

Viðauki III

Samantekt á eiginleikum lyfs, áletranir og fylgiseðill

Athugið:

Þessi samantekt á eiginleikum lyfs, áletranir og fylgiseðill er niðurstaða málskotsferils sem þessi niðurstaða framkvæmdanefndarinnar á við um.

Lyfjaupplýsingarnar geta í kjölfarið verið uppfærðar af yfirvöldum aðildarlanda í samráði við viðmiðunarlandið, eftir því sem við á, samkvæmt verklagi sem kveðið er á um er kafla 4 í hluta III í tilskipun 2001/83/EB.

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Novantrone og tengd heiti (sjá viðauka I) 2 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml í hettuglasinu inniheldur 2 mg af mítoxantróni (sem hýdróklóríð).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.
[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn
[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Mítoxantrón er ætlað til meðferðar á brjóstakrabbameini með meinvörpum.

Mítoxantrón er ætlað til meðferðar á eitilfrumukrabbameini, öðru en Hodgkins-sjúkdómi.

Mítoxantrón er ætlað til meðferðar á bráðu kyrningahvítblæði (AML) hjá fullorðnum.

Mítoxantrón í samsettri meðferðar er ætlað til innleiðslu sjúkdómshlés í bráðafasa í langvinnu kyrningahvítblæði.

Mítoxantrón í samsettri meðferð með barksterum er ætlað til líknandi meðferðar (t.d. verkjastillingar) sem tengist langt gengnu krabbameini í blöðruhálskirtli sem svarar ekki hormónameðferð.

Mítoxantrón er ætlað til meðferðar á sjúklingum með mjög virkt versnandi heila- og mænusigg (multiple sclerosis (MS)) sem tengist ört vaxandi fötlun þegar engin önnur meðferðarúrræði eru til staðar (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Mítoxantrón skal gefa undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af notkun frumuskemmandi krabbameinslyfja.

Brjóstakrabbamein með meinvörpum, eitilfrumukrabbamein annað en Hodgkins-sjúkdómur

Einlyfjameðferð

Ráðlagður upphafsskammtur af mítoxantróni í einlyfjameðferð er 14 mg/m² líkamsyfirborðs, gefinn í einum skammti í bláæð, sem má endurtaka á 21 dags fresti. Mælt er með lægri upphafsskammti (12 mg/m² eða minna) hjá sjúklingum með ófullnægjandi beinmergsforða, t.d. vegna fyrri krabbameinslyfjameðferðar eða lélegs almenns ástands.

Ákvarða skal breytingar á skömmtum og tímasetningu næsta skammts með klínísku mati sem byggist á hversu mikil og hve langvinn beinmergsbælingin er. Í áframhaldandi meðferð má venjulega endurtaka fyrri skammtinn ef fjöldi hvíttra blóðkorna og blóðflagna hefur náð eðlilegum gildum aftur eftir 21 dag.

Nota má eftirfarandi töflu til leiðbeiningar fyrir skammtaaðlögun við meðferð á brjóstakrabbameini með meinvörpum og eítílfrumukrabbameini, öðru en Hodgkins-sjúkdómi, í samræmi við lægsta blóðhagsgildi (sem yfirleitt næst u.þ.b. 10 dögum eftir skömmtun).

Minnsti fjöldi hvíttra blóðkorna og blóðflagna	Tími sem tekur til að ná eðlilegum gildum (bata)	Næsti skammtur
Ef minnsti fjöldi hvíttra blóðkorna er > 1.500 μ l og minnsti fjöldi blóðflagna > 50.000 μ l	Bati eftir \leq 21 dag	Endurtakið fyrri skammt.
Ef minnsti fjöldi hvíttra blóðkorna er > 1.500 μ l og minnsti fjöldi blóðflagna > 50.000 μ l	Bati eftir > 21 dag	Frestið lyfjagjöf þar til eðlileg gildi hafa náðst, þá skal endurtaka fyrri skammt.
Ef minnsti fjöldi hvíttra blóðkorna er < 1.500 μ l eða minnsti fjöldi blóðflagna < 50.000 μ l	Öll tímalengd	Minnka skal fyrri skammt um 2 mg/m ² eftir að eðlileg gildi hafa náðst.
Ef minnsti fjöldi hvíttra blóðkorna er < 1.000 μ l eða minnsti fjöldi blóðflagna < 25.000 μ l	Öll tímalengd	Minnka skal fyrri skammt um 4 mg/m ² eftir að eðlileg gildi hafa náðst.

Samsett meðferð

Mítóantrón hefur verið gefið sem hluti af samsettri meðferð. Sýnt hefur verið fram á að samsetningar mítóantróns og annarra frumuskemmandi lyfja, þ.m.t. cyklófosfamíðs og 5-flúorúrasíls eða metótrexats og mítómýsíns C, gefa góðan árangur í meðferð við brjóstakrabbameini með meinvörpum.

Mítóantrón hefur einnig verið notað í ýmsum samsetningum við meðferð á eítílfrumukrabbameini öðru en Hodgkins-sjúkdómi. Hins vegar eru upplýsingar enn takmarkaðar og ekki er hægt að mæla með ákveðnum meðferðaráætlunum.

Í samsettri meðferðaráætlun með mítóantróni hafa upphafsskammtar á bilinu frá 7 til 8 til 10 til 12 mg/m², háð samsetningu og tíðni notkunar, gefið góðan árangur.

Miða skal við, þegar mítóantrón er notað í samsettri krabbameinslyfjameðferð með öðru mergbælandi lyfi, að minnka upphafsskammtinn af mítóantróni um 2 til 4 mg/m² frá ráðlögðum skömmtum fyrir einlyfjameðferð. Áframhaldandi skammtar, eins og lýst er í töflunni hér að ofan, fara eftir því hve mikil og langvarandi beinmergsbælingin er.

Brátt kyrningahvítblæði

Einlyfjameðferð við bakslagi

Ráðlagður skammtur til að innleiða sjúkdómshlé er 12 mg/m² líkamsyfirborðs, gefinn sem stakur skammtur í bláæð einu sinni á dag í fimm daga samfleytt (samtals 60 mg/m²). Sjúklingar sem náðu fullkomnu sjúkdómshléi í klínískum rannsóknum með skammtinum 12 mg/m² á dag í 5 daga, náðu því strax eftir fyrstu innleiðslumeðferðina.

Samsett meðferð

Ráðlagður skammtur til innleiðslu er 12 mg/m² af mítóantróni á dag á dögum 1 til 3, gefið sem innrennsli í bláæð og 100 mg/m² af cýtarabíni í 7 daga, gefið með samfelldu 24 klst. innrennsli á dögum 1 til 7.

Mesta svörun verður í kjölfar fyrstu innleiðslumeðferðar. Ef ófullnægjandi svörun verður við hvítblæðinu má gefa annan innleiðsluskammt með mítóantróni í 2 daga og cýtarabíni í 5 daga, með því að nota sömu dagskammta. Ef alvarlegar eða lífshættulegar eiturverkanir, sem ekki tengjast blóðmynd, koma fram við fyrstu innleiðslumeðferð, skal bíða með næstu innleiðslumeðferð þar til eiturverkanirnar hafa gengið til baka.

Síðari meðferð (consolidation therapy), sem gefin var í tveimur stórum slembiröðuðum fjölsetra rannsóknnum, samanstendur af mítoxantróni 12 mg/m², gefið daglega með innrennsli í bláæð á degi 1 og 2 og cýtarabíni 100 mg/m² í 5 daga, gefið með samfelldu 24 klst. innrennsli á dögum 1 til 5. Fyrri meðferðin var veitt u.þ.b. 6 vikum eftir síðustu innleiðslumeðferðina, sú síðari var almennt veitt 4 vikum eftir þá fyrri.

Einföld meðferð með stökum skammti af mítoxantróni 6 mg/m² í bláæð, etópósíði 80 mg/m² í bláæð á 1 klst. og cýtarabíni (Ara-C) 1 mg/m² í bláæð í 6 klst. á dag í 6 daga (MEC) sýndi svörun við hvítblæðinu sem björgunarmeðferð við þrálátu bráðu kyrningahvítblæði.

Meðferð í bráðafasa við (langvinnu) kyrningahvítblæði

Einskammtameðferð við bakslagi

Ráðlagður skammtur við bakslagi er 10 til 12 mg/m² líkamsyfirborðs, gefinn sem stakur skammtur í bláæð daglega í 5 daga samfleytt (alls 50 til 60 mg/m²).

Langt gengið krabbamein í blöðruhálskirtli sem svarar ekki hormónameðferð (castrate-resistant prostate cancer)

Samkvæmt upplýsingum úr tveimur samanburðarrannsóknum með mítoxantróni og barksterum samanborið við barkstera eina sér, er ráðlagður skammtur af mítoxantróni 12 til 14 mg/m² sem gefið er með stuttu innrennsli í bláæð á 21 dags fresti, samhliða litlum skömmtum af barksterum til inntöku.

Hjá krabbameinssjúklingum sem fengu uppsafnaða skammtinn 140 mg/m² annaðhvort einan sér eða í samsettri meðferð með öðrum krabbameinslyfjum, voru uppsafnaðar líkur á hjartabilun 2,6%. Af þessum sökum skal fylgjast með sjúklingum með tilliti til vísbendinga um eiturvekanir á hjarta og spyrja um einkenni hjartabilunar áður en meðferð er hafin og meðan á henni stendur.

Heila- og mænusigg

Meðferð með mítoxantróni skal gefin undir eftirliti læknis sem hefur reynslu í notkun frumuskemmandi krabbameinslyfja til meðferðar á heila- og mænusiggi.

Eingöngu skal beita þessari meðferð eftir mat á ávinningi og áhættu, einkum áhættu hvað varðar blóðmynd og hjarta (sjá kafla 4.4).

Ekki má hefja meðferðina hjá sjúklingum sem hafa áður verið meðhöndlaðir með mítoxantróni.

Ráðlagður skammtur af mítoxantróni er venjulega 12 mg/m² líkamsyfirborðs, gefið sem stutt (u.þ.b. 5 til 15 mínútna) innrennsli í bláæð sem endurtaka má á 1-3 mánaða fresti. Hámarks uppsafnaður heildaræviskammtur má ekki fara yfir 72 mg/m² (sjá kafla 5.1).

Við endurtekna gjöf mítoxantróns skammtabreytingar taka mið af umfangi og hve langvarnadi beinmergsbælingin er.

Deilitalning hvítkorna innan 21 dags eftir innrennsli mítoxantróns

Merki og einkenni um sýkingu og deilitalning hvítkorna af WHO-stigi 3: næsti skammtur 10 mg/m²

Merki og einkenni um sýkingu og deilitalning hvítkorna með WHO-stig 4: næsti skammtur 8 mg/m²

Deilitalning hvítkorna innan 7 daga fyrir innrennsli mítoxantróns

Merki og einkenni um sýkingu og deilitalning hvítkorna með WHO-stig 1: næsti skammtur 9 mg/m²

Merki og einkenni um sýkingu og deilitalning hvítkorna af WHO-stigi 2: næsti skammtur 6 mg/m²

Merki og einkenni um sýkingu og deilitalning hvítkorna af WHO-stigi 3 til 4: meðferð hætt

Í tilviki eiturvekana af WHO-stigi 2 til 3, sem ekki tengjast blóðmynd, skal breyta næsta skammti í 10 mg/m²; í tilviki eiturvekana af stigi 4, sem ekki tengjast blóðmynd, skal hætta meðferð.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Almennt skulu upphafsskammtar fyrir aldraða sjúklinga vera á lægri enda skammtabilsins og endurspegla aukna tíðni skertrar lifrar-, nýrna- eða hjartastarfsemi sem og samhliða sjúkdóma eða meðferð með öðrum lyfjum.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi við notkun mítoxantróns hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Gæta skal varúðar við notkun mítoxantróns.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi við notkun mítoxantróns hjá sjúklingum með lifrabilun. Skammtaaðlögun kann að vera nauðsynleg fyrir sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi þar sem skert lifrarstarfsemi dregur úr úthreinsun mítoxantróns. Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar til að hægt sé að ráðleggja um skammtaaðlögun. Rannsóknarstofumælingar geta hvorki spáð fyrir um úthreinsun virka efnisins né aðlögun skammta (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá börnum. Notkun mítoxantróns á ekki við hjá börnum.

Lyfjagjöf

Novantrone þykkni má eingöngu gefa með innrennsli í bláæð.

Dæla skal Novantrone þykkni hægt inn í innrennsli með frjálsum flæði í bláæð með jafnþrýstinni saltvatnslausn eða 5% glúkósalausn á a.m.k. 3 til 5 mínútum. Æskilegt er að slöngunni sé komið fyrir í stórra bláæð. Ef mögulegt er skal forðast bláæðar yfir liðum eða á útlimum með skert flæði í blá- eða sogæðum.

Einnig má gefa Novantrone þykknið sem stutt innrennsli (á 15 til 30 mínútum), þynnt með 50 til 100 ml af jafnþrýstinni saltvatnslausn eða 5% glúkósalausn.

Novantrone þykkni má ekki gefa undir húð, í vöðva eða í slagæð. Alvarlegar staðbundnar vefjaskemmdir geta komið fram ef utanæðablæðing á sér stað við gjöf. Lyfið má heldur ekki gefa með inndælingu í mænuvökva.

Ef einhver merki eða einkenni um utanæðablæðingu hafa komið fram, þ.m.t. sviði, verkir, kláði, roði, þroti, blámi eða sáramyndun, skal tafarlaust stöðva lyfjagjöfina (sjá kafla 4.4).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1, þar á meðal súlfítum sem kunna að myndast við framleiðslu á mítoxantróni.

Mítoxantrón er ekki ætlað konum með barn á brjósti (sjá kafla 4.4 og 4.6).

Mítoxantrón má ekki nota til meðferðar á heila- og mænusiggi á meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Mítoxantrón skal gefa hægt inn í innrennsli í bláæð með frjálsum flæði. Mítoxantrón má ekki gefa undir húð, í vöðva eða í slagæð. Tilkynt hefur verið um staðbundinn/svæðisbundinn taugakvilla, í sumum tilvikum óafturkræfan, eftir gjöf í slagæð. Alvarlegar staðbundnar vefjaskemmdir geta komið fram ef utanæðablæðing á sér stað við gjöf. Hingað til hefur aðeins verið lýst einstökum tilvikum alvarlegra staðbundinna viðbragða (drepi) vegna utanæðablæðingar. Mítoxantrón má ekki gefa með inndælingu í mænuvökva. Gjöf í mænuvökva kann að valda alvarlegum varanlegum skaða. Tilkynt hefur verið um taugakvilla og

eiturverkanir á taugar, bæði miðlægar og útlægar, eftir inndælingu í mænuvökva. Í þessum tilkynningum hefur verið greint frá flogum, sem leitt hafa til dás, og alvarlegum afleiðingum fyrir taugastarfsemi og til lömunar með truflunum á starfsemi þarma og blöðru.

Starfsemi hjarta

Eiturverkanir á hjartavöðva, sem í sinni alvarlegustu mynd er hjartabilun, sem hugsanlega gengur ekki til bakaog er banvænn, kunna að koma fram annað hvort meðan á meðferð með mítoxantróni stendur eða mánuðum eða árum eftir að meðferð lýkur. Þessi áhætta eykst með aukningu á uppsöfnuðum skammti. Hjá krabbameinssjúklingum sem fengu uppsafnaða skammtinn 140 mg/m² annaðhvort einan sér eða í samsettri meðferð með öðrum krabbameinslyfjum, voru uppsafnaðar líkur á hjartabilun 2,6%. Í samanburðar-rannsóknnum á krabbameini voru heildar uppsafnaðar líkur 13% á að útfallsbrot vinstri slegils (LVEF) lækkaði í meðallagi mikið eða verulega við þennan skammt.

Virkur eða dulinn hjarta- og æðasjúkdómur, fyrir eða samhliða geislameðferð á miðmætis-/gollurshússvæðið, fyrri meðferð með öðrum antracyklínnum eða antracendíónum eða samhliða notkun annarra lyfja sem hafa eiturverkanir á hjarta geta aukið hættuna á eiturverkunum á hjarta. Mælt er með mati á útfallsbroti vinstri slegils (LVEF) með hjartaómun eða hjartaskanni (MUGA) fyrir gjöf á upphafsskammti mítoxantróns hjá krabbameinssjúklingum. Fylgjast skal vandlega með hjartastarfsemi hjá krabbameinssjúklingum meðan á meðferð stendur. Mælt er með mati á útfallsbroti vinstri slegils með reglulegu millibili og/eða ef hjartabilunareinkenni koma fram. Eiturverkanir á hjarta geta komið fram hvenær sem er meðan á meðferð með mítoxantróni stendur og áhættan eykst með uppsöfnuðum skammti. Eiturverkanir á hjarta af völdum mítoxantróns geta komið fram við lægri uppsafnaða skammta hvort sem áhættuþættir hjartasjúkdóma eru til staðar eða ekki.

Vegna hugsanlegrar hættu á áhrifum á hjarta sjúklinga sem áður höfðu fengið meðferð með daunórubicíni eða doxórúbisíni skal ákvarða hlutfall ávinnings og áhættu af meðferð með mítoxantróni hjá slíkum sjúklingum áður en meðferð er hafin.

Bráð hjartabilun kann stundum að koma fram hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með mítoxantróni við bráðu kyrningahvítblæði.

Einnig hefur verið tilkynnt um þetta hjá sjúklingum með heila- og mænusigg sem meðhöndlaðir voru með mítoxantróni. Breytingar á starfsemi hjarta geta komið fram hjá sjúklingum með heila- og mænusigg sem meðhöndlaðir eru með mítoxantróni. Mælt er með mati á útfallsbroti vinstri slegils (LVEF) með hjartaómun eða hjartaskanni (MUGA) fyrir gjöf á upphafsskammti mítoxantróns og fyrir hverja gjöf hjá sjúklingum með heila- og mænusigg og árlega í allt að 5 ár eftir lok meðferðar. Eiturverkanir á hjarta geta komið fram hvenær sem er meðan á meðferð með mítoxantróni stendur og áhættan eykst með uppsöfnuðum skammti. Eiturverkanir á hjarta af völdum mítoxantróns geta komið fram við lægri uppsafnaða skammta hvort sem áhættuþættir hjartasjúkdóma eru til staðar eða ekki. Venjulega eiga sjúklingar með heila- og mænusigg ekki að fá stærri uppsafnaðan heildaræviskammt en 72 mg/m². Almenn á ekki að gefa sjúklingum með heila- og mænusigg mítoxantrón sem eru með annað hvort útfallsbrot vinstri slegils <50% eða klínískt marktæka minnkun á útfallsbroti vinstri slegils.

Beinmergsbæling

Samhliða meðferð með mítoxantróni skal hafa náði og reglulegt eftirlit með mælingum á blóðgildum og efnasamsetningu auk tíðs eftirlits með sjúklingnum. Framkvæma skal heildarblóðkornatalningu, þ.m.t. á blóðflögum, fyrir gjöf á upphafsskammti mítoxantróns, 10 dögum eftir gjöf og fyrir hvert innrennsli þar á eftir og ef sýkingareinkenni koma fram. Upplýsa skal sjúklinga um áhættu, einkenni og merki bráðahvítblæðis og þeim ráðlagt að leita strax læknis ef einhver slík einkenni koma fram, jafnvel að loknu fimm ára tímabilinu.

Mergbæling kann að vera alvarlegri og standa lengur yfir hjá sjúklingum með lélegt almennt ástand eða þeim sem hafa áður gengist undir krabbameinslyfjameðferð og/eða geislameðferð.

Að undanskilinni meðferð við bráðu kyrningahvítblæði, á almennt ekki að gefa meðferð með mítoxantróni sjúklingum þar sem upphafsþéðli daufkyrninga er minni en 1.500 frumur/mm³. Mælt er með tíðri útlægri

(peripheral) blóðkornatalningu hjá öllum sjúklingum sem fá mítoxantrón til að fylgjast með tilvikum beinmergsbælingar, aðallega daufkyrningafæðar, sem kann að vera alvarleg og valdið sýkingu.

Þegar mítoxantrón er notað í stórum skömmtum (>14 mg/m²/dag x 3 dagar), eins og tilgreint er til meðferðar á hvítblæði, mun alvarleg mergbæling koma fram.

Sérstaklega þarf að gæta að því að blóðhagur sé að fullu endurnýjaður áður en síðari meðferð (consolidation therapy) hefst (ef sú meðferð er notuð) og fylgjast skal vel með sjúklingum á þessu tímabili. Hvaða skammtur sem er af mítoxantróni kann að valda mergbælingu.

Afleitt (secondary) brátt kyrningahvítblæði og mergrangvöxtur

Tópóísómerasa II hemlar, þ.m.t. mítoxantrón, hafa verið tengdir myndun bráðs kyrningahvítblæðis og mergrangvexti þegar þeir eru notaðir sem einlyfjameðferð og sér í lagi samhliða öðrum krabbameinslyfjum og/eða geislameðferð. Vegna hættu á afleiddum illkynja sjúkdómum, skal ákvarða ávinnings/áhættuhlutfall meðferðar með mítoxantróni áður en meðferð er hafin.

Notkun eftir aðrar sértækar meðferðir við heila- og mænisiggi

Öryggi og verkun við notkun mítoxantróns hefur ekki verið rannsökuð eftir meðferð með natalízúmabi, fingolimodi, alemtuzumabi, dímetýl fúmarati eða teriflúnómíði.

Brjóstakrabbamein án meinvarpa

Þar sem ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar um verkun mítoxantróns sem viðbótarmeðferð við brjóstakrabbameini og um aukna hættu á hvítblæði, skal aðeins að nota það við brjóstakrabbameini með meinvörpum.

Sýkingar

Sjúklingar sem fá ónæmisbælandi lyf eins og mítoxantrón hafa skerta ónæmissvörun gegn sýkingum. Meðhöndla skal altækar sýkingar samhliða eða rétt áður en meðferð með mítoxantróni er hafin.

Bólusetning

Bólusetning með lifandi veirubóluefnum (t.d. bólusetning við gulusótt) eykur hættu á sýkingu og öðrum aukaverkunum á borð við kúabóludrep (*vaccinia gangrenosa*) og kúabólusýkingar (*generalized vaccinia*) hjá sjúklingum með skerta ónæmissvörun, eins og meðan á meðferð með mítoxantróni stendur. Af þeim sökum skal ekki gefa lifandi veirubóluefni meðan á meðferð stendur. Ráðlagt er að nota lifandi veirubóluefni með varúð eftir að krabbameinslyfjameðferð er hætt og bólusetja ekki fyrir en 3 mánuðum eftir síðasta krabbameinslyfjaskammt (sjá kafla 4.5).

Getnaðarvarnir karla og kvenna

Mítoxantrón hefur eiturvekanir á erfðafni og er talið hugsanlegur vansköpunarvaldur hjá mönnum. Af þeim sökum skal ráðleggja körlum í meðferð að geta ekki barn og nota getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og a.m.k. 6 mánuði eftir að meðferð lýkur. Hjá konum á barneignaraldri eiga þungunarpróf að vera neikvæð fyrir hverja gjöf og þær eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 4 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Brjóstagjöf

Mítoxantrón hefur greinst í brjóstamjólk í allt að einn mánuð eftir síðustu gjöf. Vegna möguleika á alvarlegum aukaverkunum mítoxantróns hjá ungbörnum mega konur sem hafa barn á brjósti ekki nota lyfið (sjá kafla 4.3) og þurfa að hætta brjóstagjöf áður en meðferð hefst.

Frjósemi

Konur á barneignaraldri eiga að vera upplýstir um aukna hættu á skammtíma eða viðvarandi tíðateppu (sjá kafla 4.6).

Stökkbreytandi og krabbameinsvaldandi áhrif

Mítoxantrón reyndist hafa stökkbreytandi áhrif í prófunum hjá bakteríum og spendýrum, sem og *in vivo* hjá rottum. Virka efnið var krabbameinsvaldandi hjá tilraunadýrum við lægri skammta en ráðlagða klíníska skammta. Af þeim sökum kann mítoxantrón að vera krabbameinsvaldandi hjá mönnum.

Æxlislýsuheilkenni

Tilkynnt var um æxlislýsuheilkenni við notkun mítoxantróns. Fylgjast skal með þéttni þvagsýru, blóðsalta og þvagefnis.

Mislitun þvags og annarra vefja

Mítoxantrón getur litað þvagið blágrænt í 24 klst. eftir lyfjagjöf og skal sjúklingum ráðlagt að búast við þessu meðan á meðferð stendur. Einnig kann að koma fram blámi í augnhvítu, húð og nöglum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samhliða gjöf mítoxantróns með virkum efnum sem hugsanlega hafa eiturverkanir á hjarta (til dæmis antracyklínnum) eykur hættu á eiturverkunum á hjarta.

Tópóísómerasa II hemlar, þ.m.t. mítoxantrón, hafa verið tengdir myndun bráðs kyrningahvítblæðis (AML) eða mergrangvexti (Myelodysplastic Syndrome) þegar þeir eru notaðir samhliða öðrum krabbameinslyfjum og/eða geislameðferð (sjá kafla 4.8).

Mítoxantrón veldur mergbælingu sem er útvíkkun á lyfjafræðilegum áhrifum þess. Mergbæling kann að aukast þegar það er notað í samsettri krabbameinslyfjameðferð með öðrum mergbælandi lyfjum, eins og til meðferðar á brjóstakrabbameini.

Samhliða gjöf mítoxantróns með öðrum ónæmisbælandi lyfjum kann að auka hættuna á óhóflegri ónæmisbælingu og eitilfrumufjölgunarheilkenni.

Bólusetning með lifandi veirubóluefnum (t.d. bólusetning við gulusótt) eykur hættu á sýkingu og öðrum aukaverkunum á borð við kúabóludrep (*vaccinia gangrenosa*) og kúabólusýkingar (*generalized vaccinia*) hjá sjúklingum með skerta ónæmissvörun, eins og meðan á meðferð með mítoxantróni stendur. Af þeim sökum skal ekki gefa lifandi veirubóluefni meðan á meðferð stendur. Ráðlagt er að nota lifandi veirubóluefni með varúð eftir að krabbameinslyfjameðferð er hætt og bólusetja ekki fyrir en 3 mánuðum eftir síðasta krabbameinslyfjaskammt (sjá kafla 4.4).

Samsetning K-vítamín hemla og frumuskemmandi lyfja kann að leiða til aukinnar blæðingarhættu. Hafa skal náið eftirlit með hlutfalli prótrombín tíma eða INR hjá sjúklingum sem fá segavarnarlyf til inntöku þegar aukið er við eða dregið úr meðferð með mítoxantróni og skal það endurmetið oftast við samhliða meðferð. Breytingar á skammti segarvarnalyfsins kunna að vera nauðsynlegar til þess að viðhalda æskilegri blóðþynningu.

Sýnt hefur verið fram á að mítoxantrón er hvarfefni fyrir BCRP-flutningspróteinið *in vitro*. Hemlar BCRP-flutningspróteinsins (t.d. eltrombopag, gefitinib) kunna að leiða til aukins aðgengis. Í rannsókn á lyfjahvörfum hjá börnum með nýtilkomið (*de novo*) brátt kyrningahvítblæði, leiddi samhliða lyfjagjöf cýklósporíns til 42% minni úthreinsunar mítoxantróns. Virkjar BCRP-flutningspróteinsins gætu hugsanlega dregið úr útsetningu mítoxantróns.

Mítoxantrón og umbrotsefni þess skiljast út í galli og þvagi, en ekki er vitað hvort efnaskipta- eða útskilnaðarleiðirnar geti mettast, orðið fyrir hindrun eða örvun eða hvort mítoxantrón og umbrotsefni þess fari í gegnum garna- og lifrarhringrásina (sjá kafla 5.2).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Getnaðarvarnir karla og kvenna

Mítoxantrón hefur eiturverkanir á erfðaeefni og er talið hugsanlegur vansköpunarvaldur hjá mönnum. Af þeim sökum verður að ráðleggja körlum í meðferð að geta ekki barn og nota getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og a.m.k. 6 mánuði eftir að meðferð lýkur. Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að forðast þungun; þungunarpróf sem framkvæmd eru hjá þeim þurfa að vera neikvæð fyrir hvern skammt og þær eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 4 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Meðganga

Upplýsingar um notkun mítoxantróns hjá þunguðum konum eru mjög takmarkaðar. Mítoxantrón var ekki vansköpunarvaldur í dýrarannsóknnum við skammta sem voru lægri en skammtar handa mönnum, en olli eiturveikunum á æxlun (sjá kafla 5.3). Mítoxantrón er talinn hugsanlegur vansköpunarvaldur hjá mönnum vegna verkunarmáta og áhrifa á þroska sem komið hafa fram hjá tengdum lyfjum. Af þessum sökum má ekki gefa þunguðum konum mítoxantrón við meðferð á heila- og mænisiggi (sjá kafla 4.3). Ekki má gefa mítoxantrón á meðgöngu, einkum á fyrsta þriðjungi meðgöngu, þegar það er notað til meðferðar við öðrum ábendingum. Í hverju einstöku tilviki þarf að veita og meta kosti meðferðarinnar á móti hugsanlegri hættu fyrir fóstrið. Ef lyfið er notað á meðgöngu eða ef sjúklingurinn verður þungaður á meðan á meðferð með mítoxantróni stendur, skal veita sjúklingnum upplýsingar um hugsanlega hættu fyrir fóstrið ásamt erfðaráðgjöf.

Brjóstagiöf

Mítoxantrón skilst út í brjóstamjólk og hefur greinst í brjóstamjólk í allt að einn mánuð eftir síðustu gjöf. Vegna möguleika á alvarlegum aukaverkunum mítoxantróns hjá ungbörnum mega konur sem hafa barn á brjósti ekki nota lyfið (sjá kafla 4.3) og þurfa að hætta brjóstagiöf áður en meðferð hefst.

Frjósemi

Konur sem fá meðferð með mítoxantróni eru í aukinni hættu á skammtíma eða viðvarandi tíðateppu og því skal íhuga varðveislu kynfrumna fyrir meðferð. Hjá körlum eru engar upplýsingar tiltækar, en visnum í eistnaþípum og fækkun sæðisfrumna hafa komið fram hjá dýrum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Mítoxantrón hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Rugl og þreyta geta komið fram eftir gjöf mítoxantróns (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Alvarlegustu aukaverkanir mítoxantróns eru eiturvekanir á hjartavöðva og mergbæling. Algengustu aukaverkanir mítoxantróns (mjög algengar: koma fyrir hjá fleirum en 1 sjúklingi af hverjum 10) eru blóðleysi, hvítfrumnafeð, daufkyrningafæð, sýkingar, tíðateppa, hárlos, ógleði og uppköst.

Listi yfir aukaverkanir

Taflan hér að neðan byggist á öryggisupplýsingum úr klínískum rannsóknum og aukaverkanatilkynningum úr krabbameinsmeðferðum og klínískum rannsóknum, öryggisrannsóknum eftir veitingu markaðsleyfis og tilkynningum frá sjúklingum sem fengu meðferð við heila- og mænisiggi. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tíðni	Krabbamein	Heila- og mænisigg
Sýkingar af völdum sýkla og snúkjudyra		
Mjög algengar	Sýking (þ.m.t. banvæn)	Sýking (þ.m.t. banvæn) Þvagfærasýking Sýking í efri hluta öndunarvegjar
Sjaldgæfar	Þvagfærasýking Sýking í efri hluta öndunarvegjar Sýklasótt Tækifærissýkingar	Lungnabólga Sýklasótt Tækifærissýkingar
Mjög sjaldgæfar	Lungnabólga	
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)		
Sjaldgæfar	Brátt kyrningahvítblæði, mergrangvöxtur, bráðahvítblæði	Brátt kyrningahvítblæði, mergrangvöxtur, bráðahvítblæði

Tíðni	Krabbamein	Heila- og mænusigg
Blóð og eitlar		
Mjög algengar	Blóðleysi Daufkyrningafæð Hvítfrumnafæð	
Algengar	Blóðflagnafæð Kyrningafæð	Blóðleysi Hvítfrumnafæð Kyrningafæð Óeðlilegur fjöldi hvítra blóðkorna
Sjaldgæfar	Mergbæling Beinmergsbilun Óeðlilegur fjöldi hvítra blóðkorna	Beinmergsbilun Mergbæling Blóðflagnafæð Daufkyrningafæð
Ónæmiskerfi		
Sjaldgæfar	Bráðafnæmi/bráðafnæmisviðbrögð (þ.m.t. lost)	Bráðafnæmi/bráðafnæmisviðbrögð (þ.m.t. lost)
Efnaskipti og næring		
Algengar	Lystarleysi	
Sjaldgæfar	Þyngdarsveiflur Æxlislýsuheilkenni*	Lystarleysi Þyngdarsveiflur
* Brátt T- og B-eitilfrumuhvítblæði og eitilfrumukrabbamein, önnur en Hodgkins-sjúkdómur (NHL), er oftast tengt við æxlislýsuheilkenni (TLS)		
Taugakerfi		
Algengar	Svefnhöfgi	Höfuðverkur
Sjaldgæfar	Kvíði Rugl Höfuðverkur Náladofi	Kvíði Rugl Náladofi Svefnhöfgi
Augu		
Sjaldgæfar	Litabreytingar í augnhvítu	Litabreytingar í augnhvítu
Hjarta		
Algengar	Hjartabilun Hjartadrep (þ.m.t. banvæn tilvik)	Taktruflun Óeðlilegt hjartalínurit Lækkað útfallsbrot vinstri slegils
Sjaldgæfar	Taktruflun Hægur sínustaktur (sinus bradycardia) Óeðlilegt hjartalínurit Lækkað útfallsbrot vinstri slegils	Hjartabilun Hjartavöðvasjúkdómur Hægur sínustaktur (sinus bradycardia) Hjartadrep (þ.m.t. banvæn tilvik)
Mjög sjaldgæfar	Hjartavöðvasjúkdómur	
Æðar		
Sjaldgæfar	Mar Blæðing Lágprýstingur	Mar Blæðing Lágprýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		
Algengar	Mæði	
Sjaldgæfar		Mæði
Meltingarfæri		
Mjög algengar	Ógleði Uppköst	Ógleði
Algengar	Hægðatregða Niðurgangur Munnbólga	Hægðatregða Niðurgangur Munnbólga Uppköst

Tíðni	Krabbamein	Heila- og mænusigg
Sjaldgæfar	Kviðverkir Blæðingar í meltingarvegi Bólga í slímhúð Brisbólga	Kviðverkir Blæðingar í meltingarvegi Bólga í slímhúð Brisbólga
Lifur og gall		
Algengar		Hækkað gildi aspartat amínótransferasa
Sjaldgæfar	Eiturverkanir á lifur Hækkað gildi aspartat amínótransferasa	Eiturverkanir á lifur
Húð og undirhúð		
Mjög algengar	Hárlos	Hárlos
Sjaldgæfar	Roðapöt Naglakvillar Útbrot Litabreytingar í húð Vefjadrep (eftir utanæðablæðingu)	Naglakvillar Útbrot Litabreytingar í húð Vefjadrep (eftir utanæðablæðingu)
Nýru og þvagsfæri		
Sjaldgæfar	Hækkun á kreatíníni í sermi Hækkuð gildi þvagefnis í blóði Nýrnakvilli af völdum eiturverkana Mislitun þvags	Hækkun á kreatíníni í sermi Hækkuð gildi þvagefnis í blóði Nýrnakvilli af völdum eiturverkana Mislitun þvags
Æxlunarfæri og brjóst		
Mjög algengar		Tíðateppa*
Sjaldgæfar	Tíðateppa	
* Tíðateppa kann að vera langvarandi eða sem snemmbær tíðahvörf		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		
Algengar	Þróttleysi Þreyta Hiti	
Sjaldgæfar	Bjúgur Utanæðablæðing* Bragðtruflun	Þróttleysi Þreyta Bjúgur Hiti Utanæðablæðing* Skyndidauði**
* Tilkynnt hefur verið um utanæðablæðingu á innrennslisstað, sem kann að valda roðapoti, þrota, sársauka, sviða og/eða bláma í húð. Utanæðablæðing kann að valda vefjadrepi með þeim afleiðingum að þörf verður fyrir sárahreinsun og húðiþræðslu. Einnig hefur verið tilkynnt um bláæðabólgu á innrennslisstað.		
** Orsakatengsl við gjöf mítoxantróns hafa ekki verið staðfest.		

Lýsing á völdum aukaverkunum

Eiturverkanir á hjartavöðva, sem í sinni alvarlegustu mynd er hjartabilun, sem hugsanlega gengur ekki til baka og er banvæn, kunna að koma fram annað hvort meðan á meðferð með mítoxantróni stendur eða mánuðum eða árum eftir að meðferð lýkur. Þessi áhætta eykst með uppsöfnuðum skammti. Í klínískum rannsóknum á krabbameinssjúklingum sem fengu uppsafnaða skammtinn 140 mg/m² annað hvort einan og sér eða í samsettri meðferð með öðrum krabbameinslyfjum, voru uppsafnaðar líkur á hjartabilun 2,6%.

Mergbæling er skammtatakmarkandi aukaverkun mítoxantróns. Mergbæling kann að vera meira áberandi og staðið lengur yfir hjá sjúklingum sem hafa áður fengið krabbameinslyfjameðferð eða geislameðferð. Í klínískri rannsókn hjá sjúklingum með bráðahvítblæði kom fram marktæk mergbæling hjá öllum sjúklingum sem fengu meðferð með mítoxantróni. Hjá sjúklingunum 80 sem þátt tóku í rannsókninni var miðgildi lægsta fjölda hvíttra blóðkorna 400/μl (WHO-stig 4) og blóðflagna 9.500/μl (WHO-stig 4). Erfitt er að meta

eiturverkanir á blóð við bráðahvítblæði þar sem að hefðbundnar breytur beinmergsbælingar eins og fjöldi hvíttra blóðkorna og blóðflagna raskast við mergskipti með hvítblæðisfrumum.

Sjúklingar með heila- og mænusigg

Eituráhrif á blóð

Daufkyrningafæð geta komið fram eftir hverja gjöf. Venjulega er um að ræða tímabundna daufkyrningafæð með lægsta fjölda hvíttra blóðkorna á 10. degi eftir innrennslið sem gengur til baka í kringum dag 20. Afturkræf blóðflagnafæð kann einnig að koma fram. Fylgjast skal reglulega með blóðhag (sjá kafla 4.4).

Tilkynnt hefur verið um dauðsföll af völdum bráðs kyrningahvítblæðis (AML) (sjá kafla 4.4).

Eituráhrif á hjarta

Tilkynnt hefur verið um frávik á hjartalínuriti. Einnig hefur verið tilkynnt um hjartabilun með útfallsbrot vinstri slegils (LVEF) <50% (sjá kafla 4.4).

Börn

Ekki er mælt með meðferð með mítoxantróni handa börnum. Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Ekkert þekkt sértækt mótefni er til við ofskömmtnun mítoxantróns. Tilkynnt hefur verið um ofskömmtnun fyrir slysi. Fjórir sjúklingar sem fengu 140 til 180 mg/m² sem stakan skammt með inndælingu létust vegna alvarlegrar hvítfrumnafeðar með sýkingu. Þörf kann að vera á stuðningsmeðferð við blóðhag og sýklalyfjameðferð við alvarlega langvarandi beinmergsbælingu.

Þrátt fyrir að sjúklingar með alvarlega nýrnabilun hafi ekki verið rannsakaðir, er mítoxantrón mikið vefjabundið og ólíklegt er að hægt sé að draga úr verkun eða eiturverkunum með kviðskilun eða blóðskilun.

Eiturverkanir á blóðmynd, meltingarveg, lifur eða nýru kunna að koma fram, sem eru háð gefnum skammti og líkamlegu ástandi sjúklings. Í tilvikum ofskömmtnunar skal fylgjast náið með sjúklingum. Veita skal einkenna- og stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, antracyklín og skyld efni, ATC-flokkur: L01DB07

Verkunarháttur

Mítoxantrón, sem er DNA-hvarfgjarnt lyf, innlimast (intercalates) í deoxýríbókjarnsýru (DNA) með vetnistengjum og veldur víxltengjum og strengjarofum (strand breaks). Mítoxantrón veldur einnig truflunum á ríbósakjarnsýru (RNA) og er öflugur hemill á tóþóísómerasa II, ensím sem ber ábyrgð á að vinda ofan af strengjum og lagfæra skemmdir á DNA. Það hefur frumudrepandi áhrif á ræktaðar frumur úr mönnum, bæði í fjölgunarfasa og ekki í fjölgunarfasa, sem bendir til skorts á sérhæfni hvað varðar frumuhring og virkni gegn hraðvaxta og hægvasxta æxlum. Mítoxantrón blokkar frumuhringinn í G2-fasa sem leiðir til aukningar á frumu-RNA og fjöllitnun.

Sýnt hefur verið fram á *in vitro* að mítoxantrón hindrar fjölgun B-frumna, T-frumna og átrumna (macrophage) og dregur úr tjáningu mótefnavaka, sem og seytingu interferón gamma, æxlisdrápsþáttar alfa (tumor necrosis factor alpha) og hvítfrumuboða-2 (interleukín-2).

Lyfhrif

Mítoxantrón, sem er samtengd antracenedíón afleiða, er þekkt frumuskemmandi, krabbameinslyf. Greint hefur verið frá verkun þess við fjölmörgum illkynja sjúkdómum. Áætlaður verkunarháttur þess gegn heila- og mænisiggi er ónæmisbæling.

Verkun og öryggi

Meðferð með 12 til 14 mg/m² af mítoxantróni var árangursrík við meðferð á ýmsum krabbameinum. Skammturinn er gefinn í 21 dags lotum, sem innleiðslumeðferð við bráðu kyrningahvítblæði í þrjá daga í röð og sem sérstök meðferð (consolidation therapy) á tveimur dögum. Mítoxantrón er virkt þegar það er gefið eitt sér eða í samsettri meðferð með öðrum krabbameinslyfjum eða barksterum.

Mítoxantrón í samsetningu með öðrum virkum frumuhemjandi efnum er árangursríkt við meðhöndlun á brjóstakrabbameini með meinvörpum, einnig hjá sjúklingum sem tókst ekki að ljúka viðbótarmeðferð sem innihélt antracyklín.

Mítoxantrón í samsettri meðferð með barksterum bætir verkjastjórnun og lífsgæði hjá sjúklingum með langt gengið krabbamein í blöðruhálskirtli, sem svarar ekki hormónameðferð, án þess að bæta heildarlifun. Mítoxantrón ásamt cýtarabíni sem upphafs innleiðslumeðferð er a.m.k. jafn árangursrík til að innleiða sjúkdómshlé eins og daunórúbícín samsetningar hjá fullorðnum sjúklingum með áður ómeðhöndlað brátt kyrningahvítblæði. Mítoxantrón eitt sér eða í samsettri meðferð með öðrum frumuhemjandi lyfjum sýnir hlutlæga svörun hjá sjúklingum með nokkrar tegundir eitlakraabbameins, öðrum en Hodgkins-sjúkdómi. Langtíma notagildi mítoxantróns takmarkast af auknu þoli krabbameinsins sem að lokum kann að leiða til dauða, sé það notað sem síðasta mögulega meðferð (last-line therapy).

Meðferð með mítoxantróni 12 mg/m² sem gefið var á þriggja mánaða fresti reyndist betur en 5 mg/m² og lyfleysa í einni klínískri rannsókn á afar virku heila- og mænisiggi með bólgu. Við meðferðina dró úr versnun á fötlun af völdum truflana í taugakerfi og tíðni bakslaga. Í nokkrum rannsóknum á heila- og mænisiggi var virki uppsafnaði skammturinn á bilinu 36 mg/m² til 120 mg/m². Stakir skammtar voru á bilinu 5 til 12 mg/m², skammtabil voru frá einu sinni í mánuði til einu sinni á 3 mánaða fresti. Tímalengd meðferðar, þar sem uppsafnaði skammturinn var gefinn, var á bilinu 3 til 24 mánuðir. Hins vegar jukust eiturverkanir á hjarta með uppsöfnuðum skömmtum. Uppsafnaði skammturinn 72 mg/m² er enn árangursríkur og tengist minni eiturverkunum á hjarta en stærri uppsafnaðir skammtar. Af þeim sökum ættu sjúklingar með heila- og mænisigg ekki að fá stærri uppsafnaðan heildaræviskammt en 72 mg/m².

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá börnum.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Lyfjahvörf mítoxantróns hjá sjúklingum eftir gjöf á stökum skammti í bláæð einkennast af þriggja hólfa líkani. Hjá sjúklingum sem fengu u.þ.b. 15-90 mg/m² er línulegt samband milli skammta og flatarmáls undir blóðþéttiferli (AUC). Uppsöfnun virks efnis í plasma var ekki greinileg þegar mítoxantrón var gefið annaðhvort daglega í fimm daga eða í einum skammti á þriggja vikna fresti.

Dreifing

Dreifing til vefja er umfangsmikil: dreifingarrúmmál við jafnvægi fer yfir 1.000 l/m². Plasmabéttni lækkar hratt á fyrstu tveimur klukkustundunum og hægt eftir það. Mítoxantrón er 78% bundið plasmapróteinum. Bundni hlutinn er óháður þéttni og verður ekki fyrir áhrifum af nærveru fenýtóíns, doxórúbisíns, metótrexats, prednisóns, prednisólóns, heparíns eða aspiríns. Mítoxantrón fer ekki yfir blóð-heila þröskuldinn. Dreifing í eistu er tiltölulega lítil.

Umbrot og brotthvarf

Ferlin sem leiða til umbrots mítoxantróns hafa ekki verið skýrð. Mítoxantrón skilst hægt út með þvagi og hægðum, annaðhvort sem óbreytt virkt efni eða sem óvirk umbrotsefni. Í rannsóknum á mönnum endurheimtist aðeins 10% af skammtinum í þvagi og 18% í saur, annaðhvort sem virka efnið eða umbrotsefni á 5 daga tímabili eftir gjöf lyfsins. Af efninu sem endurheimtist í þvagi var 65% óbreytt virkt efni. Þau 35% sem eftir stóðu voru samsett úr mónókarboxýl- og díkarboxýlsýruafleiðum og glúkúróníðsamböndum þeirra.

Mörg tilkynntu gildanna fyrir helmingunartíma brotthvarfsfasans liggja á bilinu 10 og 40 klst. en einnig hefur verið tilkynnt um mun lengri gildi eða á bilinu 7 til 12 dagar. Munurinn á matinu kann að skýrast af framboði upplýsinga þegar langur tími er liðinn eftir skömmtun, mat á upplýsingum og næmi greiningaraðferða.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi kann að draga úr úthreinsun mítoxantróns.

Ekki virðist vera marktækur munur á lyfjahvörfum mítoxantróns hjá öldruðum og ungum fullorðnum sjúklingum. Áhrif kyns, kynþáttar og skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahvörf mítoxantróns eru óþekkt. Lyfjahvörf mítoxantróns hjá börnum eru óþekkt.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Rannsóknir á eiturverkunum eftir staka og endurtekna skammta voru gerðar hjá músum, rottum, hundum, kanínum og öpum. Blóðmyndandi kerfið var helsta markliffæri eiturverkana og sýndi mergbælingu. Hjarta, nýru, meltingarfæri og eistu voru einnig markliffæri. Visnun í eistnaþípum og fækkun sæðisfrumna kom fram.

Mítoxantrón hafði stökkbreytandi og litningaskemmandi áhrif í öllum *in vitro* prófunarkerfum og hjá rottum *in vivo*. Krabbameinsvaldandi áhrif komu fram hjá rottum og karlkyns músum. Meðferð á þunguðum rottum á tímabili líffæramyndunar tengdist vaxtarskerðingu fósturs við skammta sem voru $>0,01$ sinnum ráðlagður skammtur handa mönnum á grundvelli mg/m^2 . Þegar þungaðar kanínur voru meðhöndlaðar á tímabili líffæramyndunar, kom fram aukin tíðni fæðinga fyrir tímann við skammta sem voru $>0,01$ sinnum ráðlagður skammtur handa mönnum á grundvelli mg/m^2 . Engin vanskapandi áhrif komu fram í þessum rannsóknum, en hámarks skammtarnir voru vel undir ráðlögðum skammti handa mönnum ($0,02$ sinnum hjá rottum og $0,05$ sinnum hjá kanínum á grundvelli mg/m^2). Engin áhrif komu fram á þroska afkvæma eða frjósemi í tveggja kynslóða rannsókn hjá rottum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

6.2 Ósamrýmanleiki

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

6.3 Geymsluþol

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

6.5 Gerð íláts og innihald

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

{Nafn og heimilisfang}

{sími}

{bréfasími}

{netfang}

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: {DD. mánuður ÁÁÁÁ}.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: {DD. mánuður ÁÁÁÁ}.

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

{MM/ÁÁÁÁ}

{DD/MM/ÁÁÁÁ}

{DD. mánuður ÁÁÁÁ}.

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef {heiti lyfjastofnunar aðildarlands (vefslóð)}.

ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Novantrone og tengd heiti (sjá viðauka I) 2 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

2. VIRK(T) EFNI

Mítoxantrón
[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

3. HJÁLPAEFNI

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

8. FYRNINGARDAGSETNING

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

10. SÉRSTAKAR VARÚDARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

{Nafn og heimilisfang}

{sími}

{bréfasími}

{netfang}

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

13. LOTUNÚMER

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

<Á ekki við.>

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

<Á ekki við.>

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Novantrone og tengd heiti (sjá viðauka I) 2 mg/ml innrennslisþykkni, lausn

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Mítoxantrón

Til notkunar í bláæð.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

3. FYRNINGARDAGSETNING

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

4. LOTUNÚMER

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

6. ANNAÐ

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Novantrone og tengd heiti (sjá viðauka I) 2 mg/ml innrennslisþykkni, lausn [Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Mítóxantrón

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Novantrone og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Novantrone
3. Hvernig nota á Novantrone
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Novantrone
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Novantrone og við hverju það er notað

Novantrone inniheldur virka efnið mítóxantrón. Novantrone tilheyrir flokki lyfja sem kallast æxlishefjandi lyf eða krabbameinslyf. Það tilheyrir einnig undirflokki krabbameinslyfja sem nefnast antracyklín. Novantrone hindrar vöxt krabbameinsfrumna, sem veldur að lokum dauða þeirra. Lyfið bælir einnig ónæmiskerfið og er því notað vegna þessara áhrifa til meðferðar á ákveðinni tegund af heila- og mænusiggi (MS) þegar engin önnur meðferðarúrræði eru til staðar.

Novantrone er notað til meðferðar á:

- Langt gengnu (með meinvörpum) brjóstakrabbameini.
- Ákveðinni tegund af eitlakrabbameini (eitilfrumukrabbameini, öðru en Hodgkins-sjúkdómi).
- Krabbameini í blóði þar sem beinmergurinn (svampkenndi vefurinn innan í stóru beinunum) myndar of mörg hvít blóðkorn (brátt kyrningahvítblæði).
- Krabbameini í hvítum blóðkornum (langvinnt kyrningahvítblæði) á því stigi þar sem erfitt er að stjórna fjölda hvítra blóðkorna (í bráðafasa). Novantrone er notað í samsettri meðferð með öðrum lyfjum við þessum ábendingum:
- Verkjum af völdum langt gengins krabbameins í blöðruhálskirtli samhliða barksterum.
- Mjög virku versnandi heila- og mænusiggi (MS) sem tengist ört vaxandi fötlun þegar engin önnur meðferðarúrræði eru til staðar (sjá kafla 2 og 3).

2. Áður en byrjað er að nota Novantrone

Ekki má nota Novantrone:

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir mítóxantróni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6),
- ef þú ert með ofnæmi fyrir súlfíti,
- ef þú ert með ákveðna tegund af astma (berkjuastma) ásamt súlfitofnæmi,
- ef þú ert með barn á brjósti (sjá kaflann „Meðganga og brjóstgjöf“)

Til meðferðar við heila- og mænusiggi (MS):

- á meðgöngu.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Novantrone skal gefa undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af notkun krabbameinslyfja sem hafa eiturvekanir á frumur (frumuskemmandi krabbameinslyfja).

Novantrone skal gefa með hægu og frjálsum innrennsli í bláæð.

Novantrone má ekki gefa undir húð, í vöðva eða í slagæð. Alvarlegar staðbundnar vefjaskemmdir geta komið fram ef Novantrone lekur út í nærliggjandi vefi (utanæðablæðing) við gjöf.

Novantrone má heldur ekki sprauta inn í rýmið undir heila eða mænu (í mænuvökva) því að það kann að valda alvarlegum skaða með varanlegri skerðingu.

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Novantrone er notað:

- Ef þú ert með lifrarkvilla.
- Ef þú ert með nýrnakvilla.
- Ef þú hefur notað Novantrone áður.
- Ef hjartað vinnur ekki vel.
- Ef þú hefur áður fengið geislameðferð á brjóst.
- Ef þú notar nú þegar önnur lyf sem hafa áhrif á hjartað.
- Ef þú hefur áður fengið meðferðir með antracyklínum eða antracenedíónum eins og daunórubicíni eða doxórúbisíni.
- Ef beinmergurinn starfar ekki vel (er bældur) eða ef þú ert almennt við slæma heilsu.
- Ef þú ert með sýkingu. Meðhöndla þarf sýkinguna áður en Novantrone er notað.
- Ef þú hefur hug á að láta bólusetja þig eða fara í ónæmisaðgerð meðan á meðferð stendur. Ekki er víst að bólusetningar og ónæmisaðgerðir virki meðan á meðferð með Novantrone stendur og í 3 mánuði eftir að meðferð lýkur.
- Ef þú ert þunguð eða ef þú og maki þinn eru að reyna að eignast barn.
- Ef þú ert með barn á brjósti. Þú skalt hætta brjóstgjöf áður en þú færð Novantrone.

Láttu læknum, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita ef þú finnur fyrir einhverju af eftirtöldum einkennum meðan á meðferð með Novantrone stendur:

- Hiti, sýkingar, óútskýrð blæðing eða mar, máttleysi og ef þú þreytist auðveldlega
- Mæði (þ.m.t. mæði að nóttu til), hósti, vökvasöfnun (þroti) í ökklum eða fótum, hjartaflökt (óreglulegur hjartsláttur). Þetta kann að koma fram meðan á meðferð stendur eða mánuðum eða árum eftir meðferð með Novantrone.

Læknirinn gæti þurft að breyta meðferðinni eða hætta meðferð með Novantrone tímabundið eða varanlega.

Blóðrannsóknir fyrir og meðan á meðferð með Novantrone stendur

Novantrone kann að hafa áhrif á fjölda blóðfrumna. Áður en þú byrjar meðferð með Novantrone og meðan á meðferð stendur mun læknirinn taka blóðprufu til að telja fjölda blóðfrumna. Læknirinn mun oft framkvæma blóðrannsóknir, þar sem hann mun einkum fylgjast með fjölda hvítra blóðkorna (daufkyrninga) í blóðinu:

- Ef þú ert með lítið af ákveðinni tegund hvítra blóðkorna (daufkyrningum) (minna en $1.500 \text{ frumur/mm}^3$).
- Ef þú notar stóra skammta af Novantrone ($>14 \text{ mg/m}^2$ á dag x 3 daga).

Rannsóknir á virkni hjartans fyrir og meðan á meðferð með Novantrone stendur

Novantrone kann að valda skemmdum á hjartanu og truflunum á starfsemi hjartans eða í alvarlegri tilvikum hjartabilun. Þér er hættara við þessum aukaverkunum ef þú tekur stóra skammta af Novantrone eða:

- ef hjartað vinnur ekki vel
- ef þú hefur áður fengið geislameðferð á brjóst
- ef þú notar nú þegar önnur lyf sem hafa áhrif á hjartað
- ef þú hefur áður fengið meðferðir með antracyklínum eða antracenedíónum eins og daunórubicíni eða doxórúbisíni

Læknirinn mun framkvæma prófanir á starfsemi hjartans fyrir upphaf meðferðar með Novantrone og með reglulegu millibili meðan á meðferð stendur. Ef þú færð Novantrone til að meðhöndla heila- og mænusigg

(MS) mun lækinn gera prófanir á hjartastarfsemi þinni fyrir upphaf meðferðar, fyrir hvern skammt og árlega í allt að 5 ár eftir lok meðferðar.

Brátt kyrningahvítblæði og mergrangvöxtur

Hópur krabbameinslyfja (tópóísómerasa II hemlar), þar á meðal Novantrone, geta valdið eftirfarandi sjúkdómum þegar þau eru notuð ein sér, en sérstaklega í samsetningu með öðrum krabbameinslyfjum og/eða geislameðferð:

- krabbamein í hvítum blóðkornum (brátt kyrningahvítblæði, AML)
- beinmergskvilla sem veldur óeðlilega löguðum blóðkornum og leiðir til hvítblæðis (mergrangvöxtur)

Mislitun þvags og annarra vefja

Mítóantrón getur litað þvagið blágrænt í 24 klukkustundir eftir gjöf. Einnig kann að koma fram blámi í augnhvítu, húð og nöglum.

Getnaðarvarnir karla og kvenna

Karlar mega ekki geta barn og þurfa að nota getnaðarvarnir á meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 6 mánuði eftir að meðferð lýkur. Hjá konum á barneignaraldri eiga þungunarpróf að vera neikvæð fyrir hvern skammt og þær eiga nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 4 mánuði eftir að meðferð lýkur. Ef lyfið er notað á meðgöngu eða ef þú verður þunguð meðan þú notar lyfið, skaltu láta lækinn vita því það kann að hafa áhættu í för með sér fyrir fóstrið.

Frjósemi

Lyfið kann að auka hættuna á að konur á barneignaraldri hafi ekki blæðingar í skamman eða til lengri tíma (tíðateppa).

Börn og unglingar

Lítill reynsla er af notkun lyfsins hjá börnum og unglingum.

Lyfið er ekki ætlað börnum og unglingum frá fæðingu til 18 ára aldurs vegna þess að ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun.

Notkun annarra lyfja samhliða Novantrone

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Það er sérstaklega mikilvægt ef um er að ræða eitthvert eftirtalinna lyfja.

Eftirtalin lyf geta aukið hættu á aukaverkunum af Novantrone:

- Lyf sem geta valdið skemmdum á hjartanu (t.d. antracyklín)
- Lyf sem bæla framleiðslu beinmergsins á blóðfrumum og blóðflögum (mergbælandi lyf)
- Lyf sem bæla ónæmiskerfið (ónæmisbælandi lyf)
- K-vítamín hemlar, einkum ef þú færð Novantrone vegna krabbameins.
- Tópóísómerasa II hemlar (flokkur krabbameinslyfja, þ.m.t. mítóantrón) í samsetningu með öðrum krabbameinslyfjum og/eða geislameðferð. Þetta getur valdið:
 - o krabbamein í hvítum blóðkornum (brátt kyrningahvítblæði, AML)
 - o beinmergskvilla sem veldur óeðlilega löguðum blóðkornum og leiðir til hvítblæðis (mergrangvöxtur)

Spyrðu lækinn eða lyfjafræðing ef þú ert ekki viss um hvort lyfið þitt er eitt af þeim lyfjum sem talin eru upp hér að framan.

Þessi lyf skal nota með varúð og nauðsynlegt kann að vera að forðast þau meðan á meðferð með Novantrone stendur. Ef þú notar einhver þessara lyfja, kann að vera að lækinn þurfi að ávísa þér öðru lyfi.

Þú skalt einnig láta lækinn vita ef þú færð Novantrone og þér er ávísað nýju lyfi sem þú hefur ekki notað áður á sama tíma og Novantrone.

Ekki er víst að bólusetningar og ónæmisáðgerðir (vernd gegn mótefnavaka) virki meðan á meðferð með Novantrone stendur og í þrjá mánuði eftir að meðferð lýkur.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Meðganga

Novantrone getur valdið ófædda barninu þínu skaða. Því þarft þú að forðast að verða þunguð. Novantrone má ekki nota á meðgöngu við meðferð á heila- og mænusiggi (MS) (sérstaklega á fyrstu þremur mánuðum meðgöngunnar).

Ef þú verður þunguð meðan á meðferð með Novantrone stendur, verður þú tafarlaust að láta lækinn vita og hætta meðferð með Novantrone.

Þú þarft að forðast að verða þunguð. Karlar þurfa að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 6 mánuði eftir að meðferð lýkur. Hjá konum á barneignaraldri þurfa þungunarpróf að vera neikvæð fyrir hvern skammt og þær eiga að nota örugga getnaðarvörn í a.m.k. 4 mánuði eftir að meðferð með Novantrone lýkur.

Brjóstagjöf

Novantrone berst í brjóstamjólki og getur valdið alvarlegum aukaverkunum hjá barninu. Þú mátt ekki hafa barn á brjósti meðan á meðferð með mítoxantróni stendur og í allt að einn mánuð eftir síðustu gjöf.

Frjósemi

Novantrone getur aukið hættuna á að konur á barneignaraldri hafi ekki blæðingar í samman eða til lengri tíma (tíðateppu). Því skaltu ræða við lækinn ef þú hefur hug á að verða þunguð í framtíðinni, hugsanlega þarf að frysta eggin þín. Engar upplýsingar liggja fyrir hjá körlum. Hins vegar komu fram skemmdir á eistum og fækkun sæðisfrumna hjá karldýrum.

Akstur og notkun véla

Novantrone hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þetta stafar af hugsanlegum aukaverkunum, eins og rugli eða þreytu (sjá kafla 4).

Ef þú finnur fyrir þessum aukaverkunum skaltu ekki aka og/eða nota vélar.

Hver og einn verður að leggja mat á getu sína til aksturs og starfa sem krefjast óskertrar árvekni. Eitt af því sem getur haft áhrif á slíkt er lyf, vegna verkunar sinnar eða aukaverkana. Lýsing á verkun og aukaverkunum er í öðrum köflum fylgiseðilsins. Lesið því allan fylgiseðilinn. Ef þörf er á skal ræða þetta við lækni eða lyfjafræðing.

3. Hvernig nota á Novantrone

Skammtar og lyfjagjöf

Novantrone verður gefið undir eftirliti læknis sem hefur reynslu í notkun frumuskemmandi krabbameinslyfja. Alltaf skal gefa lyfið með innrennsli í bláæð og alltaf skal þynna það fyrir gjöf. Innrennslisvökvinn getur lekið út úr æðinni og í vefina (utanæðablæðing). Ef þetta gerist, skal stöðva innrennslið og hefja það á ný í annarri æð. Forðast skal snertingu við Novantrone, sérstaklega við húð, slímhúð (rakt líkamsyfirborð eins og slímhúð í munni) og augu. Læknirinn reiknar út einstaklingsbundinn skammt af Novantrone. Ráðlagður skammtur er byggður á líkamsyfirborðinu, sem er reiknað í fermetrum (m^2) með því að nota hæð og þyngd. Að auki verður blóðið rannsakað reglulega meðan á meðferð stendur. Lyfjaskammtinum verður breytt í samræmi við niðurstöður þessara rannsókna.

Venjulegar skammtur er:

Brjóstakrabbamein með meinvörpum, eitilfrumukrabbamein annað en Hodgkins-sjúkdómur

Ef Novantrone er notað eitt sér:

Ráðlagður upphafsskammtur af Novantrone er 14 mg/m^2 líkamsyfirborðs, gefinn í einum skammti í bláæð, sem má endurtaka á 21 dags fresti ef blóðgildin eru aftur orðin ásættanleg.

Mælt er með lægri upphafsskammti (12 mg/m^2 eða lægri) hjá sjúklingum með ófullnægjandi beinmergsforða, t.d. vegna fyrri krabbameinslyfjameðferðar eða lélegs almenns ástands.

Læknirinn mun ákveða nákvæmlega hvaða áframhaldandi skammta þú þarft.

Í áframhaldandi meðferð má venjulega endurtaka fyrri skammtinn ef fjöldi hvíttra blóðkorna og blóðflagna hafa náð eðlilegum gildum eftir 21 dag.

Samsett meðferð (ef það er notað með öðrum lyfjum)

Novantrone hefur verið gefið sem hluti af samsettri meðferð. Sýnt hefur verið fram á að samsetningar

Novantrone og annarra frumuskemmandi lyfja, þ.m.t. cýklófosfamíðs og 5-flúoróúrasíls eða metótrexats og mítómýsíns C gefa góðan árangur í meðferð við brjóstakrabbameini með meinvörpum.

Novantrone hefur einnig verið notað í ýmsum samsetningum í meðferð við eitilfrumukrabbameini, öðru en Hodgkins-sjúkdómi, hins vegar eru upplýsingarnar enn takmarkaðar og ekki er hægt að mæla með ákveðnum meðferðaráætlunum.

Miða skal við, þegar Novantrone er notað í samsettri krabbameinslyfjameðferð, að minnka upphafsskammt Novantrone um 2-4 mg/m² frá ráðlögðum skömmtum fyrir Novantrone þegar það er notað eitt sér.

Brátt kyrningahvítblæði

Ef það er notað eitt sér við bakslagi (krabbameinið kemur aftur)

Ráðlagður skammtur til að innleiða sjúkdómshlé er 12 mg/m² líkamsyfirborðs, gefinn sem stakur skammtur í bláæð einu sinni á dag í fimm daga samfleytt (samtals 60 mg/m² á 5 dögum).

Ef það er notað með öðrum lyfjum við krabbameini:

Læknirinn ákveður nákvæmlega hvaða skammt þú þarft. Þessum skammti gæti verið breytt ef:

- Lyfjasamsetningin dregur meira úr myndun á hvítum og rauðum blóðkornum sem og blóðflögum í beinmerg en þegar Novantrone er notað eitt sér.
- Ef um er að ræða alvarleg lifrar- eða nýrnnavandamál

Meðferð í bráðafasa við (langvinnu) kyrningahvítblæði

Notað eitt sér við bakslagi

Ráðlagður skammtur við bakslagi er 10 til 12 mg/m² líkamsyfirborðs, gefinn sem stakur skammtur í bláæð daglega í 5 daga samfleytt (alls 50 til 60 mg/m²).

Langt gengið krabbamein í blöðruhálskirtli sem svarar ekki hormónameðferð (castrate-resistant prostate cancer)

Ráðlagður skammtur af Novantrone er 12 til 14 mg/m² sem gefið er sem stutt innrennsli í bláæð á 21 dags fresti, í samsettri meðferð með litlum skömmtum af barksterum til inntöku (hormónalyf sem bæla ónæmiskerfið).

Heila- og mænisigg (MS)

Novantrone verður gefið undir eftirliti læknis sem hefur reynslu í notkun frumuskemmandi krabbameinslyfja til meðferðar á heila- og mænisiggi (MS).

Ráðlagður skammtur af mítoxantróni er venjulega 12 mg/m² líkamsyfirborðs, gefið sem stutt (u.þ.b. 5 til 15 mínútna) innrennsli í bláæð sem endurtaka má eftir 1 til 3 mánuði. Hámarks uppsafnaður heildaræviskammtur má ekki fara yfir 72 mg/m².

Við endurtekna gjöf mítoxantróns skulum skammtabreytingar taka mið af umfangi og hve langvarandi fækkunar hvíttra og rauðra blóðkorna sem og blóðflagna er í blóðinu.

Aldraðir sjúklingar

Aldraðir sjúklingur skulu fá skammta sem eru á lægri enda skammtabilsins vegna hugsanlegrar skertrar starfsemi lifrar, nýrna eða hjarta og vegna hugsanlegra veikinda eða meðferðar með öðrum lyfjum.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Alvarlegustu aukaverkanirnar eru skemmdir á hjarta (eiturverkanir á hjarta) og beinmergsbæling (minnkuð starfsemi í beinmerg).

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar

Ef þú finnur fyrir einhverju af eftirfarandi, hafðu þá tafarlaust samband við lækinn:

- Ef húðin verður fól og þú finnur fyrir slappleika eða skyndilegri mæði, kann þetta að vera merki um fækkun rauðra blóðkorna
- Óvenjulegt mar eða blæðingar, eins og blóðugur hósti, blóð í uppköstum eða þvagi eða svartar hægðir (hugsanlega merki um fækkun blóðflagna)
- Nýir eða versnandi öndunarerfiðleikar
- Brjóstverkur, mæði, breytingar á hjartslætti (hraður eða hægur), vökvasöfnun (þroti) á ökklum eða fótum (hugsanlega einkenni hjartakvilla)
- Alvarleg útbrot með kláða (ofsakláði), þroti á höndum, fótum, ökklum, í andliti, á vörum, munni eða hálsi (sem kann að valda kyngingar- eða öndunarerfiðleikum) eða ef þér finnst vera að líða yfir þig, þetta geta verið einkenni um alvarleg ofnæmisviðbrögð
- Hiti eða sýkingar

Sjúklingar sem fá meðferð við krabbameini:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Sýkingar
- Lítið magn rauðra blóðkorna sem kann að valda þreytutilfinningu og mæði (blóðleysi). Þú gætir þurft að fá blóðgjöf
- Lítið magn ákveðinna hvítra blóðkorna (daufkyrninga og hvítfrumna)
- Ógleði
- Uppköst
- Hárlos

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Lítil fjöldi blóðflagna - sem kann að valda blæðingum eða mari
- Lítil fjöldi ákveðinna hvítra blóðkorna (kyrninga)
- Minnkuð matarlyst
- Þreyta, sinnuleysi og þróttleysi
- Hjartabilun (alvarlegt ástand þar sem hjartað getur ekki lengur dælt nægilega miklu blóði)
- Hjartaáfall
- Mæði
- Hægðatregða
- Niðurgangur
- Bólga í munni og vörum
- Hiti

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Minnkuð virkni í beinmerg. Beinmergurinn kann að vera bældari eða verið bældur til lengri tíma ef þú hefur fengið krabbameinslyfjameðferð eða geislameðferð
- Ófullnægjandi framleiðsla blóðfrumna í beinmerg (beinmergsbilun)
- Óeðlilegur fjöldi hvítra blóðkorna
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmi, þ.m.t. ofnæmislost) - þú gætir skyndilega fundið fyrir útbrotum með kláða (ofsakláða), þroti á höndum, fótum, ökklum, í andliti, á vörum, munni eða hálsi sem kann að valda kyngingar- eða öndunarerfiðleikum og þér gæti fundist vera að líða yfir þig)
- Sýkingar í efri öndunarvegi
- Sýkingar í þvágfærum
- Blóðeitrun (sýklasótt)

- Sýkingar af völdum örvera sem venjulega valda ekki sjúkdómum þegar um er að ræða heilbriggt ónæmiskerfi (tækifærissýkingar)
- Krabbamein í hvítum blóðkornum (brátt kyrningahvítblæði, AML)
- Afbrigðileiki í beinmerg sem veldur myndun óeðlilegra blóðkorna og leiðir til hvítblæðis (mergrangvaðxtur)
- Þyngdarbreytingar
- Efnaskiptatruflanir (æxlislýsuheilkenni)
- Kvíði
- Rugl
- Höfuðverkur
- Náladofi
- Óreglulegur eða hægur hjartsláttur
- Óeðlilegt hjartalínurit
- Minnkun á rúmmáli blóðs sem vinstri slegill getur dælt, án einkenna
- Mar
- Miklar blæðingar
- Lágur blóðþrýstingur
- Kviðverkir
- Blæðing í maga eða þörmum, þ.m.t. blóð í uppköstum, blæðing við hægðalosun eða svartar tjörulíkar hægðir
- Bólga í slímhúð
- Bólga í brisi
- Óeðlileg lifrarstarfsemi
- Húðbólga (roðapöt)
- Afbrigðileiki í nöglum (t.d. nöglin losnar frá naglbeðnum, breytingar á áferð og uppbyggingu naglar)
- Útbrot
- Litabreytingar í augnhvítu
- Litabreytingar í húð
- Leki vökva í nærliggjandi vefi (utanæðablæðing):
 - o Roði (roðapöt)
 - o Þroti
 - o Verkur
 - o Sviðatilfinning og/eða mislitun húðar
 - o Dauði vefjafrumna sem kann að leiða til þess að fjarlægja þurfi dauðar frumur og húðígræðslu.
- Óeðlilegar niðurstöður úr blóðþrúfum sem segja til um starfsemi lifrar og nýrna (hækkun á aspartat amínótransferasa, hækkaður styrkur kreatíníns og köfnunarefnis úr þvagefni í blóði)
- Nýrnaskemmdir sem valda þrota og slappleika (nýrnakvilli)
- Mislitun þvags
- Óeðlileg vöntun tíða (tíðateppa)
- Þroti (bjúgur)
- Bragðtruflun

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- Lungnabólga
- Skemmdir á hjartavöðva sem koma í veg fyrir að hann geti dælt nægilega vel (hjartavöðvakvilli)

Sjúklingar sem fá meðferð við heila- og mænusiggi (MS):

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Sýkingar, þ.m.t. sýkingar í efri öndunarvegi og þvagfærum
- Ógleði
- Hárlos
- Óeðlileg vöntun tíða (tíðateppa)

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Lítið magn rauðra blóðkorna sem kann að valda þreytutilfinningu og mæði (blóðleysi). Þú gætir þurft á blóðgjöf að halda
- Lítil fjöldi sérstakra hvítra blóðkorna (kyrninga og hvítfrumna)
- Hægðatregða
- Uppköst
- Niðurgangur
- Bólga í munni og vörum
- Óeðlilegur fjöldi hvítra blóðkorna
- Höfuðverkur
- Óreglulegur hjartsláttur
- Óeðlilegt hjartalínurit
- Minnkun á rúmmáli blóðs sem vinstri slegill getur dælt, án einkenna
- Óeðlilegar niðurstöður úr blóðþrúfum sem segja til um lifrarstarfsemi (aukið magn aspartat amínótransferasa)

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Lungnabólga
- Blóðeitrun (sýklasótt)
- Sýkingar af völdum örvera sem venjulega valda ekki sjúkdómum þegar um er að ræða heilbriggt ónæmiskerfi (tækifærissýkingar)
- Krabbamein í hvítum blóðkornum (brátt kyrningahvítblæði, AML)
- Afbrigðileiki í beinmerg sem veldur myndun óeðlilegra blóðkorna og leiðir til hvítblæðis (mergrangvexti)
- Ófullnægjandi framleiðsla blóðfrumna í beinmerg (beinmergsbilun)
- Minnkuð virkni í beinmerg. Beinmergurinn kann að vera bældari eða verið bældur til lengri tíma ef þú hefur fengið krabbameinslyfjameðferð eða geislameðferð
- Lítil fjöldi blóðflagna - sem kann að valda blæðingum eða mari
- Lítið magn sérstakra hvítra blóðkorna (daufkyrninga)
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmi, þ.m.t. ofnæmislost) - þú gætir skyndilega fundið fyrir útbrotum með kláða (ofsakláða), þrota á höndum, fótum, ökkum, í andliti, á vörum, munni eða hálsi sem kann að valda kyngingar- eða öndunarerfiðleikum og þér gæti fundist vera að líða yfir þig)
- Minnkuð matarlyst
- Þyngdarbreytingar
- Kvíði
- Rugl
- Náladofi
- Þreyta, sinnuleysi og þróttleysi
- Alvarlegt ástand þar sem hjartað getur ekki lengur dælt nægilega miklu blóði (hjartabilun)
- Skemmdir á hjartavöðva sem koma í veg fyrir að hann geti dælt nægilega vel (hjartavöðvakvilli)
- Hægur hjartsláttur
- Hjartaáfall
- Óvenjulegt mar
- Miklar blæðingar
- Lágur blóðþrústingur
- Mæði
- Kviðverkir
- Blæðing í maga eða þörmum, þ.m.t. blóð í uppköstum, blæðing við hægðalosun eða svartar tjörolíkar hægðir
- Bólga í slímhúð
- Bólga í brisi
- Óeðlileg lifrarstarfsemi
- Afbrigðileiki í nöglum (t.d. nöglin losnar frá naglbeðnum, breytingar á áferð og uppbyggingu naglar)
- Útbrot
- Litabreytingar í augnhvítu
- Litabreytingar í húð
- Leki vökva í nærliggjandi vefi (utanæðablæðing):

- o Roði (roðapöt)
- o Þroti
- o Verkur
- o Sviðatilfinning og/eða mislitun húðar
- o Dauði vefjafrumna sem kann að leiða til þess að fjarlægja þurfi dauðar frumur og húðígræðslu.
- Óeðlilegar niðurstöður úr blóðprufum til að athuga starfsemi lifrar og nýrna (aukinn styrkur kreatíníns og köfnunarefnis úr þvagefni í blóði)
- Nýrnaskemmdir sem valda þrota og slappleika (nýrnakvilli)
- Mislitun þvags
- Þroti (bjúgur)
- Hiti
- Skyndidauði

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

Engar

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Novantrone

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Novantrone inniheldur

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Lýsing á útliti Novantrone og pakkningastærðir

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

{Nafn og heimilisfang}

{sími}

{bréfasími}

{netfang}

Þetta lyf hefur markaðsleyfi í löndum Evrópska efnahagssvæðisins undir eftirfarandi heitum:

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í {mánuður ÁÁÁÁ}.

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef {heiti lyfjastofnunar aðildarlands (vefslóð)}.