. Liite I) 2 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
[Ks. Liite I - Täytetään kussakin valtiossa erikseen]

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra infuusiokonsentraattia sisältää mitoksantronihydrokloridia määrän, joka vastaa 2 mg mitoksantronia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.
[Täytetään kussakin valtiossa erikseen]

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
[Täytetään kussakin valtiossa erikseen]

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Mitoksantronin käyttöaiheena on metastasoituneen rintasyövän hoito.

Mitoksantronin käyttöaiheena on non-Hodgkinin lymfooman hoito.

Mitoksantronin käyttöaiheena on akuutin myeloosin leukemian hoito aikuisille.

Mitoksantroni-yhdistelmähoidon käyttöaiheena on elpymävaiheen aikaansaamiseen tähtäävä hoito kroonisessa myeloosissa leukemiassa esiintyvissä blastikriisissä.

Yhdistelmähoitona kortikosteroidien kanssa mitoksantronin käyttöaiheena on edenneen, kastraatioresistentin eturauhassyövän oireenmukainen hoito (esim. kivun lievitys).

Mitoksantronin käyttöaiheena on hyvin aktiivisen, relapsoivan multippelin skleroosin hoito, kun sairaus johtaa nopeasti toimintakyvyttömyyteen, eikä muita hoitokeinoja ole (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Mitoksantronia on annosteltava sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta solunsalpaajien käytöstä.

Metastasoitunut rintasyöpä, non-Hodgkinin lymfooma

Yksilääkehoito

Mitoksantronin suositeltu aloitusannos on yksin käytettynä 14 mg/m² kehon pinta-alaa kohti, ja se annetaan kerta-annoksena laskimoon. Tämä annos voidaan toistaa 21 päivän välein. Potilailla, joilla on esim. aiemman kemoterapian tai huonon yleiskunnon takia riittämättömät luuydinvarannot, suositellaan pienempää aloitusannosta (12 mg/m² tai vähemmän).

Muutokset annostuksessa ja seuraavan annostelun ajoitus on määritettävä kliinisen arvion perusteella myelosuppression asteesta ja kestosta riippuen. Peräkkäiset annokset voivat yleensä olla keskenään yhtä suuria, jos valkosolujen ja verihiutaleiden määrä on normaalistunut 21 päivän kuluttua hoidosta.

Seuraavaa taulukkoa ehdotetaan ohjeeksi muokattaessa annostusta metastasoituneen rintasyövän ja non-Hodgkinin lymfooman hoidossa veriarvojen matalimman tason mukaisesti (mikä yleensä tapahtuu noin 10 päivää annostelun jälkeen).

Valkosolut ja verihiutaleet	Toipumiseen kulunut aika	Seuraava annostelu
Jos valkosolut >1,5 E9/L ja verihiutaleet >50 E9/L (matalin taso)	Toipuminen ≤21 päivää	Toista aiempi annos
Jos valkosolut >1,5 E9/L ja verihiutaleet > 50 E9/L (matalin taso)	Toipuminen >21 päivää	Odota arvojen toipumista ja toista sitten aiempi annos.
Jos valkosolut <1,5 E9/L tai verihiutaleet <50 E9/L (matalin taso)	Mikä tahansa kesto	Pienennä annosta 2 mg/m ² aiempaan nähden, kunnes arvot ovat korjautuneet.
Jos valkosolut <1,5 E9/L tai verihiutaleet <25 E9/L (matalin taso)	Mikä tahansa kesto	Pienennä annosta 4 mg/m ² aiempaan nähden, kunnes arvot ovat korjautuneet.

Yhdistelmähoito

Mitoksantronia on annettua osana yhdistelmähoitoa. Mitoksantronin ja muiden solunsalpaajien, mukaan lukien syklofosamidin ja 5-fluorourasiilin tai metotreksaatin ja mitomysiini C:n, yhdistelmien on osoitettu olevan tehokkaita metastasoituneessa rintasyövässä.

Mitoksantronia on myös käytetty monenlaisina yhdistelminä non-Hodgkinin lymfoomien hoidossa; tiedot ovat kuitenkin tällä hetkellä rajallisia, eikä erityistä annosteluohjelmaa voida suositella.

Mitoksantronin on osoitettu olevan tehokas yhdistelmähoidossa, kun aloitusannos on ollut 7-8 - 10-12 mg/m² käytetystä yhdistelmästä ja toistuvuudesta riippuen.

Seuraavaa ohjetta voidaan käyttää: kun mitoksantronia käytetään solunsalpaajahoitona yhdessä muiden myelosuppressiivisten lääkeaineiden kanssa, mitoksantronin aloitusannosta on laskettava 2-4 mg/m² yksiläikehoidossa suositeltuihin annoksiin nähden. Seuraava annostelu riippuu myelosuppression asteesta ja kestosta, kuten yllä olevassa taulukossa on esitetty.

Akuutti myeloinen leukemia

Ainoana lääkkeenä relapsin hoidossa

Mitoksantronin suositeltu annos elpymävaiheen aikaansaamiseksi on 12 mg/m² kehon pinta-alaa kohti, ja se annetaan yhtenä päivittäisenä annoksena laskimoon viitenä päivänä peräkkäin (yhteensä 60 mg/m²).

Kliinissä tutkimuksissa, joissa annostus oli 12 mg/m²/vrk viiden päivän ajan, täydellisen remission saavuttaneet potilaat pääsivät siihen ensimmäisen hoitojakson tuloksena.

Yhdistelmähoito

Elpymävaiheen aikaansaamiseksi suositeltu annos on 12 mg/m² mitoksantronia vuorokaudessa, joka annetaan infuusiona laskimoon päivinä 1-3, ja 100 mg/m² sytarabiinia seitsemän päivän ajan, joka annetaan jatkuvana 24 tunnin infuusiona päivinä 1-7.

Useimmat täydelliset remissiot tapahtuvat elpymävaiheen aikaansaamiseen tähtävän hoidon alkuvaiheessa. Jos vaste leukemian hoitoon ei ole täydellinen, voidaan elpymävaiheen aikaansaamiseksi antaa toinen hoitojakso, jossa mitoksantronia annetaan kaksi päivää ja sytarabiinia viisi päivää samoja päivittäisiä annostasoja käyttäen. Jos ensimmäisen elpymävaiheen aikaansaamiseen tähtävän hoitojakson aikana havaitaan vakavaa tai henkeä uhkaavaa ei-hematologista toksisuutta, on toista hoitojaksoa lykättävä, kunnes toksisuus on lievittynyt.

Konsolidaatiohoito, jota käytettiin kahdessa suuressa satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa, koostuu mitoksantronista, jota annetaan 12 mg/m^2 vuorokaudessa infuusiona laskimoon päivinä 1 ja 2, ja sytarabiinista, jota annetaan 100 mg/m^2 viiden päivän ajan jatkuvana 24 tunnin infuusiona päivinä 1-5. Ensimmäinen hoitajakso annettiin suunnilleen 6 viikkoa viimeisen elpymisvaiheen aikaasaamiseen tähtäävän hoitajakson jälkeen; toinen annosteltiin yleensä 4 viikkoa ensimmäisen jälkeen.

Yksi yksittäinen hoitajakso, jossa annettiin 6 mg/m^2 mitoksantronia boluksena laskimoon (i.v.), 80 mg/m^2 etoposidia laskimoon 1 tunnin ajan ja 1 g/m^2 sytarabiinia (Ara-C) laskimoon 6 tunnin ajan päivittäin kuuden päivän ajan (MEC), osoitti toisen linjan hoitona leukemiaan hoitona tehoa uusiutuvassa akuutissa myelooisessa leukemiassa.

Blastikriisin hoito (kroonisessa) myelooisessa leukemiassa

Yhden annoksen hoito relapsivaiheessa

Suosittelun annos relapsivaiheessa on $10\text{-}12 \text{ mg/m}^2$ kehon pinta-alaa kohti, ja se annetaan yhtenä päivittäisenä annoksena laskimoon viitenä päivänä peräkkäin (yhteensä $50\text{-}60 \text{ mg/m}^2$).

Edennyt kastraatioresistentti eturauhassyöpä

Kahden vertailututkimuksen tulosten perusteella, joissa mitoksantronin ja kortikosteroidien yhdistelmää verrattiin pelkkiin kortikosteroideihin, mitoksantronin suositusannos on $12\text{-}14 \text{ mg/m}^2$, joka annetaan lyhyenä infuusiona laskimoon 21 päivän välein yhdessä pienten, suun kautta annettavien kortikosteroidiannosten kanssa.

Syöpäpotilailla, jotka saivat kumulatiivisia 140 mg/m^2 annoksia joko yksin tai yhdessä muiden solunsalpaajien kanssa, oli kumulatiivinen 2,6 % todennäköisyys saada kliininen kongestiivinen sydämen vajaatoiminta. Tästä syystä potilaita on seurattava sydäntoksisuuden merkkien varalta ja heiltä on kysyttävä sydämen vajaatoiminnan oireista ennen hoidon alkua ja sen aikana.

Multippeli skleroosi

Mitoksantronia on annosteltava sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta solunsalpaajien käytöstä multippelin skleroosin hoidossa.

Tätä hoitoa voidaan käyttää ainoastaan hyöty-riskiarvion tarkastelun jälkeen, erityisesti hematologiset ja sydämen terveyteen liittyvät riskit huomioon ottaen (ks. kohta 4.4).

Hoitoa ei saa aloittaa potilailla, joita on aiemmin hoidettu mitoksantronilla.

Suosittelun mitoksantroniannos on yleensä 12 mg/m^2 kehon pinta-alaa kohti, joka annetaan lyhyenä (noin 5-15 minuutin) infuusiona laskimoon, joka voidaan toistaa 1-3 kuukauden välein. Elinikäinen kumulatiivinen enimmäisannos ei saa ylittää 72 mg/m^2 (ks. kohta 5.1).

Jos mitoksantronia annostellaan toistuvasti, muutoksia annostelussa ohjaa luuydinsuppression syvyys ja kesto.

Verisolujen erittelylaskenta 21 päivän kuluessa mitoksantroni-infusiosta

Infektion merkit ja oireet ja verisolujen erittelylaskenta WHO-luokituksen 3 mukaisesti: annoksen 10 mg/m^2 jälkeen

Infektion merkit ja oireet ja verisolujen erittelylaskenta WHO-luokituksen 4 mukaisesti: annoksen 8 mg/m^2 jälkeen

Verisolujen erittelylaskenta 7 päivää ennen mitoksantroni-infusiota

Infektion merkit ja oireet ja verisolujen erittelylaskenta WHO-luokituksen 1 mukaisesti: annoksen 9 mg/m^2 jälkeen

Infektion merkit ja oireet ja verisolujen erittelylaskenta WHO-luokituksen 2 mukaisesti: annoksen 6 mg/m^2 jälkeen

Infektion merkit ja oireet ja verisolujen erittelylaskenta WHO-luokituksen 3-4 mukaisesti: hoidon lopettaminen

Jos esiintyy WHO-luokituksen 2-3 mukaista ei-hematologista toksisuutta, seuraavien annosten on oltava 10 mg/m^2 , jos ei-hematologinen toksisuus on luokkaa 4, hoito on lopetettava.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Iäkkään potilaan annos on yleensä valittava annosalueen alemmasta päästä, koska iäkkäillä esiintyy enemmän maksan, munuaisten ja sydämen toiminnan heikkenemistä, samanaikaisia sairauksia ja muilla lääkevalmisteilla tapahtuvaa hoitoa.

Munuaisten vajaatoiminta

Mitoksantronin turvallisuutta munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole varmistettu. Mitoksantronia on käytettävä varoen.

Maksan vajaatoiminta

Mitoksantronin turvallisuutta maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole varmistettu. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla annoksen muuttaminen voi olla tarpeen, sillä maksan vajaatoiminta heikentää mitoksantronin puhdistumaa. Tiedot ovat riittämättömiä, jotta suosituksia annoksen muuttamisesta voitaisiin antaa. Laboratoriomittaukset eivät pysty ennustamaan vaikuttavan aineen puhdistumaa ja muutoksia annostuksessa (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Turvallisuutta ja tehoa pediatriassa potilailla ei ole varmistettu. Mitoksantronin käyttö ei ole asianmukaista pediatrien potilaiden hoidossa.

Antotapa

Novantrone-konsentraattia on annettava ainoastaan infuusiona laskimoon.

Novantrone-konsentraatti injektoidaan hitaasti vapaasti virtaavana infuusiona isotonisessa suolaliuoksessa tai 5 % glukoosiliuoksessa vähintään 3-5 minuutin pituisen aikajakson aikana. Letku on kiinnitettävä mieluiten suureen laskimoon. Jos mahdollista, vältä nivelten yli kulkevia suoniva ja raajojen suoniva, joissa laskimoveren tai imunesteen suodattuminen on heikkoa.

Novantrone-konsentraattia voidaan annostella myös lyhyenä infuusiona (15-30 minuuttia) laimennettuna 50-100 ml:aan isotonista suolaliuosta tai 5 % glukoosiliuosta.

Novantrone-konsentraattia ei saa antaa ihon alle, lihaksen sisään tai valtimoon. Jos annostelun aikana esiintyy ekstravasaatiota, voi paikallisissa kudoksissa tapahtua vakavia vaurioita. Lääkevalmistetta ei myöskään saa antaa kovakalvonalaisena injektiona.

Jos on ilmennyt merkkejä tai oireita ekstravasaatiosta, mukaan lukien polttavaa tunnetta, kipua, kutinaa, punoitusta, turvotusta, sinisyyttä tai haavaumia, annostelu on lopetettava välittömästi (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille, mukaan lukien sulfiitit, joita voi muodostua mitoksantronin tuotannon yhteydessä.

Mitoksantroni on vasta-aiheista imettäville naisille (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

Mitoksantronia ei saa käyttää multippelin skleroosin hoidossa raskaana oleville naisille (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Mitoksantroni on annettava hitaasti vapaasti virtaavana infuusiona laskimoon. Mitoksantronia ei saa antaa ihon alle, lihakseen tai valtimoon. Valtimeen annetun injektion jälkeen on raportoitu paikallisesta/alueellisesta neuropatiasta. Osa tapauksista on ollut pysyviä. Jos annostelun aikana esiintyy ekstravasaatiota, voi paikallisissa kudoksissa tapahtua vakavia vaurioita. Tähän asti on raportoitu vain yksittäisistä tapauksista, joissa ekstravasaatio on aiheuttanut vakavia paikallisia reaktioita (nekroosia). Mitoksantronia ei saa antaa kovakalvonalaisena injektiona. Kovakalvonalaisesta annostelusta voi seurata vakavia vaurioita ja pysyviä myöhäisvaikutuksia. Kovakalvonalaisen injektion seurauksena on raportoitu sekä sentraalisesta että perifeerisestä neuropatiasta ja neurotoksisuudesta. Raportteihin on lukeutunut koomaan johtaneita kohtauksia ja vakavia neurologisia myöhäisvaikutuksia sekä halvaantumisia ja suolen ja rakon toimintahäiriöitä.

Sydämen toiminta

Sydäntoksisuus, joka vakavimmassa muodossaan ilmenee mahdollisesti pysyvänä ja kuolemaan johtavana kongestiivisena sydämen vajaatoimintana, voi ilmaantua joko mitoksantronihoitoa aikana tai kuukausia - vuosia hoidon päättymisen jälkeen. Riski kasvaa annoksen kumuloituessa. Syöpäpotilaille, jotka saivat kumulatiivisia 140 mg/m² annoksia joko yksin tai yhdessä muiden solunsalpaajien kanssa, oli kumulatiivinen 2,6 % todennäköisyys saada kliininen kongestiivinen sydämen vajaatoiminta. Onkologisissa vertailututkimuksissa vasemman kammion ejektiofraktion keskivaikkeen tai vaikean pienenemisen kumulatiivinen kokonaistodennäköisyys oli tällä annoksella 13 %.

Aktiivinen tai piilevä sydämeen ja verisuoniin liittyvä sairaus, aiempi tai samanaikainen sädehoito välikarsinan tai sydämen alueella, aiempi hoito muilla antrasykliineillä tai antraseenidioneilla tai muiden sydäntoksisien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö voi lisätä sydäntoksisuuden riskiä. Vasemman kammion ejektiofraktion arvioimista sydämen kaikututkimuksella tai radiokardiografialla (multiple-gated acquisition, MUGA) suositellaan ennen ensimmäisen mitoksantroniannoksen annostelua syöpäpotilaille. Syöpäpotilaiden sydämen toimintaa on seurattava huolellisesti hoidon aikana. Vasemman kammion ejektiofraktion arvioimista suositellaan säännöllisin väliajoin ja/tai jos kehittyy kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan merkkejä tai oireita. Sydäntoksisuutta voi esiintyä milloin tahansa mitoksantronihoitoa aikana, ja riski kasvaa annoksen kumuloituessa. Mitoksantronilla voi olla sydäntoksisia vaikutuksia alemmilla kumulatiivisilla annoksilla riippumatta siitä, onko sydämen terveyteen liittyviä riskitekijöitä läsnä vai ei.

Koska potilaille, joita on aiemmin hoidettu daunorubisiinilla tai doksorubisiinilla, on mahdollinen sydänvaikutusten vaara, mitoksantronihoitoa riski-hyöty-suhde on tällaisilla potilaille määritettävä ennen hoidon aloittamista.

Akuuttia kongestiivista sydämen vajaatoimintaa voi joskus esiintyä potilaille, joita on hoidettu mitoksantronilla akuutin myelooisen leukemian takia.

Samanaikaisesti on raportoitu myös mitoksantronihoitoa saaneilla MS-potilaille. Multipplea skleroosia sairastavilla, mitoksantronihoitoa saaneilla potilaille voi esiintyä muutoksia sydämen toiminnassa. Vasemman kammion ejektiofraktion arvioimista sydämen kaikututkimuksella tai radiokardiografialla (multiple-gated acquisition, MUGA) suositellaan ennen ensimmäisen mitoksantroniannoksen annostelua MS-potilaille ja vuosittain aina siihen asti, kunnes hoidon päättymisestä on kulunut viisi vuotta. Sydäntoksisuutta voi esiintyä milloin tahansa mitoksantronihoitoa aikana, ja riski kasvaa annoksen kumuloituessa. Mitoksantronilla voi olla sydäntoksisia vaikutuksia alemmilla kumulatiivisilla annoksilla riippumatta siitä, onko sydämen terveyteen liittyviä riskitekijöitä läsnä vai ei. Tavallisesti multipplea skleroosia sairastavien potilaiden elinikäinen kumulatiivinen annos ei saa ylittää 72 mg/m². Mitoksantronia ei tavallisesti pidä annostella multipplea skleroosia sairastaville potilaille, joilla vasemman kammion ejektiofraktio on < 50 % tai joilla vasemman kammion ejektiofraktio on merkittävästi pienentynyt.

Luuydinsuppressio

Mitoksantronihoiton aikana on toteutettava tarkka ja usein toistuva hematologisten ja kemiallisten laboratorioarvojen seuranta, samoin kuin potilaan usein toistuva seuranta. Täydellinen verenkuvaa, mukaan lukien verihiutaleet, on tehtävä ennen ensimmäisen mitoksantroniannoksen annostelua, 10 päivää annostelun jälkeen ja ennen jokaista seuraavaa infuusiota ja silloin, kun kehittyy infektion merkkejä ja oireita. Potilaille on kerrottava akuutin leukemian riskeistä, oireista ja merkeistä ja heitä on kehoitettava hakeutumaan lääkärin vastaanotolle, jos tällaisia oireita ilmenee, vaikka viiden vuoden aikajakso olisi jo päättynyt.

Myelosuppressio voi olla vakavampaa ja pitkäikäisempää potilailla, joiden yleiskunto on huono, tai ennen solunsalpaajahoidon ja/tai sädehoitoa.

Paitsi akuutin myelooisen leukemian hoidossa, mitoksantronihoitoa ei yleensä pidä antaa potilaille, joilla neutrofiilien lukumäärä on lähtötasolla alle $1,5 \times 10^9/L$. On suositeltavaa, että kaikkien mitoksantronia saavien potilaiden kohdalla suoritetaan perifeeristen verisolujen laskenta, jotta voidaan seurata luuydinsuppression, ensisijaisesti neutropenian, esiintymistä, joka voi olla vakavaa ja johtaa infektiin.

Kun mitoksantronia käytetään suurina annoksina ($> 14 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ 3 päivän ajan), niin kuin leukemian hoidossa on tarkoitettu, aikaansaadaan vaikea myelosuppressio.

On noudatettava erityistä huolellisuutta, jotta varmistetaan täydellinen hematologinen palautuminen ennen konsolidaatiohoidon alkua (jos tällaista hoitoa käytetään), ja potilaita on seurattava tarkasti tämän vaiheen aikana. Mitoksantroni voi millä tahansa annoksella annosteltuna aiheuttaa myelosuppressiota.

Sekundaarinen akuutti myeloinen leukemia ja myelodysplastinen oireyhtymä

Topoisomeraasi II:n estäjien, myös mitoksantronin, käyttö monoterapiana tai erityisesti samanaikaisesti muiden antineoplastisten lääkeaineiden ja/tai sädehoidon kanssa, on liitetty akuutin myelooisen leukemian tai myelodysplastisen oireyhtymän kehittymiseen. Sekundaaristen kasvainten kehittymisriskin takia mitoksantronihoiton hyöty-riskisuhde on määritettävä ennen hoidon aloittamista.

Käyttö muiden MS-taudille spesifisten hoitojen jälkeen

Mitoksantronin turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu natalitsumabi-, fingolimodi-, alemtutsumabi-, dimetyylifumaraatti- tai terifluonomidihoidon jälkeen.

Ei-metastasoitunut rintasyöpä

Riittävien mitoksantronin tehoa rintasyövän liitännäishoidossa kuvaavien tietojen puuttuessa ja suurentunut leukemian riski huomioon ottaen mitoksantronia saa käyttää ainoastaan metastasoituneen rintasyövän hoidossa.

Infektiot

Potilailla, jotka saavat mitoksantronin kaltaisia immunosuppressiivisia lääkkeitä, on alentunut immunologinen vaste infektioille. Systemiset infektiot on hoidettava samanaikaisesti tai juuri ennen mitoksantronihoiton aloittamista.

Rokottaminen

Immunisoiminen elävillä virusrokotteilla (esim. keltakuumerokote) lisää infektoriskiä ja muiden haittavaikutusten, kuten vaccinia gangrenosan ja yleistyneen rokotuksen aiheuttaman ihoreaktion, riskiä potilailla, joiden vastustuskyky on heikentynyt esimerkiksi mitoksantronihoiton aikana. Siksi eläviä viruksia ei pidä annostella hoidon aikana. Ohjeena on, että eläviä virusrokotteita käytetään varoen solunsalpaajahoidon päättymisen jälkeen ja ettei rokotuksia anneta ennen kuin viimeisestä solunsalpaaja-annoksesta on kulunut kolme kuukautta (ks. kohta 4.5).

Ehkäisy naisilla ja miehillä

Mitoksantroni on genotoksista, ja sitä pidetään ihmisillä mahdollisena teratogeeninä. Siksi miehiä on hoidon aikana neuvottava pidättäytymään lasten siittämisestä ja käyttämästä ehkäisyä hoidon aikana ja ainakin kuusi kuukautta hoidon jälkeen. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä negatiivinen raskaustesti ennen

jokaista annosta ja käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään neljä kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

Imetys

Mitoksantronia on havaittu rintamaidossa jopa kuukauden kuluttua viimeisestä annostelusta. Koska mitoksantroni voi aiheuttaa imeväisillä vakavia haittavaikutuksia, se on vasta-aiheista imetyksen aikana (ks. kohta 4.3) ja imetys pitää lopettaa ennen hoidon aloittamista.

Hedelmällisyys

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on kerrottava ohimenevän tai jatkuvan amenorrean riskistä (ks. kohta 4.6).

Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

Mitoksantronin on huomattu olevan mutageenistä bakteereissa ja nisäkkäitä koskevissa testijärjestelmissä samoin kuin rotissa *in vivo*. Vaikuttava aine oli karsinogeeninen koe-eläimissä ehdotettua kliinistä annosta pienemmillä annoksilla. Siksi mitoksantroni on ihmisillä mahdollisesti karsinogeeninen.

Tuumorinhajoamisoireyhtymä

Mitoksantronin käytön yhteydessä on raportoitu tuumorinhajoamisoireyhtymätapauksista. Virtsahapon, elektrolyyttien ja urean määrää on seurattava.

Virtsan ja muiden kudosten värjäytyminen

Mitoksantroni voi aiheuttaa virtsaan sinivihreää väriä 24 tuntia annostelun jälkeen, ja potilaita on neuvottava ottamaan tämä hoidon aikana huomioon. Myös kovakalvon, ihon ja kynsien värjäytymistä sinertäviksi voi esiintyä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Mitoksantronin yhdistäminen muiden mahdollisesti sydäntoksisten vaikuttavien aineiden (esim. antrasykliinien) kanssa lisää sydäntoksisuuden riskiä.

Topoisomeraasi II:n estäjien, myös mitoksantronin, käyttö samanaikaisesti muiden antineoplastisten lääkeaineiden ja/tai sädehoidon kanssa, on liitetty akuutin myelooisen leukemian tai myelodysplastisen oireyhtymän kehittymiseen (ks. kohta 4.8).

Mitoksantroni aiheuttaa myelosuppressiota sen farmakologisen vaikutuksen jatkeena. Myelosuppressio voi lisääntyä, kun sitä käytetään solunsalpaajahoitona yhdessä muiden myelosuppressiivisten aineiden kanssa, kuten rintasyövän hoidossa.

Mitoksantronin yhdistäminen muiden immunosuppressiivisten lääkeaineiden kanssa voi lisätä liiallisen immunodepression ja lymfoproliferatiivisen oireyhtymän riskiä.

Immunisoiminen elävillä virusrokotteilla (esim. keltakuumerokote) lisää infektoriskiä ja muiden haittavaikutusten, kuten vaccinia gangrenosan ja yleistyneen rokotuksen aiheuttaman ihoreaktion, riskiä potilaille, joiden vastustuskyky on heikentynyt, esimerkiksi mitoksantronihoitoa aikana. Siksi eläviä viruksia ei pidä annostella hoidon aikana. Ohjeena on, että eläviä virusrokotteita käytetään varoen solunsalpaajahoidon päättymisen jälkeen ja ettei rokotuksia anneta ennen kuin viimeisestä solunsalpaaja-annoksesta on kulunut kolme kuukautta (ks. kohta 4.4).

K-vitamiiniantagonistien ja sytotoksisten aineiden yhdistelmä voi johtaa lisääntyneeseen verenvuotoriskiin. Potilaille, jotka saavat suun kautta otettavaa veren hyytymisen estolääkettä, protrombiiniaikaa tai INR-arvoa on seurattava tarkasti, kun mitoksantroni lisätään tai kun se otetaan pois potilaan lääkityksestä, ja tarkistettava useammin samanaikaisen lääkityksen aikana. Veren hyytymisen estolääkkeen annokseen saattaa olla tarpeen tehdä muutoksia, jotta veren hyytymisen estovaikutus säilyy halutulla tasolla.

Mitoksantronin on osoitettu olevan BCRP-kuljettajaproteiinin substraatti *in vitro*. BCRP-transportterin estäjät (esim. eltrombopagi, gefitinibi) saattavat aiheuttaa biologisen hyötyosuuden kasvua. Akuuttia myelooista leukemiaa *de novo* sairastavilla lapsilla tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa siklosporiinin yhtäaikainen annostelu johti 42 % alenemaan mitoksantronin puhdistumassa. BCRP-transportterin induktorit saattavat mahdollisesti vähentää mitoksantronialtistusta.

Mitoksantroni ja sen metaboliitit erittyvät sappinesteeseen ja virtsaan, mutta ei tiedetä, voivatko metabolia- ja eliminaatioreitit satureitua, voiko niitä estää tai indusoida tai voivatko mitoksantroni ja sen metaboliitit päätyä enterohepaattiseen kiertoon (ks. kohta 5.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ehkäisy naisilla ja miehillä

Mitoksantroni on genotoksista, ja sitä pidetään ihmisillä mahdollisena teratogeeninä. Siksi miehiä on hoidon aikana neuvottava pidättäytymään lasten siittämisestä ja käyttämään ehkäisyä hoidon aikana ja ainakin kuusi kuukautta hoidon jälkeen. Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava välttämään raskautta, heidän on tehtävä negatiivinen raskaustesti ennen jokaista annosta ja käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään neljä kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

On vain vähän tietoja mitoksantronin käytöstä raskaana oleville naisille. Mitoksantroni ei ollut teratogeenistä eläinkokeissa, kun annokset olivat pienempiä kuin ihmiselle aiheutuva altistus, mutta aiheuttivat lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Mitoksantronia pidetään mahdollisena teratogeeninä ihmisillä sen vaikutusmekanismin ja sen sukuisilla lääkeaineilla osoitettujen kehitykseen kohdistuvien vaikutusten takia. Tästä syystä mitoksantronin käyttö on vasta-aiheista MS-taudin hoidossa raskaana olevilla naisilla (ks. kohta 4.3). Kun mitoksantronia käytetään hoitona muissa käyttöaiheissa, sitä ei pidä annostella raskauden aikana, eikä erityisesti raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana. Jokaisessa yksittäistapauksessa hoidon hyöty on punnittava sikiölle mahdollisesti koituvaa riskiä vasten. Jos tätä lääkevalmistetta käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi käyttäessään mitoksantronia, potilaalle on kerrottava sikiölle mahdollisesti koituvasta riskistä ja hänelle on tarjottava perinnöllisyysneuvontaa.

Imetys

Mitoksantroni erittyy rintamaitoon, ja sitä on havaittu rintamaidossa jopa kuukauden kuluttua viimeisestä annostelusta. Koska mitoksantroni voi aiheuttaa imeväisillä vakavia haittavaikutuksia, se on vasta-aiheista imetyksen aikana (ks. kohta 4.3) ja imetys pitää lopettaa ennen hoidon aloittamista.

Hedelmällisyys

Mitoksantronihoidon saaneilla naisilla on kohonnut ohimenevän tai pysyvän amenorrean riski, ja siksi sukusolujen talteenottoa on harkittava ennen hoitoa. Miehillä tietoja ei ole saatavilla, mutta eläimillä havaittiin kivesten tubulaarista atrofiaa ja siittiösolujen vähenemistä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Mitoksantronilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Mitoksantronin annostelusta voi seurata sekavuutta ja väsymystä (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Mitoksantronin vakavimmat haittavaikutukset ovat sydäntoksisuus ja myelosuppressio. Mitoksantronin tavallisimmat haittavaikutukset (esiintyy useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä) ovat anemia, leukopenia, neutropenia, infektiot, amenorrea, alopecia, pahoinvointi ja oksentelu).

Taulukoitu lista haittavaikutuksista

Taulukko perustuu kliinisistä tutkimuksista saatuihin turvallisuustietoihin ja spontaaneihin raportteihin onkologisissa käyttöaiheissa ja kliinisissä tutkimuksissa, myyntiluvan myöntämisen jälkeisiin turvallisuustutkimuksiin ja spontaaneihin raportteihin hoitoa saaneista multippelia skleroosia sairastavista potilaista. Yleisyydet on määritelty seuraavaa tapaa noudattaen: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100 < 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000 < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000 < 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Yleisyys	Onkologia	Multippeli skleroosi
<i>Infektiot</i>		
Hyvin yleinen	Infektio (myös kuolemaan johtaneet)	Infektio (myös kuolemaan johtaneet) Virtsatieinfektio Ylähengitysteiden infektio
Melko harvinainen	Virtsatieinfektio Ylähengitysteiden infektio Sepsis Opportunistiset infektiot	Keuhkokuume Sepsis Opportunistiset infektiot
Harvinainen	Keuhkokuume	
<i>Hyvänlaatuiset ja pahanlaatuiset kasvaimet (myös kystat ja polyypit)</i>		
Melko harvinainen	Akuutti myeloinen leukemia, myelodysplastinen oireyhtymä, akuutti leukemia	Akuutti myeloinen leukemia, myelodysplastinen oireyhtymä, akuutti leukemia
<i>Veri ja imukudos</i>		
Hyvin yleinen	Anemia Neutropenia Leukopenia	
Yleinen	Trombosytopenia Granulosytopenia	Anemia Leukopenia Granulosytopenia Epänormaali veren valkosolujen lukumäärä
Melko harvinainen	Myelosuppressio Luuytimen vajaatoiminta Epänormaali veren valkosolujen lukumäärä	Luuytimen vajaatoiminta Myelosuppressio Trombosytopenia Neutropenia

Yleisyys	Onkologia	Multippeli skleroosi
<i>Immuunijärjestelmä</i>		
Melko harvinainen	Anafylaksia/anafylaktiset reaktiot (myös sokki)	Anafylaksia/anafylaktiset reaktiot (myös sokki)
<i>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</i>		
Yleinen	Anoreksia	
Melko harvinainen	Painon vaihtelu Tuumorinhajoamisoireyhtymä*	Anoreksia Painon vaihtelu
* Akuutti T- ja B-lymfoblastileukemia ja non-Hodgkinin lymfoomat ovat useimmiten yhteydessä tuumorinhajoamisoireyhtymään		
<i>Hermosto</i>		
Yleinen	Letargia	Päänsärky
Melko harvinainen	Ahdistuneisuus Sekavuus Päänsärky Harhatuntemukset	Ahdistuneisuus Sekavuus Harhatuntemukset Letargia
<i>Silmät</i>		
Melko harvinainen	Kovakalvon värjäytyminen	Kovakalvon värjäytyminen
<i>Sydän</i>		
Yleinen	Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta Sydäninfarkti (myös kuolemaan johtaneet)	Rytmihäiriöt Epänormaali sydämen elektrokardiogrammi Pientynyt vasemman kammio ejektiofraktio
Melko harvinainen	Rytmihäiriöt Bradycardia sinualis Epänormaali sydämen elektrokardiogrammi Pientynyt vasemman kammio ejektiofraktio	Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta Kardiomyopatia Bradycardia sinualis Sydäninfarkti (myös kuolemaan johtaneet)
Harvinainen	Kardiomyopatia	
<i>Verisuonisto</i>		
Melko harvinainen	Ruhjoutat Verenvuoto Alhainen verenpaine	Ruhjoutat Verenvuoto Alhainen verenpaine
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>		
Yleinen	Hengenahdistus	
Melko harvinainen		Hengenahdistus
<i>Ruoansulatuselimistö</i>		
Hyvin yleinen	Pahoinvointi	Pahoinvointi

Yleisyys	Onkologia	Multippeli skleroosi
	Oksentelu	
Yleinen	Ummetus Ripuli Stomatiitti	Ummetus Ripuli Stomatiitti Oksentelu
Melko harvinainen	Vatsakipu Maha-suolikanavan verenvuoto Limakalvotulehdus Pankreatiitti	Vatsakipu Maha-suolikanavan verenvuoto Limakalvotulehdus Pankreatiitti
<i>Maksa ja sappi</i>		
Yleinen		Kohonneet aspartaattiaminotransferaasitasot
Melko harvinainen	Maksatoksisuus Kohonneet aspartaattiaminotransferaasitasot	Maksatoksisuus
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>		
Hyvin yleinen	Alopecia	Alopecia
Melko harvinainen	Punoitus Kynsisairaudet Ihottuma Ihon värjäytyminen Kudosnekroosi (ekstravasaation jälkeen)	Kynsisairaudet Ihottuma Ihon värjäytyminen Kudosnekroosi (ekstravasaation jälkeen)
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>		
Melko harvinainen	Kohonnut seerumin kreatiniini Kohonneet veren typpiureatasot Nefropatia, toksinen Virtsan värjäytyminen	Kohonnut seerumin kreatiniini Kohonneet veren typpiureatasot Nefropatia, toksinen Virtsan värjäytyminen
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>		
Hyvin yleinen		Amenorrea*
Melko harvinainen	Amenorrea	
* Amenorrea voi pitkittyä ja merkitä ennenaikaisia vaihdevuosia		
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		
Yleinen	Heikkous Väsyneisyys Kuume	
Melko harvinainen	Edeema Ekstravasaatio*	Heikkous Väsyneisyys

Yleisyys	Onkologia	Multippeli skleroosi
	Makuhäiriöt	Edeema Kuume Ekstravasaatio* Äkkikuolema**
<p>* Infuusiokohdassa on raportoitu ekstravasaatiota, joka voi aiheuttaa punoitusta, turvotusta, kipua, polttavaa tunnetta ja/tai ihon värjäytymistä siniseksi. Ekstravasaatio voi johtaa kudosekroosiin, jonka takia joudutaan avaamaan kudosta ja tekemään ihonsiirtoja. Myös laskimotulehduksesta infuusiokohdassa on raportoitu.</p> <p>** Syy-yhteys mitoksantronin annosteluun on epävarma.</p>		

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Sydäntoksisuus, joka vakavimmassa muodossaan ilmenee mahdollisesti pysyvänä ja kuolemaan johtavana kongestiivisena sydämen vajaatoimintana, voi ilmaantua joko mitoksantronihoidon aikana tai kuukausia - vuosia hoidon päättymisen jälkeen. Riski kasvaa annoksen kumuloiduessa. Kliinisissä tutkimuksissa syöpäpotilailla, jotka saivat kumulatiivisen 140 mg/m² annoksen joko yksin tai yhdessä muiden solunsalpaajien kanssa, oli kumulatiivinen 2,6 % todennäköisyys saada kliininen kongestiivinen sydämen vajaatoiminta.

Myelosuppressio on mitoksantronin annosta rajoittava ei-toivottu vaikutus. Myelosuppressio voi olla korostuneempaa ja kestää pidempään potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet solunsalpaajahoidoa tai sädehoitoa. Kliinisessä tutkimuksessa akuuttia leukemiaa sairastavilla potilailla merkittävää myelosuppressiota esiintyi kaikilla potilailla, joille annettiin mitoksantronihoidoa. Niiden 80 potilaan joukossa, jotka otettiin mukaan tutkimukseen, alimpien valkosolu- ja verihiutalemärien mediaaniarvot olivat vastaavasti 0.4 E9/L (WHO-luokitus 4) ja 9.5 E9/L (WHO-luokitus 4). Hematologista toksisuutta on vaikea arvioida akuutissa leukemiassa, koska luuytimen täyttyminen leukemiasoluilla sekoittaa perinteisiä luuydindepression mittareita, kuten valkosolujen ja verihiutaleiden lukumäärää.

Multippeli skleroosi -populaatio

Hematologinen toksisuus

Neutropeniaa voi esiintyä jokaisen annostelun jälkeen. Se on yleensä ohimenevää neutropeniaa, jossa leukosyyttien lukumäärä on alimmillaan päivänä 10 infuusion jälkeen ja palautuu päivän 20 tienoilla. Myös ohimenevää trombosytopeniaa voidaan havaita. Hematologisia mittareita on seurattava säännöllisesti (ks. kohta 4.4).

Kuolemaan johtaneita akuutin myelooisen leukemian tapauksia on raportoitu (ks. kohta 4.4).

Sydäntoksisuus

Poikkeamia sydämen elektrokardiogrammissa on raportoitu. Myös sydämen vajaatoimintaa, jossa vasemman kammion ejektiofraktio < 50 %, on raportoitu (ks. kohta 4.4).

Pediatriiset potilaat

Mitoksantronihoidoa ei suositella pediatriisille potilaille. Turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta*.

4.9 Yliannostus

Mitoksantronille ei ole tiedossa spesifistä vastalääkettä. Yliannostukseen johtaneista onnettomuuksista on raportoitu. Neljä potilasta, jotka saivat 140-180 mg/m² yksittäisenä bolusinjektiona, kuoli vakavan leukopenian ja infektion seurauksena. Pitkittyneen ja vakavan myelosuppression aikana voidaan tarvita hematologista tukea ja antimikrobihoitoa.

Vaikka vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita ei ole tutkittu, mitoksantroni sitoutuu voimakkaasti kudoksiin ja on epätodennäköistä, että peritoneaali- tai hemodialyysi hillitsisi sen terapeuttista vaikutusta tai toksisuutta.

Hematopoeettista, maksa- tai munuaistoksisuutta tai toksisuutta maha-suolikanavassa voidaan havaita annetusta annoksesta ja potilaan fyysisestä kunnosta riippuen. Yliannostustapauksissa potilaita on seurattava tarkasti. Hoidon on oltava oireenmukaista ja tukevaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset aineet, Antrasykliinit ja sen sukuiset aineet
ATC-koodi: L01DB07

Vaikutusmekanismi

Mitoksantroni, DNA-reaktiivinen aine, joka interkalatoituu deoksiribonukleiinihappoon (DNA) vetysidosten avulla, aiheuttaa ristsidoksia ja rihman katkeamista. Mitoksantroni häiritsee myös ribonukleiinihappoa (RNA) ja on voimakas topoisomeraasi II:n estäjä. Topoisomeraasi II on vahingoittuneen DNA:n avaamisesta ja korjaamisesta vastaava entsyymi. Mitoksantronilla on soluja tappava vaikutus sekä proliferoivissa että ei-proliferoivissa ihmisen soluviljelmissä, mikä viittaa siihen, ettei se ole spesifinen tietylle solusyklin vaiheelle, vaan on aktiivinen sekä nopeasti proliferoituvissa että hitaasti kasvavissa tuumoreissa. Mitoksantroni keskeyttää solusyklin G2-vaiheeseen, mikä johtaa solun RNA-määrän lisääntymiseen ja polyploidiaan.

Mitoksantronin on osoitettu estävän B-solujen, T-solujen ja makrofagien proliferaatiota *in vitro* ja häiritsevän antigeenien esittelyä samoin kuin interferoni-gamman, tuumorinekroositekijä-alfan ja interleukiini-2:n eritystä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Mitoksantroni, synteettinen antraseenidionijohdannainen, on tunnettu soluja tappava antineoplastinen aine. Sen terapeuttinen teho on raportoitu useissa pahanlaatuisissa sairauksissa. Sen oletettu vaikutusmekanismi MS-taudissa on immunosuppressio.

Kliininen teho ja turvallisuus

Mitoksantronihoido 12-14 mg/m² oli tehokas useiden syöpien hoidossa. Tätä annosta annetaan 21 päivän sykleissä elpymisvaiheen aikaansaamiseen tähtäävässä akuutin myelooisen leukemian hoidossa kolmena peräkkäisenä päivänä, konsolidaatiohoidossa kahden päivän ajan. Mitoksantroni on aktiivista, kun sitä annetaan yksin tai yhdessä muiden syöpälääkkeiden tai kortikosteroidien kanssa.

Mitoksantroni on aktiivista yhdessä muiden solunsalpaajien kanssa metastasoituneen rintasyövän hoidossa, myös potilailla, joilla liitännäishoito antrasykliiniä sisältäneellä hoito-ohjelmalla epäonnistui.

Mitoksantroni yhdessä kortikosteroidien kanssa parantaa kivun hallintaa ja edennyttä kastraatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastavien potilaiden elämänlaatua parantamatta kokonaiseloonjäämistä. Mitoksantroni yhdessä sytarabiinin kanssa on ensimmäisenä elpymisvaiheen aikaansaamiseen tähtäävänä hoitona vähintään yhtä tehokas kuin daunorubiiniyhdistelmät akuuttia myelooista leukemiaa sairastavilla aikuispotilailla, jotka eivät ole saaneet aiempaa hoitoa. Mitoksantronilla yksin tai yhdessä muiden solunsalpaajien kanssa on

osoitettu objektiivinen vaste monentyypistä non-Hodgkinin lymfoomaa sairastavilla potilailla. Mitoksantronin hyöty pitkällä aikavälillä on rajallinen, koska ilmenee syöpäresistenssiä, joka lopulta voi johtaa potilaan kuolemaan, kun tätä lääkettä käytetään viimeisenä hoitokeinona.

Mitoksantronihoito annosteltuna 12 mg/m² kolmen kuukauden välein oli tehokkaampi kuin 5 mg/m² ja lumelääke tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa, joka tehtiin hyvin aktiivista, tulehduksellisesti aktiivista MS-tautia sairastaville potilaille. Neurologisen toimintakyvttömyyden pahenemisen viivästyminen ja kliinisten relapsien esiintymistiheyden laskua havaittiin. Useissa multipplea skleroosia tarkastelleissa tutkimuksissa tehokas kumulatiivinen annos oli 36 mg/m²-120 mg/m². Yksittäiset annokset olivat välillä 5-12 mg/m², annosväli 1-3 kuukautta. Myös aikajakso, jonka aikana kumulatiivinen annos annettiin, oli välillä 3-24 kuukautta. Sydäntoksisuus kasvaa kuitenkin annoksen kumuloituessa. Kumulatiivinen 72 mg/m² annos on yhä tehokas ja yhteydessä vähäisempään sydäntoksisuuteen kuin korkeammat kumulatiiviset annokset. Näin ollen multipplea skleroosia sairastavien potilaiden elinikäinen kumulatiivinen annos ei saa ylittää 72 mg/m².

Pediatriset potilaat

Turvallisuutta ja tehoa pediatriassa potilailla ei ole varmistettu.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Mitoksantronin farmakokinetiikkaa potilaissa voidaan yksittäisen laskimoannostelun jälkeen kuvata kolmitilamallilla. Potilailla, joille annosteltiin 15-90 mg/m², annoksen ja pitoisuus-aikakäyrän alle jäävän pinta-alan (AUC) suhde on lineaarinen. Vaikuttavan aineen akkumulaatio plasmassa ei ollut ilmeistä, kun mitoksantronia annosteltiin joko päivittäin viiden päivän ajan tai yksittäisenä annoksena kolmen viikon välein.

Jakautuminen

Jakautuminen kudoksiin on laaja-alaista: jakautumistilavuus ylittää tasapainotilassa 1 000 l/m². Plasmapitoisuudet laskevat nopeasti ensimmäisten kahden tunnin aikana ja sen jälkeen hitaasti. Mitoksantroni sitoutuu 78-prosenttisesti plasman proteiineihin. Sitoutunut fraktio on riippumaton pitoisuudesta, eikä siihen vaikuta fenytoiiniin, doksorubisiin, metotreksaatin, prednisonin, prednisolonin, hepariinin tai aspiriinin läsnäolo. Mitoksantroni ei ylitä veri-aivoestettä. Jakautuminen kiveksiin on verraten vähäistä.

Biotransformaatio

Mitoksantronin metaboloitumiseen johtavia reittejä ei ole selvitetty. Mitoksantroni erittyy hitaasti virtsaan ja ulosteeseen joko muuttumattomana vaikuttavana aineena tai inaktiivisina metaboliitteina. Ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa vain 10 % ja vastaavasti 18 % annoksesta löytyi virtsasta ja ulosteesta joko vaikuttavana aineena tai metaboliittina lääkevalmisteen annostelua seuranneen viiden päivän aikajakson aikana. Virtsasta löydetyistä aineista 65 % oli muuttumatonta vaikuttavaa ainetta. Loput 35 % oli monokarboksyli- ja dikarboksyylihappojohdannaisia ja niiden glukuronidikonjugaatteja.

Monet eliminaatiovaiheessa raportoiduista puoliintumisajoista ovat 10 ja 40 tunnin välillä, mutta monet muut tutkijat ovat raportoineet paljon pidemmistä, 7 ja 12 päivän välille sijoittuvista arvoista. Erot arvioiden välillä voivat johtua tietojen saatavuudesta myöhään annosten jälkeen, tulosten painotuksista ja testimenetelmän herkkydestä.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta voi heikentää mitoksantronipuhdistumaa.

Mitoksantronin farmakokinetiikassa ei näytä olevan olennaisia eroja iäkkäiden ja nuorten aikuispotilaiden välillä. Sukupuolen, rodun ja munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta mitoksantronin farmakokinetiikkaan ei tunneta.

Mitoksantronin farmakokinetiikkaa pediatriassa potilailla ei tunneta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kerta-annostelun ja toistuvan annostelun toksisuustutkimukset tehtiin hiirillä, rotilla, koirilla, kaneilla ja apinoilla. Ensijainen elin, johon toksiset vaikutukset kohdistuivat, oli hematopoeettinen järjestelmä, jossa näkyi myelosuppressiota. Muita kohteita olivat sydän, munuainen, maha-suolikanava ja kivekset. Havaittiin kivesten tubulaarista atrofiaa ja siittiösolujen vähenemistä.

Mitoksantroni oli mutageeninen ja klastogeeninen kaikissa *in vitro* -testijärjestelmissä ja rotissa *in vivo*. Karsinogeenisiä vaikutuksia nähtiin rotissa ja uroshiirissä. Tiineenä olleiden rottien hoitaminen tiineyden organogeneesivaiheessa oli yhteydessä sikiön kasvun hidastumiseen annoksilla, jotka olivat > 0,01-kertaisia ihmisille suositeltuun annokseen nähden mg/m²-yksikköön perustuen. Kun tiineenä olleita kaneja hoidettiin organogeneesivaiheessa, havaittiin nousua ennenaikaisten synnytysten ilmaantuvuudessa annoksilla, jotka olivat > 0,01-kertaisia suositeltuun ihmisannokseen nähden mg/m²-yksikköön perustuen. Näissä tutkimuksissa ei havaittu teratogeenisiä vaikutuksia, mutta testatut enimmäisannokset olivat selvästi ihmisille suositeltujen annosten alapuolella (0,02- ja 0,05-kertaisia rotilla ja kaneilla, vastaavasti, mg/m²-yksikköön perustuen). Rotilla tehdyssä kahden sukupolven tutkimuksessa ei havaittu vaikutuksia poikasten kehitykseen tai hedelmällisyyteen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

[Täytetään kussakin valtiossa erikseen]

6.2 Yhteensopimattomuudet

[Täytetään kussakin valtiossa erikseen]

6.3 Kesto aika

[Täytetään kussakin valtiossa erikseen]

6.4 Säilytys

[Täytetään kussakin valtiossa erikseen]

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

[Täytetään kussakin valtiossa erikseen]

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[Ks. Liite I - Täytetään kussakin valtiossa erikseen]

{Nimi ja osoite}

{tel}

{fax}

{e-mail}

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[Täytetään kussakin valtiossa erikseen]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}

[Täytetään kussakin valtiossa erikseen]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{KK/VVVV}

{PP/KK/VVVV}

{PP kuukausi VVVV}

[Täytetään kussakin valtiossa erikseen]

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>, ja {kansallisen viranomaisen (hyperlinkki)} verkkosivulla.

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Novantrone ja muut kaupanimet (ks. Liite I) 2 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
[Ks. Liite I - Täytetään kussakin valtiossa erikseen]

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

mitoksantroni
[Täytetään kussakin valtiossa erikseen]

3. LUETTELO APUAINEISTA

[Täytetään kussakin valtiossa erikseen]

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
[Täytetään kussakin valtiossa erikseen]

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
[Täytetään kussakin valtiossa erikseen]

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

[Täytetään kussakin valtiossa erikseen]

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

[Täytetään kussakin valtiossa erikseen]

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

[Täytetään kussakin valtiossa erikseen]

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ
PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

[Täytetään kussakin valtiossa erikseen]

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

[Ks. Liite I - Täytetään kussakin valtiossa erikseen]
{Nimi ja osoite}
{tel}
{fax}
{e-mail}

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[Täytetään kussakin valtiossa erikseen]

13. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[Täytetään kussakin valtiossa erikseen]

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

[Täytetään kussakin valtiossa erikseen]

15. KÄYTTÖOHJEET

[Täytetään kussakin valtiossa erikseen]

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[Täytetään kussakin valtiossa erikseen]

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

<Ei oleellinen.>

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

<Ei oleellinen.>

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Novantrone ja muut kaupanimet (ks. Liite I) 2 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
[Ks. Liite I - Täytetään kussakin valtiossa erikseen]
mitoksantroni
Laskimoon

2. ANTOTAPA

[Täytetään kussakin valtiossa erikseen]

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

[Täytetään kussakin valtiossa erikseen]

4. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[Täytetään kussakin valtiossa erikseen]

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

[Täytetään kussakin valtiossa erikseen]

6. MUUTA

[Täytetään kussakin valtiossa erikseen]

PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Novantrone ja muut kaupanimet (ks. Liite I) 2 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten [Ks. Liite I - Täytetään kussakin valtiossa erikseen] mitoksantroni

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Novantrone on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Novantronea
3. Miten Novantronea käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Novantronen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Novantrone on ja mihin sitä käytetään

Novantronen sisältämä vaikuttava aine on mitoksantroni. Novantrone kuuluu antineoplastisten lääkkeiden eli syöpälääkkeiden ryhmään. Se kuuluu myös antrasykliineihin, joka on syöpälääkkeiden alaryhmä. Novantrone estää syöpäsolujen kasvua, jonka seurauksena ne kuolevat. Lääke myös heikentää immuunijärjestelmää, ja sitä käytetään tämän vaikutuksensa vuoksi multippellin skleroosin tietyn muodon hoidossa, kun muita hoitovaihtoehtoja ei ole.

Novantrone-valmistetta käytetään:

- rintasyövän edenneen (metastasoituneen) muodon hoidossa;
- tietyn imusolmukesyövän muodon hoidossa (non-Hodgkinin lymfooma);
- tietyn verisyövän hoidossa, jossa luuydin (huokoinen kudoksen sisällä) tuottaa liikaa valkosoluja (akuutti myeloinen leukemia);
- tietyn valkosolusyövän hoidossa (krooninen myeloinen leukemia) silloin, kun valkosolujen lukumäärää on vaikea hallita (blastikriisi); Novantrone-valmistetta käytetään yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa tässä käyttöaiheessa;
- eturauhassyövän aiheuttama kivun hoidossa eturauhassyövän edenneessä vaiheessa yhdessä kortikosteroidien kanssa;
- hyvin aktiivisen, relapsoivan multippellin skleroosin hoidossa, kun sairaus johtaa nopeasti toimintakyvyttömyyteen, eikä muita hoitokeinoja ole (ks. kohdat 2 ja 3).

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Novantronea

Älä käytä Novantronea:

- jos olet allerginen mitoksantronille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6);
- jos olet allerginen sulfiitille;
- jos sinulla on tietynlainen astma (bronkiaaliastma) ja sulfiittiallergia;
- jos imetät (ks. kohta "Raskaus ja imetys")

Multippellin skleroosin hoidossa:

- jos olet raskaana

Varoitukset ja varotoimet

Novantrone-valmistetta on annosteltava sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta soluillesi myrkyllisten syöpälääkkeiden käytöstä (solunsalpaajat).

Novantrone-valmistetta on annosteltava hitaana ja vapaasti virtaavana infuusiona laskimoon.

Novantrone-valmistetta ei saa annostella ihon alle (subkutaanisesti), lihakseen (intramuskulaarisesti) tai valtimoon (intra-arteriaalisesti). Jos Novantrone-valmistetta vuotaa annostelun aikana ympäröivään kudokseen (ekstravasatio), voi paikallisissa kudoksissa tapahtua vakavia vaurioita.

Novantrone-valmistetta ei myöskään saa injektoida aivojen tai selkäytimen alle (kovakalvonalainen injektio), koska tämä voi aiheuttaa vakavan vaurion ja pysyvän toimintahäiriön.

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Novantrone-valmistetta:

- Jos sinulla on maksaongelmia.
- Jos sinulla on munuaisongelmia.
- Jos olet aiemmin käyttänyt Novantrone-valmistetta.
- Jos sydämesi ei toimi kunnolla.
- Jos olet aiemmin saanut sädehoitoa rintakehän alueelle.
- Jos käytät jo muita lääkkeitä, jotka vaikuttavat sydämeesi.
- Jos olet aiemmin saanut antrasykliini- tai antraseenidionihoidoa, kuten daunorubisiinia tai doksorubisiinia.
- Jos luuytimesi ei toimi kunnolla (sen toiminta on heikentynyt) tai jos yleinen terveydentilasi on huono
- Jos sinulla on jokin infektio. Tämä infektio on hoidettava ennen Novantrone-valmisteen käyttöä.
- Jos suunnittelet rokotuksen tai immunisaation ottamista hoidon aikana. Rokotukset ja immunisaatiot eivät ehkä tehoa Novantrone-hoidon aikana ja kolme kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.
- Jos olet raskaana tai sinä ja kumppanisi yritätte raskautta.
- Jos imetät. Sinun on lopetettava imetys ennen Novantrone-valmisteen ottamista.

Jos havaitset jonkin seuraavista merkeistä tai oireista Novantrone-hoidon aikana, kerro siitä heti lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle:

- Kuume, infektiot, selittämätön verenvuoto tai mustelmat, heikkous ja helposti tuleva väsymys
- Hengästyminen (myös hengästyminen yöllä), yskä, nesteen kertyminen (turvotus) nilkoissa tai jaloissa, sydämen lepatus (epäsäännöllinen sydämen rytmi). Tätä voi esiintyä joko Novantrone-hoidon aikana tai kuukausia tai vuosia Novantrone-hoidon jälkeen.

Lääkäri voi katsoa tarpeelliseksi tehdä muutoksia tai lopettaa Novantrone-hoidon väliaikaisesti tai pysyvästi.

Verikokeet ennen Novantrone-hoitoa ja sen aikana

Novantrone voi vaikuttaa verisolujen määrään. Lääkäri teettää verikokeita ennen kuin aloitat Novantrone-hoidon ja hoidon aikana verisolujen määrän laskemista varten. Lääkäri teettää verikokeita, joissa seurataan erityisesti valkosolujen (neutrofiilisten leukosyyttien) lukumäärää, useammin:

- Jos tietyn valkosolutyypin (neutrofiilien) määrä on alhainen (alle 1.5 E9/L).
- Jos käytät suuria annoksia Novantrone-valmistetta (> 14 mg/m²/vrk kolmen päivän ajan).

Sydämen toimintaa kartoittavat testit ennen Novantrone-hoitoa ja sen aikana

Novantrone voi vahingoittaa sydäntäsi ja aiheuttaa sydämen toiminnan heikentymistä tai vakavammassa tapauksissa sydämen vajaatoimintaa. Olet alttiimpi näille haittavaikutuksille, jos otat suuria annoksia

Novantrone-valmistetta tai:

- jos sydämesi ei toimi kunnolla
- jos olet aiemmin saanut sädehoitoa rintakehän alueelle
- jos käytät jo muita lääkkeitä, jotka vaikuttavat sydämeesi

- jos olet aiemmin saanut antrasykliini- tai antraseenidionihoidoa, kuten daunorubisiinia tai doksorubisiinia

Lääkäri teettää sydämen toimintaa kartoittavat testit ennen kuin aloitat Novantrone-hoidon ja säännöllisin väliajoin hoidon aikana. Jos saat Novantrone-hoitoa multipppelin skleroosin hoitoon, lääkäri teettää sydämen toimintaa kartoittavat testit ennen Novantrone-hoidon alkua, ennen jokaista seuraavaa annosta ja vuosittain aina siihen asti, kunnes hoidon päättymisestä on kulunut viisi vuotta.

Akuutti myeloinen leukemia ja myelodysplastinen oireyhtymä

Ryhmä syöpälääkkeitä (topoisomeraasi II:n estäjät), myös Novantrone, voi aiheuttaa seuraavia sairauksia, kun niitä käytetään yksin, mutta erityisesti yhdessä muiden solunsalpaajien ja/tai sädehoidon kanssa:

- valkosolusyöpä (akuutti myeloinen leukemia)
- luuytimen sairaus, joka aiheuttaa epänormaalin muotoisia verisoluja ja johtaa leukemiaan (myelodysplastinen oireyhtymä)

Virtsan ja muiden kudosten värjäytyminen

Mitoksantroni voi aiheuttaa virtsaan sinivihreää väriä 24 tuntia annostelun jälkeen. Myös silmänvalkuaisten, ihon ja kynsien värjäytymistä sinertäväksi voi esiintyä.

Ehkäisy miehillä ja naisilla

Miehet eivät saa hoidon aikana siittää lasta, ja heidän on käytettävä ehkäisyä hoidon aikana ja ainakin kuusi kuukautta hoidon jälkeen. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä negatiivinen raskaustesti ennen jokaista annosta ja käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään neljä kuukautta hoidon päättymisen jälkeen. Jos tätä lääkettä käytetään raskauden aikana tai jos tulet raskaaksi käyttäessäsi tätä lääkettä, kerro siitä lääkärille, sillä sikiölle voi koitua riskejä.

Hedelmällisyys

Tämä lääke voi lisätä ohimenevän tai pysyvän kuukautisten poisjäännin (amenorrea) riskiä naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi.

Lapset ja nuoret

Kokemusta lääkkeen käytöstä lapsille ja nuorille on vähän.

Älä anna tätä lääkettä lapsille ja nuorille syntymästä 18 vuoden ikään asti, sillä lääkkeen turvallisuutta ja tehoa lapsille ja nuorille ei ole varmistettu.

Muut lääkevalmisteet ja Novantrone

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. On erityisen tärkeää, että mainitset seuraavista lääkkeistä.

Lääkkeet, jotka saattavat lisätä Novantrone-valmisteen haittavaikutusten riskiä:

- Lääkkeet, jotka saattavat vahingoittaa sydäntäsi (esim. antrasykliinit)
- Lääkkeet, jotka vähentävät verisolujen ja verihiutaleiden tuotantoa luuytimessä (myelosuppressiiviset aineet)
- Lääkkeet, jotka heikentävät immuunijärjestelmää (immunosuppressiiviset aineet)
- K-vitamiiniantagonistit, erityisesti jos käytät Novantronea, koska sinulla on syöpä.
- Topoisomeraasi II:n estäjät (ryhmä syöpälääkkeitä, mukaan lukien mitoksantroni) yhdessä muiden solunsalpaajien ja/tai sädehoidon kanssa. Nämä voivat aiheuttaa:
 - o valkosolusyöpää (akuutti myeloinen leukemia)
 - o luuytimen sairautta, joka aiheuttaa epänormaalin muotoisia verisoluja ja johtaa leukemiaan (myelodysplastinen oireyhtymä)

Kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta, jos et ole varma, kuuluuko lääkkeesi johonkin edellä lueteltuihin lääkkeisiin.

Näitä lääkkeitä on käytettävä varoen tai niitä voi olla syytä välttää Novantrone-hoidon aikana. Jos otat jotakin näistä, lääkäri voi katsoa tarpeelliseksi määrätä sinulle vaihtoehdoisen lääkkeen.

Sinun on myös kerrottava lääkärille, jos otat jo Novantronea ja sinulle määrätään uusi lääke, jota et vielä ole ottanut yhtä aikaa Novantrone-valmisteen kanssa.

Rokotukset ja immunisaatiot (suoja rokotteen sisältämiä aineita vastaan) eivät ehkä tehoa Novantrone-hoidon aikana ja kolme kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus, imetys and hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskaus

Novantrone voi aiheuttaa vahinkoa syntymättömälle lapselle. Siksi sinun on vältettävä raskaaksi tulemistä. Novantrone-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana multippelin skleroosin hoitoon (erityisesti raskauden ensimmäisten kolmen kuukauden aikana).

Jos tulet raskaaksi Novantrone-hoidon aikana, sinun on välittömästi kerrottava lääkärille ja lopetettava Novantrone-hoito.

Sinun on vältettävä raskaaksi tulemistä. Miesten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään kuusi kuukautta hoidon päättymisen jälkeen. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä negatiivinen raskaustesti ennen jokaista annosta ja käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään neljä kuukautta Novantrone-hoidon päättymisen jälkeen.

Imetys

Novantrone erittyy rintamaitoon ja voi aiheuttaa lapsellesi vakavia reaktioita. Rintaruokinta on lopetettava mitoksantronin käytön ajaksi ja vielä kuukauden ajaksi viimeisestä annostelusta.

Hedelmällisyys

Novantrone voi lisätä ohimenevän tai pysyvän kuukautisten poisjäännin (amenorrea) riskiä naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi. Siksi sinun on keskusteltava lääkärisi kanssa, jos suunnittelet raskautta tulevaisuudessa; munasolujasi voi olla syytä pakastaa. Miehillä tietoja ei ole saatavilla. Urospuolisilla eläimillä havaittiin kuitenkin kivesvaurioita ja siittiösolujen vähenemistä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Novantrone-valmistella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Syynä ovat mahdolliset haittavaikutukset, kuten sekavuus ja väsyneisyys (ks. kohta 4).

Jos kärsit näistä haittavaikutuksista, älä aja ajoneuvoja ja/tai käytä koneita.

3. Miten Novantronea käytetään

Annostus ja antotapa

Novantrone-valmistetta annetaan sinulle sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta solunsalpaajien käytöstä. Se on aina annosteltava infuusiona laskimoon ja laimennettava aina etukäteen. Infuusioneste voi vuotaa valtimosta kudokseen (ekstravasaatio). Jos näin tapahtuu, infuusio pitää keskeyttää ja aloittaa uudelleen toiseen laskimoon. Vältä erityisesti ihon, limakalvojen (kosteiden alueiden, kuten suun sisäpinnan) ja silmien kosketusta Novantrone-valmisteseen. Lääkäri laskee yksilöllisen Novantrone-annoksen. Suositeltu annos perustuu kehosi pinta-alaan, joka lasketaan neliömetreinä (m²) pituuteesi ja painoosi perustuen. Lisäksi sinulta otetaan verikokeita hoidon aikana. Lääkkeen annostelua muokataan näiden testien tulosten perusteella.

Tavanomainen annos on:

Metastasoitunut rintasyöpä, non-Hodgkinin lymfooma

Jos Novantrone-valmistetta käytetään yksin:

Novantrone-valmisteen suositeltu aloitusannos on 14 mg/m² kehon pinta-alaa kohti, ja se annetaan yhtenä annoksena laskimoon, joka voidaan toistaa 21 päivän välein, jos veriarvosi ovat palautuneet hyväksyttävälle tasolle.

Potilaille, joilla on esim. aiemman kemoterapian tai huonon yleiskunnon takia riittämättömät luuydinvarannot, suositellaan pienempää aloitusannosta (12 mg/m² tai vähemmän).

Lääkärisi päättää tarkalleen, minkälaisen annoksen tarvitset seuraavaksi.

Peräkkäiset annokset voivat yleensä olla keskenään yhtä suuria, jos valkosolujen ja verihiutaleiden määrä on 21 päivän kuluttua hoidosta palautunut normaalille tasolle.

Yhdistelmähoito (jos käytetään yhdessä muiden aineiden kanssa)

Novantrone-valmistetta on annettua osana yhdistelmähoitoa. Novantrone-valmisteen ja muiden solunsalpaajien, mukaan lukien syklofosfamidin ja 5-fluorourasiilin tai metotreksaatin ja mitomysiini C:n, yhdistelmien on osoitettu olevan tehokkaita metastasoituneessa rintasyövässä.

Novantrone-valmistetta on myös käytetty monenlaisina yhdistelminä non-Hodgkinin lymfoomassa; tiedot ovat kuitenkin tällä hetkellä rajallisia, eikä erityistä annosteluohjelmaa voida suositella.

Seuraavaa ohjetta voidaan käyttää kun Novantrone-valmistetta käytetään solunsalpaajahoidona yhdessä muiden myelosuppressiivisten lääkeaineiden kanssa: sen aloitusannos on laskettava 2-4 mg/m² yksiläkehoitossa suositeltuihin annoksiin nähden.

Akuutti myeloinen leukemia:

Jos lääkettä käytetään yksin taudin uusiutuessa

Suosittelun annos elpymävaiheen aikaansaamiseksi on 12 mg/m² kehon pinta-alaa kohti, ja se annetaan yhtenä päivittäisenä annoksena laskimoon viitenä päivänä peräkkäin (yhteensä 60 mg/m² viiden päivän aikana).

Jos lääkettä käytetään yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa:

Lääkärisi päättää tarkalleen, minkälaisen annoksen tarvitset seuraavaksi. Tätä annosta on ehkä tarpeen muuttaa, jos:

- Lääkeyhdistelmä vähentää valko- ja punasolujen sekä verihiutaleiden tuotantoa luuytimessä enemmän kuin Novantrone yksin.
- Jos sinulla on vakavia maksa- tai munuaisongelmia.

Blastikriisin hoito (kroonisessa) myelooisessa leukemiassa

Yksin käytettynä taudin uusiutuessa

Suosittelun annos relapsivaiheessa on 10-12 mg/m² kehon pinta-alaa kohti, ja se annetaan yhtenä päivittäisenä annoksena laskimoon viitenä päivänä peräkkäin (yhteensä 50-60 mg/m²).

Edennyt kastroatioreesistentti eturauhassyöpä

Novantrone-valmisteen suositeltu annos on 12-14 mg/m², joka annetaan lyhyenä infuusiona laskimoon 21 päivän välein yhdessä pienten suun kautta annettavien kortikosteroidiannosten kanssa (hormonilääkkeitä, jotka heikentävät immuunijärjestelmää).

Multippeli skleroosi

Novantrone-valmistetta annetaan sinulle sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta solunsalpaajien käytöstä multippelin skleroosin hoidossa.

Suosittelun mitoksantroniannos on yleensä 12 mg/m² kehon pinta-alaa kohti, joka annetaan lyhyenä (noin 5-15 minuutin) infuusiona laskimoon, joka voidaan toistaa 1-3 kuukauden välein. Elinikäinen kumulatiivinen enimmäisannos ei saa ylittää 72 mg/m².

Jos mitoksantronia annostellaan toistuvasti, muutoksia annostelussa ohjaa veren valko- ja punasolujen ja verihiutaleiden määrässä tapahtuvan vähenemisen syvyys ja kesto.

Läkkäät potilaat

Läkkään potilaan annos on yleensä valittava annosalueen alemmasta päästä maksan, munuaisten ja sydämen toiminnassa mahdollisesti tapahtuneen heikkenemisen, mahdollisen sairauden tai muilla lääkevalmisteilla tapahtuvan hoidon takia.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Vakavimmat haittavaikutukset ovat sydämeen kohdistuvat vauriot (sydäntoksisuus) ja myelosuppressio (luuytimen toiminnan heikkeneminen).

Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia

Kerro välittömästi lääkärille, jos huomaat jotain seuraavista:

- Jos ihosi kalpenee ja tunnet olosi heikoksi tai tulet äkillisesti hengästyneeksi, se voi olla merkki punasolujen vähenemisestä.
- Epätavallinen mustelmien ilmestyminen tai verenvuoto, kuten veren yskiminen, verta oksennuksessa tai virtsassa tai musta uloste (mahdollinen merkki verihäiriöiden vähenemisestä)
- Uusi tai paheneva hengitysvaikeus
- Rintakipu, hengästyneisyys, muutokset sydämenlyönneissä (nopea tai hidas), nesteiden kertyminen (turvotus) nilkoissa tai jaloissa (mahdollisia merkkejä tai oireita sydänongelmista)
- Vaikea kutiseva ihottuma, käsien, jalkojen, nilkkojen, kasvojen, huulten, suun tai kaulan turvotus (joka voi vaikeuttaa nielemistä tai hengittämistä) tai pyöräyttävä olo, nämä voivat olla merkkejä vakavasta allergisesta reaktiosta.
- Kuume tai infektiot

Syöpäpotilaille:

Hyvin yleinen (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)

- Infektiot
- Alhainen punasolujen lukumäärä, joka voi aiheuttaa väsyneisyyttä ja hengästyneisyyttä (anemia). Voi vaatia verensiirron.
- Alhainen erityisten valkosolujen lukumäärä (neutrofiilit ja leukosyytit)
- Pahoinvointi
- Oksentelu
- Hiustenlähtö

Yleinen (voi esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä 10:stä)

- Alhainen verihäiriöiden lukumäärä - joka voi aiheuttaa verenvuotoa ja mustelmia
- Alhainen erityisten valkosolujen lukumäärä (granulosyytit)
- Ruokahalun väheneminen
- Väsyneisyys, heikkous ja energian puute
- Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (vakava tila, jossa sydän ei pysty enää pumppaamaan tarpeeksi verta)
- Sydänkohtaus
- Hengästyneisyys
- Ummetus
- Ripuli
- Suun ja huulten tulehdus
- Kuume

Melko harvinainen (voi esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä 100:sta)

- Luuytimen toiminnan heikkeneminen. Luuytimen toiminta voi olla voimakkaammin heikentynyt tai heikentynyt pitemmän aikaa, jos olet saanut solunsalpaajahoidon tai sädehoitoa.

- Riittämätön verisolujen tuotanto luuytimessä (luuytimen vajaatoiminta)
- Epänormaali valkosolujen lukumäärä
- Vaikea allerginen reaktio (anafylaktinen reaktio, mukaan lukien anafylaktinen sokki) - voit saada äkillisen kutisevan ihottuman, käsien, jalkojen, nilkkojen, kasvojen, huulten, suun tai kaulan turvotusta, joka voi vaikeuttaa nielemistä tai hengittämistä, tai tuntea pyörryttävää oloa.
- Ylähengitysteiden infektiot
- Virtsatieinfektiot
- Verenmyrkytys (sepsis)
- Mikro-organismien aiheuttamat infektiot, jotka eivät normaalisti aiheuta sairauksia, kun immuunijärjestelmä on terve (opportunistiset infektiot)
- Valkosolusyöpä (akuutti myeloinen leukemia)
- Luuytimen poikkeavuus, jonka takia muodostuu epänormaaleja verisoluja, mikä johtaa leukemiaan (myelodysplastinen oireyhtymä)
- Painon vaihtelu
- Metaboliset häiriöt (tuumorinhaljoamisoireyhtymä)
- Ahdistuneisuus
- Sekavuus
- Päänsärky
- Kihelmöivä tunne
- Epäsäännöllinen sydämen rytmi tai hidas sydämen rytmi
- Epänormaali sydämen elektrokardiogrammi
- Veritilavuus, jonka sydämen vasen kammio pystyy pumppaamaan, on pienentynyt ilman oireita
- Mustelmat
- Voimakas verenvuoto
- Matala verenpaine
- Vatsakipu
- Verenvuoto mahassa tai suolessa, johon voi liittyä verta oksennuksessa, verta ulostamisen yhteydessä tai musta tervainen uloste
- Limakalvotulehdus
- Haimatulehdus
- Maksan poikkeavuudet
- Ihotulehdukset (punoitus)
- Poikkeavuudet kynsissä (esim. kynnen irtoaminen kynnenalustasta, muutokset kynnen pinnassa ja rakenteessa)
- Ihottuma
- Muutokset silmänvalkuaisten värissä
- Ihon värjäytyminen
- Nesteen vuotaminen ympäröivään kudokseen (ekstravasaatio):
 - o Punoitus (eryteema)
 - o Turvotus
 - o Kipu
 - o Polttava tunne ja/tai ihon värjäytyminen
 - o Kudoksen solujen kuoleminen, jonka takia kuolleita soluja voi olla tarpeen poistaa ja suorittaa ihonsiirto
- Maksan ja munuaisten toimintaa kartoittavien verikokeiden epänormaalit tulokset (kohonneet aspartaattiaminotransferaasitasot, kohonnut veren kreatiniini- ja typpiureapitoisuus)
- Munuaisvaurio, joka aiheuttaa turvotusta ja heikkoutta (nefropatia)
- Virtsan värjäytyminen
- Kuukautisten epänormaali poisjäänti (amenorrea)
- Turvotus (edeema)
- Makuhäiriöt

Harvinainen (voi esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä 1 000:sta)

- Keuhkokuume (pneumonia)
- Sydänlihaskuume, joka estää sydäntä pumppaamasta kunnolla (kardiomyopatia)

MS-tautipotilaille:

Hyvin yleinen (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)

- Infektiot, myös ylähengitysteiden infektiot ja virtsatieinfektiot
- Pahoinvointi
- Hiustenlähtö
- Kuukautisten epänormaali poisjäänti (amenorrea)

Yleinen (voi esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä 10:stä)

- Alhainen punasolujen lukumäärä, joka voi aiheuttaa väsyneisyyttä ja hengästyneisyyttä (anemia). Saatavat tarvita verensiirron.
- Alhainen erityisten valkosolujen lukumäärä (granulosyytit ja leukosyytit)
- Ummetus
- Oksentelu
- Ripuli
- Suun ja huulten tulehdus
- Epänormaali valkosolujen lukumäärä
- Päänsärky
- Epäsäännöllinen sydämen rytmi
- Epänormaali sydämen elektrokardiogrammi
- Veritilavuus, jonka sydämen vasen kammio pystyy pumppaamaan, on pienentynyt ilman oireita
- Maksan toimintaa kartoittavien verikokeiden epänormaalit tulokset (kohonneet aspartaattiaminotransferaasiarvot)

Melko harvinainen (voi esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä 100:sta)

- Keuhkokuume (pneumonia)
- Verenmyrkytys (sepsis)
- Mikro-organismien aiheuttamat infektiot, jotka eivät normaalisti aiheuta sairauksia, kun immuunijärjestelmä on terve (opportunistiset infektiot)
- Valkosolusyöpä (akuutti myeloinen leukemia)
- Luuytimen poikkeavuus, jonka takia muodostuu epänormaaleja verisoluja, mikä johtaa leukemiaan (myelodysplastinen oireyhtymä)
- Riittämätön verisolujen tuotanto luuytimessä (luuytimen vajaatoiminta)
- Luuytimen toiminnan heikkeneminen Luuytimen toiminta voi olla voimakkaammin heikentynyt tai heikentynyt pitkän aikaa, jos olet saanut solunsalpaajahoitoa tai sädehoitoa.
- Alhainen verihiutaleiden lukumäärä - joka voi aiheuttaa verenvuotoa ja mustelmia
- Alhainen erityisten valkosolujen lukumäärä (neutrofiilit)
- Vaikea allerginen reaktio (anafylaktinen reaktio, mukaan lukien anafylaktinen sokki) - voit saada äkillisen kutisevan ihottuman, käsien, jalkojen, nilkkojen, kasvojen, huulten, suun tai kaulan turvotusta, joka voi vaikeuttaa nielemistä tai hengittämistä, tai tuntee pyörryttävää oloa.
- Ruokahalun väheneminen
- Painon vaihtelu
- Ahdistuneisuus
- Sekavuus
- Kihelmöivä tunne
- Väsyneisyys, heikkous ja energian puute
- Vakava tila, jossa sydän ei pysty enää pumppaamaan tarpeeksi verta (kongestiivinen sydämen vajaatoiminta)
- Sydänlihaskaurio, joka estää sydäntä pumppaamasta kunnolla (kardiomyopatia)
- Hidastunut sydämen rytmi
- Sydänkohtaus
- Epätavalliset mustelmat
- Voimakas verenvuoto
- Matala verenpaine
- Hengästyneisyys
- Vatsakipu

- Verenvuoto mahassa tai suolessa, johon voi liittyä verta oksennuksessa, verta ulostamisen yhteydessä tai musta tervainen uloste
- Limakalvotulehdus
- Haimatulehdus
- Maksan poikkeavuudet
- Poikkeavuudet kynsissä (esim. kynnen irtoaminen kynnenalustasta, muutokset kynnen pinnassa ja rakenteessa)
- Ihottuma
- Muutokset silmänvalkuaisten värissä
- Ihon värjäytyminen
- Nesteen vuotaminen ympäröivään kudokseen (ekstravasaatio):
 - o Punoitus (eryteema)
 - o Turvotus
 - o Kipu
 - o Polttava tunne ja/tai ihon värjäytyminen
 - o Kudoksen solujen kuoleminen, jonka takia kuolleita soluja voi olla tarpeen poistaa ja suorittaa ihonsiirto
- Maksan ja munuaisten toimintaa kartoittavien verikokeiden epänormaalit tulokset (kohonnut veren kreatiniini- ja typpiureapitoisuus)
- Munuaisvaurio, joka aiheuttaa turvotusta ja heikkoutta (nefropatia)
- Virtsan värjäytyminen
- Turvotus (edeema)
- Kuume
- Äkkikuolema

Harvinainen (voi esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä 1 000:sta)

Ei ole.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Novantronen säilyttäminen

[Täytetään kussakin valtiossa erikseen]

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Novantrone sisältää

[Täytetään kussakin valtiossa erikseen]

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

[Täytetään kussakin valtiossa erikseen]

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

[Ks. Liite I - Täytetään kussakin valtiossa erikseen]
{Nimi ja osoite}
{tel}
{fax}
{e-mail}

Tämä lääkevalmiste on saanut myyntiluvan Euroopan talousalueen valtioissa seuraavilla kauppanimillä:

[Ks. Liite I - Täytetään kussakin valtiossa erikseen]

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {kuukausi VVVV}.

[Täytetään kussakin valtiossa erikseen]

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>, ja {kansallisen viranomaisen (hyperlinkki)} verkkosivulla.