

### **III. Melléklet**

#### **Alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató**

Megjegyzés:

Ez az Alkalmazási előírás, Címkeszöveg és Betegtájékoztató az előterjesztési eljárás eredménye alapján jött létre, amelyre ez a Bizottsági határozat vonatkozik.

Amennyiben szükséges, a tagállamok illetékes hatóságai, a referens tagállammal együttműködésben, a későbbiekben módosítják a kísérőiratokat a 2001/83/EK irányelv 4. fejezetének III. címében megállapított eljárásnak megfelelően.

## **ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Novantrone és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 2 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz  
[Lásd I. melléklet - A tagállam tölti ki]

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Az injekciós üveg 1 ml-enként 2 mg mitoxantront tartalmaz (hidroklorid formájában).

Ismert hatású segédanyag(ok):

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

[A tagállam tölti ki]

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

[A tagállam tölti ki]

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A mitoxantron metasztatikus emlőkarcinóma kezelésére javallott.

A mitoxantron a non-Hodgkin lymphoma kezelésére javallott.

A mitoxantron az akut myeloid leukaemia (AML) kezelésére javallott felnőtteknél.

A mitoxantron kombinációban a krónikus myeloid leukaemia blasztos krízisének remisszió indukciós kezelésére javallott.

A mitoxantron kortikoszteroidokkal kombinálva előrehaladott, kasztráció rezisztens prosztatatarák palliatív (azaz fájdalomcsökkentő) kezelésére javallott.

A mitoxantron nagyon aktív relabáló, gyorsan korlátozottsághoz vezető sclerosis multiplex kezelésére javallott, más terápiás lehetőségek hiányában (lásd 4.2, 4.4 és 5.1 pont).

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A mitoxantron kizárólag a citosztatikus kemoterápiás szerek alkalmazásában jártas orvos felügyelete alatt alkalmazható.

*Áttétes emlőkarcinóma, non-Hodgkin lymphoma*

Monoterápia

A mitoxantron ajánlott kezdő adagja monoterápiában  $14 \text{ mg/m}^2$  testfelület, egyszeri intravénás adagban alkalmazva, amely 21 naponként ismételtethető. A például előzetes kemoterápia vagy rossz általános állapot következtében csökkent csontvelő rezervvel rendelkező betegek esetében alacsonyabb ( $12 \text{ mg/m}^2$  vagy kevesebb) kezdő dózis javasolt.

Minden ismételt alkalmazásnál a klinikai értékelés alapján, a myelosuppressio mértékétől és időtartamától függően kell módosítani a dózist és a következő alkalmazás időpontját. Ismételt adagolásnál a teljes adag megismételhető, amennyiben a fehérvérsejt és thrombocytaszám 21 nap után visszatért a normál értékre.

Az alábbi táblázat iránymutatásul szolgál az előrehaladott emlőkarcinóma és a non-Hodgkin lymphoma kezelése során a haematológiai nadír (rendszerint 10 nappal az alkalmazást követően) alapján történő dózismódosításhoz.

FVS és thrombocyta nadír	Regenerációs idő	Következő adagolás
Ha a FVS nadír > 1500 $\mu$ l és a thrombocyta nadír > 50 000 $\mu$ l	Regeneráció $\leq$ 21 nap	Meg kell ismételni az előző adagot
Ha a FVS nadír > 1500 $\mu$ l és a thrombocyta nadír > 50 000 $\mu$ l	Regeneráció > 21 nap	Meg kell várni a regenerációt, és meg kell ismételni az előző adagot.
Ha a FVS nadír < 1500 $\mu$ l vagy a thrombocyta nadír < 50 000 $\mu$ l	Meghatározatlan	A regeneráció után 2 mg/m <sup>2</sup> -rel csökkenteni kell az előző adagot.
Ha a FVS nadír < 1000 $\mu$ l vagy a thrombocyta nadír < 25 000 $\mu$ l	Meghatározatlan	A regeneráció után 4 mg/m <sup>2</sup> -rel csökkenteni kell az előző adagot.

#### Kombinációs kezelés

A mitoxantron alkalmazják kombinációs terápia komponenseként is. Metasztatikus emlőkarcinóma esetén hatásosnak bizonyult a mitoxantron kombinálása egyéb citosztatikus szerekkel, például ciklofoszfamiddal és 5-fluorouracillal vagy metotrexáttal és mitomicin C-vel.

A mitoxantron különböző kombinációkban non-Hodgkin lymphoma kezelésére is alkalmazják, azonban a jelenleg rendelkezésre álló adatok korlátozottak, és specifikus adagolási javallat nem adható.

A mitoxantron kombinációs kezelés 7-8-tól 10-12 mg/m<sup>2</sup>-os kezdő adagokat alkalmazva, a kombinációtól és az alkalmazás gyakoriságától függően hatásosnak mutatkozott.

Iránymutatásként, amennyiben a mitoxantron egyéb myelosuppressív szerekkel kombinációban végzett kemoterápia során alkalmazják, kezdő adagját 2-4 mg/m<sup>2</sup>-rel csökkenteni kell a monoterápiában történő alkalmazáshoz ajánlott adaghoz képest. Amint az a fenti táblázatban szerepel, a további adagolás a myelosuppressio mértékétől és időtartamától függ.

#### Akut myeloid leukaemia

Monoterápia, recidíva esetén

A mitoxantron ajánlott kezdő adagja remisszió indukció esetén 12 mg/m<sup>2</sup> testfelület, napi egyszeri intravénás adagban alkalmazva öt egymást követő napon keresztül (összesen 60 mg/m<sup>2</sup>). Klinikai vizsgálatokban 12 mg/m<sup>2</sup> testfelület adag 5 napon át történő alkalmazása mellett az első indukciós kezelés eredményeként következett be a teljes remisszió azoknál a betegnél, akiknél sikerült teljes remissziót elérni.

#### Kombinációs kezelés

Indukciós terápiához a mitoxantron javasolt adagja naponta 12 mg/m<sup>2</sup>, 1-3 napig i.v. infúzióban, 1-7 napon keresztül (folyamatos 24 órás infúzióban) adott 100 mg/m<sup>2</sup> i.v. citarabinnal kiegészítve.

A legteljesebb remisszió az indukciós terápia első kezelése után következik be. Nem teljes antileukaemiás válasz esetén egy második indukciós kezelés adható 2 napig adott mitoxantron és 5 napig adott citarabin alkalmazásával, az előzővel megegyező napi adagban. Amennyiben az első indukciós kezelés során súlyos vagy életveszélyes nem hematológiai toxicitás jelei mutatkoznak, akkor a második indukciós kezeléssel meg kell várni, amíg a toxicitás tünetei elmúlnak.

Konzolidációs terápia esetén, amelyet két nagy randomizált multicentrikus vizsgálatban értékelték, a mitoxantron adagja naponta 12 mg/m<sup>2</sup> volt két napig i.v. infúzióban adva, 1-5 napon keresztül (folyamatos

24 órás infúzióban) adott 100 mg/m<sup>2</sup> i.v. citarabinnal kombinálva. Az első kezelésre az utolsó indukciós kezelés után körülbelül 6 héttel került sor; a másodikat általában az első után 4 héttel adták.

Refrakter AML „salvage” kezelése során 6 mg/m<sup>2</sup> intravénás (i.v.) mitoxantron bolust, 80 mg/m<sup>2</sup> intravénás etopozidot adtak 1 órás infúzióban napi 6 órás 1 g/m<sup>2</sup> intravénás infúzióban adott citarabinnal (Ara-C) kiegészítve 6 napon keresztül, amely antileukaemiás hatásúnak bizonyult.

#### *(Krónikus) myeloid leukaemia blasztos krízisének kezelése*

Egyadagos kezelés, recidíva esetén

A mitoxantron ajánlott adagja relapszus esetén 10-12 mg/m<sup>2</sup> testfelület, napi egyszeri intravénás adagban alkalmazva 5 egymást követő napon keresztül (összesen 50-60 mg/m<sup>2</sup>).

#### *Előrehaladott kasztráció rezisztens prosztatacarcinóma*

A mitoxantron és kortikoszteroidok, valamint önmagában alkalmazott kortikoszteroidok alkalmazásával végzett két összehasonlító vizsgálat adatai alapján a mitoxantron javasolt adagja a 12-14 mg/m<sup>2</sup> rövid intravénás infúzióban 21 napon keresztül kisdózisú orális kortikoszteroiddal kombinálva.

Azon daganatos betegek esetén, akik már 140 mg/m<sup>2</sup> kumulatív dózisban részesültek önmagában vagy más kemoterápiás szerekkel kombinációban, 2,6%-os kumulatív kockázat áll fenn a kongesztív szívelégtelenségre nézve. Emiatt a betegeket monitorozni kell a cardialis toxicitás jeleinek szempontjából, és a kezelés megkezdése előtt és annak folyamán ki kell őket kérdezni, hogy tapasztalták-e a szívelégtelenség tüneteit.

#### *Sclerosis multiplex*

A mitoxantron kizárólag a citosztatikus kemoterápiás szerek sclerosis multiplexben történő alkalmazásában jártas orvos felügyelete alatt alkalmazható.

A kezelés kizárólag az előny/kockázat mérlegelését követően kezdhető meg, különös tekintettel a hematológiai és a kardiológiai kockázatokra (lásd 4.4 pont).

Ha a beteg korábban már részesült mitoxantron-kezelésben, akkor nem kaphat mitoxantront.

A mitoxantron javasolt adagja általában 12 mg/m<sup>2</sup> testfelület rövid (körülbelül 5-15 perces) intravénás infúzióban 1-3 havonta ismételve. Az élet során a maximális kumulatív dózis nem haladhatja meg a 72 mg/m<sup>2</sup>-t (lásd 5.1 pont).

A mitoxantron ismételt alkalmazása esetén a dózis módosítását a csontvelőszuppresszió mértéke és időtartama alapján kell elvégezni.

Kvalitatív vérkép a mitoxantron infúzió után 21 napon belül

Fertőzésre utaló jelek és tünetek és WHO 3. fokozatú kvalitatív vérkép: következő adag 10 mg/m<sup>2</sup>

Fertőzésre utaló jelek és tünetek és WHO 4. fokozatú kvalitatív vérkép: következő adag 8 mg/m<sup>2</sup>

Kvalitatív vérkép a mitoxantron infúzió előtt 7 nappal

Fertőzésre utaló jelek és tünetek és WHO 1. fokozatú kvalitatív vérkép: következő adag 9 mg/m<sup>2</sup>

Fertőzésre utaló jelek és tünetek és WHO 2. fokozatú kvalitatív vérkép: következő adag 6 mg/m<sup>2</sup>

Fertőzésre utaló jelek és tünetek és WHO 3-4. fokozatú kvalitatív vérkép: a terápia abbahagyása

WHO 2-3. fokozatú nem hematológiai toxicitás esetén a következő adagot 10 mg/m<sup>2</sup>-re kell csökkenteni, 4. fokozatú nem hematológiai toxicitás esetén a kezelést fel kell függeszteni.

#### Különleges betegcsoportok

##### *Idősek*

Idős betegek esetén az adagolást általában az adagolási tartomány alsó értékével kell kezdeni, mivel náluk gyakrabban fordul elő csökkent máj- vagy vesefunkció, illetve szívelégtelenség, valamint egyéb fennálló betegségek, illetve folyamatban lévő más gyógyszeres kezelések.

#### *Vesekárosodás*

A mitoxantron biztonságosságát vesekárosodásban szenvedő betegek körében nem állapították meg. A mitoxantron alkalmazása során óvatossággal kell eljárni.

#### *Májkárosodás*

A mitoxantron biztonságosságát májkárosodásban szenvedő betegek körében nem állapították meg. Májkárosodásban szenvedő betegek esetén szükség lehet dózismódosításra, mivel a mitoxantron clearance-e májkárosodás esetén csökkent. Az adatok elégtelensége miatt nem lehet a dózismódosításra vonatkozó javallatot tenni. A laboratóriumi vizsgálatok alapján nem jelezhető előre a hatóanyag clearance-e és a dózismódosítás mértéke (lásd 5.2 pont).

#### *Gyermekek és serdülők*

A mitoxantron biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. A mitoxantronnak gyermekek és serdülők esetén nincs releváns alkalmazása.

#### Az alkalmazás módja

A Novantrone koncentrátum kizárólag intravénás infúzióként adható be.

A Novantrone koncentrátumot lassan, legalább 3-5 perc alatt kell beadni egy intravénás cseppinfúzióba, izotóniás sóoldatba vagy 5%-os glükózoldatba. Az infúziót lehetőleg egy nagy vénába kell bekötni. Ha lehetséges, kerülni kell az ízületek felett futó vénákat, illetve a károsodott vénás vagy nyirokkeringésű végtagokat.

A Novantrone koncentrátum rövid (15-30 perces) infúzióként is beadható 50-100 ml izotóniás sóoldatban vagy 5%-os glükóz oldatban hígítva.

A Novantrone koncentrátumot tilos beadni subcutan, intramuscularisan, illetve intraarterialisan. Ha az alkalmazás során extravasatio lép fel, az súlyos helyi szövetkárosodást okozhat. A gyógyszert intrathecalisan sem szabad beadni.

Az extravasatio bármilyen tünete, pl. égő érzés, fájdalom, pruritus, erythema, duzzanat, kékes elszíneződés vagy fekélyesedés esetén, a gyógyszer alkalmazását azonnal le kell állítani (lásd 4.4 pont).

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával vagy a mitoxantron gyártása során keletkező szulfitokkal szembeni túlérzékenység.

A mitoxantron alkalmazása ellenjavallt szoptatás alatt (lásd 4.4 és 4.6 pont).

A mitoxantron alkalmazása sclerosis multiplex kezelésére ellenjavallt terhesség alatt (lásd 4.4 és 4.6 pont).

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Óvintézkedések a gyógyszer felhasználása vagy alkalmazása előtt

A mitoxantron lassan kell beadni egy szabadon folyó intravénás infúzióba. A mitoxantron tilos beadni subcutan, intramuscularisan, illetve intraarterialisan. Intraarteriális injekciót követően beszámoltak helyi/regionális neuropathiáról, amelyek közül néhány irreverzibilisnek bizonyult. Ha az alkalmazás során extravasatio lép fel, az súlyos helyi szövetkárosodást okozhat. Ezidáig csak elszigetelt esetekben írtak le súlyos helyi reakciókat (necrosist) az extravasatióval kapcsolatosan. A mitoxantron tilos intrathecalisan beadni. Az intrathecalis injekció súlyos, tartós maradványtünetekkel járó egészségkárosodást okozhat. Intrathecalis injekciót követően beszámoltak mind centrális, mind perifériás neuropathiáról és

neurotoxicitásról. Ezen beszámolók között voltak kómához és súlyos neurológiai maradványtünetekhez, valamint bél és húgyhólyag diszfunkcióval járó bénuláshoz vezető görcsrohamok.

### *Szív működés*

Myocardialis toxicitás, legsúlyosabb formában potenciálisan irreverzibilis és halálos kimenetelű kongesztív szívelégtelenség tüneteivel előfordulhat a mitoxantron terápia alatt vagy a kezelés befejezését követően hónapokkal vagy évekkel. A kockázat a kumulatív dózissal nő. Azon daganatos betegek esetén, akik már  $140 \text{ mg/m}^2$  kumulatív dózisban részesültek önmagában vagy más kemoterápiás szerekekkel kombinációban, 2,6%-os kumulatív kockázat áll fenn a kongesztív szívelégtelenségre nézve. Összehasonlító onkológiai vizsgálatokban a bal kamrai ejekciós frakció közepes vagy súlyos mértékű csökkenésének teljes kumulatív kockázatának aránya e dózis esetén 13% volt.

Aktív vagy tünetmentes cardiovascularis betegség, a mediastinum/pericardium területének korábbi vagy egyidejűleg zajló sugárkezelése, korábbi kezelés más antraciklinekkel vagy antracéndionokkal, illetve egyidejű kezelés más cardiotoxikus gyógyszerekkel, fokozhatja a cardialis toxicitás kockázatát. Daganatos betegek körében a mitoxantron első adagjának alkalmazása előtt javasolt a bal kamra ejekciós frakciójának (BKEF) vizsgálata echocardiographiával vagy multiple-gated acquisition (MUGA) vizsgálattal. A daganatos betegek szív működését a kezelés alatt gondosan monitorozni kell. Javasolt a BKEF rendszeres időközönként és/vagy a kongesztív szívelégtelenség tüneteinek jelentkezésekor történő vizsgálata. A cardiotoxicitás a mitoxantron-kezelés folyamán bármikor kialakulhat, és a kockázat a kumulatív dózissal nő. A cardialis toxicitás a mitoxantron alkalmazásakor alacsonyabb kumulatív dózisok mellett is megjelenhet, a cardialis kockázati tényezők jelenlététől függetlenül.

Mivel a korábban daunorubicinnal vagy doxorubicinnal kezelt betegek körében fennáll a cardialis hatások kockázata, ezért a mitoxantron-kezelés megkezdése előtt az ilyen betegeknél meg kell határozni az előny/kockázat arányt.

Akut myeloid leukaemiás, mitoxantronnal kezelt betegek körében esetenként előfordulhat akut kongesztív szívelégtelenség.

Erről SM-es, mitoxantronnal kezelt betegek körében is beszámoltak. Mitoxantronnal kezelt sclerosis multiplexes betegek körében a szív működés megváltozása léphet fel. Sclerosis multiplexes betegek körében a mitoxantron első adagjának alkalmazása előtt javasolt a bal kamra ejekciós frakciójának (BKEF) vizsgálata echocardiographiával vagy multiple-gated acquisition (MUGA) vizsgálattal. Az ellenőrzést a kezelés befejezése után még 5 évig, évente tanácsos elvégezni. A cardiotoxicitás a mitoxantron-kezelés folyamán bármikor kialakulhat, és a kockázat a kumulatív dózissal nő. A cardialis toxicitás a mitoxantron alkalmazásakor alacsonyabb kumulatív dózisok mellett is megjelenhet, a cardialis kockázati tényezők jelenlététől függetlenül. A sclerosis multiplexes betegek általában nem kaphatnak életük során  $72 \text{ mg/m}^2$ -es kumulatív dózissal többet. A mitoxantron általában nem adható olyan sclerosis multiplexes betegeknek, akiknél a BKEF  $< 50\%$  vagy klinikailag jelentős mértékben csökkent.

### *Csontvelőszuppresszió*

A mitoxantron-kezelés folyamán a betegeket szorosan és gyakran monitorozni kell a hematológiai és a kémiai laborparaméterek szempontjából, valamint gyakori obszervációt kell végezni. A mitoxantron első adagjának alkalmazása előtt, az alkalmazás után 10 nappal, minden egyes infúzió előtt, illetve fertőzés tünete esetén ellenőrizni kell a teljes vérképet és a thrombocytaszámot. A beteget tájékoztatni kell az akut leukaemia kockázatairól és tüneteiről, és fel kell hívni a figyelmüket, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, ha ezek a tünetek előfordulnak, még az öt éves időtartam lejártja után is.

A csontvelőszuppresszió súlyosabb és elhúzódóbb lehet rossz általános állapotú, vagy korábban kemoterápián és/vagy sugárkezelésen átesett betegek esetén.

A mitoxantron általában - az akut myeloid leukaemiától eltekintve - nem adható olyan betegnek, akinek kiindulási neutrophil száma nem éri el az  $1500 \text{ sejt/mm}^3$ -t. Javasolt, hogy a mitoxantron-kezelésben részesülő betegek perifériás vérsejtszámát gyakran ellenőrizzék a csontvelőszuppresszió, elsősorban a neutropenia monitorozása érdekében, mivel az súlyos állapot, és fertőzés kialakulását eredményezheti.

Nagy, a leukaemia kezelésére javallott mitoxantron adagok (> 14 mg/m<sup>2</sup>/nap x 3 nap) alkalmazása esetén súlyos csontvelőszuppresszió alakul ki.

A konszolidációs kezelés megkezdése előtt különös figyelmet kell fordítani a teljes hematológiai regenerációra (ha ezt a kezelést alkalmazzák), és a betegeket ezen időszak alatt szorosan monitorozni kell. A mitoxantron bármilyen dózisban alkalmazva okozhat csontvelőszuppressziót.

#### *Szekunder akut myeloid leukaemia és myelodysplasiás szindróma*

A topoizomeráz II gátlók – köztük a mitoxantron – monoterápiában vagy egyéb antineoplasztikus szerekkel és/vagy sugárterápiával kombinációban történt alkalmazása akut myeloid leukaemia (AML) vagy myelodysplasiás szindróma (MDS) fellépésével járt. A másodlagos rosszindulatú betegségek kockázata miatt ezért a mitoxantron-kezelés megkezdése előtt meg kell határozni az előny/kockázat arányt.

#### *Alkalmazás a sclerosis multiplex más specifikus kezeléseit követően*

A mitoxantron biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, dimetil-fumarát, illetve teriflunomid-kezelést követően.

#### *Nem áttétes emlőkarcinóma*

Az emlőkarcinóma adjuváns kezelésében mutatott hatásosságra és a leukaemia kialakulásának fokozott kockázatára vonatkozó megfelelő mennyiségű adat hiányára tekintettel, a mitoxantron kizárólag áttétes emlőkarcinómában alkalmazható.

#### *Fertőzések*

Az immunszuppresszív szerek, mint a mitoxantron is, csökkentik a fertőzésre adott immunválaszt. A szisztémás fertőzéseket kezelni kell a mitoxantron-kezelés megkezdése előtt vagy azzal egyidejűleg.

#### *Immunizálás*

Az immunrendszer csökkent működése esetén, például a mitoxantron-kezelés folyamán, az élő vírusvakcinákkal (pl. sárgaláz vakcinával) történő immunizálás fokozza a fertőzések és egyéb mellékhatások, például a vaccinia gangrenosa és a generalizált vaccinia kockázatát. Az élő vírusvakcinákkal történő immunizálás ezért kerülendő. A kemoterápia befejezését követően az élő vírusvakcinák használatával kapcsolatban óvatosság javasolt, azokat a kemoterápia utolsó adagja után legalább 3 hónap elteltével szabad csak beadni (lásd 4.5 pont).

#### *Női és férfi fogamzásgátlás*

A mitoxantron genotoxikus hatású, és potenciálisan humán teratogénnek tekinthető. Ezért a kezelés alatt álló férfiakat tájékoztatni kell arról, hogy a kezelés időtartama alatt, illetve azt követően még legalább 6 hónapig ne nemzzenek gyermeket, és alkalmazzanak fogamzásgátlást. A fogamzóképes nőknek minden adag beadása előtt negatív terhességi teszttel kell rendelkezniük, és a kezelés alatt, valamint azt követően még legalább 4 hónapon keresztül hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk.

#### *Szoptatás*

A mitoxantron kiválasztódik az anyatejbe és ott még az utolsó alkalmazást követő egy hónapig észlelhető. A csecsemőt érintő súlyos mellékhatások potenciális kockázata miatt a mitoxantron szoptatás alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A szoptatást a kezelés megkezdése előtt abba kell hagyni.

#### *Termékenység*

A fogamzóképes nőket tájékoztatni kell arról, hogy fennáll az átmeneti vagy a tartós amenorrhoea fokozott kockázata (lásd 4.6 pont).

#### *Mutagenitás és karcinogenitás*

A mitoxantron mutagénnek bizonyult bakteriális és emlős tesztrendszerben, valamint in vivo, patkányokban. A hatóanyag karcinogén hatású volt a vizsgált állatokban a javasolt klinikai adagoknál alacsonyabb dózisok esetén. Ezért fennáll a lehetősége, hogy a mitoxantron emberben is karcinogén hatású.



### *Tumor lízis szindróma*

A mitoxantron alkalmazásával kapcsolatosan tumor lízis szindróma eseteiről számoltak be. A húgysav, az elektrolitok és az urea szintjét monitorozni kell.

### *A vizelet és a szövetek elszíneződése*

A mitoxantron az alkalmazás után 24 órával a vizelet kékeszöld elszíneződését okozhatja, és a betegeket tájékoztatni kell arról, hogy ez várható. Előfordulhat a sclera, a bőr és a köröm kékes elszíneződése is.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

A mitoxantron egyéb potenciálisan cardiotoxikus gyógyszerekkel (pl. antraciklinekkel) kombinációban alkalmazva fokozza a cardiotoxicitás kockázatát.

A topoizomeráz II gátlók – köztük a mitoxantron – egyéb antineoplasztikus szerekkel és/vagy sugárterápiával kombinációban történt alkalmazása akut myeloid leukaemia (AML) vagy myelodisplasiás szindróma (MDS) fellépésével járt (lásd 4.8 pont).

A mitoxantron farmakológiai hatásának kiterjedése miatt okoz csontvelőszuppressziót. A csontvelőszuppresszió fokozott lehet más csontvelőszuppresszió okozó, például emlőkarcinóma kezelésére használt szerrel kombinált kemoterápia esetén.

A mitoxantron és más immunszuppresszív szer kombinációja esetén fokozott lehet a nagymértékű immundepresszió és a lymphoproliferatív szindróma kockázata.

Az immunrendszer csökkent működése esetén, például a mitoxantron-kezelés folyamán, az élő vírusvakcinákkal (pl. sárgaláz vakcinával) történő immunizálás fokozza a fertőzések és egyéb mellékhatások, például a vaccinia gangrenosa és a generalizált vaccinia kockázatát. Az élő vírusvakcinákkal történő immunizálás ezért kerülendő. A kemoterápia befejezését követően az élő vírusvakcinák használatával kapcsolatban óvatosság javasolt, azokat a kemoterápia utolsó adagja után legalább 3 hónap elteltével szabad csak beadni (lásd 4.4 pont).

A K-vitamin antagonisták és a citosztatikumok kombinációja fokozott vérzési kockázathoz vezethet. Antikoaguláns kezelésben részesülő betegek körében a prothrombin időt vagy az INR értéket szorosan monitorozni kell a mitoxantron-kezelés elkezdésekor és abbahagyásakor, illetve a kezelés folyamán azok gyakoribb monitorozására van szükség. Az antikoagulálás szükséges mértékének fenntartásához szükség lehet az antikoaguláns dózisának módosítására.

A mitoxantron in vitro a BCRP transzporter protein szubsztrátjának bizonyult. A BCRP transzporter inhibitorai (pl. eltrombopag, gefitinib) a biohasznosulás fokozódását okozhatják. Egy de novo akut myeloid leukaemiában szenvedő gyermekek körében végzett vizsgálatban ciklosporin egyidejű alkalmazása a mitoxantron clearance-ének 42%-os csökkenését eredményezte. A BCRP transzporter induktorai esetlegesen csökkenthetik a mitoxantron expozícióját.

A mitoxantron és metabolitjai az epével és a vizelettel választódnak ki, azonban nem ismert, hogy a metabolikus, illetve a kiválasztási anyagcsereút telíthető, gátolható vagy indukálható-e, vagy a mitoxantron és metabolitjai enterohepatikus körforgásban vesznek részt (lásd 5.2 pont).

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Női és férfi fogamzásgátlás

A mitoxantron genotoxikus hatású, és potenciálisan humán teratogénnek tekinthető. Ezért a kezelés alatt álló férfiakat tájékoztatni kell arról, hogy a kezelés időtartama alatt, illetve azt követően még legalább 6 hónapig ne nemzzenek gyermeket, és alkalmazzanak fogamzásgátlást. A fogamzóképes nőket tájékoztatni kell arról, hogy el kell kerülniük a teherbeesést, minden adag beadása előtt negatív terhességi teszttel kell

rendelkezniük, illetve a kezelés során és annak abbahagyása után még legalább 4 hónapon keresztül hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.

#### Terhesség

A mitoxantron terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. A mitoxantron állatkísérletekben a humán expozíció alatti dózisok mellett nem bizonyult teratogénnek, azonban reprodukív toxicitást okozott (lásd 5.3 pont). A mitoxantron potenciális humán teratogénnek tekintendő a hatásmechanizmusa alapján, valamint a rokon készítményekkel kimutatott fejlődésre gyakorolt hatások alapján. Emiatt a mitoxantron alkalmazása sclerosis multiplex kezelésére ellenjavallt terhesség alatt (lásd 4.3 pont). Más indikációkban a mitoxantron terhesség alatt nem alkalmazható, különösen a terhesség első trimesztere alatt. A kezelés előnyeit minden esetben össze kell vetni a magzatra nézve fennálló lehetséges kockázattal. Ha a gyógyszert terhesség alatt alkalmazzák vagy a beteg a mitoxantron-kezelés során teherbe esik, akkor tájékoztatni kell őt a magzatra gyakorolt lehetséges kockázatokról, és genetikai tanácsadásra kell küldeni.

#### Szoptatás

A mitoxantron kiválasztódik az anyatejbe és ott még az utolsó alkalmazást követő egy hónapig észlelhető. A csecsemőt érintő súlyos mellékhatások potenciális kockázata miatt a mitoxantron szoptatás alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A szoptatást a kezelés megkezdése előtt abba kell hagyni.

#### Termékenység

A mitoxantronnal kezelt nők esetében fennáll az átmeneti vagy a tartós amenorrhoea kockázata, ezért a kezelés előtt megfontolandó petesejtek lefagyasztása. Férfiakból származó adatok nem állnak rendelkezésre, azonban állatoknál a herék tubularis atrophiját, valamint csökkent spermiumszámot figyeltek meg (lásd 5.3 pont).

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A mitoxantron kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A mitoxantron alkalmazását követően zavartság és fáradtság léphet fel (lásd 4.8 pont).

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### A biztonságossági profil összefoglalása

A mitoxantron legsúlyosabb mellékhatásai a myocardialis toxicitás és csontvelőszuppresszió. A mitoxantron leggyakoribb mellékhatásai (10-ből több mint 1 beteg esetén észlelhető) az anaemia, a leukopenia, a neutropenia, a fertőzések, az amenorrhoea, az alopecia, a hányinger és a hányás.

#### A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi táblázat adatai onkológiai javallatokkal végzett klinikai vizsgálatokból és spontán jelentésekből, valamint sclerosis multiplex javallattal végzett klinikai vizsgálatokból, a forgalomba hozatalt követő biztonságossági vizsgálatokból és spontán jelentésekből származnak. A mellékhatások az alábbi gyakorisági kategóriák szerint vannak felsorolva: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $\leq 1/10\ 000$ ), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

Gyakoriság	Onkológiai kezelés	Sclerosis multiplex kezelése
<b><i>Fertőző betegségek és parazitaferőzések</i></b>		
Nagyon gyakori	Fertőzés (akár halálos)	Fertőzés (akár halálos)

<b>Gyakoriság</b>	<b>Onkológiai kezelés</b>	<b>Sclerosis multiplex kezelése</b>
	kimenetelű)	kimenetelű) Húgyúti fertőzés Felső légúti fertőzés
Nem gyakori	Húgyúti fertőzés Felső légúti fertőzés Sepsis Opportunista fertőzések	Pneumonia Sepsis Opportunista fertőzések
Ritka	Pneumonia	
<b><i>Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)</i></b>		
Nem gyakori	Akut myeloid leukaemia, myelodysplasiás szindróma, akut leukaemia	Akut myeloid leukaemia, myelodysplasiás szindróma, akut leukaemia
<b><i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i></b>		
Nagyon gyakori	Anaemia Neutropenia Leukopenia	
Gyakori	Thrombocytopenia Granulocytopenia	Anaemia Leukopenia Granulocytopenia Kóros fehérvérsejtszám
Nem gyakori	Csontvelőszuppresszió Csontvelőelégtelenség Kóros fehérvérsejtszám	Csontvelőelégtelenség Csontvelőszuppresszió Thrombocytopenia Neutropenia
<b><i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i></b>		
Nem gyakori	Anaphylaxia/anaphylactoid reakciók (akár shock is)	Anaphylaxia/anaphylactoid reakciók (akár shock is)
<b><i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i></b>		
Gyakori	Anorexia	
Nem gyakori	Testsúlyingadozás Tumor lízis szindróma*	Anorexia Testsúlyingadozás
* A TLS leggyakrabban akut T és B lymphoblastos leukaemia és non-Hodgkin lymphoma (NHL) esetén lép fel		
<b><i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i></b>		
Gyakori	Letargia	Fejfájás
Nem gyakori	Szorongás Zavartság	Szorongás Zavartság

<b>Gyakoriság</b>	<b>Onkológiai kezelés</b>	<b>Sclerosis multiplex kezelése</b>
	Fejfájás Paraesthesia	Paraesthesia Letargia
<b><i>Szembetegségek és szemészeti tünetek</i></b>		
Nem gyakori	A sclera elszíneződése	A sclera elszíneződése
<b><i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</i></b>		
Gyakori	Kongesztív szívelégtelenség Myocardialis infarctus (halálos kimenetelű események is)	Arrhythmia Kóros elváltozások az EKG-n A bal kamrai ejekciós frakció csökkenése
Nem gyakori	Arrhythmia Sinus bradycardia Kóros elváltozások az EKG-n A bal kamrai ejekciós frakció csökkenése	Kongesztív szívelégtelenség Cardiomyopathia Sinus bradycardia Myocardialis infarctus (halálos kimenetelű események is)
Ritka	Cardiomyopathia	
<b><i>Érbetegségek és tünetek</i></b>		
Nem gyakori	Contusio Haemorrhagia Hypotensio	Contusio Haemorrhagia Hypotensio
<b><i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i></b>		
Gyakori	Dyspnoe	
Nem gyakori		Dyspnoe
<b><i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i></b>		
Nagyon gyakori	Nausea Hányás	Nausea
Gyakori	Obstipatio Diarrhoea Stomatitis	Obstipatio Diarrhoea Stomatitis Hányás
Nem gyakori	Hasi fájdalom Gastrointestinalis haemorrhagia Nyálkahártyagyulladás Pancreatitis	Hasi fájdalom Gastrointestinalis haemorrhagia Nyálkahártyagyulladás Pancreatitis
<b><i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i></b>		
Gyakori		Emelkedett aszpartát-aminotranszferáz szint
Nem gyakori	Hepatotoxicitás Emelkedett aszpartát-	Hepatotoxicitás

Gyakoriság	Onkológiai kezelés	Sclerosis multiplex kezelése
	aminotranszferáz szint	
<b><i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i></b>		
Nagyon gyakori	Alopecia	Alopecia
Nem gyakori	Erythema Körömbetegségek Kiütés A bőr elszíneződése Szöveti necrosis (extravasatiót követően)	Körömbetegségek Kiütés A bőr elszíneződése Szöveti necrosis (extravasatiót követően)
<b><i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</i></b>		
Nem gyakori	Emelkedett szérum kreatininszint Emelkedett karbamidszint Toxicus nephropathia A vizelet elszíneződése	Emelkedett szérum kreatininszint Emelkedett karbamidszint Toxicus nephropathia A vizelet elszíneződése
<b><i>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</i></b>		
Nagyon gyakori		Amenorrhoea*
Nem gyakori	Amenorrhoea	
* Az amenorrhoea elhúzódhat, és korai menopauza alakulhat ki		
<b><i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i></b>		
Gyakori	Asthenia Fáradékonyság Pyrexia	
Nem gyakori	Oedema Extravasatio* Dysgeusia	Asthenia Fáradékonyság Oedema Pyrexia Extravasatio* Hirtelen halál**
* Az infúzió beadásának helyén előforduló extravasatióról számoltak be, amelynek következtében erythema, duzzanat, fájdalom, égő érzés és/vagy a bőr kékes elszíneződése léphet fel. Az extravasatio szöveti necrosist is eredményezhet, aminek következtében debridementre és bőrátültetésre van szükség. Az infúzió alkalmazásának helyén fellépő phlebitisről szintén beszámoltak.		
** A mitoxantronnal való oki összefüggés bizonytalan.		

#### Válogatott mellékhatások leírása

Myocardialis toxicitás, legsúlyosabb formában potenciálisan irreverzibilis és halálos kimenetelű kongesztív szívelégtelenség tüneteivel előfordulhat a mitoxantron terápia alatt vagy a kezelés befejezését követően hónapokkal vagy évekkel. A kockázat a kumulatív dózissal nő. Klinikai vizsgálatokban, azon daganatos

beteg esetén, akik már  $140 \text{ mg/m}^2$  kumulatív dózisban részesültek önmagában vagy más kemoterápiás szerekkel kombinációban, 2,6%-os kumulatív kockázat állt fenn a kongesztív szívelégtelenségre nézve.

A csontvelőszuppresszió a mitoxantron dóziskorlátozó mellékhatása. A csontvelőszuppresszió súlyosabb és tartósabb lehet olyan betegekben, akik már korábban részesültek kemoterápiában vagy sugárkezelésben. Egy leukaemiás betegek körében végzett klinikai vizsgálatban jelentős mértékű csontvelőszuppressziót figyeltek meg minden mitoxantron-kezelésben részesülő betegnél. A 80 bevont beteg körében a legalacsonyabb fehérvérsejtszám és thrombocytaszám mediánértékei  $400/\mu\text{l}$  (WHO 4. fokozat), illetve  $9500/\mu\text{l}$  (WHO 4. fokozat) voltak. A hematológiai toxicitás értékelése akut leukaemiában nehéz, mivel a csontvelődepresszió hagyományos paramétereit, a fehérvérsejtszámot és a thrombocytaszámot megzavarja a csontvelőben e sejtek leukaemiás sejtekkel történő felcserélődése.

#### Sclerosis multiplexben szenvedő betegek

##### *Hematológiai toxicitás*

Neutropenia minden alkalmazást követően felléphet. Ez általában átmeneti neutropenia, amelynek során a leukocytaszám az infúzió utáni 10. napon éri el a legalacsonyabb értéket, és a 20. nap körül tér vissza a normál értékre. Reverzibilis thrombocytopenia szintén megfigyelhető. A hematológiai paramétereket rendszeresen monitorozni kell (lásd 4.4 pont).

Beszámoltak akut myeloid leukaemia (AML) halálos kimenetelű eseteiről is (lásd 4.4 pont).

##### *Cardialis toxicitás*

Kóros EKG eredményről számoltak be. 50% alatti bal kamrai ejekciós frakcióval járó kongesztív szívelégtelenségről is beszámoltak (lásd 4.4 pont).

##### Gyermekek és serdülők

A mitoxantron alkalmazása gyermekek és serdülők körében nem javasolt. A mitoxantron biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

##### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túladagolás**

A mitoxantronnak nincs ismert specifikus antidotuma. Véletlen túladagolásokról számoltak be. Négy beteg, aki  $140\text{-}180 \text{ mg/m}^2$ -es adagot kapott egyszeri bolusinjekcióban, súlyos leukopenia és fertőzés következtében meghalt. Súlyos és tartós csontvelőszuppresszió esetén hematológiai szupportív kezelésre és antibiotikum-kezelésre lehet szükség.

Bár súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegek körében nem végeztek vizsgálatokat, a mitoxantron erősen kötődik a szövetekhez, ezért a peritonealis dialízis vagy a hemodialízis valószínűleg nem határos a túladagolás kezelésében.

Haematopoietikus, gastrointestinalis, hepato- vagy vesetoxicitás észlelhető a beadott adagtól és a beteg fizikai állapotától függően. Túladagolás esetén a betegeket szorosan monitorozni kell. Tüneti és szupportív kezelést kell alkalmazni.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Antineoplasztikus szerek, Antraciklinek és rokon vegyületek  
ATC kód: L01DB07

### Hatásmechanizmus

A mitoxantron a DNS-sel reagáló vegyület, amely hidrogénkötések segítségével beékelődik a dezoxiribonukleinsavba (DNS-be), keresztkötéseket és lánc töréseket hozva létre. A mitoxantron a ribonukleinsavat (RNS-t) is károsítja, és nagymértékben gátolja a károsodott DNS széttekeréséért és repair mechanizmusáért felelős topoizomeráz II enzimet. A gyógyszer citotoxikus hatást fejt ki a humán sejttényeszetek osztódó és nem osztódó sejteire egyaránt, ami azt mutatja, hogy a mitoxantron hatása nem sejtciklus specifikus, és a gyorsan proliferálódó, valamint a lassan növekvő neoplazmákra egyaránt hatással van. A mitoxantron a sejtciklust a G2 fázisban blokkolja, ami a cellularis RNS felhalmozódásához és poliploidiahoz vezet.

A mitoxantron in vitro gátolta a B-sejt, a T-sejt és a makrofágproliferációt, az antigénprezentációt, valamint a gamma interferon, alfa-tumornekrózis faktor és az interleukin-2 szekrécióját.

### Farmakodinámiás hatások

A mitoxantron egy igazolt citotoxikus, antineoplasztikus hatással rendelkező szintetikus antracéndion származék. Terápiás hatékonyságát számos rosszindulatú betegségben kimutatták. Sclerosis multiplexben feltételezhetően immunszuppresszióval hat.

### Klinikai hatásosság és biztonságosság

A mitoxantron 12-14 mg/m<sup>2</sup>-es adagja hatékonyan bizonyult különböző daganatos betegségek kezelésében. Ezt az adagot 21 napos ciklusokban alkalmazták AML indukciós kezelésére három egymást követő napon, konszolidációs kezelésre két napon keresztül. A mitoxantron önmagában vagy más daganatellenes szerekkel, illetve kortikoszteroidokkal kombinálva is hatásos.

A mitoxantron más citosztatikus hatóanyagokkal kombinálva hatékony a metasztatikus emlőkarcinóma kezelésében olyan betegek esetén is, akiknél az antraciklin tartalmú adjuváns kezelés sikertelennek bizonyult.

A mitoxantron kortikoszteroiddal kombinálva csökkenti a fájdalmat és javítja az életminőséget előrehaladott, kasztráció rezisztens prosztatacarcinómás betegekben, azonban a teljes túlélésre nincs hatása. A mitoxantron citarabinnal kombinálva kezdeti indukciós kezelésként legalább annyira hatékony a remisszió kiváltásában, mint a danorubicin kombinált kezelés felnőtt betegekben korábban még nem kezelt AML esetén. A mitoxantron önmagában vagy más citosztatikumokkal kombinálva objektív választ indukál számos típusú NHL esetén. A mitoxantron hosszú távú hatásosságát korlátozza a kialakuló rezisztencia, amely utolsó vonalbeli kezelés esetén végül halálos kimenetelhez vezethet.

Egy nagyon aktív gyulladáscsökkentő SM-es betegek körében végzett klinikai vizsgálatban a mitoxantron 12 mg/m<sup>2</sup>-os adagjával háromhavonta végzett kezelés hatékonyabbnak bizonyult az 5 mg/m<sup>2</sup>-os adaggal és placebóval végzett kezelésnél. A neurológiai korlátozottság rosszabbodásának és a klinikai relapszusok frekvenciájának csökkenését figyelték meg. A számos sclerosis multiplexes beteg körében végzett vizsgálatban a hatásos kumulatív dózis 36-120 mg/m<sup>2</sup> közötti tartományban mozgott. Az egyes adagok 5-12 mg/m<sup>2</sup>-esek voltak, az adagolási intervallumok havi egy és háromhavonta egy adag között mozogtak. A kumulatív dózis beadásának időtartama 3-24 hónap között volt. A cardiotoxicitás kockázata azonban a kumulatív dózissal nő. A 72 mg/m<sup>2</sup>-es adag még hatékony, és kisebb cardiotoxicitással jár, mint a magasabb kumulatív dózisok. Ezért a sclerosis multiplexes betegek nem kaphatnak életük során 72 mg/m<sup>2</sup>-es kumulatív dózissal többet.

### Gyermekek és serdülők

A mitoxantron biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Felszívódás

A mitoxantron farmakokinetikája egyszeri intravénás alkalmazást követően háromkompartmentes modellel írható le. A 15-90 mg/m<sup>2</sup>-es adagot kapó betegek körében lineáris kapcsolatot találtak az adag és a koncentrációs görbe alatti terület nagysága között (AUC). A hatóanyag akkumulációja a plazmában nem volt észlelhető, ha a mitoxantront öt napon keresztül naponta vagy három hetente egyszeri adagban alkalmazták.

#### Eloszlás

A szöveti megoszlás nagymértékű: dinamikus egyensúlyi állapotban a megoszlási térfogat meghaladja az 1000 l/m<sup>2</sup>-t. A plazmakoncentráció az első két óra során gyorsan csökken, majd azt követően a csökkenés mértéke lelassul. A mitoxantron 78%-a kötődik a plazmafehérjékhez. A megkötött frakció független a koncentrációtól, és nem befolyásolja fenitoin, doxorubicin, metotrexát, prednizon, prednizolon, heparin vagy acetilszalicilsav jelenléte. A mitoxantron nem jut át a vér-agy gáton. A készítmény megoszlása a herékben relatíve alacsony.

#### Biotranszformáció és elimináció

A mitoxantron metabolizmusának anyagcsereútjai nem tisztáztak. A mitoxantron lassan választódik ki a vizelettel és a széklettel változatlan, valamint inaktív metabolitok formájában. Humán vizsgálatokban a dózishoz csak 10, illetve 18%-a volt észlelhető a vizeletben, illetve a székletben hatóanyagként vagy metabolitként az alkalmazást követő 5 napos időszak folyamán. A vizelettel kiválasztódott anyag 65%-a változatlan formájú hatóanyag volt. A fennmaradó 35% monokarboxilát és dikarboxilát származékokból, és azok glukuronid konjugátumaiból állt.

Az eliminációs fázisra vonatkozó féleletidőre vonatkozó adatok nagy része 10-40 óra között volt, de néhány más szerző sokkal hosszabb, 7-12 napos értékekről számolt be. A becslt értékekben látható különbség feltehetőleg az adagolás utáni későbbi adatok hiányából, az adatok eltérő súlyozásából és a próbák eltérő szenzitivitásából adódik.

#### Különleges betegcsoportok

Májkárosodás esetén a mitoxantron clearance-e csökkent lehet.

A mitoxantron farmakokinetikája nem tűnik eltérőnek az idős és a fiatal felnőtt betegek között. A nem, a rassz és a vesekárosodás hatása a mitoxantron farmakokinetikájára nem ismert.

A mitoxantron farmakokinetikája gyermekek és serdülők esetén nem ismert.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Egyszeri és ismételt adagolású toxicitási vizsgálatokat egereken, patkányokon, kutyákon, nyulakon és majmokon végeztek. A toxicitás első számú célszerve a vérképzőrendszer volt, és a hatás myelosuppressióban nyilvánult meg. További célszervek voltak a szív, a vese, az emésztőrendszer és a here. A herében tubularis atrophíát és csökkent spermiumszámot figyeltek meg.

A mitoxantron mutagénnek és klasztogénnek bizonyult minden in vitro tesztrendszerben, valamint patkányokban in vivo. Patkányokban és hím egerekben karcinogén hatásokat figyeltek meg. A javasolt humán adag (mg/m<sup>2</sup>) több mint 0,01-szeresével a gestatio organogenetikus szakaszában kezelt vemhes patkányoknál a magzatok növekedési retardációját figyeltek meg. A javasolt humán adag (mg/m<sup>2</sup>) több mint 0,01-szeresével a gestatio organogenetikus szakaszában kezelt vemhes nyulaknál a koraszülés nagyobb előfordulási gyakoriságát figyeltek meg. Ezekben a vizsgálatokban nem figyeltek meg teratogén hatásokat, azonban a vizsgált maximális adagok jóval a javasolt humán adag alatt voltak (0,02-szeres adag patkányokban és 0,05-szeres adag nyulakban mg/m<sup>2</sup>-ben). A patkányokban végzett kétgenerációs vizsgálatban nem figyeltek meg az utódok fejlődésére, illetve termékenységére gyakorolt hatásokat.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

[A tagállam tölti ki]



## **6.2 Inkompatibilitások**

[A tagállam tölti ki]

## **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

[A tagállam tölti ki]

## **6.4 Különleges tárolási előírások**

[A tagállam tölti ki]

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

[A tagállam tölti ki]

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó hatályos előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

[Lásd I. melléklet - A tagállam tölti ki]

{Neve és címe}

{Tel}

{Fax}

{E-mail}

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

[A tagállam tölti ki]

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap NN.}

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap NN.}

[A tagállam tölti ki]

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

{ÉÉÉÉ. hónap}

{ÉÉÉÉ.HH.NN.}

{ÉÉÉÉ. hónap NN.}

[A tagállam tölti ki]

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

**CÍMKESZÖVEG**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **KARTONDOBOZ**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Novantrone és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 2 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz  
[Lásd I. melléklet - A tagállam tölti ki]

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

mitoxantron  
[A tagállam tölti ki]

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

[A tagállam tölti ki]

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Intravénás alkalmazás  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!  
[A tagállam tölti ki]

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!  
[A tagállam tölti ki]

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

[A tagállam tölti ki]

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

[A tagállam tölti ki]

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

[A tagállam tölti ki]

#### **10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

[A tagállam tölti ki]

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

[Lásd I. melléklet - A tagállam tölti ki]

{Név és cím}

{Tel}

{Fax}

{E-mail}

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

[A tagállam tölti ki]

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

[A tagállam tölti ki]

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

[A tagállam tölti ki]

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

[A tagállam tölti ki]

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

[A tagállam tölti ki]

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

<Nem értelmezhető>

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

<Nem értelmezhető>

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**INJEKCIÓS ÜVEG**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Novantrone és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 2 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

[Lásd I. melléklet - A tagállam tölti ki]

mitoxantron

Intravénás alkalmazás

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

[A tagállam tölti ki]

**3. LEJÁRATI IDŐ**

[A tagállam tölti ki]

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

[A tagállam tölti ki]

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

[A tagállam tölti ki]

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

[A tagállam tölti ki]

## **BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### Novantrone és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 2 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

[Lásd I. melléklet - A tagállam tölti ki]

Mitoxantron

**Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Novantrone és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Novantrone alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Novantrone-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Novantrone-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Novantrone és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Novantrone hatóanyaga a mitoxantron. A Novantrone az úgynevezett antineoplasztikus, vagyis rák elleni gyógyszerek csoportjába tartozik. A rák elleni gyógyszerek csoportján belül az úgynevezett az antraciklinek alcsoportjába tartozik. A Novantrone gátolja a daganatsejtek növekedését, aminek következtében azok végül elpusztulnak. A gyógyszer emellett csökkenti az immunrendszer működését, és emiatt a szklerózis multiplex egy speciális formájának a kezelésére is alkalmazzák, ha más kezelési lehetőség nem áll rendelkezésre.

A Novantrone az alábbiak kezelésére szolgál:

- Emlőrák előrehaladott stádiuma (áttétes formája);
- A nyirokmirigyrák bizonyos formája (non-Hodgkin limfóma);
- A vérrák egyik formája, amelyben a csontvelő (a csontok belsejében lévő szivacsos állomány) túl sok fehérvérsejtet termel (akut mieloid leukémia);
- A fehérvérsejtek rákos megbetegedésének (krónikus mieloid leukémia) azon stádiuma, amikor nehezzé válik a fehérvérsejtek számának kontrollálása (blasztos krízis). A Novantrone-t ebben az indikációban egyéb gyógyszerekkel kombinálva alkalmazzák;
- Előrehaladott stádiumú prosztaták által okozott fájdalom, kortikoszteroidokkal kombinálva;
- Nagyon aktív relabáló, gyorsan kialakuló korlátozottságot eredményező szklerózis multiplex kezelésére, más terápiás lehetőségek hiányában (lásd 2. és 3. pont).

#### 2. Tudnivalók a Novantrone alkalmazása előtt

##### Ne alkalmazza a Novantrone-t:

- ha allergiás a mitoxantronra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha allergiás a szulfitra;
- ha szulfit allergiáját az asztma egy bizonyos formája (bronhiális asztma) kíséri;
- ha szoptat (lásd a „Terhesség és szoptatás” című részt)

##### Szklerózis multiplex kezelésére:

- ha terhes

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Novantrone kizárólag a sejtekre nézve toxikus (citosztatikus) kemoterápiás szerek alkalmazásában jártas orvos felügyelete alatt alkalmazható.

A Novantrone-t lassú szabadon folyó infúzióban adják be a vénába.

A Novantrone-t tilos beadni szubkután (bőr alá), intramuszkuláris (izomba) vagy intraarteriális (verőérbe befecskendezett) injekcióban. Ha a Novantrone az alkalmazás során kiszivárog a környező szövetek közé (extravasatio), az súlyos helyi szövetkárosodást okozhat.

A Novantrone az agyat és a gerincvelőt körülvevő térbe sem adható be (intratekálisan), mivel az súlyos, tartós károsodással járó egészségkárosodást okozhat.

### **A Novantrone alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:**

- Ha májproblémái vannak.
- Ha veseproblémái vannak.
- Ha korábban már kapott Novantrone-kezelést.
- Ha szívproblémái vannak.
- Ha korábban már részesült mellkasi sugárkezelésben.
- Ha már használ olyan gyógyszereket, amelyek befolyásolják a szív működését.
- Ha már korábban részesült antraciklin- vagy antracéndion-, például daunorubicin- vagy doxorubicin-kezelésben.
- Ha a csontvelő működése nem megfelelő (csökkent) vagy rossz általános egészségi állapotban van.
- Ha fertőzésben szenved. A fertőzést a Novantrone-kezelés megkezdése előtt kezelni kell.
- Ha oltást vagy immunizációt tervez a kezelés időtartama alatt. Az oltás és az immunizálás nem feltétlenül lesz hatásos a Novantrone kezelés során, illetve azt követően még 3 hónapig.
- Ha Ön terhes vagy Ön és partnere terhességet terveznek.
- Ha szoptat. A Novantrone-kezelés megkezdése előtt a szoptatást fel kell függeszteni.

Amennyiben a Novantrone-kezelés alatt az alábbi jelek vagy tünetek bármelyikét észleli, akkor haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert:

- Láz, fertőzések, ismeretlen okú vérzés vagy véraláfutás, gyengeség, fáradékonyság
- Légszomj (éjszakai is), köhögés, folyadékviszatartás (boka vagy lábdagadás), a szív üregeinek lebegése (flutter, szabálytalan szívverés). Ez akár a Novantrone-kezelést követően hónapokkal vagy évekkel később is előfordulhat.

Kezelőorvosának módosítania kell a Novantrone adagját vagy átmenetileg vagy véglegesen fel kell függesztenie az alkalmazást.

### **Vérvizsgálatok a Novantrone-kezelés előtt és alatt**

A Novantrone befolyásolhatja a vérsejtek számát. A Novantrone-kezelés megkezdése előtt, valamint a kezelés folyamán kezelőorvosa vérvizsgálatokat fog végezni a vérsejtek számának meghatározása érdekében. Kezelőorvosa az alábbi esetekben gyakrabban fog vérvizsgálatot végezni, amelyek segítségével elsősorban a fehérvérsejtek (neutrofil leukociták) számát fogja vizsgálni:

- Ha egy bizonyos típusú fehérvérsejtből (neutrofil sejtek) kevesebb van a vérben (kevesebb, mint  $1500 \text{ sejt/mm}^3$ ).
- Ha nagy dózisu Novantrone-kezelésben részesül ( $>14 \text{ mg per négyzetméter per nap} \times 3 \text{ nap}$ ).

### **Szívműködési vizsgálatok a Novantrone-kezelés előtt és alatt**

A Novantrone károsíthatja a szívet, ronthatja a szív működést, súlyosabb esetben szívelégtelenséget is okozhat. Önnél nagyobb valószínűséggel jelentkezhetnek ezek a mellékhatások, ha a Novantrone-t nagy adagban kapja vagy az alábbiak bármelyike fennáll Önnél:



- szívproblémái vannak
- korábban már részesült mellkasi sugárkezelésben
- már használ olyan gyógyszereket, amelyek befolyásolják a szív működést
- már korábban részesült antraciklin- vagy antracéndion-, például daunorubicin- vagy doxorubicin-kezelésben

Kezelőorvosa a Novantrone-kezelés megkezdése előtt, valamint a kezelés során rendszeresen vizsgálni fogja az Ön szív működését. Ha szklerózis multiplex kezelésére kap Novantrone-t, akkor kezelőorvosa meg fogja vizsgálni a szív működést a kezelés előtt, majd minden adag előtt, majd a kezelés vége után még 5 éven keresztül évente.

### **Akut mieloid leukaemia (AML) és mielodiszpláziás szindróma**

A dagantellenes gyógyszerek egy csoportja (topoizomeráz II gátlók), mint a Novantrone, önmagában, de különösen más kemoterápiás szerekkel és/vagy sugárkezeléssel együtt alkalmazva az alábbi betegségeket okozhatja:

- a fehérvérsejtek rákos megbetegedése (akut mieloid leukémia, AML)
- egy csontvelőbetegség, amelynek során kóros alakú vérsejtek keletkeznek és leukémia alakul ki (mielodiszpláziás szindróma)

### **A vizelet és a szövetek elszíneződése**

A mitoxantron az alkalmazás után 24 órával a vizelet kékeszöld elszíneződését okozhatja. Előfordulhat a szemfehére, a bőr és a köröm kékes elszíneződése is.

### **Férfi és női fogamzásgátlás**

Férfiak a kezelés időtartama alatt, illetve azt követően még legalább 6 hónapig ne nemzzenek gyermeket, és alkalmazzanak fogamzásgátlást. A fogamzóképes nőknek minden adag beadása előtt negatív terhességi teszttel kell rendelkezniük, és a kezelés alatt, valamint azt követően még legalább 4 hónapon keresztül hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk. Ha a gyógyszert terhesség alatt alkalmazzák, vagy a gyógyszer szedése folyamán teherbe esik, akkor tájékoztassa kezelőorvosát, mivel a magzatra nézve kockázatok állhatnak fenn.

### **Termékenység**

A gyógyszer fogamzóképes korú nőkben fokozhatja a menstruáció átmeneti vagy végleges elmaradásának kockázatát (amenorrea).

### **Gyermekek és serdülők**

Gyermekek és serdülők körében kevés tapasztalat áll rendelkezésre.

A gyógyszer 18 év alatti gyermekek és serdülők körében nem alkalmazható, mivel biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők körében nem igazolták.

### **Egyéb gyógyszerek és a Novantrone**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről. Nagyon fontos, hogy az alábbi gyógyszerek szedéséről említést tegyen.

A Novantrone mellékhatásait esetlegesen fokozó gyógyszerek:

- A szívet esetlegesen károsító gyógyszerek (pl. antraciklinek)
- A csontvelő vérsejt- és vérlemezketermelését gátló gyógyszerek (mieloszuppresszív szerek)
- Az immunrendszer működését károsító (immunszuppresszív) szerek
- K-vitamin antagonisták, különösen akkor, ha a Novantrone-t daganatos betegségekre kapja.
- Topoizomeráz II gátlók (a dagantellenes gyógyszerek egy csoportja, mint a mitoxantron), más kemoterápiás szerekkel és/vagy sugárkezeléssel együtt alkalmazva. Ezek az alábbiakat okozhatják:
  - a fehérvérsejtek rákos megbetegedése (akut mieloid leukémia, AML)
  - egy csontvelőbetegség, amelynek során kóros alakú vérsejtek keletkeznek és leukémia alakul ki (mielodiszpláziás szindróma)

Amennyiben nem biztos abban, hogy az Ön által szedett gyógyszer rajta van-e a fenti listán, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

E gyógyszereket a Novantrone-kezelés ideje alatt elővigyázatossággal kell alkalmazni vagy kerülni kell. Ha Ön a fentiek közül bármelyiket szedi, akkor lehetséges, hogy kezelőorvosa egy másik gyógyszert fog felírni az Ön számára.

Arról is tájékoztatnia kell kezelőorvosát, ha a Novantrone alkalmazásának időtartama alatt olyan új gyógyszert írnak fel Önnek, amit a Novantrone-kezelés megkezdésekor még nem szedett.

A védőoltás és az immunizálás nem feltétlenül lesz hatásos a Novantrone-kezelés során, illetve azt követően még három hónapig.

### **Terhesség, szoptatás és termékenység**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

#### Terhesség

A Novantrone károsíthatja a magzatot. Emiatt a kezelés ideje alatt kerülni kell a teherbeesést. A Novantrone-t szklerózis multiplex kezelésére tilos alkalmazni a terhesség alatt (különösen a terhesség első három hónapjában).

Amennyiben a Novantrone-kezelés időtartama alatt teherbe esik, akkor haladéktalanul tájékoztatnia kell kezelőorvosát, és a Novantrone használatát le kell állítani.

A kezelés alatt kerülni kell a teherbeesést. A férfiaknak a kezelés időtartama alatt és a kezelés befejezését követően még legalább 6 hónapig hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazni. A fogamzóképes nőknek minden adag beadása előtt negatív terhességi teszttel kell rendelkezniük, és a Novantrone-kezelést követően még legalább 4 hónapon keresztül hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk.

#### Szoptatás

A Novantrone kiválasztódik az anyatejbe, és súlyos mellékhatásokat okozhat a csecsemőben. A mitoxantron alkalmazásának időtartama alatt, és utolsó alkalmazást követő egy hónapig nem szoptathat.

#### Termékenység

A Novantrone fogamzóképes korú nőkben fokozhatja a menstruáció átmeneti vagy végleges elmaradásának kockázatát (amenorrea). Ezért, amennyiben még terhességet tervez, tájékoztassa erről kezelőorvosát; lehetséges, hogy petesejtjeit le kell fagyasztani. Férfiakra vonatkozóan nincsenek rendelkezésre álló adatok. Hím állatokban azonban kimutattak herekárosodást és csökkent spermiumszámot.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Novantrone kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ezt az esetleges mellékhatások, például a zavartság vagy a fáradtság (lásd 4. pont) okozhatják. Ha Ön tapasztalja ezeket a mellékhatásokat, akkor ne vezessen és/vagy ne kezeljen gépeket.

## **3. Hogyan kell alkalmazni a Novantrone-t?**

### **Adagolás és alkalmazás**

A Novantrone-t a citosztatikus kemoterápiás szerek alkalmazásában jártas orvos felügyelete alatt fogja kapni. A készítményt mindig felhígítva, (vénába adott) intravénás infúzió formájában fogja kapni. Az infúziós folyadék kiszivároghat a vénából a szövetek közé (extravázáció). Ha ez előfordul, akkor az infúziót le kell állítani, és egy másik vénába kell bekötni. A Novantrone-nal való érintkezést kerülni kell, különösen a bőr, a nyálkahártyák (a test nedves felületei, például a szájüregben) és a szem esetében. A Novantrone egyéni adagját kezelőorvosa fogja kiszámítani. A javasolt adagot a négyzetméterben (m<sup>2</sup>) megadott testfelületére vonatkoztatva fogják kiszámítani a testmagassága és testsúlya alapján. Emellett a kezelés során rendszeresen vérérvizsgálatot fognak végezni. A gyógyszer adagját a vizsgálatok eredményének megfelelően módosítják majd.

A készítmény szokásos adagja:

#### *Áttétes emlőrák, non-Hodgkin limfóma*

Önmagában alkalmazott Novantrone esetén:

A Novantrone ajánlott kezdő adagja  $14 \text{ mg/testfelület m}^2$ , egyszeri intravénás adagban alkalmazva, amely 21 naponként ismételhető, ha a vérvizsgálati értékek visszatérnek az elfogadható tartományba.

A például előzetes kemoterápia vagy rossz általános állapot következtében csökkent csontvelő rezervvel rendelkező betegek esetében alacsonyabb ( $12 \text{ mg/m}^2$  vagy kevesebb) kezdő dózis javasolt.

Kezelőorvosa pontosan meg fogja határozni, hogy a következő kezelés során mekkora adagra van szüksége. Ismételt adagolásnál a teljes adag megismételhető, amennyiben a fehérvérsejt és vérlemezkeshám 21 nap után visszatért a normál értékre.

Kombinációs kezelés (egyéb gyógyszerekkel együtt alkalmazva)

A Novantrone-t kombinációs terápia összetevőjeként alkalmazzák. Áttétes emlőrák esetén hatásosnak bizonyult a Novantrone kombinálása egyéb citosztatikus szerekkel, például ciklofoszfamiddal és 5-fluorouracillal vagy metotrexáttal és mitomicin C-vel.

A Novantrone különböző kombinációkban non-Hodgkin limfóma kezelésére is alkalmazzák, azonban a jelenleg rendelkezésre álló adatok korlátozottak, és specifikus adagolási javallat nem adható.

Iránymutatásként, amennyiben a Novantrone-t kombinált kemoterápia során alkalmazzák, kezdő adagját  $2-4 \text{ mg/m}^2$ -rel csökkenteni kell a monoterápiában történő alkalmazáshoz ajánlott adaghoz képest.

#### *Akut mieloid leukémia:*

Önmagában alkalmazva relapszus (a rák kiújulása) esetén

Az ajánlott kezdő adag remisszió indukció esetén  $12 \text{ mg/m}^2$  testfelület, napi egyszeri intravénás adagban alkalmazva öt egymást követő napon keresztül (összesen  $60 \text{ mg/m}^2$  5 napon keresztül).

Egyéb daganatellenes gyógyszerekkel együtt alkalmazva:

Kezelőorvosa pontosan meg fogja határozni, hogy mekkora adagra van szüksége. Az adag módosítható az alábbiak esetén:

- A gyógyszerkombináció jobban csökkenti a fehér- és vörösvérsejtek, valamint a vérlemezkék termelődését a csontvelőben, mint az önmagában alkalmazott Novantrone.
- Ha súlyos máj- vagy veseproblémái vannak.

#### *(Krónikus) mieloid leukémia blaszto krízisének kezelése*

Önmagában alkalmazva kiújulás esetén

A mitoxantron ajánlott adagja kiújulás esetén  $10-12 \text{ mg/m}^2$  testfelület, napi egyszeri intravénás adagban alkalmazva 5 egymást követő napon keresztül (összesen  $50-60 \text{ mg/m}^2$ ).

#### *Előreheladott kasztráció rezisztens prosztaták*

A Novantrone javasolt adagja a  $12-14 \text{ mg/m}^2$  rövid intravénás infúzióban 21 napon keresztül naponta kisdózisú szájon át szedett kortikoszteroiddal kombinálva (a kortikoszteroidok az immunrendszert gátló hormonkészítmények).

#### *Szklerózis multiplex*

A Novantrone-t a citosztatikus kemoterápiás szerek szklerózis multiplex kezelésére történő alkalmazásában jártas orvos felügyelete alatt fogja kapni.

A mitoxantron javasolt adagja általában  $12 \text{ mg/m}^2$  testfelület rövid (körülbelül 5-15 perces) intravénás infúzióban 1-3 havonta ismételve. Az élet során a maximális összesített adag nem haladhatja meg a  $72 \text{ mg/m}^2$ -t.

A mitoxantron ismételt alkalmazása esetén a dózis módosítását a fehérvérsejtszám, a vörösvérsejtszám és a vérlemezkeszám csökkenésének mértéke és időtartama alapján fogják elvégezni.

#### **Idős betegek**

Idős betegek esetén az adagolást általában az adagolási tartomány alsó értékével kell kezdeni, az esetlegesen fennálló csökkent máj- vagy vesefunkció, illetve szívelégtelenség, valamint egyéb fennálló betegségek, illetve folyamatban lévő más gyógyszeres kezelések miatt.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

#### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A legsúlyosabb mellékhatások a szívkárosító hatás (miokardiális toxicitás) és csontvelőszuppresszió (a csontvelő működésének csökkentése).

#### **Néhány mellékhatás súlyos lehet**

*Ha az alábbiak bármelyikét tapasztalja, haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát:*

- Ha elsápad, gyengének érzi magát, és hirtelen nehézlégzés alakul ki, az a vörösvérsejtszám csökkenésének jele lehet.
- Szokatlan véraláfutás vagy vérzés, például véres köpet, véres hányás vagy vizelet, fekete széklet (a vérlemezkeszám csökkenésének lehetséges jele)
- Újonnan kialakuló vagy rosszabbodó légzési problémák
- Mellkasi fájdalom, légszomj, a szívverés megváltozása (gyorsabb vagy lassabb), folyadékviisszatartás (boka- vagy lábdagadás) (a szívproblémák lehetséges jelei)
- Súlyos viszkető kiütések (csalánkiütés), a kéz, a láb a boka, az arc, az ajkak, a száj vagy a torok duzzanata (ami légzési vagy nyelési nehézséget okozhat) vagy úgy érzi, hogy el fog ájulni - ezek a súlyos allergiás reakció tünetei lehetnek
- Láz vagy fertőzések

#### **Daganatos betegség miatt kezelt betegek esetén:**

##### **Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)**

- Fertőzések
- Alacsony vörösvérsejtszám, ami fáradékonyságot és légszomjat okozhat (vérszegénység). Vérátömlesztésre lehet szüksége.
- Bizonyos fehérvérsejtek (neutrofil sejtek és leukociták) alacsony száma
- Émelygés (hányinger)
- Hányás
- Hajhullás

##### **Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)**

- Alacsony vérlemezkeszám - ami vérzést vagy véraláfutást okozhat
- Bizonyos fehérvérsejtek (granulociták) alacsony száma
- Étvágytalanság
- Fáradékonyság, gyengeség és energiátlanság
- Pangásos szívelégtelenség (súlyos állapot, amelyben a szív nem képes elég vért pumpálni)
- Szívroham
- Légszomj
- Székrekedés
- Hasmenés
- A száj és az ajkak gyulladása
- Láz

### **Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)**

- A csontvelőműködés csökkenése. A csontvelőműködés nagyobb mértékben vagy tartósabban csökkenhet, ha kemoterápiát vagy sugárkezelést is kap
- A csontvelő nem termel elegendő vörsejtet (csontvelőelégtelenség)
- Kóros fehérvérsejtszám
- Súlyos allergiás reakció (anafilaxiás reakció, akár anafilaxiás sokk) - előfordulhatnak hirtelen kialakuló viszkető kiütések (csalánkiütés), a kéz, a láb a boka, az arc, az ajkak, a száj vagy a torok duzzanata (ami légzési vagy nyelési nehézséget okozhat) vagy úgy érzi, hogy el fog ájulni
- Felső légúti fertőzés
- Húgyúti fertőzés
- Vérmérgezés (szepszis)
- Olyan mikroorganizmusok által okozott fertőzések, amelyek normál esetben, egészséges immunrendszer mellett nem okoznak fertőzést (oportunistá fertőzések)
- A fehérvérsejtek rákos megbetegedése (akut mieloid leukémia, AML)
- A csontvelő kóros működése, ami kóros vörsejtek, majd leukémia kialakulásával jár (mielodiszpláziás szindróma, MDS)
- Testsúlyváltozás
- Anyagszerezavarok (tumor lízis szindróma)
- Szorongás
- Zavartság
- Fejfájás
- Bizsergő érzés
- Szabálytalan vagy lassult szívverés
- Kóros elváltozások az EKG-n
- A szív bal kamrája által kipumpált vér mennyiségének csökkenése, tünetek nélkül
- Véraláfutás
- Súlyos vérzés
- Alacsony vérnyomás
- Hasi fájdalom
- Gyomor- vagy bélvérzés, ami miatt vér lehet a hányadékban, a székletben, illetve fekete szurokszéklet alakulhat ki
- Nyálkahártyagyulladás
- Hasnyálmirigygyulladás
- Kóros májműködés
- Bőrgyulladás (bőrpír)
- Körömbetegségek (pl. a köröm elválása a körömágytól, a köröm textúrájának és struktúrájának megváltozása)
- Kiütés
- A szemfehérje színének megváltozása
- A bőr elszíneződése
- A folyadék kiszivárgása a környező szövetek közé (extravazáció):
  - o Bőrpír (eritéma)
  - o Duzzanat
  - o Fájdalom
  - o A bőr égő érzése és/vagy elszíneződése
  - o A szöveti sejtek elhalása, ami miatt az elhalt részt el kell távolítani, és bőrátültetést kell végezni
- A májműködés és a veseműködés ellenőrzésére szolgáló vérvizsgálatok kóros eredményei (az aszpartát-aminotranszferáz-, a kreatinin-, és a karbamidszint emelkedése a vérben)
- A vesék duzzanatot és gyengeséget okozó károsodása (nefropátia)
- A vizelet elszíneződése
- A menstruáció kóros elmaradása (amenorrea)
- Duzzanat (ödéma)
- Izézés-zavarok

### **Ritka (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)**

- Tüdőgyulladás (pneumónia)

- A szív pumpafunkciójának csökkenése a szívizom károsodása (kardiomiopátia) következtében

### **Szklerózis multiplex miatt kezelt betegek esetén:**

#### **Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)**

- Fertőzések, például felső légúti és húgyúti fertőzés
- Émelygés (hányinger)
- Hajhullás
- A menstruáció kóros elmaradása (amenorrea)

#### **Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)**

- Alacsony vörösvérsejtszám, ami fáradékonyságot és légszomjat okozhat (vérszegénység). Vérátömlesztésre lehet szüksége.
- Bizonyos fehérvérsejtek (granulocitákés leukociták) alacsony száma
- Székrekedés
- Hányás
- Hasmenés
- A száj és az ajkak gyulladása
- Kóros fehérvérsejtszám
- Fejfájás
- Szabálytalan szívverés
- Kóros elváltozások az EKG-n
- A szív bal kamrája által kipumpált vér mennyiségének csökkenése, tünetek nélkül
- A májműködés és a veseműködés ellenőrzésére szolgáló vérvizsgálatok kóros eredményei (az aszpartát-aminotranszferáz-szint emelkedése a vérben)

#### **Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)**

- Tüdőgyulladás (pneumónia)
- Vérmérgezés (szepszis)
- Olyan mikroorganizmusok által okozott fertőzések, amelyek normál esetben, egészséges immunrendszer mellett nem okoznak fertőzést (opportunist fertőzések)
- A fehérvérsejtek rákos megbetegedése (akut mieloid leukémia, AML)
- A csontvelő kóros működése, ami kóros vörösvérsejtek, majd leukémia kialakulásával jár (mielodiszpláziás szindróma, MDS)
- A csontvelő nem termel elegendő vörösvérsejtet (csontvelőelégtelenség)
- A csontvelőműködés csökkenése A csontvelőműködés nagyobb mértékben vagy tartósabban csökkenhet, ha kemoterápiát vagy sugárkezelést is kap
- Alacsony vérlemezkeszám - ami vérzést vagy véraláfutást okozhat
- Bizonyos fehérvérsejtek (neutrofil sejtek) alacsony száma
- Súlyos allergiás reakció (anafilaxiás reakció, akár anafilaxiás sokk) - előfordulhatnak hirtelen kialakuló viszkető kiütések (csalánkiütés), a kéz, a láb a boka, az arc, az ajkak, a száj vagy a torok duzzanata (ami légzési vagy nyelési nehézséget okozhat) vagy úgy érzi, hogy el fog ájulni
- Étvágytalanság
- Testsúlyváltozás
- Szorongás
- Zavartság
- Bizsergő érzés
- Fáradékonyság, gyengeség vagy kimerültség
- Súlyos állapot, amelyben a szív nem képes elég vért pumpálni (pangásos szívelégtelenség)
- A szív pumpafunkciójának csökkenése a szívizom károsodása (kardiomiopátia) következtében
- Lelassult szívverés
- Szívroham
- Szokatlan véraláfutás
- Súlyos vérzés
- Alacsony vérnyomás

- Légszomj
- Hasi fájdalom
- Gyomor- vagy bélvérzés, ami miatt vér lehet a hányadékban, a székletben, illetve fekete szurokszéklet alakulhat ki
- Nyálkahártyagyulladás
- Hasnyálmirigygyulladás
- Kóros májműködés
- Körömbetegségek (pl. a köröm elválása a körömágytól, a köröm textúrájának és struktúrájának megváltozása)
- Kiütés
- A szemfehérje színének megváltozása
- A bőr elszíneződése
- A folyadék kiszivárgása a környező szövetek közé (extravazáció):
  - o Bőrpír (eritéma)
  - o Duzzanat
  - o Fájdalom
  - o A bőr égő érzése és/vagy elszíneződése
  - o A szöveti sejtek elhalása, ami miatt az elhalt részt el kell távolítani, és bőrátültetést kell végezni
- A májműködés és a veseműködés ellenőrzésére szolgáló vérvizsgálatok kóros eredményei (a kreatinin-, és a karbamidszint emelkedése a vérben)
- A vesék duzzanatot és gyengeséget okozó károsodása (nefropátia)
- A vizelet elszíneződése
- Duzzanat (ödéma)
- Láz
- Hirtelen halál

#### **Ritka (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)**

Nincsenek

#### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a **hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.** A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

#### **5. Hogyan kell a Novantrone-t tárolni?**

[A tagállam tölti ki]

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

A címkén feltüntetett lejáratási idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejáratási idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

#### **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

##### **Mit tartalmaz a Novantrone?**

[A tagállam tölti ki]

##### **Milyen a Novantrone külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

[A tagállam tölti ki]

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó**

[Lásd I. melléklet - A tagállam tölti ki]

{Név és cím}

{Tel.}

{Fax}

{E-mail}

### **Ezt a gyógyszert az Európai Gazdasági Térség tagállamaiban az alábbi neveken engedélyezték:**

[Lásd I. melléklet - A tagállam tölti ki]

### **A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}**

[A tagállam tölti ki]

### **Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.