

### **III priedas**

#### **Preparato charakteristikų santrauka, ženklėjimas ir pakuotės lapelis**

Pastaba:

Ši preparato charakteristikų santrauka, ženklėjimas ir pakuotės lapelis yra patvirtinti taikant arbitražo procedūrą, kurioje Komisija priėmė šį sprendimą.

Vėliau šiuos vaistinio preparato informacinius dokumentus gali atnaujinti valstybių narių įgaliotosios institucijos, bendradarbiaudamos su paskirta referencine valstybe nare, pagal direktyvos 2001/83/EB III dalies 4 skyriaus nustatytas procedūras.

## **PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Novantrone ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 2 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui  
[Žr. I priedą – pildyti savo šalies kalba]

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

1-ame flakono ml yra 2 mg mitoksantrono (hidrochlorido pavidalu).

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas:

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.  
[Pildyti savo šalies kalba]

## 3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui  
[Pildyti savo šalies kalba]

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Mitoksantronas skirtas metastaziniam krūties vėžiui gydyti.

Mitoksantronas skirtas ne Hodžkino limfomai gydyti.

Mitoksantronas skirtas suaugusiųjų ūminei mieloidinei leukemijai (ŪML) gydyti.

Taikant sudėtinio gydymo režimus, mitoksantronas skirtas remisiją sukeliančiam gydymui, esant blastų krizei sergant lėtine mieloidine leukemija.

Derinyje su kortikosteroidais, mitoksantronas skirtas paliatyviu gydymui (t. y. skausmo malšinimui), sergant progresavusiu kastracijai atspariu prostatos vėžiu.

Mitoksantronas skirtas pacientams, kurie serga itin aktyvia recidyvine išsėtine skleroze, susijusia su sparčiai besivystančia negalia, kai nėra alternatyvių gydymo galimybių, gydyti (žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

#### Dozavimas

Mitoksantrono turi būti skiriama prižiūrint citotoksinių chemoterapinių preparatų skyrimo patirties turinčiam gydytojui.

#### *Metastazinis krūties vėžys, ne Hodžkino limfoma*

Gydymas vienu preparatu

Jei gydoma vienu preparatu, rekomenduojama iš pradžių į veną suleisti vienkartinę 14 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto mitoksantrono dozę. Po 21 dienos šią dozę galima kartoti. Pacientams, kuriems, pvz., dėl ankstesnio gydymo chemoterapiniais preparatais ar dėl blogos bendrosios būklės sumažėjęs kaulų čiulpų pajėgumas, iš pradžių rekomenduojama vartoti mažesnę (12 mg/m<sup>2</sup> ar mažesnę) dozę.

Dozę koreguoti ir paskesnės dozės laiką nustatyti reikia atsižvelgiant į klinikines aplinkybes, priklausomai nuo kaulų čiulpų slopinimo stiprumo bei trukmės. Atliekant paskesnius gydymo kursus, ankstesnę dozę paprastai galima pakartoti, jei praėjus 21 dienai leukocitų ir trombocitų kiekis vėl tapo normalus.

Tolesnė lentelė pateikiama kaip dozės koregavimo rekomendacija gydant metastazinę krūties vėžį ir ne Hodžkino limfomą, atsižvelgiant į didžiausią kraujo parametrų sumažėjimą (paprastai pasireiškiantį po dozės suvartojimo praėjus maždaug 10 dienų).

Mažiausias leukocitų ir trombocitų kiekis	Laikas, per kurį sunormalėja kraujo sudėtis	Paskesnė dozė
Jei mažiausias leukocitų kiekis > 1 500/μl, o mažiausias trombocitų kiekis > 50 000/μl	Sunormalėjimo laikas ≤ 21 diena	Kartoti ankstesnę dozę
Jei mažiausias leukocitų kiekis > 1 500/μl, o mažiausias trombocitų kiekis > 50 000/μl	Sunormalėjimo laikas > 21 diena	Palaukti iki sunormalėjimo, tada kartoti ankstesnę dozę.
Jei mažiausias leukocitų kiekis < 1 500/μl arba mažiausias trombocitų kiekis < 50 000/μl	Bet koks laikas	Sunormalėjus ankstesnę dozę sumažinti 2 mg/m <sup>2</sup> .
Jei mažiausias leukocitų kiekis < 1 000/μl arba mažiausias trombocitų kiekis < 25 000/μl	Bet koks laikas	Sunormalėjus ankstesnę dozę sumažinti 4 mg/m <sup>2</sup> .

#### Sudėtinis gydymas

Mitoksantrono buvo skiriama taikant sudėtinį gydymą. Gydant metastazinę krūties vėžį, nustatyta, kad veiksminga mitoksantrono skirti derinyje su kitais citotoksinais preparatais, įskaitant ciklofosamidą ir 5-fluorouracilą arba metotreksatą ir mitomiciną C.

Mitoksantrono taip pat buvo vartojama ne Hodžkino limfomai gydyti derinyje su įvairiais preparatais; tačiau šiuo metu duomenys yra riboti ir konkrečių režimų negalima rekomenduoti.

Taikant sudėtinius gydymo režimus, mitoksantrono veiksmingumas nustatytas, iš pradžių skiriant dozes nuo 7 iki 8 iki 10 iki 12 mg/m<sup>2</sup> (priklausomai nuo vartojamo derinio ir dažnumo).

Kai taikant sudėtinę chemoterapiją mitoksantrono vartojama kartu su kitu preparatu, slopinančiu kaulų čiulpus, pradinę mitoksantrono dozę būtina sumažinti 2–4 mg/m<sup>2</sup>, negu rekomenduojama monoterapijai. Kitų gydymo ciklų metu nustatant mitoksantrono dozę, kaip nurodyta lentelėje pirmiau, reikia atsižvelgti į kaulų čiulpų slopinimo laipsnį ir trukmę.

#### Ūminė mieloidinė leukemija

Gydymas vienu preparatu esant recidyvui

Remisijos indukcijai rekomenduojama į veną leisti vienkartinę 12 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto paros dozę penkis dienas iš eilės (iš viso 60 mg/m<sup>2</sup>). Atliekant klinikinius tyrimus, kurių metu 5 dienas vaistinio preparato buvo skiriama po 12 mg/m<sup>2</sup> per parą, pacientams, kuriems pasiekta visiška ligos remisija, tai pavyko dėl pirmo indukcijos kurso.

#### Sudėtinis gydymas

Indukcijai rekomenduojama dozė yra 12 mg/m<sup>2</sup> mitoksantrono per parą 1–3 dienomis, skiriant infuziją į veną, ir 100 mg/m<sup>2</sup> citarabino 7 dienas, skiriant nepertraukiamą 24 val. infuziją 1–7 dienomis.

Dauguma visišκών remisijų įvyksta po pradinio indukcinio gydymo kurso. Jei antileukeminis atsakas nevisiškas, gali būti taikomas antras indukcinis kursas, 2 dienas skiriant mitoksantrono ir 5 dienas – citarabino tomis pačiomis paros dozėmis. Jei pirmo indukcinio kurso metu stebimas sunkus arba pavojū gyvybei keliantis toksinis poveikis ne kraujodaros sistemai, antrąjį indukcijos kursą galima pradėti tik po to, kai toksinis poveikis išnyksta.

Konsolidacinį gydymą, taikytą dviejų didelės apimties, atsitiktinių imčių, daugiacentrių tyrimų metu, sudaro 12 mg/m<sup>2</sup> mitoksantrono per parą 1–2 dienomis, skiriant infuziją į veną, ir 100 mg/m<sup>2</sup> citarabino 5 dienas,

skiriant nepertraukiamą 24 val. infuziją 1–5 dienomis. Pirmasis kursas skirtas praėjus apytiksliai 6 sav. po galutinio indukcinio kurso; antrasis kursas paprastai būdavo skiriamas po pirmojo praėjus 4 sav.

Skiriant vieną mitoksantrono 6 mg/m<sup>2</sup> smūginę (*bolus*) dozę į veną (i.v.), etopozido 80 mg/m<sup>2</sup> į veną 1 val. laikotarpiu ir citarabino (Ara-C) 1 g/m<sup>2</sup> į veną 6 val. laikotarpiu 6 dienas (MEC), nustatytas antileukeminis aktyvumas (kaip gelbstimasis refraktorinės ŪML gydymas).

Blastų krizės gydymas sergant (lėtine) mieloidine leukemija

*Gydymas skiriant vieną dozę esant recidyvui*

Esant recidyvui, rekomenduojama į veną leisti vienkartinę 10–12 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto mitoksantrono paros dozę 5 dienas iš eilės (iš viso 50–60 mg/m<sup>2</sup>).

*Progresavęs kastracijai atsparus prostatos vėžys*

Remiantis dviejų lyginamųjų tyrimų, kuriuose mitoksantronas su kortikosteroidais buvo lyginamas su vien tik kortikosteroidais, duomenimis, rekomenduojama mitoksantrono dozė yra 12–14 mg/m<sup>2</sup> skiriant trumpą infuziją į veną kas 21 dieną, derinyje su mažomis geriamųjų kortikosteroidų dozėmis.

Vėžiu sergantiems pacientams, kuriems buvo skirtos 140 mg/m<sup>2</sup> kaupiamosios dozės (vien tik mitoksantrono arba derinyje su kitais chemoterapiniais preparatais), susidarė suminė 2,6% klinikinio stazinio širdies nepakankamumo tikimybė. Dėl šios priežasties turi būti stebima, ar pacientams neatsiranda toksinis poveikis širdžiai, ir prieš pradėdant gydymą bei gydymo metu pacientai turi būti apklausiami apie širdies nepakankamumo simptomus.

*Išsėtinė sklerozė*

Mitoksantrono turi būti skiriama prižiūrint gydytojui, turinčiam citotoksinių chemoterapinių preparatų skyrimo patirties gydant išsėtinę sklerozę.

Šis gydymas turi būti taikomas tik įvertinus naudą ir riziką, ypač dėl rizikos kraujodarai ir širdžiai (žr. 4.4 skyrių).

Gydymo negalima pradėti pacientams, anksčiau jau gydytiems mitoksantronu.

Paprastai rekomenduojama mitoksantrono dozė yra 12 mg/ m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto, skiriant trumpą (apytiksliai 5–15 minučių trukmės) infuziją į veną, kurią galima kartoti kas 1–3 mėnesius. Maksimali gyvenimo kaupiamoji dozė neturi viršyti 72 mg/m<sup>2</sup> (žr. 5.1 skyrių).

Jei mitoksantrono skiriama pakartotinai, dozę reikia koreguoti atsižvelgiant į kaulų čiulpų slopinimo mastą ir trukmę.

Leukograma 21 dienos laikotarpiu po mitoksantrono infuzijos

Infekcijos požymiai ir simptomai bei PSO 3 laipsnio navikui būdingi leukogramos pokyčiai: paskesnė dozė 10 mg/m<sup>2</sup>

Infekcijos požymiai ir simptomai bei PSO 4 laipsnio navikui būdingi leukogramos pokyčiai: paskesnė dozė 8 mg/m<sup>2</sup>

Leukograma iki mitoksantrono infuzijos likus 7 dienoms

Infekcijos požymiai ir simptomai bei PSO 1 laipsnio leukogramos pokyčiai: paskesnė dozė 9 mg/m<sup>2</sup>

Infekcijos požymiai ir simptomai bei PSO 2 laipsnio leukogramos pokyčiai: paskesnė dozė 6 mg/m<sup>2</sup>

Infekcijos požymiai ir simptomai bei PSO 3–4 laipsnio leukogramos pokyčiai: gydymo nutraukimas

Esant PSO 2–3 laipsnio leukogramos pokyčiams ir pasireiškus toksiniam poveikiui ne kraujodarai, paskesnę dozę reikia pakeisti į 10 mg/m<sup>2</sup>, o esant 4 laipsnio leukogramos pokyčiams ir pasireiškus toksiniam poveikiui ne kraujodarai, gydymą reikia nutraukti.

## Ypatingos populiacijos

### *Senyvi žmonės*

Bendrai, senyvam pacientui parenkant dozę, reikia pradėti nuo mažiausių dozių intervalo reikšmių, atsižvelgiant į dažnesnius kepenų, inkstų ir širdies funkcijų sutrikimų atvejus, gretutinę ligą ir gydymą kitais vaistiniaisiais preparatais.

### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Mitoksantrono saugumas pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, nenustatytas. Mitoksantrono turi būti skiriama atsargiai.

### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Mitoksantrono saugumas pacientams, kuriems yra kepenų nepakankamumas, nenustatytas. Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, gali tekti koreguoti dozę, nes esant šiam sutrikimui mitoksantrono klirensas sumažėja. Duomenų, kuriais remiantis būtų galima pateikti dozės koregavimo rekomendacijas, nepakanka. Laboratoriniais tyrimais negalima numatyti veikliosios medžiagos klirenso ir dozės koregavimo (žr. 5.2 skyrių).

### *Vaikų populiacija*

Saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams nenustatytas. Vaikams aktualių mitoksantrono indikacijų nėra.

## Vartojimo metodas

Novantrone koncentrato galima skirti tik atliekant infuziją į veną.

Novantrone koncentrato lėtai suleidžiama į intraveninę savaiminės tūkmės izotoninio fiziologinio arba 5% gliukozės tirpalo infuziją ne trumpesniu kaip 3–5 minučių laikotarpiu. Pageidautina, kad vamzdeliai būtų įvesti į didelę veną. Jei įmanoma, venkite venų, esančių virš sąnarių ar galūnėse, kurių veninis ar limfos drenažas sutrikęs.

Novantrone koncentrato taip pat galima skirti atliekant trumpą (15–30 minučių trukmės) infuziją, atskiedus 50–100 ml izotoninio fiziologinio arba 5% gliukozės tirpalo.

Novantrone koncentrato negalima leisti po oda, į raumenis ar į arteriją. Leidimo metu įvykus ekstravazacijai, galimas sunkus vietinis audinio pažeidimas. Šio vaistinio preparato taip pat negalima leisti į povoratinklinę ertmę.

Pasireiškus bet kokiems ekstravazacijos požymiams ar simptomams, įskaitant deginimą, skausmą, niežėjimą, eritemą, tinimą, mėlynos spalvos atsiradimą ar išopėjimą, vartojimą būtina iškart nutraukti (žr. 4.4 skyrių).

## **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai, įskaitant sulfitus, kurių gali susidaryti gaminant mitoksantroną.

Mitoksantrono draudžiama vartoti žindančioms moterims (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

Mitoksantrono negalima skirti nėščioms moterims išsėtinei sklerozei gydyti (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

## **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

### Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant vaistinį preparatą

Mitoksantronas turi būti lėtai suleidžiamas į savaiminės tūkmės intraveninę infuziją. Mitoksantrono negalima leisti po oda, į raumenis ar į arteriją. Suleidus į arteriją pranešta apie lokalią / srities neuropatiją, kai kuriais atvejais negrįžtamą. Leidimo metu įvykus ekstravazacijai, galimas sunkus lokalus audinio pažeidimas. Iki šiol aprašyti tik pavieniai sunkių vietinių reakcijų (nekrozių), pasireiškusių dėl ekstravazacijos, atvejai.

Mitoksantrono negalima leisti į povoratinklinę ertmę. Suleidus į povoratinklinę ertmę, galimas sunkus sužalojimas su negrįžtamomis pasekmėmis. Suleidus į povoratinklinę ertmę pranešta apie neuropatiją ir toksinį poveikį nervų sistemai, tiek centrinei, tiek periferinei. Pranešta apie traukulius, sukėlusius komą ir sunkias neurologines pasekmes, bei paralyžių su žarnų ir šlapimo pūslės disfunkcija.

### *Širdies funkcija*

Toksinis poveikis miokardui, pasireiškiantis sunkiausia forma – galimai negrįžtamam ir mirtinam staziniu širdies nepakankamumu (SŠN), gali išsivystyti arba gydymo mitoksantronu metu, arba praėjus keliems mėnesiams ar metams po gydymo nutraukimo. Dozei kaupiantis rizika didėja. Vėžiu sergantiems pacientams, kuriems buvo skirtos 140 mg/m<sup>2</sup> kaupiamosios dozės (vien tik mitoksantrono arba derinyje su kitais chemoterapiniais preparatais), susidarė suminė 2,6% klinikinio stazinio širdies nepakankamumo tikimybė. Atliekant palyginamuosius onkologinius tyrimus, bendras kaupiamasis vidutinio ar didelio kairiojo širdies skilvelio išstūmimo frakcijos (KSIF) sumažėjimo tikimybės rodiklis skiriant šią dozę buvo 13%.

Aktyvi ar latentinė širdies ir kraujagyslių liga, ankstesnis ar gretutinis spindulinis gydymas tarpuplaučio / perikardo srityje, ankstesnis gydymas kitais antraciklinų ar antracendionų grupės vaistais arba kartu vartojami kiti širdžiai toksiški vaistiniai preparatai gali padidinti toksinio poveikio širdžiai riziką. Prieš skiriant pradinę mitoksantrono dozę vėžiu sergantiems pacientams rekomenduojama įvertinti kairiojo širdies skilvelio išstūmimo frakciją (KSIF) atliekant echokardiogramą arba radioizotopinę ventrikulografiją (angl. „multiple-gated acquisition“, MUGA). Gydymo metu būtina atidžiai stebėti vėžiu sergančių pacientų širdies funkciją. KSIF vertinti rekomenduojama reguliariai ir (arba) išsivysčius stazinio širdies nepakankamumo požymiams ar simptomams. Gydant mitoksantronu, toksinis poveikis širdžiai gali atsirasti bet kuriuo metu, ir kaupiantis dozei rizika didėja. Toksinis mitoksantrono poveikis širdžiai gali pasireikšti esant mažesnėms kaupiamosioms dozėms, nepriklausomai nuo to, ar yra širdies rizikos veiksnių.

Kadangi anksčiau daunorubicinu arba doksorubicinu gydytiems pacientams galimai kyla poveikio širdžiai pavojus, prieš pradėdant tokių pacientų gydymą būtina nustatyti mitoksantrono naudos ir rizikos santykį.

Ūmine mieloidine leukemija sergantiems pacientams, gydytiems mitoksantronu, kartais gali išsivystyti ūminis stazinis širdies nepakankamumas.

Pranešta, kad šis reiškinys pasireiškė ir mitoksantronu gydytiems IS sergantiems pacientams. Mitoksantronu gydytiems išsėtine skleroze sergantiems pacientams gali atsirasti funkcinių širdies pakitimų. Išsėtine skleroze sergantiems pacientams rekomenduojama įvertinti kairiojo širdies skilvelio išstūmimo frakciją (KSIF), atliekant echokardiogramą arba MUGA, prieš skiriant pradinę mitoksantrono dozę, prieš kiekvieną dozę, o gydymui pasibaigus – kasmet iki 5 metų. Gydant mitoksantronu, toksinis poveikis širdžiai gali atsirasti bet kuriuo metu, ir kaupiantis dozei rizika didėja. Toksinis mitoksantrono poveikis širdžiai gali pasireikšti esant mažesnėms kaupiamosioms dozėms, nepriklausomai nuo to, ar yra širdies rizikos veiksnių. Paprastai išsėtine skleroze sergantiems pacientams negalima skirti didesnės kaip 72 mg/m<sup>2</sup> gyvenimo kaupiamosios dozės. Mitoksantrono paprastai negalima skirti išsėtine skleroze sergantiems pacientams, kurių KSIF < 50% arba kurių KSIF kliniškai reikšmingai sumažėjusi.

### *Kaulų čiulpų slopinimas*

Gydant mitoksantronu, būtina atidžiai ir dažnai stebėti kraujo sudėties ir biocheminių laboratorinių tyrimų parametrus, taip pat dažnai stebėti pacientą. Bendras kraujo (įskaitant trombocitus) tyrimas turi būti atliekamas prieš pradinę mitoksantrono dozę, praėjus 10 dienų po suleidimo ir prieš kiekvieną paskesnę infuziją, taip pat išsivysčius infekcijos požymiams ir simptomams. Pacientus reikia informuoti apie ūminės leukemijos riziką, simptomus ir požymius ir nurodyti atsiradus tokiems simptomams kreiptis į gydytoją, net praėjus penkerių metų laikotarpiui.

Pacientams, kurių bendra būklė prasta arba anksčiau atlikta chemoterapija ir (arba) spindulinis gydymas, kaulų čiulpai gali būti slopinami stipriau ir ilgiau.

Išskyrus ūminės mieloidinės leukemijos gydymą, mitoksantrono paprastai negalima skirti pacientams, kurių pradinis neutrofilų skaičius nesiekia 1 500 ląstelių/mm<sup>3</sup>. Rekomenduojama, kad visiems pacientams, kuriems skiriama mitoksantrono, būtų dažnai tikrinamas periferinio kraujo ląstelių skaičius, kad būtų galima

kontroliuoti kaulų čiulpų slopinimo, pirmiausia neutropenijos, atsiradimą, kuris gali būti sunkus ir sukelti infekciją.

Kai mitoksantronas vartojamas didelėmis dozėmis (> 14 mg/m<sup>2</sup>/d. x 3 dienas), kaip nurodyta leukemijos gydymui, atsiranda sunkus kaulų čiulpų slopinimas.

Prieš imantis konsolidacinio gydymo (jei toks gydymas taikomas) ypač svarbu užtikrinti visišką kraujo sudėties sunormalėjimą, o pacientai šioje fazėje turi būti atidžiai stebimi. Bet kokia doze skiriamas mitoksantronas gali sukelti kaulų čiulpų slopinimą.

#### *Antrinė ūminė mieloidinė leukemija ir mielodisplazinis sindromas*

Topoizomerazės II inhibitoriai, įskaitant mitoksantroną, vartojami vieni, o ypač su kitais priešnavikiniais vaistiniais preparatais ir (arba) spinduliniu gydymu, siejami su antrinės ūminės mieloidinės leukemijos arba mielodisplazinio sindromo išsivystymu. Kadangi kyla antrinių piktybinių susirgimų išsivystymo rizika, prieš pradedant gydymą būtina nustatyti mitoksantrono naudos ir rizikos santykį.

#### *Vartojimas po kitų konkrečiai IS skirtų gydymo būdų*

Mitoksantrono saugumas ir veiksmingumas netirtas po gydymo natalizumabu, fingolimodu, alemtuzumabu, dimetilfumaratu arba teriflunomidu.

#### *Nemetastazinis krūties vėžys*

Nesant pakankamai krūties vėžio adjuvantinio gydymo veiksmingumo duomenų ir atsižvelgiant į padidėjusią leukemijos riziką, mitoksantrono galima skirti tik metastaziniams krūties vėžiui gydyti.

#### *Infekcinės ligos*

Pacientams, kuriems skiriama tokių imunosupresantų kaip mitoksantronas, imuninis atsakas į infekciją sumažėja. Sisteminės infekcijos turi būti gydomos tuo pačiu metu, kaip ir skiriant mitoksantroną arba prieš pat gydymo mitoksantronu pradžią.

#### *Vakcinacija*

Imunizacija gyvų virusų vakcinomis (pvz., vakcinacija nuo geltonosios karštligės) didina infekcijos bei kitų nepageidaujamų reakcijų, pvz., gangreninės vakcinijos ir generalizuotos vakcinijos, riziką pacientams, kurių imunitetas susilpnėjęs, pvz., gydant mitoksantronu. Todėl gydymo metu negalima skirti gyvų virusų vakcinų. Nutraukus chemoterapiją, gyvų virusų vakcinas patariama skirti atsargiai ir nevakcinuoti greičiau kaip per 3 mėnesius po paskutinės chemoterapinio preparato dozės (žr. 4.5 skyrių).

#### *Vyrų ir moterų kontracepcija*

Mitoksantronas pasižymi genotoksinio poveikiu ir laikomas potencialiu žmogaus teratogenu. Todėl gydomiems vyrams būtina nurodyti nepradėti kūdikio ir vartoti kontracepcijos priemones gydymo metu ir mažiausiai 6 mėn. po jo. Vaisingoms moterims prieš kiekvieną dozę nėštumo testas turi būti neigiamas ir jos turi naudoti veiksmingą kontracepciją gydymo metu ir mažiausiai 4 mėn. po jo nutraukimo.

#### *Žindymas*

Mitoksantrono aptikta moterų piene iki vieno mėnesio laikotarpiu po paskutinio pavartojimo. Kadangi mitoksantronas kūdikiams gali sukelti sunkių nepageidaujamų reakcijų, žindyti draudžiama (žr. 4.3 skyrių) ir prieš pradedant gydymą žindymą reikia nutraukti.

#### *Vaisingumas*

Vaisingas moteris reikia informuoti apie padidėjusią laikinos ar nuolatinės amenorėjos riziką (žr. 4.6 skyrių).

#### *Mutageniškumas ir kancerogeniškumas*

Bakterijų ir žinduolių bandymų sistemose, o žiurkėms – atliekant *in vivo* tyrimus nustatyta, kad mitoksantronas yra mutageniškas. Veiklioji medžiaga yra kancerogeniška eksperimentiniams gyvūnams skiriant dozes, nesiekiančias siūlomoms klinikinėms dozėms. Todėl mitoksantronas gali būti kancerogeniškas žmogui.



### *Naviko irimo sindromas*

Vartojant mitoksantroną, pranešta apie naviko irimo sindromo atvejus. Būtina stebėti šlapimo rūgšties, elektrolitų ir šlapalo koncentraciją.

### *Šlapimo ir kitų audinio spalvos pakitimas*

24 valandas po mitoksantrono pavartojimo šlapimo spalva gali būti melsvai žalia, pacientams reikia nurodyta, kad gydymo metu to galima tikėtis. Taip pat melsvai gali nusidažyti akies odena (sklera), oda ir nagai.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika**

Derinant mitoksantroną su galimai toksiškieji poveikį širdžiai darančiomis veikliosiomis medžiagomis (pvz., antraciklinais), padidėja toksinio poveikio širdžiai rizika.

Topoizomerazės II inhibitoriai, įskaitant ir mitoksantroną, vartojami su kitais priešnavikiniais vaistiniaisiais preparatais ir (arba) spinduliniu gydymu, siejami su antrinės ūminės mieloidinės leukemijos (ŪML) arba mielodisplazinio sindromo (MDS) išsivystymu (žr. 4.8 skyrių).

Mitoksantronas sukelia kaulų čiulpų slopinimą (tai jo papildomas farmakologinis poveikis). Kaulų čiulpai gali būti labiau slopinami, kai jis vartojamas derinyje su chemoterapija kitu kaulų čiulpus slopinančiu preparatu, pvz., gydant krūties vėžį.

Derinant mitoksantroną su kitais imunosupresantais, gali padidėti stiprios imunodepresijos ir limfoproliferacinio sindromo rizika.

Imunizacija gyvų virusų vakcinomis (pvz., vakcinacija nuo geltonosios karštiligės) didina infekcijos bei kitų nepageidaujamų reakcijų, pvz., gangreninės vakcinijos ir generalizuotos vakcinijos, riziką pacientams, kurių imunitetas susilpnėjęs, pvz., gydant mitoksantronu. Todėl gydymo metu negalima skirti gyvų virusų vakcinų. Nutraukus chemoterapiją, gyvų virusų vakcinas patariama skirti atsargiai ir nevakcinuoti greičiau kaip per 3 mėnesius po paskutinės chemoterapinio preparato dozės pavartojimo (žr. 4.4 skyrių).

Vitamino K antagonistus derinant su citotoksinaisiais preparatais, gali padidėti kraujavimo rizika. Pacientams, gydomiems geriamaisiais antikoagulantais, būtina atidžiai stebėti dalinį tromboplastino laiką arba tarptautinį normalizuotą santykį (TNS), pradėdant arba nutraukiant gydymą mitoksantronu, bei dažniau pakartotinai patikrinti gydant juo kartu su kitais vaistiniaisiais preparatais. Siekiant išlaikyti pageidaujamą krešėjimo slopinimo lygį, gali prireikti koreguoti antikoagulantų dozę.

Nustatyta, kad *in vitro* mitoksantronas yra BCRP (angl. *Breast cancer resistance protein*) baltymo nešiklio substratas. BCRP nešiklio (pvz., eltrombopago, gefitinibo) inhibitoriai gali lemti padidėjusį biologinį prieinamumą. Atliekant farmakokinetikos tyrimą, kuriame dalyvavo *de novo* ūmine mieloidine leukemija sergantys vaikai, kartu skiriant ciklosporino, mitoksantrono klirensas sumažėjo 42%. BCRP nešiklio induktoriai potencialiai gali sumažinti mitoksantrono ekspoziciją.

Mitoksantronas ir jo metabolitai išskiriami su tulžimi ir šlapimu, tačiau nežinoma, ar metaboliniai ar išskyrimo keliai įsotinami, ar gali būti slopinami ar indukuojami arba ar mitoksantronas ir jo metabolitai patenka į enterohepatinę cirkuliaciją (žr. 5.2 skyrių).

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Vyrų ir moterų kontracepcija

Mitoksantronas pasižymi genotoksiniu poveikiu ir laikomas potencialu žmogaus teratogenu. Todėl gydomiems vyrams būtina nurodyti nepradėti kūdikio ir vartoti kontracepcijos priemones gydymo metu ir mažiausiai 6 mėn. po jo. Vaisingoms moterims būtina nurodyti vengti nėštumo; prieš kiekvienos dozės vartojimą jų nėštumo testas turi būti neigiamas ir jos turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir mažiausiai 4 mėn. po jo nutraukimo.

### Nėštumas

Duomenų apie mitoksantrono vartojimą nėštumo metu nepakanka. Atliekant tyrimus su gyvūnais nustatyta, kad mitoksantronas nebuvo teratogeniškas naudojant mažesnes nei žmonėms skiriamas dozes, tačiau pasižymėjo toksiniu poveikiu reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Mitoksantronas laikomas potencialiu žmogaus teratogenu dėl savo veikimo mechanizmo ir poveikio vystymuisi, nustatyto susijusiems vaistiniams preparatams. Dėl šios priežasties mitoksantrono negalima vartoti nėščioms moterims IS gydyti (žr. 4.3 skyrių). Skiriant kitoms indikacijoms, mitoksantrono negalima vartoti nėštumo, ypač pirmojo nėštumo trimestro, metu. Kiekvienu individualiu atveju reikia pasverti gydymo naudą ir galimą riziką vaisiui. Jei šis vaistinis preparatas vartojamas nėštumo metu arba pacientė pastoja vartodama mitoksantroną, pacientę būtina informuoti apie galimą riziką vaisiui ir suteikti genetiko konsultaciją.

### Žindymas

Mitoksantronas išsiskiria į gydomų moterų pieną ir jo aptikta moterų piene iki vieno mėnesio laikotarpiu po paskutinio pavartojimo. Kadangi mitoksantronas kūdikiams gali sukelti sunkių nepageidaujamų reakcijų, žindyti negalima (žr. 4.3 skyrių) ir prieš pradėdant gydymą žindymą reikia nutraukti.

### Vaisingumas

Mitoksantronu gydomoms moterims kyla didesnė laikinos ar nuolatinės amenorėjos rizika, todėl prieš gydymą reikia apsvarstyti gametų išsaugojimą. Duomenų apie poveikį vyrų vaisingumui nėra, tačiau gyvūnams stebėta sėklidžių kanalėlių atrofija ir sumažėjęs spermatozoidų skaičius (žr. 5.3 skyrių).

## **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Mitoksantronas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Pavartojus mitoksantrono gali pasireikšti sumišimas ir nuovargis (žr. 4.8 skyrių).

## **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

### Saugumo duomenų santrauka

Sunkiausias mitoksantrono nepageidaujamas poveikis yra toksinis poveikis miokardui ir kaulų čiulpų slopinimas. Dažniausias mitoksantrono nepageidaujamas poveikis (pasireiškiantis daugiau kaip 1 pacientui iš 10): anemija, leukopenija, neutropenija, infekcijos, amenorėja, nuplikimas, pykinimas ir vėmimas.

### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau pateikta lentelė paremta onkologinių indikacijų klinikinių tyrimų duomenimis ir spontaniniais pranešimais poregistracinio stebėjimo metu bei išsėtinės sklerozės klinikinių tyrimų, poregistracinių saugumo tyrimų duomenimis ir spontaniniais pranešimais poregistracinio stebėjimo metu. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ( $\geq 1/10$ ); dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ); nedažni (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai reti ( $< 1/10\ 000$ ), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

<b>Dažnis</b>	<b>Onkologiniai susirgimai</b>	<b>Išsėtinė sklerozė</b>
<b><i>Infekcijos ir infestacijos</i></b>		
Labai dažni	Infekcija (įskaitant mirtiną baigtį)	Infekcija (įskaitant mirtiną baigtį) Šlapimo takų infekcija Viršutinių kvėpavimo takų infekcija
Nedažni	Šlapimo takų infekcija Viršutinių kvėpavimo takų infekcija Sepsis Opportuninės infekcijos	Plaučių uždegimas Sepsis Opportuninės infekcijos
Reti	Plaučių uždegimas	
<b><i>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)</i></b>		
Nedažni	Ūminė mieloidinė leukemija, mielodisplazinis sindromas, ūminė leukemija	Ūminė mieloidinė leukemija, mielodisplazinis sindromas, ūminė leukemija
<b><i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i></b>		
Labai dažni	Anemija Neutropenija Leukopenija	
Dažni	Trombocitopenija Granulocitopenija	Anemija Leukopenija Granulocitopenija Normos neatitinkantis leukocitų skaičius
Nedažni	Kaulų čiulpų slopinimas Kaulų čiulpų funkcijos nepakankamumas Normos neatitinkantis leukocitų skaičius	Kaulų čiulpų funkcijos nepakankamumas Kaulų čiulpų slopinimas Trombocitopenija Neutropenija
<b><i>Imuninės sistemos sutrikimai</i></b>		
Nedažni	Anafilaksinės / anafilaktoidinės reakcijos (įskaitant šoką)	Anafilaksinės / anafilaktoidinės reakcijos (įskaitant šoką)
<b><i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i></b>		
Dažni	Anoreksija	
Nedažni	Svorio svyravimai Naviko irimo sindromas (NIS)*	Anoreksija Svorio svyravimai
* Ūminė T ir B limfoblastinė leukemija ir ne Hodžkino limfomos (NHL) dažniausiai siejamos su NIS		
<b><i>Nervų sistemos sutrikimai</i></b>		

<b>Dažnis</b>	<b>Onkologiniai susirgimai</b>	<b>Išsėtinė sklerozė</b>
Dažni	Letargija	Galvos skausmas
Nedažni	Nerimas Sumišimas Galvos skausmas Parestezija	Nerimas Sumišimas Parestezija Letargija
<b><i>Akių sutrikimai</i></b>		
Nedažni	Skleros spalvos pakitimas	Skleros spalvos pakitimas
<b><i>Širdies sutrikimai</i></b>		
Dažni	Stazinis širdies nepakankamumas Miokardo infarktas (įskaitant mirtinus reiškinius)	Aritmija Normos neatitinkanti elektrokardiograma Sumažėjusi kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija
Nedažni	Aritmija Sinusinė bradikardija Normos neatitinkanti elektrokardiograma Sumažėjusi kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija	Stazinis širdies nepakankamumas Kardiomiopatija Sinusinė bradikardija Miokardo infarktas (įskaitant mirtinus reiškinius)
Reti	Kardiomiopatija	
<b><i>Kraujagyslių sutrikimai</i></b>		
Nedažni	Kontuzija Hemoragija Hipotenzija	Kontuzija Hemoragija Hipotenzija
<b><i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i></b>		
Dažni	Dispneja	
Nedažni		Dispneja
<b><i>Virškinimo trakto sutrikimai</i></b>		
Labai dažni	Pykinimas Vėmimas	Pykinimas
Dažni	Vidurių užkietėjimas Viduriavimas Stomatitas	Vidurių užkietėjimas Viduriavimas Stomatitas Vėmimas
Nedažni	Pilvo skausmas Virškinimo trakto kraujavimas Gleivinės uždegimas Pankreatitas	Pilvo skausmas Virškinimo trakto kraujavimas Gleivinės uždegimas Pankreatitas

<b>Dažnis</b>	<b>Onkologiniai susirgimai</b>	<b>Išsėtinė sklerozė</b>
<b><i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i></b>		
Dažni		Padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas
Nedažni	Toksiniis poveikis kepenims Padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas	Toksiniis poveikis kepenims
<b><i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i></b>		
Labai dažni	Nuplikimas	Nuplikimas
Nedažni	Eritema Nagų sutrikimai Išbėrimas Odos spalvos pakitimas Audinio nekrozė (po ekstravazacijos)	Nagų sutrikimai Išbėrimas Odos spalvos pakitimas Audinio nekrozė (po ekstravazacijos)
<b><i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i></b>		
Nedažni	Padidėjęs kreatinino kiekis kraujo serume Padidėjęs urėjos kiekis kraujyje Toksiniė nefropatija Pakitusi šlapimo spalva	Padidėjęs kreatinino kiekis kraujo serume Padidėjęs urėjos kiekis kraujyje Toksiniė nefropatija Pakitusi šlapimo spalva
<b><i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i></b>		
Labai dažni		Amenorėja*
Nedažni	Amenorėja	
* Amenorėja gali užsitęsti ir sutapti su pirmalaike menopauze		
<b><i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i></b>		
Dažni	Astenija Nuovargis Pireksija	
Nedažni	Edema Ekstravazacija* Disgeuzija	Astenija Nuovargis Edema Pireksija Ekstravazacija* Staigi mirtis**
* Pranešta apie ekstravazaciją infuzijos vietoje, dėl kurios gali atsirasti eritema, patinimas, skausmas, deginimas ir (arba) odos pamėlynavimas. Dėl ekstravazacijos gali įvykti audinio nekrozė, dėl kurios reikės pašalinti suirusį audinį ir persodinti odą. Taip pat pranešta apie flebitą infuzijos vietoje.		

Dažnis	Onkologiniai susirgimai	Išsėtinė sklerozė
** Priežastinis ryšys su mitoksantrono vartojimu neaiškus.		

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Toksinis poveikis miokardui, pasireiškiantis sunkiausia forma – galimai negrįžtamam ir mirtinam staziniu širdies nepakankamumu (SŠN), gali išsivystyti arba gydymo mitoksantronu metu, arba praėjus keliems mėnesiams ar metams po gydymo nutraukimo. Dozei kaupiantis rizika didėja. Atliekant klinikinius tyrimus, vėžiu sergantiems pacientams, kuriems buvo skirtos 140 mg/m<sup>2</sup> kaupiamosios dozės (vien tik mitoksantrono arba derinyje su kitais chemoterapiniais preparatais), susidarė suminė 2,6% klinikinio stazinio širdies nepakankamumo tikimybė.

Kaulų čiulpų slopinimas yra dozė ribojantis nepageidaujamas mitoksantrono poveikis. Pacientams, kuriems anksčiau buvo skirta chemoterapija ar spindulinis gydymas, kaulų čiulpų slopinimas gali būti ryškesnis ir ilgesnis. Atliekant klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo ūmine leukemija sergantys pacientai, reikšmingas kaulų čiulpų slopinimas pasireiškė visiems pacientams, kuriems buvo skiriama mitoksantrono. Tarp 80 įtrauktų pacientų vidutinės mažiausio leukocitų skaičiaus ir trombocitų skaičiaus vertės buvo atitinkamai 400/μl (PSO 4 laipsnis) ir 9 500/μl (PSO 4 laipsnis). Sergant ūmine leukemija, toksinį poveikį kraujodarai sunku įvertinti, nes kaulų čiulpų pakeitimas leukeminėmis ląstelėmis iškreipia įprastinius kaulų čiulpų slopinimo parametrus, pvz., leukocitų skaičių ir trombocitų skaičių.

#### Išsėtinės sklerozės populiacija

##### *Toksinis poveikis kraujodarai*

Kaskart pavartojus gali pasireikšti neutropenija. Paprastai tai būna laikina neutropenija, kai 10 dieną po infuzijos leukocitų skaičius būna mažiausias, o maždaug 20 dieną – sunormalėja. Taip pat gali būti stebima grįžtamoji trombocitopenija. Hematologinius parametrus būtina reguliariai stebėti (žr. 4.4 skyrių).

Pranešta apie mirtinus ūminės mieloidinės leukemijos (ŪML) atvejus (žr. 4.4 skyrių).

##### *Toksinis poveikis širdžiai*

Pranešta apie EKG anomalijas. Taip pat pranešta apie stazinio širdies nepakankamumo atvejus, kai kairiojo širdies skilvelio išstūmimo frakcija (KSIF) buvo < 50 % (žr. 4.4 skyrių).

#### Vaikų populiacija

Vaikų gydyti mitoksantronu nerekomenduojama. Saugumas ir veiksmingumas nenustatyti.

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

## **4.9 Perdozavimas**

Specifinio mitoksantrono antidoto nežinoma. Pranešta apie atsitiktinio perdozavimo atvejus. Keturi pacientai, kuriems buvo skirta viena 140–180 mg/m<sup>2</sup> smūginė injekcija, mirė dėl sunkios leukopenijos su infekcija. Užsitęsusiais sunkaus kaulų čiulpų slopinimo laikotarpiais gali prireikti hematologinio palaikymo ir antimikrobinio gydymo.

Nors pacientai, kuriems yra sunkus inkstų nepakankamumas, netirti, mitoksantronas ekstensyviai jungiasi audiniuose ir ir mažai tikėtina, kad jo gydomąjį ar toksinį poveikį pavyktų sumažinti atliekant peritoninę arba hemodializę.

Priklausomai nuo paskirtos dozės ir fizinės paciento būklės gali pasireikšti toksinis poveikis kraujodarai, virškinimo traktui, kepenims ar inkstams. Perdozavus pacientą būtina atidžiai stebėti. Gydymas turi būti simptominis ir palaikomas.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai preparatai, antraciklinai ir susijusios medžiagos, ATC kodas – L01DB07.

#### Veikimo mechanizmas

Mitoksantronas, DNR veikiantis preparatas, kuris per vandenilio jungtis įsiterpia į deoksiribonukleorūgštį (DNR), sukelia skersinių jungčių ir grandinių įtrūkimus. Mitoksantronas taip pat veikia ribonukleorūgštį (RNR) ir yra stiprus topoizomerazės II, už pažeistos DNR išvyniojimą ir taisymą atsakingo fermento, inhibitorius. Jis naikina ir proliferuojančias, ir neproliferuojančias kultivuojamas žmogaus ląsteles, yra nespecifinis ląstelės dauginimosi ciklo fazių atžvilgiu ir aktyvus prieš sparčiai proliferuojančius bei lėtai augančius navikus. Mitoksantronas blokuoja ląstelių dauginimosi ciklą G2 fazės metu, jose padidėja RNR bei sukeliamą poliploidiją.

Nustatyta, kad *in vitro* mitoksantronas slopina B ląstelių, T ląstelių ir makrofagų proliferaciją bei trikdo antigenų pateikimą, taip pat gama interferono, naviko nekrozės faktoriaus alfa ir interleukino-2 sekreciją.

#### Farmakodinaminis poveikis

Sintetinis antracidinių darinys mitoksantronas yra žinomas citotoksiniu, priešnavikiniu preparatu. Jo terapinis veiksmingumas nustatytas gydant įvairius piktybinius susirgimus. Manoma, kad gydant IS jis veikia slopindamas imunitetą.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Mitoksantrono 12–14 mg/m<sup>2</sup> dozė buvo veiksminga gydant įvairių rūšių vėžį. Tokia dozė skiriama 21 dienos ciklais, indukciniam gydymui sergant ŪML – tris dienas iš eilės, konsolidaciniam gydymui – dvi dienas. Mitoksantronas aktyvus skiriamas vienas ar derinyje su kitais priešvėžiniais preparatais ar kortikosteroidais.

Derinyje su kitomis citostatinėmis veikliosiomis medžiagomis, mitoksantronas veiksmingas gydant metastazinį krūties vėžį, taip pat ir pacientėms, kurioms adjuvantinis gydymas, taikant režimą su antraciklinais, buvo nesėkmingas.

Mitoksantronas derinyje su kortikosteroidais pagerina skausmo kontrolę ir gyvenimo kokybę pacientams, kuriems yra kastracijai atsparus prostatos vėžys, bendras išgyvenamumas nepagerėja. Mitoksantrono derinys su citarabinu, skiriamas pradiniam indukciniam suaugusių pacientų, kuriems anksčiau negydyta ŪML, gydymui, yra bent jau tiek pat veiksmingas remisijos indukcijai kaip daunorubicino deriniai. Mitoksantroną skiriant vieną arba derinyje su kitais citostatiniiais vaistinėmis preparatais nustatytas objektyvus atsakas pacientams, sergantiems kelių tipų NHL. Ilgalaikį mitoksantrono naudingumą riboja atsirandantis vėžio atsparumas, kuris galiausiai gali lemti mirtiną baigtį, kai šio vaistinio preparato skiriama „paskutinio pasirinkimo“ gydymui.

Atliekant vieną klinikinį tyrimą, kuriame buvo tiriama itin aktyvi uždegiminė IS, gydymas mitoksantrono 12 mg/m<sup>2</sup> dozė kas tris mėnesius buvo pranašesnis už gydymą 5 mg/m<sup>2</sup> dozė ir placebo. Stebėtas neurologinės negalios pasunkėjimo ir klinikinį atkryčių dažnio sumažėjimas. Atliekant kelis išsėtinės sklerozės tyrimus, veiksminga kaupiamoji dozė svyravo nuo 36 mg/m<sup>2</sup> iki 120 mg/m<sup>2</sup>. Vienkartinės dozės svyravo nuo 5 iki 12 mg/m<sup>2</sup>, dozių intervalai – nuo karto per mėnesį iki karto per 3 mėnesius. Be to, laikotarpis, kuriuo buvo leidžiamos kaupiamosios dozės, svyravo nuo 3 iki 24 mėnesių. Tačiau dozėms kaupiantis didėja toksinis poveikis širdžiai. Kaupiamoji 72 mg/m<sup>2</sup> dozė vis dar veiksminga ir siejama su mažesniu toksiniu poveikiu širdžiai negu didesnės kaupiamosios dozės. Taigi, išsėtinė skleroze sergantiems pacientams negalima skirti didesnės kaip 72 mg/m<sup>2</sup> gyvenimo kaupiamosios dozės.

## Vaikų populiacija

Saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams nenustatytas.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Absorbcija

Mitoksantrono farmakokinetiką pacientų organizme po vienos dozės pavartojimo į veną galima apibūdinti pagal trijų fazių modelį. Pacientams pavartojus 15-90 mg/m<sup>2</sup> dozę, tarp dozės ir ploto po koncentracijos kitimo kreivė („*area under the concentration curve*“, AUC) nusistovi tiesinė priklausomybė. Mitoksantrono penkias dienas skiriant kartą per parą arba po vieną dozę kas tris savaites, veikliosios medžiagos kaupimasis kraujo plazmoje nebuvo akivaizdus.

### Pasiskirstymas

Pasiskirstymas audiniuose yra didelis: pasiskirstymo tūris esant pusiausvyrinei koncentracijai viršija 1 000 l/m<sup>2</sup>. Pirmąsias dvi valandas koncentracija kraujo plazmoje mažėja sparčiai, vėliau – lėtai. 78 % mitoksantrono jungiasi su kraujo plazmos baltymais. Susijungusio preparato dalis nepriklauso nuo koncentracijos, jos neveikia esantis fenitoinas, doksorubicinas, metotreksatas, prednizonas, prednizolonas, heparinas ar aspirinas. Mitoksantronas nepereina kraujo-smegenų barjero. Pasiskirstymas į sėklides santykinai mažas.

### Biotransformacija ir eliminacija

Mitoksantrono metabolizmo keliai nėra išaiškinti. Mitoksantronas lėtai išsiskiria į šlapimą ir išmatas arba kaip nepakitusi veiklioji medžiaga, arba kaip neaktyvūs metabolitai. Atliekant tyrimus su žmonėmis, atitinkamai tik 10% ir 18% dozės aptikta šlapime ir išmatose arba kaip veiklioji medžiaga, arba kaip metabolitas 5 dienų laikotarpiu po vaistinio preparato pavartojimo. 65% šlapime aptiktos medžiagos sudarė nepakitusi veiklioji medžiaga. Likusius 35% sudarė monokarboksirūgšties ir dikarboksirūgšties dariniai bei jų gliukuronidų konjugatai.

Daugelis nustatytų pusinės eliminacijos verčių patenka į intervalą nuo 10 iki 40 valandų, tačiau keli kiti autoriai pranešė apie daug didesnes – 7–12 parų vertes. Įverčių skirtumus gali lemti duomenų prieinamumas vėlyvu metu po dozių pavartojimo, duomenų vidurkinimas ar tyrimo jautrumas.

### Ypatingos populiacijos

Mitoksantrono klirensas gali sumažėti dėl kepenų funkcijos sutrikimo.

Reikšmingų mitoksantrono farmakokinetikos skirtumų tarp senyvų ir jaunų suaugusių pacientų nenustatyta.

Lyties, rasės ir inkstų funkcijos sutrikimo poveikis mitoksantrono farmakokinetikai nežinomas.

Mitoksantrono farmakokinetika vaikų populiacijoje nežinoma.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Vienos ir kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimai atlikti su pelėmis, žiurkėmis, šunimis, triušiais ir beždžionėmis. Hemopoezinė sistema buvo pirmiausia toksinio poveikio, pasireiškusio kaulų čiulpų slopinimu, pažeidžiamas organas. Papildomi pažeidžiami organai – širdis, inkstai, virškinimo traktas ir sėklidės. Stebėta sėklidžių kanalėlių atrofija ir sumažėjęs spermatozoidų skaičius.

Mitoksantronas veikė mutageniškai ir klastogeniškai visose *in vitro* bandymo sistemose, o žiurkėms – *in vivo*. Žiurkėms ir pelių patinėliams pasireiškė kancerogeninis poveikis. Gydant vaikingas žiurkes vaikingumo organogenezės laikotarpiu, skiriant dozes, > 0,01 karto už rekomenduojamą dozę žmogui, apskaičiuojant mg/m<sup>2</sup>, sulėtėjo vaisiaus augimas. Gydant vaikingas triušes organogenezės laikotarpiu, skiriant dozes, atitinkančias > 0,01 karto rekomenduojamos dozės žmogui, apskaičiuojant mg/m<sup>2</sup>, padažnėjo priešlaikinių gimdymų. Šių tyrimų metu teratogeninio poveikio nepastebėta, tačiau maksimalios tirtos dozės buvo gerokai mažesnės už rekomenduojamą dozę žmogui (0,02 ir 0,05 karto atitinkamai žiurkėms ir triušiams, apskaičiuojant mg/m<sup>2</sup>). Atliekant dviejų kartų tyrimą su žiurkėmis, poveikio jauniklių vystymuisi ar vaisingumui nenustatyta.



## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

[Pildyti savo šalies kalba]

### **6.2 Nesuderinamumas**

[Pildyti savo šalies kalba]

### **6.3 Tinkamumo laikas**

[Pildyti savo šalies kalba]

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

[Pildyti savo šalies kalba]

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

[Pildyti savo šalies kalba]

### **6.6 Specialios laikymo sąlygos**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

[Žr. I priedą – pildyti savo šalies kalba]

{Pavadinimas ir adresas}

{tel.}

{faks.}

{el. paštas}

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

[Pildyti savo šalies kalba]

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data {MMMM m. {mėnesio} DD d.}

Paskutinio perregistravimo data {MMMM m. {mėnesio} DD d.}

[Pildyti savo šalies kalba]

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

{MMMM mm}

{MMMM mm dd}

{MMMM m. {mėnesio} DD d.}

[Pildyti savo šalies kalba]

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/> ir {Valstybės narės institucijos pavadinimas (nuoroda)} tinklalapyje.

## **ŽENKLINIMAS**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**DĖŽUTĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Novantrone ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 2 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui  
[Žr. I priedą – pildyti savo šalies kalba]

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)**

Mitoksantronas  
[Pildyti savo šalies kalba]

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

[Pildyti savo šalies kalba]

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Koncentratas infuziniam tirpalui

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Leisti į veną  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
[Pildyti savo šalies kalba]

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.  
[Pildyti savo šalies kalba]

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

[Pildyti savo šalies kalba]

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

[Pildyti savo šalies kalba]

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

[Pildyti savo šalies kalba]

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

[Pildyti savo šalies kalba]

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

[Žr. I priedą – pildyti savo šalies kalba]  
{Pavadinimas ir adresas}  
{tel.}  
{faks.}  
{el. paštas}

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

[Pildyti savo šalies kalba]

**13. SERIJOS NUMERIS**

[Pildyti savo šalies kalba]

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

[Pildyti savo šalies kalba]

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

[Pildyti savo šalies kalba]

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

[Pildyti savo šalies kalba]

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

<Duomenys nebūtini>

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

<Duomenys nebūtini>

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**FLAKONAS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Novantrone ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 2 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

[Žr. I priedą – pildyti savo šalies kalba]

Mitoksantronas

Leisti į veną

**2. VARTOJIMO METODAS**

[Pildyti savo šalies kalba]

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

[Pildyti savo šalies kalba]

**4. SERIJOS NUMERIS**

[Pildyti savo šalies kalba]

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

[Pildyti savo šalies kalba]

**6. KITA**

[Pildyti savo šalies kalba]

## **PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

### Novantrone ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 2 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

[Žr. I priedą – pildyti savo šalies kalba]

Mitoksantronas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Novantrone ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Novantrone
3. Kaip vartoti Novantrone
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Novantrone
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Novantrone ir kam jis vartojamas

Novantrone sudėtyje yra veikliosios medžiagos mitoksantrono. Novantrone priklauso vaistinių preparatų, vadinamų antinavikiniais arba priešvėžiniais vaistais, grupei. Jis taip pat priklauso priešvėžinių vaistinių preparatų, vadinamų antraciklinais, pogrupiui. Novantrone neleidžia vėžio ląstelėms augti, todėl jos galiausiai žūva. Šis vaistas taip pat slopina imuninę sistemą ir dėl šio poveikio skiriamas specifinei išsėtinės sklerozės formai gydyti, kai nėra alternatyvių gydymo galimybių.

Novantrone vartojamas gydant:

- progresavusios stadijos krūties vėžį (į kitus organus išplitusią formą);
- limfmazgių vėžio formą (ne Hodžkino limfomą);
- kraujo vėžį, kuriuo sergant kaulų čiulpai (stambių kaulų viduje esanti akyta medžiaga) gamina per daug baltųjų kraujo kūnelių (ūminę mieloidinę leukemiją);
- baltųjų kraujo kūnelių vėžį (lėtinę mieloidinę leukemiją) esant stadijai, kai sunku kontroliuoti baltųjų kraujo kūnelių skaičių (blastų krizė). Esant šiai indikacijai Novantrone skiriamas derinyje su kitais vaistiniais preparatais;
- prostatos vėžio sukeltą skausmą pažengusioje prostatos vėžio stadijoje, derinyje su kortikosteroidais;
- itin aktyvią atsinaujinančią išsėtinę sklerozę, susijusią su sparčiai besivystančia negalia, kai nėra alternatyvių gydymo galimybių (žr. 2 ir 3 skyrius).

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant Novantrone

##### Novantrone vartoti negalima:

- jeigu yra alergija mitoksantronui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra alergija sulfitamams;
- jeigu sergate astmos forma (bronchinė astma) su alergija sulfitamams;
- jeigu žindote kūdikį (žr. skyrių „Nėštumas ir žindymas“)

##### Skiriant išsėtinei sklerozei gydyti:

- jeigu esate nėščia

#### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Novantrone turi būti leidžiama prižiūrint gydytojui, turinčiam patirties skiriant ląstelėms toksiškų vaistinių preparatų nuo vėžio (citotoksinių chemoterapinių preparatų).

Novantrone vartojamas atliekant lėtą savaiminės tėkmės infuziją į veną.

Novantrone draudžiama vartoti po oda, į raumenis arba į arteriją. Jei skyrimo metu Novantrone sunkiasi į aplinkinį audinį (ekstravazacija), galimas sunkus vietinis audinio pažeidimas.

Novantrone taip pat draudžiama leisti į ertmę po galvos arba nugaros smegenimis (leisti į povoratinklinę ertmę), nes tai gali sukelti sunkų sužalojimą su negrįžtamu sutrikimu.

### **Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Novantrone:**

- jeigu sergate kepenų liga;
- jeigu sergate inkstų liga;
- jei jau anksčiau vartojote Novantrone;
- jeigu Jūsų širdies veikla sutrikusi;
- jei Jums anksčiau atliktas krūtinės srities gydymas spinduliais;
- jei jau vartojate kitų širdį veikiančių vaistų;
- jei anksčiau esate gydytas (-a) antraciklinų arba antracendionų grupės vaistais, pvz., daunorubicinu arba doksorubicinu;
- jei Jūsų kaulų čiulpų veikla sutrikusi (nuslopinta) arba jei bendrai Jūsų sveikatos būklė prasta;
- jeigu Jums yra infekcija. Prieš vartojant Novantrone ši infekcija turi būti išgydyta;
- jei gydymo metu planuojate skiepytis, tai yra vakcinaciją arba imunizaciją. Gydant Novantrone ir 3 mėnesius po gydymo pabaigos vakcinacija ir imunizacija gali būti neveiksminga;
- jei esate nėščia arba jei Jūs ir Jūsų partneris bandote pradėti kūdikį;
- jei žindote kūdikį. Prieš vartodama Novantrone turite nutraukti žindymą.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, vaistininkui ar slaugytojui, jei gydymo Novantrone metu Jums pasireiškia bet kokie iš šių požymių ar simptomų:

- karščiavimas, infekcijos, nepaaiškinamas kraujavimas ar kraujosruvos, silpnumas ir greitas nuovargis.
- dusulys (įskaitant dusulį naktį), kosulys, skysčio susilaikymas (tinimas) kulkšnyse ar kojose, širdies plazdėjimą (nereguliarų širdies plakimą). Šie reiškiniai gali pasireikšti gydymo Novantrone metu arba po jo praėjus keliems mėnesiams ar metams.

Jūsų gydytojui gali tekti koreguoti Jūsų gydymą arba laikinai ar visam laikui nutraukti Novantrone vartojimą.

### **Kraujo tyrimai prieš gydymą Novantrone ir jo metu**

Novantrone gali paveikti Jūsų kraujo kūnelių skaičių. Prieš pradėdant vartoti Novantrone ir gydymo metu Jūsų gydytojas atliks kraujo tyrimą ir nustatys Jūsų kraujo kūnelių skaičių. Jūsų gydytojas dažniau atliks kraujo tyrimus, kuriais jis ypač stebės baltųjų kraujo kūnelių (neutrofilinių leukocitų) skaičių kraujyje:

- jei konkrečios rūšies baltųjų kraujo kūnelių (neutrofilų) skaičius mažas (nesiekia 1 500 ląstelių/mm<sup>3</sup>).
- jei vartojate Novantrone didelėmis dozėmis (>14 mg kvadratiniam metrui per parą x 3 dienas).

### **Širdies veiklos tyrimai prieš gydymą Novantrone ir jo metu**

Novantrone gali pakenkti Jūsų širdžiai ir susilpninti Jūsų širdies veiklą, arba sunkesniais atvejais – sukelti širdies nepakankamumą. Tokį šalutinį poveikį esate labiau linkę patirti, jei vartojate didesnes Novantrone dozes arba:

- jei Jūsų širdies veikla sutrikusi;
- jei Jums anksčiau atliktas krūtinės srities gydymas spinduliais;
- jei jau vartojate kitų širdį veikiančių vaistų;
- jei anksčiau esate gydytas (-a) antraciklinų arba antracendionų grupės vaistais, pvz., daunorubicinu arba doksorubicinu.



Prieš Jums pradėdant vartoti Novantrone ir reguliariais intervalais gydymo metu gydytojas atliks Jūsų širdies veiklos tyrimus. Jei Jums bus skiriama Novantrone išsėtinei sklerozei gydyti, gydytojas ištirs Jūsų širdies veiklą prieš pradėdant gydymą, prieš kiekvieną paskesnę dozę, o po gydymo pabaigos – kasmet iki 5 metų.

### **Ūminė mieloidinė leukemija (ŪML) ir mielodisplazinis sindromas**

Priešvėžinių vaistų grupė (topoizomerazės II inhibitoriai), tarp jų ir Novantrone, gali sukelti toliau išvardytas ligas, kai skiriama jų vienu arba derinyje su kitais chemoterapiniais vaistais ir (arba) gydymu spinduliais:

- baltųjų kraujo kūnelių vėžį (ūminę mieloidinę leukemiją, ŪML);
- kaulų čiulpų sutrikimą, dėl kurio gaminami nenormalios formos kraujo kūneliai ir atsiranda leukemija (mielodisplazinis sindromas).

### **Šlapimo ir kitų audinių spalvos pakitimas**

24 valandas po mitoksantrono pavartojimo šlapimas gali nusispalvinti melsvai žalia spalva. Taip pat melsvai gali nusidažyti akių baltymai, oda ir nagai.

### **Vyrų ir moterų kontracepcija**

Vyrams draudžiama pradėti kūdikį, jie turi vartoti kontracepcijos priemones gydymo metu ir mažiausiai 6 mėn. po jo. Vaisingoms moterims prieš kiekvieną dozę nėštumo testas turi būti neigiamas ir jos turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir mažiausiai 4 mėn. po jo nutraukimo. Jei šis vaistinis preparatas vartojamas nėštumo metu arba jei vartodama šį vaistą pastojote, praneškite apie tai gydytojui, nes vaisiui gali kilti pavojus.

### **Vaisingumas**

Vaisingoms moterims šis vaistas gali padidinti laikino ar nuolatinio mėnesinių nebuvimo (amenorėjos) riziką.

### **Vaikams ir paaugliams**

Vaisto skyrimo vaikams ir paaugliams patirties nedaug.

Šio vaisto negalima skirti vaikams nuo gimimo ir paaugliams iki 18 metų, nes saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams nenustatytas.

### **Kiti vaistai ir Novantrone**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Ypač svarbu paminėti bet kurį iš šių vaistų.

Vaistai, kurie gali padidinti šalutinio poveikio riziką vartojant Novantrone:

- vaistai, kurie gali pakenkti Jūsų širdžiai (pvz., antraciklinai)
- vaistai, kurie slopina kraujo kūnelių ir trombocitų gamybą kaulų čiulpuose (kaulų čiulpus slopinantys preparatai)
- vaistai, kurie slopina imuninę sistemą (imunosupresantai);
- vitamino K slopinantys vaistai, ypač jei vartojate Novantrone, nes Jums vėžys.
- Topoizomerazės II inhibitoriai (vaistų nuo vėžio grupė, į kurią įeina ir mitoksantronas) derinyje su kitais chemoterapiniais preparatais ir (arba) gydymu spinduliais. Jie gali sukelti:
  - o baltųjų kraujo kūnelių vėžį (ūminę mieloidinę leukemiją, ŪML);
  - o kaulų čiulpų sutrikimą, dėl kurio gaminami nenormalios formos kraujo kūneliai ir atsiranda leukemija (mielodisplazinis sindromas).

Jei nesate tikri, ar Jūsų vaistas yra vienas iš pirmiau išvardintų, klauskite gydytojo ar vaistininko.

Gydantis Novantrone šie vaistai turi būti vartojami atsargiai arba jų gali tekti vengti. Jei vartojate bet kurį iš išvardintų preparatų, gydytojui gali tekti Jums paskirti kitokį vaistą.

Taip pat turite pasakyti savo gydytojui, jei jau vartojate Novantrone ir Jums paskirtas naujas vaistas, kurio dar nevartojote kartu su Novantrone.

Gydantis Novantrone ir tris mėnesius po gydymo pabaigos vakcinacija ir imunizacija (apsauga nuo vakcinacijos medžiagų) gali būti neveiksminga.

### **Nėštumas, žindymas ir vaisingumas**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

#### Nėštumas

Novantrone gali pakenkti Jūsų negimusiam vaikui. Todėl turite vengti pastoti. Novantrone negalima naudoti nėštumo metu išsėtinei sklerozei gydyti (konkrečiau – per pirmuosius tris nėštumo mėnesius).

Jei gydymasi Novantrone pastojote, privalote iš karto pasakyti gydytojui ir nutraukti gydymą Novantrone. Turite vengti pastoti. Vyrai privalo naudoti veiksmingą kontracepcijos būdą gydymo metu ir mažiausiai 6 mėn. po gydymo nutraukimo. Vaisingoms moterims prieš kiekvieną dozę nėštumo testas turi būti neigiamas ir jos privalo naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą mažiausiai 4 mėn. po gydymo Novantrone nutraukimo.

#### Žindymas

Novantrone išsiskiria į moters pieną ir kūdikiui gali sukelti sunkių nepageidaujamų reakcijų. Draudžiama žindyti vartojant mitoksantroną ir iki vieno mėnesio laikotarpiu po paskutinio pavartojimo.

#### Vaisingumas

Novantrone gali padidinti laikino ar nuolatinio mėnesinių nebuvimo (amenorėjos) riziką vaisingoms moterims. Todėl, jei ateityje planuojate pastoti, turėtumėte pasikalbėti su gydytoju; gali prireikti užšaldyti Jūsų kiaušinėlius. Vyrams duomenų nėra. Tačiau tiriant gyvūnų patinėlius stebėtas sėklidžių pažeidimas ir sumažėjęs spermatozoidų skaičius.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Novantrone gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Tai lemia galimi šalutinio poveikio reiškiniai, pvz., sumišimas ar nuovargis (žr. 4 skyrių).

Jei kenčiate nuo šio šalutinio poveikio, nevairuokite jokių transporto priemonių i (arba) nevaldykite jokių mechanizmų.

## **3. Kaip vartoti Novantrone**

### **Dozavimas ir vartojimo metodas**

Novantrone Jums bus leidžiama prižiūrint citotoksinių chemoterapinių preparatų skyrimo patirties turinčiam gydytojui. Šis vaistas visada turi būti leidžiamas intraveninės infuzijos būdu (į veną) ir visada prieš tai turi būti atskiedžiamas. Infuzijos skystis gali pratekėti iš venos į audinius (ekstravazacija). Jei taip atsitinka, infuziją būtina sustabdyti ir pradėti kitoje venoje. Reikia vengti sąlyčio su Novantrone, ypač odos, gleivinių (drėgnų kūno paviršių, pvz., burnos dangalo) ir akių. Individualią Novantrone dozę apskaičiuoja Jūsų gydytojas. Rekomenduojama dozė paremta kūno paviršiaus plotu, kuris apskaičiuojamas kvadratiniais metrais (m<sup>2</sup>) pagal ūgį ir svorį. Be to, gydymo metu bus reguliariai tiriamas Jūsų kraujas. Vaisto dozė bus koreguojama pagal šių tyrimų rezultatus.

#### **Įprastinė dozė**

##### *Metastazinis krūties vėžys, ne Hodžkino limfoma*

Jeį skiriama vien tik Novantrone:

Iš pradžių rekomenduojama į veną suleisti vienkartinę 14 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto Novantrone dozę. Jei Jūsų kraujo rodikliai sunormalėjo, po 21 dienos šią dozę galima kartoti.

Pacientams, kuriems, pvz., dėl ankstesnio gydymo chemoterapiniais vaistais ar dėl blogos bendrosios būklės sumažėjęs kaulų čiulpų pajėgumas, iš pradžių rekomenduojama vartoti mažesnę (12 mg/m<sup>2</sup> ar mažesnę) dozę.

Jūsų gydytojas tiksliai nustatys, kokios paskesnės dozės Jums reikia.

Atliekant paskesnius kursus, ankstesnę dozę paprastai galima pakartoti, jei praėjus 21 dienai leukocitų ir trombocitų kiekis vėl tapo normalus.

**Sudėtinis gydymas (vartojant su kitais vaistiniais preparatais)**

Novantrone buvo skiriama taikant sudėtinį gydymą. Gydant metastazinį krūties vėžį, nustatyta, kad veiksminga Novantrone skirti kartu su kitais citotoksiniiais preparatais, įskaitant ciklofosfamidą ir 5-fluorouracilą arba metotreksatą ir mitomiciną C.

Novantrone taip pat buvo skiriama ne Hodžkino limfomai gydyti derinyje su įvairiais preparatais; tačiau šiuo metu duomenys yra riboti ir konkrečių gydymo režimų negalima rekomenduoti.

Kai taikant sudėtinę chemoterapiją Novantrone skiriama kartu su kitu preparatu, tikslinga pradinę Novantrone dozę sumažinti 2–4 mg/m<sup>2</sup>, negu rekomenduojama, kai skiriama tik Novantrone.

*Ūminė mieloidinė leukemija*

Jei skiriama vien tik Novantrone esant atkryčiui (atsinaujinus vėžiui)

Remisijos indukcijai rekomenduojama vartoti 12 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto per parą, per kartą suleidžiant į veną, penkias dienas iš eilės (iš viso 60 mg/m<sup>2</sup> per 5 dienas).

Jei skiriama su kitais vaistais nuo vėžio

Gydytojas tiksliai nustatys, kokios dozės Jums reikia. Šią dozę galima koreguoti, jeigu:

- vaistų derinys sumažina baltųjų ir raudonųjų kraujo kūnelių bei trombocitų gamybą Jūsų kaulų čiulpuose labiau nei vien tik Novantrone.
- jeigu sergate sunkia inkstų ar kepenų liga.

*Blastų krizės gydymas sergant (lėtine) mieloidine leukemija*

Jei skiriama vien tik Novantrone esant ligos atkryčiui

Esant recidyvui (atkryčiui), rekomenduojama į veną leisti vienkartinę 10–12 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus plotoparos dozę 5 dienas iš eilės (iš viso 50–60 mg/m<sup>2</sup>).

*Progresavęs kastracijai atsparus prostatos vėžys*

Rekomenduojama Novantrone dozė yra 12–14 mg/m<sup>2</sup> skiriant trumpą infuziją į veną kas 21 dieną, derinyje su mažomis geriamųjų kortikosteroidų (imuninę sistemą slopinančių hormoninių vaistų) dozėmis.

*Išsėtinė sklerozė*

Novantrone Jums bus skiriama prižiūrint gydytojui, turinčiam citotoksinių chemoterapinių preparatų skyrimo patirties gydant išsėtinę sklerozę.

Paprastai rekomenduojama mitoksantrono dozė yra 12 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto, skiriant trumpą (apytiksliai 5–15 minučių trukmės) infuziją į veną, kurią galima kartoti kas 1–3 mėnesius. Didžiausia gyvenimo kaupiamoji dozė neturi viršyti 72 mg/m<sup>2</sup>.

Jei mitoksantrono skiriama pakartotinai, dozę reikia koreguoti atsižvelgiant į baltųjų ir raudonųjų kraujo kūnelių, o taip pat kraujo plokštelių (trombocitų) sumažėjimo mastą ir trukmę.

**Senyvi pacientai**

Senyviems pacientams reikia skirti mažiausias dozių intervalo reikšmes, atsižvelgiant į susilpnėjusią kepenų, inkstų ir širdies veiklą, galimą ligą ar gydymą kitais vaistais.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

#### 4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Sunkiausias nepageidaujamas poveikis yra neigiamas poveikis širdžiai (toksinis poveikis miokardui) ir kaulų čiulpų slopinimas (sumažėjęs kaulų čiulpų aktyvumas).

##### **Kai kurie šalutinio poveikio reiškiniai gali būti sunkūs**

*Pasireiškus bet kuriam iš toliau išvardintų reiškiniių, nedelsdami apie tai pasakykite gydytojui.*

- Jei Jūsų oda išblykšta ir jaučiate silpnumą arba staiga imate dusti, tai gali būti sumažėjusios raudonųjų kraujo kūnelių skaičiaus požymis.
- Neįprastos kraujosruvos ar kraujavimas, pvz., kosulys su krauju, kraujas vėmaluose ar šlapime arba juodos išmatos (galimas sumažėjusio trombocitų skaičiaus požymis).
- Naujai atsiradęs arba paūmėjęs dusulys (sunkumas kvėpuoti).
- Krūtinės skausmas, dusulys, pasikeitęs širdies plakimas (greitas arba lėtas), skysčio susilaikymas (patinimas) kulkšnyse ar kojose (galimi širdies sutrikimų požymiai ar simptomai).
- Sunkus niežtintis išbėrimas (dilgėlinė), plaštakų, pėdų, kulkšnių, veido, lūpų, burnos ar gerklės patinimas (galintis sukelti sunkumą ryti arba kvėpuoti) arba jei jaučiate, kad apalpsite – tai gali būti sunkios alerginės reakcijos požymiai.
- Karščiavimas arba infekcinės ligos.

##### **Nuo vėžio gydomiems pacientams**

##### **Labai dažni (gali paveikti daugiau kaip 1 žmogų iš 10)**

- Infekcinės ligos.
- Mažas raudonųjų kraujo kūnelių skaičius, kuris gali sukelti nuovargio pojūtį ir dusulį (anemija). Jums gali prireikti perpilti kraują.
- Mažas tam tikrų baltųjų kraujo kūnelių (neutrofilų ir leukocitų) skaičius.
- Pykinimas.
- Vėmimas.
- Nuplikimas.

##### **Dažni (gali paveikti mažiau kaip 1 žmogų iš 10)**

- Mažas trombocitų skaičius – gali sukelti kraujavimą arba kraujosruvas.
- Mažas tam tikrų baltųjų kraujo kūnelių (granulocitų) skaičius.
- Apetito netekimas.
- Nuovargis, silpnumas ir energijos stoka.
- Stazinis širdies nepakankamumas (sunki būklė, kai širdis nebegali pumpuoti pakankamai kraujo).
- Širdies priepuolis.
- Dusulys.
- Vidurių užkietėjimas.
- Viduriavimas.
- Burnos ir lūpų uždegimas.
- Karščiavimas.

##### **Nedažni (gali paveikti mažiau kaip 1 žmogų iš 100)**

- Sumažėjęs kaulų čiulpų aktyvumas. Jei buvote gydyti chemoterapiniais preparatais arba spinduliais, Jūsų kaulų čiulpų veikla gali būti slopinama stipriau arba ilgiau.
- Nepakankama kraujo kūnelių gamyba kaulų čiulpuose (kaulų čiulpų nepakankamumas).
- Normos neatitinkantis baltųjų kraujo kūnelių skaičius.
- Sunki alerginė reakcija (anafilaksinė reakcija, įskaitant anafilaksinį šoką) – Jums gali pasireikšti staigus niežtintis išbėrimas (dilgėlinė), plaštakų, pėdų, kulkšnių, veido, lūpų, burnos ar gerklės patinimas, galintis sukelti sunkumą ryti arba kvėpuoti, arba galite jausti, kad apalpsite).
- Viršutinių kvėpavimo takų infekcinės ligos.
- Šlapimo takų infekcinės ligos.
- Kraujo užkrėtimas (sepsis).
- Infekcinės ligos, sukeltos mikroorganizmų, kurie esant sveikai imuninei sistemai paprastai nesukelia ligų (oportunistinės infekcinės ligos).

- Baltųjų kraujo kūnelių vėžys (ūminė mieloidinė leukemija, ŪML).
- Kaulų čiulpų anomalija, dėl kurios susidaro nenormalių kraujo kūnelių ir išsivysto leukemija (mielodisplazinis sindromas, MDS).
- Svorio pokyčiai.
- Metaboliniai sutrikimai (naviko irimo sindromas).
- Nerimas.
- Sumišimas.
- Galvos skausmas.
- Dilgčiojimo pojūtis.
- Nereguliarus širdies plakimas arba sulėtėjęs širdies plakimas.
- Normos neatitinkanti elektrokardiograma.
- Kraujo tūrio, kurį gali pumpuoti kairysis skilvelis, sumažėjimas be simptomų.
- Kraujosruvos.
- Stiprus kraujavimas.
- Žemas kraujospūdis.
- Pilvo skausmas.
- Kraujavimas iš skrandžio arba žarnyno, dėl to gali būti kraujo vėmaluose, kraujavimas tuštinantis arba juodos, deguto spalvos išmatos.
- Gleivinės uždegimas.
- Kasos uždegimas.
- Kepenų pakitimai.
- Odos uždegimai (raudonė [eritema]).
- Nagų pakitimai (pvz., nago atsiskyrimas nuo nago guolio, nago tekstūros ir struktūros pakitimai).
- Išbėrimas.
- Pakitusi akių baltymo spalva.
- Odos spalvos pakitimas.
- Skysčio pratekėjimas į aplinkinį audinį (ekstravazacija):
  - o Paraudimas (eritema).
  - o Patinimas.
  - o Skausmas.
  - o Deginimo pojūtis ir (arba) odos spalvos pakitimas.
  - o Audinių ląstelių žūtis, dėl kurios gali tekti pašalinti negyvas ląsteles ir persodinti odą.
- Normos neatitinkantys kraujo tyrimų, skirtų kepenų ir inkstų veiklai patikrinti, rezultatai (padidėjęs aspartataminotransferazės kiekis, padidėjusi kreatinino ir karbamido azoto (šlapalo) koncentracija kraujyje).
- Inkstų pažeidimas, sukiantis prakaitavimą ir silpnumą (nefropatija).
- Pakitusi šlapimo spalva.
- Neįprastas mėnesinių nebuvimas (amenorėja).
- Patinimas (edema).
- Skonio pojūčio sutrikimai.

#### **Reti (gali paveikti mažiau kaip 1 žmogų iš 1 000)**

- Plaučių uždegimas (pneumonija).
- Širdies raumens pažeidimas, dėl kurio širdis negali tinkamai pumpuoti kraujo (kardiomiopatija).

#### **Nuo išsėtinės sklerozės gydomiems pacientams**

#### **Labai dažni (gali paveikti daugiau kaip 1 žmogų iš 10)**

- Infekcinės ligos, tarp jų viršutinių kvėpavimo takų ir šlapimo takų infekcinės ligos.
- Pykinimas.
- Nuplikimas.
- Neįprastas mėnesinių nebuvimas (amenorėja).

#### **Dažni (gali paveikti ne daugiau kaip 1 žmogų iš 10)**

- Mažas raudonųjų kraujo kūnelių skaičius, kuris gali sukelti nuovargio pojūtį ir dusulį (anemija). Jums gali prireikti perpilti kraują.
- Mažas tam tikrų baltųjų kraujo kūnelių (granulocitų ir leukocitų) skaičius.
- Vidurių užkietėjimas.
- Vėmimas.
- Viduriavimas.
- Burnos ir lūpų uždegimas.
- Normos neatitinkantis baltųjų kraujo kūnelių skaičius.
- Galvos skausmas.
- Nereguliarus širdies plakimas.
- Normos neatitinkanti elektrokardiograma.
- Kraujo tūrio, kurį gali pumpuoti kairysis skilvelis, sumažėjimas be simptomų.
- Normos neatitinkantys kraujo tyrimų, skirtų kepenų veiklai patikrinti, rezultatai (padidėjęs aspartataminotransferazės kiekis).

### **Nedažni (gali paveikti mažiau kaip 1 žmogų iš 100)**

- Plaučių uždegimas (pneumonija).
- Kraujo užkrėtimas (sepsis).
- Infekcinės ligos, sukeltos mikroorganizmų, kurie esant sveikai imuninei sistemai paprastai nesukelia ligų (oportunistinės infekcinės ligos).
- Baltųjų kraujo kūnelių vėžys (ūminė mieloidinė leukemija, ŪML).
- Kaulų čiulpų anomalija, dėl kurios susidaro nenormalių kraujo kūnelių ir išsivysto leukemija (mielodisplazinis sindromas, MDS).
- Nepakankama kraujo kūnelių gamyba kaulų čiulpuose (kaulų čiulpų nepakankamumas).
- Sumažėjęs kaulų čiulpų aktyvumas. Jei buvote gydyti chemoterapiniais preparatais arba spinduliais, Jūsų kaulų čiulpų veikla gali būti slopinama stipriau arba ilgiau.
- Mažas trombocitų skaičius – gali sukelti kraujavimą arba kraujosruvas.
- Mažas tam tikrų baltųjų kraujo kūnelių (neutrofilų) skaičius.
- Sunki alerginė reakcija (anafilaksinė reakcija, įskaitant anafilaksinį šoką) – Jums gali pasireikšti staigus niežintis išbėrimas (dilgėlinė), plaštakų, pėdų, kulkšnių, veido, lūpų, burnos ar gerklės patinimas, galintis sukelti sunkumą ryti arba kvėpuoti, arba galite jausti, kad apalpsite).
- Apetito netekimas.
- Svorio pokyčiai.
- Nerimas.
- Sumišimas.
- Dilgčiojimo pojūtis.
- Nuovargis, silpnumo ir energijos stokos pojūtis.
- Sunki būklė, kai širdis nebegali pumpuoti pakankamai kraujo (stazinis širdies nepakankamumas).
- Širdies raumens pažeidimas, dėl kurio širdis negali tinkamai pumpuoti kraujo (kardiomiopatija).
- Sulėtėjęs širdies plakimas.
- Širdies priepuolis.
- Neįprastos kraujosruvos.
- Stiprus kraujavimas.
- Žemas kraujospūdis.
- Dusulys.
- Pilvo skausmas.
- Kraujavimas iš skrandžio arba žarnyno, dėl to gali būti kraujo vėmaluose, kraujavimas tuštinantis arba juodos, deguto spalvos išmatos.
- Gleivinės uždegimas.
- Kasos uždegimas.
- Kepenų pakitimai.
- Nagų pakitimai (pvz., nago atsiskyrimas nuo nago guolio, nago tekstūros ir struktūros pakitimai).
- Išėrimas.
- Pakitusi akių baltymo spalva.
- Odos spalvos pakitimas.
- Skysčio pratekėjimas į aplinkinį audinį (ekstravazacija):
  - o Paraudimas (eritema).

- Patinimas.
- Skausmas.
- Deginimo pojūtis ir (arba) odos spalvos pakitimas.
- Audinių ląstelių žūtis, dėl kurios gali tekti pašalinti negyvas ląsteles ir persodinti odą.
- Normos neatitinkantys kraujo tyrimų, skirtų kepenų ir inkstų veiklai patikrinti, rezultatai (padidėjusi kreatinino ir šlapalo (karbamido azoto) koncentracija kraujyje).
- Inkstų pažeidimas, sukeliantis prakaitavimą ir silpnumą (nefropatija).
- Pakitusi šlapimo spalva.
- Patinimas (edema).
- Karščiavimas.
- Staigi mirtis .

**Reti (gali paveikti mažiau kaip 1 žmogų iš 1 000)**

Nėra.

**Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema\*. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

**5. Kaip laikyti Novantrone**

[Pildyti savo šalies kalba]

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

**6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

**Novantrone sudėtis**

[Pildyti savo šalies kalba]

**Novantrone išvaizda ir kiekis pakuotėje**

[Pildyti savo šalies kalba]

**Registruotojas ir gamintojas**

[Žr. I priedą – pildyti savo šalies kalba]

{Pavadinimas ir adresas }

{tel. }

{faks. }

{el. paštas }

**Šis vaistinis preparatas EEE valstybėse narėse registruotas tokiais pavadinimais:**

[Žr. I priedą – pildyti savo šalies kalba]

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m.-{mėnesio} mėn.}..**

[Pildyti savo šalies kalba]

### **Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/> ir {Valstybės narės institucijos pavadinimas (nuoroda)} tinklalapyje.