

III Pielikums

Zāļu apraksts, marķējums un lietošanas instrukcija

Piezīme:

šis zāļu apraksts, marķējums un lietošanas instrukcija ir izveidoti pārvērtēšanas procedūrā, uz kuru attiecas šis Komisijas lēmums.

Ja nepieciešams, informāciju par zālēm turpmāk var papildināt dalībvalsts kompetentās iestādes saziņā ar atsauces dalībvalsti, ievērojot Direktīvas 2001/83/EK III sadaļas 4. nodaļā noteikto procedūru.

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Novantrone un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 2 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
[Skatīt I pielikumu - aizpilda nacionāli]

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs 1 ml flakons satur 2 mg mitoksantrona (hidrohlorīda veidā) (*mitoxantronum*).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību:

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.
[Aizpilda nacionāli]

3. ZĀĻUFORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
[Aizpilda nacionāli]

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Mitoksantrons ir indicēts metastātiska krūts vēža ārstēšanai.

Mitoksantrons ir indicēts nehodžkina limfomas ārstēšanai.

Mitoksantrons ir indicēts akūtas mieloleikozes (AML) ārstēšanai pieaugušiem.

Kombinētās shēmās mitoksantrons ir indicēts hroniskas mieloleikozes blastu krīzes remisijas indukcijas terapijā.

Kombinācijā ar kortikosteroīdiem mitoksantrons ir indicēts paliatīvai lietošanai (piem., atsāpināšanai) saistībā ar progresējošu, pret kastrāciju rezistentu priekšdziedzera vēzi.

Mitoksantrons ir indicēts īpaši aktīvas recidivējošas multiplās sklerozes pacientu ārstēšanai, ja slimība saistīta ar ātri attīstošos invaliditāti un nav alternatīvu, terapeitisku iespēju (skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Mitoksantrona ievadīšana jāveic tāda ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze citotoksisku ķīmijterapijas līdzekļu lietošanā.

Metastātisks krūts vēzis, nehodžkina limfoma

Monoterapija

Ieteicamā mitoksantrona sākumdeva, lietojot monoterapijā, ir 14 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma, ko ievada vienreizējas intravenozas devas veidā, ko var atkārtot ar 21 dienas intervāliem. Mazāka sākumdeva (12 mg/m² vai mazāk) ir ieteicama pacientiem ar nepietiekamu kaulu smadzeņu rezervi, piem., iepriekš veiktas ķīmijterapijas vai slikta vispārējā veselības stāvokļa dēļ.

Devas izmaiņas un nākamo devu ievadīšanas laiki jānosaka, klīniski izvērtējot atkarībā no kaulu smadzeņu nomākuma pakāpes un ilguma. Ja pēc 21 dienas leukocītu un trombocītu skaits ir sasniedzis normālu līmeni, turpmākajosursos var izmantot iepriekšējo devu.

Nākamo tabulu ieteicams izmantot kā ieteikumus devu pielāgošanai krūts vēža un nehodžkina limfomas ārstēšanā atbilstoši viszemākajiem hematoloģiskajiem rādītājiem (kurus parasti novēro apmēram 10 dienas pēc devas lietošanas).

Vismazākais leukocītu un trombocītu skaits	Laiks, kurā rādītāji normalizējas	Nākamā deva
Ja vismazākais leukocītu skaits > 1500 μ l un vismazākais trombocītu skaits > 50 000 μ l	Normalizējas \leq 21 dienas	Atkārtot iepriekšējo devu
Ja vismazākais leukocītu skaits > 1500 μ l un vismazākais trombocītu skaits > 50 000 μ l	Normalizējas > 21 dienas	Pārtraukt līdz normalizējas, tad atkārtot iepriekšējo devu
Ja vismazākais leukocītu skaits < 1500 μ l vai vismazākais trombocītu skaits < 50 000 μ l	Jebkāds ilgums	Pēc normalizēšanās samazināt iepriekšējo devu par 2 mg/m ²
Ja vismazākais leukocītu skaits < 1000 μ l vai vismazākais trombocītu skaits < 25 000 μ l	Jebkāds ilgums	Pēc normalizēšanās samazināt iepriekšējo devu par 4 mg/m ²

Kombinētā terapija

Mitoksantrons ir lietots kā kombinētās terapijas daļa. Metastātiska krūts vēža ārstēšanā ir izrādījusies efektīva mitoksantrona lietošana kombinācijā ar citiem citotoksiskiem līdzekļiem, tajā skaitā ciklofosfamīdu un 5-fluoruracilu vai metotreksātu un mitomicīnu C.

Dažādās kombinācijās mitoksantronu izmanto arī nehodžkina limfomas ārstēšanai, tomēr pašlaik dati ir ierobežoti, un specifiskas shēmas ieteikt nevar.

Mitoksantrons ir uzrādījis efektivitāti, lietojot kombinētās shēmās sākumdevās no 7 līdz 8, līdz 10, līdz 12 mg/m² atkarībā no kombinācijas un lietošanas biežuma.

Lietojot mitoksantronu kombinētā ķīmijterapijā kopā ar citu kaulu smadzenes nomācošu līdzekli, jāievēro norādes, ka sākotnējā mitoksantrona deva jāsamazina par 2 – 4 mg/m², salīdzinot ar monoterapijā ieteicamajām devām; nākamās devas, kā norādīts tabulā iepriekš, ir atkarīgas no kaulu smadzeņu nomākuma pakāpes un ilguma.

Akūta mieloleikoze

Monoterapija slimības recidīva gadījumā

Ieteicamā remisijas indukcijas deva ir 12 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma, ko ievada vienreizējas intravenozas devas veidā katru dienu piecas dienas pēc kārtas (kopā 60 mg/m²). Pacienti, kuri panāca pilnīgu remisiju klīniskos pētījumos, lietojot 12 mg/m² devu katru dienu 5 dienas pēc kārtas, to panāca pirmā indukcijas kursā.

Kombinētā terapija

Indukcijai ieteicamā deva ir 12 mg/m² mitoksantrona dienā, ko ievada intravenozas infūzijas veidā no 1. līdz 3. dienai, un 100 mg/m² citarabīna, ko ievada 7 dienas 24 stundu ilgas nepārtrauktas infūzijas veidā no 1. līdz 7. dienai.

Vairums pilnīgas remisijas gadījumu novēros pēc sākotnējā indukcijas terapijas kursa. Nepilnīgas antileikēmiskas atbildes reakcijas gadījumā var nozīmēt otro indukcijas terapijas kursu, ievadot mitoksantronu 2 dienas un citarabīnu 5 dienas un izmantojot tos pašus devu lielumus. Ja novēro smagu vai dzīvībai bīstamu nehematoloģisku toksicitāti pirmā indukcijas terapijas kursa laikā, otrais indukcijas kurss ir jāatliek, līdz novērsta toksicitāte.

Konsolidācijas terapija, ko izmantoja divos lielos, randomizētos, daudzcentru pētījumos, sastāvēja no 12 mg/m² mitoksantrona, ko ievadīja katru dienu intravenozas infūzijas veidā 1. un 2. dienā, un 100 mg/m² citarabīna, ko ievadīja 5 dienas 24 stundu ilgas nepārtrauktas infūzijas veidā no 1. līdz 5. dienai. Pirmo kursu nozīmēja apmēram 6 nedēļas pēc pēdējā indukcijas kursa, otro kursu parasti nozīmēja 4 nedēļas pēc pirmā.

Refraktāras AML gadījumā antileikēmiska aktivitāte glābšanas terapijas veidā tika novērota, ievadot vienreizējā kursā 6 mg/m² mitoksantrona intravenoza (i.v.) bolus veidā, 80 mg/m² etopozīda intravenozi 1 stundas laikā un 1 g/m² citarabīnu (Ara-C) intravenozi 6 stundu laikā katru dienu 6 dienas (MEC).

Blastu krīzes terapija (hroniskas) mieloleikozes gadījumā

Vienreizējas devas terapija recidīva gadījumā

Ieteicamā deva recidīva gadījumā ir 10 – 12 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma, ko ievada vienreizējas intravenozas devas veidā katru dienu 5 dienas pēc kārtas (kopā 50 – 60 mg/m²).

Progresējošs, pret kastrāciju rezistents priekšdziedzera vēzis

Pamatojoties uz datiem, kas iegūti divos pētījumos, kuros salīdzināja mitoksantrona plus kortikosteroīdu terapiju ar kortikosteroīdu monoterapiju, ieteicamā mitoksantrona deva ir 12 - 14 mg/m², ko ievada īsas intravenozas infūzijas veidā katru dienu 21 dienu, kombinējot ar nelielām, iekšķīgi lietotām kortikosteroīdu devām.

Vēža pacientiem, kuri saņēma kumulatīvas 140 mg/m² devas vai nu atsevišķi, vai kombinācijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, bija kumulatīva 2,6% klīniskas sastrēguma sirds mazspējas varbūtība. Šā iemesla dēļ pacienti ir jānovēro attiecībā uz kardioloģiskas toksicitātes pierādījumiem un jāizjautā par sirds mazspējas simptomiem pirms ārstēšanas uzsākšanas un tās laikā.

Multiplā skleroze

Ārstēšana ar mitoksantronu jāveic tāda ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze citotoksisku ķīmijterapijas līdzekļu lietošanā multiplās sklerozes terapijā.

Šī terapija ir jāizmanto vienīgi pēc ieguvuma/riska attiecības izvērtēšanas, it īpaši attiecībā uz hematoloģiskiem un kardioloģiskiem riskiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ārstēšanu nedrīkst uzsākt pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši mitoksantrona terapiju.

Ieteicamās mitoksantrona devas parasti ir 12 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma, ko ievada īsas (apmēram 5 – 15 minūšu ilgas) intravenozas infūzijas veidā, kuru var atkārtot ik pēc 1-3 mēnešiem. Maksimālā kumulatīvā deva dzīves laikā nedrīkst pārsniegt 72 mg/m² (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ja mitoksantronu ievada atkārtoti, devas pielāgošanā jāvadās pēc kaulu smadzeņu nomākuma pakāpes un ilguma.

Dažādu veidu leikocītu skaits asinīs 21 dienu pēc mitoksantrona infūzijas

Infekcijas pazīmes un simptomi un dažāda veida leikocītu skaits asinīs atbilstoši PVO 3. pakāpei: pēc devas 10 mg/m².

Infekcijas pazīmes un simptomi un dažāda veida leikocītu skaits asinīs atbilstoši PVO 4. pakāpei: pēc devas 8 mg/m².

Dažādu veidu leikocītu skaits asinīs 7 dienas pēc mitoksantrona infūzijas

Infekcijas pazīmes un simptomi un dažāda veida leikocītu skaits asinīs atbilstoši PVO 1. pakāpei: pēc devas 9 mg/m².

Infekcijas pazīmes un simptomi un dažāda veida leikocītu skaits asinīs atbilstoši PVO 2. pakāpei: pēc devas 6 mg/m².

Infekcijas pazīmes un simptomi un dažāda veida leikocītu skaits asinīs atbilstoši PVO 3. – 4. pakāpei: ārstēšanas pārtraukšana.

Nehematoloģiskas toksicitātes gadījumā, PVO 2. – 3. pakāpe, nākamā deva jāpielāgo līdz 10 mg/m², nehematoloģiskas toksicitātes gadījumā, PVO 4. pakāpe - ārstēšana jāpārtrauc.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Parasti devas izvēle gados vecākiem pacientiem jāuzsāk, izvēloties mazāko devas intervāla lielumu, ņemot vērā biežāku aknu, nieru darbības vai sirdsdarbības pasliktināšanos, kā arī blakusslimības vai ārstēšana ar citām zālēm.

Nieru darbības traucējumi

Mitoksantrona lietošanas drošums pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav noteikts. Mitoksantrons jālieto piesardzīgi.

Aknu darbības traucējumi

Mitoksantrona lietošanas drošums pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav noteikts. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem var būt nepieciešama devas pielāgošana, jo aknu darbības traucējumu gadījumā mitoksantrona eliminācija samazinās. Dati nav pietiekami, lai sniegtu ieteikumus par devu pielāgošanu. Vadoties pēc laboratorijas rādītājiem, nav iespējams prognozēt aktīvās vielas izvadīšanas apjomu un devas pielāgošanu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Drošums un efektivitāte, lietojot bērniem, nav noteikts. Mitoksantrons nav piemērots lietošanai pediātriskā populācijā.

Lietošanas veids

Novantrona koncentrāts ir jāievada vienīgi intravenozas infūzijas veidā.

Novantrone koncentrāts ir lēni jāinjicē brīvi plūstošā intravenozā izotoniska fizioloģiskā šķīduma vai 5% glikozes šķīduma infūzijā ne mazāk kā 3 – 5 minūšu laikā. Sistēmu vēlams ievadīt lielā vēnā. Ja iespējams, ir jāizvairās no vēnām, kas atrodas virs locītavām vai ekstremitātēs, kur ir traucēta venozā vai limfātiskā drenāža.

Novantrone koncentrātu var ievadīt arī īsas (15 – 30 minūšu) infūzijas veidā, izšķīdinot 50 – 100 ml izotoniska fizioloģiskā vai 5% glikozes šķīdumā.

Novantrone koncentrātu nedrīkst ievadīt subkutāni, intramuskulāri vai intraarteriāli. Ekstravazācija ievadīšanas laikā var izraisīt smagu, lokālu audu bojājumu. Šīs zāles nedrīkst ievadīt arī intratekālas injekcijas veidā.

Ja radušās jebkādas ekstravazācijas pazīmes vai simptomi, tajā skaitā dedzinoša sajūta, sāpes, nieze, eritēma, pietūkums, iekrāsošanās zilā krāsā vai čūlu veidošanās, ievadīšana nekavējoties jāpārtrauc (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām, tajā skaitā sulfītiem, kas varētu būt izveidojušies mitoksantrona ražošanas laikā.

Mitoksantrona lietošana ir kontrindicēta sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

Mitoksantronu nedrīkst lietot multiplās sklerozes ārstēšanai sievietēm grūtniecības laikā (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Veicamie piesardzības pasākumi pirms rīkošanās ar zālēm vai pirms to ievadīšanas

Mitoksantrons ir jāievada lēni, brīvi plūstošā intravenozā infūzijā. Mitoksantronu nedrīkst ievadīt subkutāni, intramuskulāri vai intraarteriāli. Ir ziņojumi par lokālu/reģionālu neiropātiju pēc intraarteriālas injekcijas, dažos gadījumos tā bija neatgriezeniska. Ekstravazācija ievadīšanas laikā var izraisīt smagu, lokālu audu bojājumu. Pašlaik ir aprakstīti vienīgi atsevišķi smagu, lokālu reakciju (nekrožu) gadījumi, ko izraisījusi ekstravazācija. Mitoksantronu nedrīkst ievadīt intratekālas injekcijas veidā. Intratekāla ievadīšana vai izraisīt smagus bojājumus ar neizzūdošām sekām. Ir ziņojumi gan par centrālu, gan perifēru neiropātiju un neirotoksicitāti pēc intratekālas injekcijas. Šie ziņojumi ietvēra krampju lēkmes, kas izraisa komu un smagas neiroloģiskas sekas, kā arī paralīzi ar zarnu un urīnpūšļa darbības traucējumiem.

Sirds funkcija

Ārstēšanas laikā ar mitoksantronu vai mēnešus un pat gadus pēc terapijas pārtraukšanas var rasties miokarda toksicitāte, kas izpaužas tās vismagākajā formā potenciāli neatgriezeniskas un letālas sastrēguma sirds mazspējas (SSM) veidā. Šis risks paaugstinās līdz ar kumulatīvu devu. Vēža pacientiem, kuri saņēma kumulatīvas 140 mg/m² devas vai nu atsevišķi, vai kombinācijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, bija kumulatīva 2,6% klīniskas sastrēguma sirds mazspējas varbūtība. Salīdzinātos onkoloģiskos pētījumos vidēji smagas vai smagas KKIF (LVEF) samazināšanās vispārējais kumulatīvās varbūtības rādītājs, lietojot šo devu, bija 13%.

Aktīva vai neaktīva kardiovaskulāra slimība, iepriekšēja vai vienlaicīga staru terapija videnes/perikarda zonā, iepriekšēja ārstēšana ar citiem antraciklīniem vai antracēndioniem, kā arī vienlaicīga citu kardiotoksisku zāļu lietošana var paaugstināt kardiotoksicitātes risku. Pirms mitoksantrona sākumdevas ievadīšanas vēža pacientiem ir ieteicams novērtēt kreisā kambara izviedes frakciju (KKIF), izmantojot ehokardiogrāfiju vai radionuklīdu angiogrāfiju (MUGA). Vēža pacientiem ārstēšanas laikā rūpīgi jākontrolē sirds funkcija. KKIF novērtēšana ir ieteicama regulāri un/vai gadījumos, kad parādās sastrēguma sirds mazspējas pazīmes vai simptomi. Kardiotoksicitāte var rasties jebkurā mitoksantrona terapijas posmā, un risks paaugstinās līdz ar devas kumulāciju. Mitoksantrona kardiotoksicitāte var rasties lietojot mazākās kumulatīvās devas, neatkarīgi no sirds riska faktoru klātbūtnes.

Tā kā ir iespējami kardioloģiskas iedarbības draudi pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar daunorubicīnu vai doksorubicīnu, šādiem pacientiem ieguvuma/riska attiecība jāizvērtē pirms terapijas uzsākšanas.

Akūta sastrēguma sirds mazspēja dažos gadījumos var rasties pacientiem, kuriem mitoksantrons lietots akūtas mieloleikozes ārstēšanā.

Par to ziņots arī MS pacientiem, kuri ārstēti ar mitoksantronu. Funkcionālas kardioloģiskas izmaiņas var rasties pacientiem ar multiplo sklerozi, kuri ārstēti ar mitoksantronu. Pirms mitoksantrona sākumdevas ievadīšanas un pirms katras devas ievadīšanas multiplās sklerozes pacientiem, kā arī katru gadu 5 gadu laikā pēc terapijas beigām ir ieteicams novērtēt kreisā kambara izsviedes frakcijas (KKIF), izmantojot ehokardiogrāfiju vai radionuklīdu angiogrāfiju (MUGA). Kardiotoksicitāte var rasties jebkurā mitoksantrona terapijas posmā, un risks paaugstinās līdz ar devas kumulāciju. Mitoksantrona kardiotoksicitāte var rasties lietojot mazākās kumulatīvās devas, neatkarīgi no sirds riska faktoru klātbūtnes. Parasti multiplās sklerozes pacienti dzīves laikā nedrīkst saņemt kumulatīvo devu, kas pārsniedz 72 mg/m². Parasti mitoksantronu nedrīkst ievadīt multiplās sklerozes pacientiem, kuriem KKIF < 50%, vai arī ir klīniski nozīmīga KKIF pazemināšanās.

Kaulu smadzeņu nomākums

Mitoksantrona terapijas laikā rūpīgi un bieži jākontrolē hematoloģiskos un bioķīmiskos laboratorijas rādītājus, kā arī bieži jānovēro pacients. Pirms mitoksantrona sākumdevas ievadīšanas, 10 dienas pēc ievadīšanas un pirms katras nākamās infūzijas, kā arī infekcijas pazīmju un simptomu rašanās gadījumā jānosaka pilna asinsaina, tajā skaitā trombocītu skaits. Pacienti ir jāinformē par akūtas leikozes risku, pazīmēm un simptomiem, kā arī viņiem jānorāda vērsties pēc medicīniskas palīdzības, ja parādījušies jebkuri simptomi, pat pēc piecu gadu perioda beigām.

Kaulu smadzeņu nomākums var būt smagāks un ilgstošāks pacientiem ar sliktu vispārējo veselības stāvokli, kā arī tiem, kuriem iepriekš veikta ķīmijterapija un/vai staru terapija.

Izņemot akūtas mieloleikozes terapiju, ārstēšanu ar mitoksantronu parasti nedrīkst nozīmēt pacientiem, kuriem neitrofilo leukocītu skaits sākotnējā stāvoklī ir mazāks par 1500 šūnām/mm³. Visiem pacientiem, kuri saņem mitoksantronu, ir ieteicams bieži noteikt šūnu skaitu perifērās asinīs, lai kontrolētu, vai nav radies kaulu smadzeņu nomākums, galvenokārt neitropēnija, kura var būt smaga un izraisīt infekciju.

Ja mitoksantronu lieto lielās devās (> 14 mg/m² dienā x 3 dienas), kā indicēts leikozes ārstēšanai, radīsies smags kaulu smadzeņu nomākums.

Īpaša uzmanība jāpievērš pilnīgu hematoloģiskas atveseļošanās nodrošināšanai pirms konsolidācijas terapijas uzsākšanas (ja šo terapiju lieto), un pacienti rūpīgi jānovēro šīs fāzes laikā. Jebkuras mitoksantrona devas ievadīšana var izraisīt kaulu smadzeņu nomākumu.

Sekundāra akūta mieloleikoze un mielodisplastiskais sindroms

Topoizomerāzes II inhibitori, tajā skaitā mitoksantrons, lietojot monoterapijā vai it īpaši vienlaicīgi ar citiem pretaudzēju līdzekļiem un/vai staru terapiju, ir bijuši saistīti ar akūtu mieloleikozi vai mielodisplastisko sindromu. Tā kā ir sekundāru ļaundabīgu audzēju attīstības risks, pirms mitoksantrona terapijas uzsākšanas jāizvērtē ieguvuma/riska attiecība.

Lietošana pēc citām specifiskām MS terapijām

Mitoksantrona drošums un efektivitāte nav pētīta pēc ārstēšanas ar natalizumabu, fingolimodu, alemtuzumabu, dimetilfumarātu vai teriflunomīdu.

Krūts vēzis bez metastāzēm

Tā kā nav pieejami pietiekami dati par efektivitāti krūts vēža adjuvantā terapijā un, ņemot vērā paaugstināto leikozes risku, mitoksantrons jālieto vienīgi metastātiska krūts vēža ārstēšanai.

Infekcijas

Pacientiem, kas saņem imūnsistēmu nomācošus līdzekļus, piem., mitoksantronu, ir pavājināta imunoloģiskās atbildes reakcija uz infekciju. Sistēmiskas infekcijas ir jāārstē vienlaicīgi ar mitoksantrona terapiju vai tieši pirms tās uzsākšanas.

Vakcinācija

Imunizācija ar dzīvu vīrusu vakcīnām (piem., vakcinācija pret dzeltenu drudzi) paaugstina infekcijas un citu nevēlamu reakciju, piem., *vaccinia gangrenosa* un vispārējas *vaccinia*, risku pacientiem ar pazeminātu imūnās sistēmas aktivitāti, piemēram, ārstēšanas laikā ar mitoksantronu. Tādēļ terapijas laikā nedrīkst ievadīt dzīvu vīrusu vakcīnas. Pēc ķīmijterapijas ir ieteicams piesardzīgi lietot dzīvu vīrusu vakcīnas un vakcinēties ne ātrāk kā 3 mēnešus pēc pēdējās ķīmijterapijas devas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Mitoksantrons ir genotoksisks un ir uzskatāms par potenciālu cilvēka teratogēnu. Tādēļ vīriešiem, kas saņem šo terapiju, ir jāiesaka izvairīties no bērnu radīšanas ārstēšanas laikā, kā arī izmantot kontracepciju terapijas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc tās. Pirms katras devas ievadīšanas sievietēm reproduktīvā vecumā ir jābūt negatīvam grūtniecības testam, kā arī jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi terapijas laikā un vismaz 4 mēnešus pēc tās.

Barošana ar krūti

Mitoksantrons ir atklāts krūts pienā līdz pat mēnesi pēc pēdējās devas ievadīšanas. Tā kā mitoksantrons zīdaiņiem var izraisīt nopietnas nevēlamas reakcijas, bērna barošana ar krūti ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu), un tā ir jāpārtrauc pirms ārstēšanas uzsākšanas.

Fertilitāte

Reproduktīvā vecuma sievietes ir jāinformē par paaugstinātu pārejošas vai pastāvīgas amenorejas risku (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Mutagenitāte un kancerogenitāte

Mitoksantrons bija mutagēns zīdītāju un baktēriju testēšanas sistēmās, kā arī *in vivo* testos žurkām. Aktīvā viela bija kancerogēna eksperimentos ar dzīvniekiem devās, kas bija mazākas par ieteicamo klīnisko devu. Tādēļ mitoksantrons ir potenciāli kancerogēns cilvēkiem.

Audzēja līzes sindroms

Lietojot mitoksantronu, ir ziņots par audzēja līzes gadījumiem. Jākontrolē urīnskābes, elektrolītu un urīnvielas līmenis.

Urīna un citu audu iekrāsošanās

Mitoksantrons var izraisīt urīna iekrāsošanos zilganzaļā krāsā 24 stundas pēc ievadīšanas, un pacientiem jāpaskaidro, ka tas ir sagaidāms ārstēšanas laikā. Var rasties arī sklēras, ādas un nagu iekrāsošanās zilganā krāsā.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mitoksantrona lietošana kombinācijā ar citām potenciāli kardiotoxiskām aktīvām vielām (piem., antraciklīniem) paaugstina kardiotoxicitātes risku.

Topoizomerāzes II inhibitori, tajā skaitā mitoksantrons, lietojot vienlaicīgi ar citiem pretaudzēju līdzekļiem un/vai staru terapiju, ir bijuši saistīti ar akūtas mieloleikozes (AML) vai mielodisplastiskā sindroma (MDS) rašanos (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Mitoksantrona izraisītais kaulu smadzeņu nomākums ir tā farmakoloģiskās aktivitātes izpausme. Kaulu smadzeņu nomākums var pastiprināties, lietojot zāles kombinācijā ar citiem mielosupresīviem līdzekļiem, piemēram, krūts vēža ārstēšanā.

Mitoksantrona lietošana kombinācijā ar citiem imūnsupresīviem līdzekļiem var paaugstināt pārmērīga imūnās sistēmas nomākuma un limfoproliferācijas sindroma risku.

Imunizācija ar dzīvu vīrusu vakcīnām (piem., vakcinācija pret dzeltenu drudzi) paaugstina infekcijas un citu nevēlamu reakciju, piem., *vaccinia gangrenosa* un vispārējas *vaccinia* risku pacientiem ar pazeminātu imūnās sistēmas aktivitāti, piemēram, ārstēšanas laikā ar mitoksantronu. Tādēļ terapijas laikā nedrīkst ievadīt dzīvu vīrusu vakcīnas. Pēc ķīmijterapijas ir ieteicams piesardzīgi lietot dzīvu vīrusu vakcīnas un vakcinēties ne ātrāk kā 3 mēnešus pēc pēdējās ķīmijterapijas devas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vitamīna K antagonistu un citotoksisku līdzekļu kombinācija var paaugstināt asiņošanas risku. Pacientiem, kuri saņem iekšķīgi lietojamus antikoagulantus, rūpīgi jākontrolē protrombīna laika attiecība vai INR, papildus uzsākot vai pārtraucot ārstēšanu ar mitoksantronu, kā arī vienlaicīgas terapijas laikā jāveic atkārtotas, biežākas pārbaudes. Var būt nepieciešama antikoagulantu devas pielāgošana, lai saglabātu vēlamo antikoagulācijas līmeni.

Mitoksantrons ir BCRP transportproteīna substrāts *in vitro*. BCRP transportiera inhibitori (piem., eltrombopāgs, gefitinibs) var palielināt biopieejamību. Farmakokinētikas pētījumā bērniem ar *de novo* akūtu mieloleikozi vienlaicīga ciklosporīna lietošana izraisīja mitoksantrona klīrensa samazināšanos par 42%. BCRP transportiera inducētāji, iespējams, var samazināt mitoksantrona iedarbību.

Mitoksantrons un tā metabolīti tiek izvadīti ar žulti un urīnu, taču nav zināms, vai metabolisma un izvadīšanas ceļi ir piesātināmi, var būt inhibēti vai inducēti, un vai mitoksantrons un tā metabolīti tiek pakļauti enterohepātiskajai cirkulācijai (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Mitoksantrons ir genotoksisks un ir uzskatāms par potenciālu cilvēka teratogēnu. Tādēļ vīriešiem, kas saņem šo terapiju, ir jāiesaka izvairīties no bērnu radīšanas ārstēšanas laikā, kā arī izmantot kontracepciju terapijas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc tās. Sievietēm reproduktīvā vecumā ir jāiesaka izvairīties no grūtniecības iestāšanās, kā arī viņām ir jābūt negatīvam grūtniecības testam pirms katras devas ievadīšanas un jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi terapijas laikā un vismaz 4 mēnešus pēc tās pārtraukšanas.

Grūtniecība

Dati par mitoksantrona lietošanu grūtniecības laikā ir ļoti ierobežoti. Pētījumos ar dzīvniekiem mitoksantrons nebija teratogēns devās, kas bija mazākas nekā cilvēkiem lietotās, taču tas izraisīja reproduktīvu toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Sava darbības mehānisma un citu līdzīgu līdzekļu iedarbības uz attīstību dēļ mitoksantrons ir uzskatāms par potenciālu cilvēka teratogēnu. Šā iemesla dēļ mitoksantrona lietošana MS ārstēšanā grūtniecēm ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Lietojot citu indikāciju terapijā, mitoksantronu nedrīkst ievadīt grūtniecības laikā, it īpaši pirmā grūtniecības trimestra laikā. Katrā atsevišķā gadījumā jāapsver terapeitiskais ieguvums un iespējamais risks auglim. Ja šīs zāles lieto grūtniecības laikā vai pacientei iestājas grūtniecība, lietojot mitoksantronu, paciente ir jāinformē par iespējamo risku auglim, kā arī jānodrošina ģenētikas speciālista konsultācijas.

Barošana ar krūti

Mitoksantrons izdalās krūts pienā un ir atklāts krūts pienā līdz pat vienu mēnesi pēc pēdējās devas ievadīšanas. Tā kā mitoksantrons zīdaiņiem var izraisīt nopietnas nevēlamas reakcijas, bērna barošana ar krūti ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu), un tā ir jāpārtrauc pirms ārstēšanas uzsākšanas.

Fertilitāte

Sievietēm, kuras ārstētas ar mitoksantronu, ir paaugstināts pārejošas vai pastāvīgas amenorejas risks, tādēļ pirms terapijas ir jāapsver olšūnu saglabāšana. Vīriešiem dati nav pieejami, taču dzīvniekiem novēroja sēklinieku vadu atrofiju un samazinātu spermatozoīdu skaitu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Mitoksantrons nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc mitoksantrona ievadīšanas var rasties apjukums un nogurums (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visnopietnākās mitoksantrona blakusparādības ir miokarda toksicitāte un kaulu smadzeņu nomākums. Visbiežākās mitoksantrona blakusparādības (novēroja vairāk nekā 1 pacientam no 10) ir anēmija, leukopēnija, neitropēnija, infekcijas, amenoreja, alopēcija, slikta dūša un vemšana.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Nākamā tabula pamatojas uz drošuma datiem, kas iegūti klīniskos pētījumos, un spontāniem ziņojumiem onkoloģisku indikāciju gadījumā un klīniskajos pētījumos, pēcreģistrācijas drošuma pētījumos un spontāniem ziņojumiem par pacientiem, kuriem ārstēja multiplo sklerozi. Blakusparādību biežums ir definēts, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Biežums	Onkoloģija	Multiplā skleroze
<i>Infekcijas un infestācijas</i>		
Ļoti bieži	Infekcija (tajā skaitā letāla)	Infekcija (tajā skaitā letāla) Urīnceļu infekcija Augšējo elpceļu infekcija
Retāk	Urīnceļu infekcija Augšējo elpceļu infekcija Sepsē Oportūnistiskas infekcijas	Pneimonija Sepsē Oportūnistiskas infekcijas
Reti	Pneimonija	
<i>Labdabīgas un ļaundabīgas neoplazmas (ieskaitot cistas un polipus)</i>		
Retāk	Akūta mieloleikoze, mielodisplastiskais sindroms, akūta leikoze	Akūta mieloleikoze, mielodisplastiskais sindroms, akūta leikoze
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>		
Ļoti bieži	Anēmija Neitropēnija Leikopēnija	
Bieži	Trombocitopēnija Granulocitopēnija	Anēmija Leikopēnija

Biežums	Onkoloģija	Multiplā skleroze
		Granulocitopēnija Leikocītu skaita novirzes no normas
Retāk	Kaulu smadzeņu nomākums Kaulu smadzeņu mazspēja Leikocītu skaita novirzes no normas	Kaulu smadzeņu mazspēja Kaulu smadzeņu nomākums Trombocitopēnija Neitropēnija
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>		
Retāk	Anafilaktiskas/anafilaktoīdas reakcijas (tajā skaitā šoks)	Anafilaktiskas/anafilaktoīdas reakcijas (tajā skaitā šoks)
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>		
Bieži	Anoreksija	
Retāk	Ķermeņa masas svārstības Audzēja līzes sindroms*	Anoreksija Ķermeņa masas svārstības
* Akūta T un B limfoblastiska leikoze un nehodžkina limfomas (NHL) ir visbiežāk saistītas ar TLS		
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>		
Bieži	Letarģija	Galvassāpes
Retāk	Nemiers Apjukums Galvassāpes Parestēzija	Nemiers Apjukums Parestēzija Letarģija
<i>Acu bojājumi</i>		
Retāk	Sklēras iekrāsošanās	Sklēras iekrāsošanās
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>		
Bieži	Sastrēguma sirds mazspēja Miokarda infarkts (tajā skaitā letāli gadījumi)	Aritmija Novirzes no normas elektrokardiogrammā Samazināta kreisā kambara izviedes frakcija
Retāk	Aritmija Sinusa bradikardija Novirzes no normas elektrokardiogrammā Samazināta kreisā kambara izviedes frakcija	Sastrēguma sirds mazspēja Kardiomiopātija Sinusa bradikardija Miokarda infarkts (tajā skaitā letāli notikumi)
Reti	Kardiomiopātija	
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>		

Biežums	Onkoloģija	Multiplā skleroze
Retāk	Kontūzija Asiņošana Hipotensija	Kontūzija Asiņošana Hipotensija
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>		
Bieži	Aizdusa	
Retāk		Aizdusa
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>		
Ļoti bieži	Slikta dūša Vemšana	Slikta dūša
Bieži	Aizcietējums Caureja Stomatīts	Aizcietējums Caureja Stomatīts Vemšana
Retāk	Sāpes vēderā Kuņģa-zarnu trakta asiņošana Gļotādas iekaisums Pankreatīts	Sāpes vēderā Kuņģa-zarnu trakta asiņošana Gļotādas iekaisums Pankreatīts
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>		
Bieži		Paaugstināts aspartātamīnotransferāzes līmenis
Retāk	Hepatotoksicitāte Paaugstināts aspartātamīnotransferāzes līmenis	Hepatotoksicitāte
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>		
Ļoti bieži	Alopēcija	Alopēcija
Retāk	Eritēma Nagu bojājumi Izsitumi Ādas iekrāsošanās Audu nekroze (pēc ekstravazācijas)	Nagu bojājumi Izsitumi Ādas iekrāsošanās Audu nekroze (pēc ekstravazācijas)
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>		
Retāk	Paaugstināts kreatinīna līmenis serumā Paaugstināts urīnvielas slāpekļa līmenis asinīs	Paaugstināts kreatinīna līmenis serumā Paaugstināts urīnvielas slāpekļa līmenis asinīs

Biežums	Onkoloģija	Multiplā skleroze
	Toksiska nefropātija Urīna iekrāsošanās	Toksiska nefropātija Urīna iekrāsošanās
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības		
Ļoti bieži		Amenoreja*
Retāk	Amenoreja	
* Amenoreja var būt ilgstoša un vienlaicīgi ar priekšlaicīgu menopauzi		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		
Bieži	Astēnija Nespēks Drudzis	
Retāk	Tūska Ekstravazācija* Disgeizija	Astēnija Nespēks Tūska Drudzis Ekstravazācija* Pēkšņa nāve**
* ziņots par ekstravazāciju infūzijas vietā, tā var izraisīt eritēmu, pietūkumu, sāpes, dedzināšanu un/vai ādas iekrāsošanos zilā krāsā. Ekstravazācija var izraisīt audu nekrozi, kurai nepieciešama audu ekscīzija un ādas transplantācija. Ziņots arī par flebītu infūzijas vietā.		
** Cēloņsakarību ar mitoksantrona ievadīšanu nav iespējams droši noteikt.		

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Mitoksantrona terapijas laikā vai mēnešus un pat gadus pēc terapijas pārtraukšanas var rasties miokarda toksicitāte, kas izpaužas tās vissmagākajā formā potenciāli neatgriezeniskas un letālas sastrēguma sirds mazspējas (SSM) veidā. Šis risks paaugstinās līdz ar kumulatīvu devu. Klīniskajos pētījumos vēža pacientiem, kuri saņēma kumulatīvas 140 mg/m² devas vai nu atsevišķi, vai kombinācijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, bija kumulatīva 2,6% klīniskas sastrēguma sirds mazspējas varbūtība.

Kaulu smadzeņu nomākums ir mitoksantrona devu ierobežojoša nevēlama blakusparādība. Kaulu smadzeņu nomākums var būt izteiktāks un ilgstošāks pacientiem, kuri iepriekš saņēma ķīmijterapiju un/vai staru terapiju. Akūtas leikozes pacientu klīniskajā pētījumā visiem pacientiem, kuri saņēma mitoksantrona terapiju, radās nozīmīgs kaulu smadzeņu nomākums. 80 pētījumā iesaistītajiem pacientiem vidējais viszemākā leukocītu skaita un trombocītu skaita rādītājs bija attiecīgi 400/μl (PVO 4. pakāpe) un 9 500/μl (PVO 4. pakāpe). Akūtas leikozes gadījumā ir grūti novērtēt hematoloģisko toksicitāti, jo parasti izmantojamais kaulu smadzeņu nomākuma rādītājus, piem., leukocītu un trombocītu skaitu, ietekmē kaulu smadzenes nomainošās leukēmiskās šūnas.

Multiplās sklerozes populācija

Hematoloģiskā toksicitāte

Neitropēnija var rasties pēc katras ievadīšanas. Parasti tā ir pārejoša neitropēnija ar viszemāko leukocītu skaitu 10. dienā pēc infūzijas, atveseļošanās notiek apmēram 20. dienā. Var novērot arī atgriezenisku trombocitopēniju. Regulāri jākontrolē hematoloģiskos rādītājus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ir ziņots par letāliem akūtas mieloleikozes (AML) gadījumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kardiotoksicitāte

Ir ziņots par EKG novirzes no normas gadījumiem. Ir ziņojumi arī par sastrēguma sirds mazspējas gadījumiem ar kreisā kambara izsviedes frakcijas (KKIF) rādītājiem (LVEF) < 50% (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Ārstēšana ar mitoksantronu pediatriiskā populācijā nav ieteicama. Drošums un efektivitāte nav noteikti.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Specifisks mitoksantrona antidots nav zināms. Ir ziņots par nejaušiem pārdozēšanas gadījumiem. Četri pacienti, kas saņēma no 140 līdz 180 mg/m² vienreizējas bolus injekcijas veidā, mira no smagas leikopēnijas ar infekciju. Ilgstošu, smagu kaulu smadzeņu nomākuma periodu laikā var būt nepieciešams hematoloģisks atbalsts un pretmikrobu terapija.

Lai gan pacienti ar smagu nieru mazspēju nav pētīti, mitoksantrons lielā apjomā piesaistās audiem, un ir maz ticams, ka terapeitisko iedarbību vai toksicitāti varētu mazināt, izmantojot peritoneālu dialīzi vai hemodialīzi.

Atkarībā no ievadītās devas un pacienta fiziskā stāvokļa var novērot asinsrades, kuņģa-zarnu trakta, aknu vai nieru toksicitāti. Pārdozēšanas gadījumos pacienti rūpīgi jānovēro. Ārstēšanai jābūt simptomātiskai un atbalstošai.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, antraciklīni un līdzīgas iedarbības vielas
ATĶ kods: L01DB07

Darbības mehānisms

Mitoksantrons ir ar DNS reaģējoša viela, kas iespiežas dezoksiribonukleīnskābē (DNS) ar ūdeņraža saišu palīdzību, un izraisa krustenisku sasaisti un ķēdes pārrāvumus. Mitoksantrons rada arī ribonukleīnskābes (RNS) bojājumus un ir spēcīgs topoizomerāzes II, enzīma, kas veic DNS atritināšanu un bojātās DNS salabošanu, inhibitors. Tam ir šūnu bojāeju izraisošā iedarbība gan uz proliferējošām, gan neproliferējošām kultivētām cilvēka šūnām, liecinot par specifiskas šūnas cikla fāzes trūkumu un aktivitāti pret ātri proliferējošām un lēni augošām neoplazmām. Mitoksantrons bloķē šūnas ciklu G2 fāzē, izraisot cellulārās RNS palielināšanos un poliploīdiju.

Mitoksantrons *in vitro* inhibē B šūnu, T šūnu un makrofāgu proliferāciju un traucē antigēnu prezentāciju, kā arī interferona gamma, audzēja nekrozes faktora alfa un interleikīna-2 sekrēciju.

Farmakodinamiskā iedarbība

Mitoksantrons, sintētisks antracēndiona atvasinājums, ir pazīstams citotoksisks, pretaudzēju līdzeklis. Par tā terapeitisko efektivitāti ir ziņots dažādu ļaundabīgu audzēju gadījumā. Uzskata, ka tā darbības mehānisms MS gadījumā ir imūnās sistēmas nomākums.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Ārstēšana ar mitoksantronu devā no 12 līdz 14 mg/m² bija efektīva dažādu vēžu terapijā. Šo devu ievada 21 dienas ciklos, AML indukcijas terapijai – 3 dienas pēc kārtas; konsolidācijas terapijai - divas dienas. Mitoksantrons ir aktīvs, lietojot monoterapijā vai kombinācijā ar citiem pretvēža līdzekļiem vai kortikosteroīdiem.

Mitoksantrons kombinācijā ar citām citostatiskām aktīvām vielām ir efektīvs metastātiska krūts vēža ārstēšanā arī pacientiem, kuriem adjuvanta terapija ar antraciklīnu saturošu shēmu bija neveiksmīga.

Mitoksantrons kombinācijā ar kortikosteroīdiem uzlabo sāpju kontroli un dzīves kvalitāti pacientiem ar progresējošu, pret kastrāciju rezistentu priekšdziedzera vēzi, neuzlabojot vispārējo dzīvildzi. Mitoksantrons kombinācijā ar citarabīnu sākotnējā indukcijas terapijā remisijas inducēšanā pieaugušiem pacientiem ar iepriekš neārstētu AML ir vismaz tikpat efektīvs kā daunorubicīns. Mitoksantrons monoterapijā vai kombinācijā ar citām citostatiskām zālēm uzrāda objektīvu atbildes reakciju pacientiem ar vairāku veidu nehožkina limfomu (NHL). Mitoksantrona ilgtermiņa lietderību ierobežo vēža rezistences attīstīšanās, kas galu galā var beigties letāli, lietojot zāles pēdējās izvēles terapijā.

Vienā klīniskajā pētījumā pacientiem ar īpaši aktīvu, iekaisīgu MS ārstēšana ar 12 mg/m² mitoksantrona, ko ievadīja ik pēc trīs mēnešiem, bija iedarbīgāka nekā 5 mg/m² deva un placebo. Novēroja neiroloģiskās invaliditātes pasliktināšanās un klīniskā recidīva gadījumu skaita samazināšanos. Vairākos multiplās sklerozes pētījumos efektīvā kumulatīvā deva bija robežās no 36 mg/m² līdz 120 mg/m². Vienreizējās devas bija robežās no 5 līdz 12 mg/m², devu intervāli - no vienreiz mēnesī līdz vienreiz ik pēc 3 mēnešiem. Turklāt laika posms, kurā tika ievadīta kumulatīvā deva, bija no 3 līdz 24 mēnešiem. Tomēr kardiotoxicitātes risks paaugstinās līdz ar kumulatīvu devu. Kumulatīvā deva 72 mg/m² joprojām ir efektīva, un tā ir saistīta ar mazāku kardiotoxicitāti nekā lielākas kumulatīvas devas. Tādēļ multiplās sklerozes pacienti dzīves laikā nedrīkst saņemt kumulatīvo devu, kas pārsniedz 72 mg/m².

Pediātriskā populācija

Drošums un efektivitāte, lietojot bērniem, nav noteikta.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Mitoksantrona farmakokinētiku pacientiem pēc vienreizēja intravenozas devas ievadīšanas var raksturot, izmantojot trīs nodalījumu modeli. Pacientiem, kuriem ievadīja 15-90 mg/m² devu, pastāv lineāra attiecība starp devu un koncentrācijas zemlīknes laukumu (AUC). Aktīvās vielas kumulācija plazmā nebija acīmredzama, ievadot mitoksantronu vienreiz dienā piecas dienas vai vienreizējas devas veidā ik pēc trīs nedēļām.

Izkliede

Izkliede audos ir plaša: izklijes tilpums līdzsvara stāvoklī pārsniedz 1000 l/m². Koncentrācija plazmā pazeminās strauji pirmo divu stundu laikā un lēni pēc tam. Mitoksantrons 78 % apmērā piesaistās plazmas olbaltumvielām. Piesaistītā frakcija ir neatkarīga no koncentrācijas, un to neietekmē fenitoīns, doksorubicīns, metotreksāts, prednizons, prednizolons, heparīns vai aspirīns. Mitoksantrons nešķērso hemoencefālisko barjeru. Izkliede sēkliniekos ir relatīvi zemā apjomā.

Biotransformācija un eliminācija

Mitoksantrona metabolisma ceļi nav noskaidroti. Mitoksantrons tiek lēnām izvadīts ar urīnu un izkārnījumiem vai nu kā neizmainīta aktīvā viela, vai tās neaktīvie metabolīti. Pētījumos cilvēkiem tikai

10 % un 18 % devas tika konstatēti attiecīgi urīnā un izkārnījumos vai nu kā aktīvā viela, vai tās metabolīts 5 dienu laikā pēc zāļu ievadīšanas. No urīnā konstatētā materiāla 65% bija neizmainīta aktīvā viela. Pārējie 35 % sastāvēja no monokarboksil- un dikarboksilskābes atvasinājumiem un to glikoronīda konjugātiem.

Daudzi no ziņotajiem eliminācijas pusperioda rādītājiem bija no 10 līdz 40 stundām, taču daudzi citi autori ziņojuši par daudz lielākiem rādītājiem no 7 līdz 12 dienām. Atšķirības noteiktajos rādītājos varētu būt radušās vēlās datu pieejamības pēc devas ievadīšanas dēļ, svērto vidējo datu un testa sistēmu sensitivitātes dēļ.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi var samazināt mitoksantrona klīrensu.

Šķiet, ka nav novērojamas nozīmīgas mitoksantrona farmakokinētikas atšķirības starp gados vecākiem un jaunākiem pacientiem. Dzimuma, rases un nieru darbības traucējumu ietekme uz mitoksantrona farmakokinētiku nav zināma.

Mitoksantrona farmakokinētika pediatriiskā populācijā nav zināma.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Vienreizējas devas un atkārtotu devu toksicitātes pētījumi tika veikti ar pelēm, žurkām, suņiem, trušiem un pērtiķiem. Primārais toksicitātes mērķorgāns bija asinsrades sistēma, kas uzrādīja kaulu smadzeņu nomākumu. Citi mērķorgāni bija sirds, nieres, kuņģa-zarnu trakts un sēklinieki. Tika novērota sēklvadu atrofija un samazināts spermatozoīdu skaits.

Mitoksantrons bija mutagēns un klastogēns visās *in vitro* testēšanas sistēmās, kā arī *in vivo* testos žurkām. Kancerogēnu iedarbību novēroja žurkām un peļu tēviņiem. Grūsnu žurku terapija gestācijas organoģenēzes periodā bija saistīta ar augļa augšanas palēnināšanos, lietojot >0,01 reizi lielākas devas nekā cilvēkiem ieteicamās devas, pamatojoties uz mg/m². Ārstējot grūsnus trušus organoģenēzes periodā, novēroja palielinātu priekšlaicīgas atnešanās sastopamību, lietojot > 0,01 reizi lielākas devas nekā cilvēkiem ieteicamās devas, pamatojoties uz mg/m². Teratogēnu iedarbību šajos pētījumos nenovēroja, taču maksimālā pārbaudītā deva bija daudz mazāka nekā cilvēkiem ieteicamā deva (0,02 un 0,05 reizes mazāka attiecīgi žurkām un trušiem, pamatojoties uz mg/m²). Ietekmi uz žurku mazuļu attīstību vai fertilitāti divu paaudžu pētījumā žurkām nenovēroja.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

[Aizpilda nacionāli]

6.2. Nesaderība

[Aizpilda nacionāli]

6.3. Uzglabāšanas laiks

[Aizpilda nacionāli]

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

[Aizpilda nacionāli]

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

[Aizpilda nacionāli]

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

[Skatīt I pielikumu - aizpilda nacionāli]

{Nosaukums un adrese}

{tel.}

{fakss}

{e-pasts}

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

[Aizpilda nacionāli]

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: {GGGG.DD. mēnesis}

Pēdējās pārreģistrācijas datums: {GGGG.DD. mēnesis}

[Aizpilda nacionāli]

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

{MM/GGGG}

{DD/MM/GGGG}

{GGGG.DD. mēnesis}

[Aizpilda nacionāli]

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē un {Dalībvalsts Aģentūras nosaukums (saite)} tīmekļa vietnē.

MARKĒJUMS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Novantrone un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 2 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
[Skatīt I pielikumu - aizpilda nacionāli]

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Mitoxantronum
[Aizpilda nacionāli]

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

[Aizpilda nacionāli]

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
[Aizpilda nacionāli]

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
[Aizpilda nacionāli]

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

[Aizpilda nacionāli]

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

[Aizpilda nacionāli]

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

[Aizpilda nacionāli]

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

[Aizpilda nacionāli]

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

[Skatīt I pielikumu - aizpilda nacionāli]

{Nosaukums un adrese}

{tel.}

{fakss}

{e-pasts}

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

[Aizpilda nacionāli]

13. SĒRIJAS NUMURS

[Aizpilda nacionāli]

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

[Aizpilda nacionāli]

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

[Aizpilda nacionāli]

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

[Aizpilda nacionāli]

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - 2D SVĪTRKODS

<Nav piemērojams.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

<Nav piemērojams.>

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

FLAKONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Novantrone un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 2 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

[Skatīt I pielikumu - aizpilda nacionāli]

Mitoxantronum

Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

[Aizpilda nacionāli]

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

[Aizpilda nacionāli]

4. SĒRIJAS NUMURS

[Aizpilda nacionāli]

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

[Aizpilda nacionāli]

6. CITA

[Aizpilda nacionāli]

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Novantrone un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 2 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

[Skatīt I pielikumu - aizpilda nacionāli]
Mitoxantronum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Novantrone un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Novantrone lietošanas
3. Kā lietot Novantrone
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Novantrone
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Novantrone un kādam nolūkam to lieto

Novantrone satur aktīvo vielu mitoksantronu. Novantrone pieder zāļu grupai, kura pazīstama kā pretaudzēju vai pretvēža zāles. Tas pieder arī pretvēža zāļu apakšgrupai, ko sauc par antraciklīniem. Novantrone neļauj vēža šūnām augt un tādēļ tās galu galā iet bojā. Zāles nomāc arī imūno sistēmu, un šīs iedarbības dēļ tās lieto specifisku multiplās sklerozes veidu terapijā, ja nav citu alternatīvu ārstēšanas iespēju.

Novantrone lieto, lai ārstētu:

- krūts vēzi progresējošā stadijā (metastāžu formā);
- limfmezglu vēža veidu (nehodžkina limfomu);
- asins vēzi, kura gadījumā kaulu smadzenes (sūklīveida audi lielo kaulu iekšienē) ražo pārāk daudz balto asins šūnu (akūta mieloleikoze);
- balto asins šūnu vēzi (hronisku mieloleikozi) stadijā, kad ir grūti kontrolēt balto asins šūnu skaitu (blastu krīze). Novantrone šajā indikācijā lieto kopā ar citām zālēm;
- sāpes, ko rada priekšdziedzera vēzis progresējošā priekšdziedzera vēža stadijā, lietojot kopā ar kortikosteroīdiem;
- īpaši aktīvu recidivējošu multiplo sklerozi, kas saistīta ar ātri attīstošos invaliditāti, un nav alternatīvu, terapeitisku iespēju (skatīt 2. un 3. punktu).

2. Kas Jums jāzina pirms Novantrone lietošanas

Nelietojiet Novantrone šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret mitoksantronu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir alerģija pret sulfītiem;
- ja Jums ir astmas forma (bronhiālā astma) ar alerģiju pret sulfītiem;
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti (skatīt punktu "Grūtniecība un barošana ar krūti").

Lietojot multiplās sklerozes ārstēšanā:

- ja esat grūtniece.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Novantrone jāievada tāda ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze šūnām toksisku pretvēža zāļu (citotoksisku ķīmijterapijas līdzekļu) lietošanā.

Novantrone ir jāievada vēnā lēni, brīvi plūstošas infūzijas veidā.

Novantrone nedrīkst ievadīt zem ādas (subkutāni), muskulī (intramuskulāri) vai artērijā (intraarteriāli). Ja Novantrone ievadīšanas laikā izplūst apkārtējos audos (ekstravazācija), var rasties smags, lokāls audu bojājums.

Novantrone nedrīkst injicēt arī telpā zem smadzenēm vai muguras smadzenēm (intratekāla injekcija), jo tas var izraisīt smagu traumu ar pastāvīgiem bojājumiem.

Pirms Novantrone lietošanas konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja Jums ir aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir nieru darbības traucējumi;
- ja esat lietojis Novantrone iepriekš;
- ja Jums ir sirdsdarbības traucējumi;
- ja Jums iepriekš ir bijusi krūškurvja staru terapija;
- ja jau lietojat zāles, kas ietekmē sirdi;
- ja Jums iepriekš veikta ārstēšana ar antraciklīniem, piemēram, daunorubicīnu vai doksorubicīnu;
- ja Jūsu kaulu smadzenes nefunkcionē (tās ir nomāktas) vai Jums ir slikts vispārējais veselības stāvoklis;
- ja Jums ir infekcija; šī infekcija jāārstē pirms Novantrone lietošanas;
- ja plānojat vakcināciju vai imunizāciju ārstēšanas laikā. Vakcinācija vai imunizācija var nedarboties, ārstējoties ar Novantrone, un 3 mēnešus pēc ārstēšanās pabeigšanas;
- ja Jūs esat grūtniece vai plānojat grūtniecību ar savu partneri;
- ja barojat bērnu ar krūti. Jums jāpārtrauc bērna barošana ar krūti pirms Novantrone lietošanas.

Ja ārstējoties ar Novantrone Jums parādās jebkādas turpmāk minētās pazīmes vai simptomi, nekavējoties pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmātai:

- drudzis, infekcijas, neizskaidrojama asiņošana vai zilumi, nespēks un ātra nogurdināmība;
- elpas trūkums (tajā skaitā elpas trūkums naktī), klepus, šķidrums aiztūris (pietūkums) potītēs vai kājās, sirds raustīšanās un pārsitieni (neregulāra sirdsdarbība). Tas var notikt gan ārstēšanas laikā ar Novantrone, gan mēnešus un gadus pēc ārstēšanas.

Ārstam varētu būt nepieciešams pielāgot Jūsu terapiju vai uz laiku vai pavisam pārtraukt ārstēšanu ar Novantrone.

Asins analīzes pirms ārstēšanas ar Novantrone un tās laikā

Novantrone var ietekmēt asins šūnu skaitu. Pirms ārstēšanas ar Novantrone uzsākšanas un tās laikā ārsts nozīmēs asins analīzes, lai noteiktu asins šūnu skaitu. Ārsts nozīmēs asins analīzes biežāk, lai īpaši kontrolētu balto asins šūnu (neitrofilo leukocītu) skaitu asinīs:

- ja Jums ir mazs specifiska veida balto asins šūnu (neitrofilo leukocītu) skaits (mazāks nekā 1500 šūnas/mm³);
- ja Jūs lietojat Novantrone lielās devās (> 14 mg/m² dienā x 3 dienas).

Sirdsdarbības pārbaudes pirms ārstēšanas ar Novantrone un tās laikā

Novantrone var bojāt sirdi un izraisīt sirdsdarbības pasliktināšanos vai smagākos gadījumos – sirds mazspēju. Jums ir lielāka nosliece uz šādām blakusparādībām, ja Jūs lietojat Novantrone lielās devās vai:

- ja Jums ir sirdsdarbības traucējumi;

- ja Jums iepriekš ir bijusi krūškurvja staru terapija;
- ja Jūs jau lietojat zāles, kas ietekmē sirdi;
- ja Jums iepriekš veikta ārstēšana ar antraciklīniem vai antracēndionu, piemēram, daunorubicīnu vai doksorubicīnu.

Ārsts pārbaudīs sirds funkciju pirms Novantrone terapijas uzsākšanas un ik pēc noteikta starplaika terapijas laikā. Ja Jūs saņemat Novantrone multiplās sklerozes ārstēšanai, ārsts pārbaudīs sirdsdarbību pirms terapijas uzsākšanas, pirms katras nākamās devas un ik gadu līdz pat 5 gadus pēc ārstēšanas beigām.

Akūta mieloleikoze (AML) un mielodisplastiskais sindroms

Pretvēža zāļu grupa (topoizomerāzes II inhibitori), tajā skaitā Novantrone, lietojot atsevišķi, bet it īpaši kombinācijā ar citu ķīmijterapiju un/vai staru terapiju, var izraisīt turpmāk minētās slimības:

- balto asins šūnu vēzi (akūtu mieloleikozi, AML);
- kaulu smadzeņu slimību, kas izraisa dīvaina veida asins šūnu veidošanos un rada leikozi (mielodisplastisko sindromu).

Urīna un citu audu iekrāsošanās

Mitoksantrons var izraisīt urīna iekrāsošanos zilganzaļā krāsā 24 stundas pēc ievadīšanas. Var rasties arī acu, ādas un nagu iekrāsošanās zilganā krāsā.

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Vīrieši nedrīkst radīt bērnu, un viņiem jāizmanto kontracepcijas līdzekļi ārstēšanas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc tās. Pirms katras devas ievadīšanas sievietēm reproduktīvā vecumā ir jābūt negatīvam grūtniecības testam, kā arī jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi terapijas laikā un vismaz 4 mēnešus pēc tās. Ja šīs zāles lieto grūtniecības laikā vai Jums iestājas grūtniecība, lietojot šīs zāles, pastāstiet par to ārstam, jo ir iespējams risks auglim.

Fertilitāte

Šīs zāles var izraisīt pārejošu vai pastāvīgu mēnešreižu izzušanu (amenoreju) sievietēm, kurām var būt bērni.

Bērni un pusaudži

Pieredze par lietošanu bērniem un pusaudžiem ir neliela.

Nedodiet šīs zāles bērniem un pusaudžiem no dzimšanas līdz 18 gadu vecumam, jo to drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem, nav noteikti.

Citas zāles un Novantrone

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Īpaši svarīgi, lai Jūs minētu jebkuras no turpmāk uzskaitītajām zālēm.

Zāles, kas var paaugstināt Novantrone nevēlamo blakusparādību risku:

- zāles, kas var bojāt sirdi (piem., antraciklīni);
- zāles, kas nomāc kaulu smadzeņu spēju ražot asins šūnas un trombocītus (kaulu smadzenes nomācoši līdzekļi);
- zāles, kas nomāc imūno sistēmu (imūnsupresanti);
- antivītamīns K, it īpaši, ja saņemat Novantrone vēža dēļ;
- topoizomerāzes II inhibitori (pretvēža zāles, tajā skaitā mitoksantrons) kombinācijā ar citu ķīmijterapiju un/vai staru terapiju. Tas var izraisīt:
 - o balto asins šūnu vēzi (akūtu mieloleikozi, AML),
 - o kaulu smadzeņu slimību, kas izraisa dīvaina veida asins šūnu veidošanos un rada leikozi (mielodisplastisko sindromu).

Ja Jūs neesat pārliecināts, vai Jūsu zāles ir kādas no iepriekš minētajām zālēm, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

Šīs zāles jālieto piesardzīgi, vai var būt nepieciešams pārtraukt to lietošanu, kamēr ārstējaties ar Novantrone. Ja lietojat jebkuras no šīm zālēm, ārstam varētu būt nepieciešams parakstīt Jums alternatīvu terapiju.

Jums jāpastāsta ārstam arī, ja jau lietojat Novantrone, un Jums tiek parakstītas jaunas zāles, ko vēl neesat lietojis vienlaicīgi ar Novantrone.

Vakcinācija un imunizācija (aizsardzība pret vakcinācijas vielām) var nedarboties ārstēšanas ar Novantrone laikā un trīs mēnešus pēc ārstēšanās beigām.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība

Novantrone var kaitēt nedzimušam bērnam. Tādēļ Jums jāizvairās no grūtniecības iestāšanās. Novantrone nedrīkst lietot multiplās sklerozes ārstēšanai sievietēm grūtniecības laikā (it īpaši pirmo trīs grūtniecības mēnešu laikā).

Ja Jums iestājas grūtniecība Novantrone terapijas laikā, Jums nekavējoties jāinformē ārsts un jāpārtrauc ārstēšanās ar Novantrone.

Jums ir jāizvairās no grūtniecības iestāšanās. Vīriešiem ir jālieto efektīva kontracepcijas metode ārstēšanas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc terapijas pārtraukšanas. Pirms katras devas ievadīšanas sievietēm reproduktīvā vecumā ir jābūt negatīvam grūtniecības testam, kā arī jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi vismaz 4 mēnešus pēc Novantrone terapijas pārtraukšanas.

Barošana ar krūti

Novantrone izdalās krūts pienā un var izraisīt nopietnas nevēlamas blakusparādības bērnam. Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti mitoksantrona lietošanas laikā un līdz pat vienam mēnesim pēc pēdējās devas ievadīšanas.

Fertilitāte

Novantrone var paaugstināt pārejošas vai pastāvīgas mēnešreižu izzušanas (amenorejas) risku sievietēm reproduktīvā vecumā. Tādēļ Jums jāpastāsta ārstam, ja plānojat grūtniecību nākotnē, jo, iespējams, būs jāiesaldē olšūnas. Vīriešiem dati nav pieejami. Taču dzīvnieku tēviņiem tika novēroti sēklinieku bojājumi un samazināts spermatozoīdu skaits.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Novantrone nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ietekmi izraisa iespējamās blakusparādības, piemēram, apjukums un noguruma sajūta (skatīt 4. punktu).

Ja Jums rodas šīs blakusparādības, nevadiet transportlīdzekļus un/vai neapkalpojiet mehānismus.

3. Kā lietot Novantrone

Devas un lietošanas veids

Novantrone Jums ievadīs tāda ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze citotoksisku ķīmijterapijas līdzekļu lietošanā. Tas vienmēr jāievada intravenozas (vēnā) infūzijas veidā un vienmēr pirms ievadīšanas jāizšķīdina. Infūzijas šķīdums var izplūst audos ārpus vēnas (ekstravazācija). Ja tā notiek, infūzija ir jāpārtrauc un ievadīšana jāatsāk citā vēnā. Jums nevajadzētu saskarties ar Novantrone; it īpaši jāuzmanās, lai tas nenonāktu uz ādas, gļotādas (mitras organisma virsmas, piemēram, mutes iekšpusi klājošā slāņa) un acīs. Katram pacientam nepieciešamo Novantrone devu aprēķina ārsts. Ieteicamā deva pamatojas uz ķermeņa virsmas laukumu, ko aprēķina kvadrātmetros (m²), izmantojot Jūsu garuma un ķermeņa masas

rādītājus. Turklāt ārstēšanas laikā regulāri veiks asins analīzes. Zāļu devu pielāgos atkarībā no šo asins analīžu rezultātiem.

Parastā deva ir šāda.

Metastātisks krūts vēzis, nehodžkina limfoma

Lietojot Novantrone vienu pašu

Ieteicamā Novantrone deva ir 14 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma, ko ievada vienreizējas intravenozas devas veidā, kuru var atkārtot ar 21 dienas intervāliem, ja Jūsu asins analīžu rādītāji ir atgriezušies pieņemamā līmenī.

Mazāka sākumdeva (12 mg/m² vai mazāk) ir ieteicama pacientiem ar nepietiekamu kaulu smadzeņu rezervi, piem., iepriekš veiktas ķīmijterapijas vai sliktā vispārējā veselības stāvokļa dēļ.

Ārsts izlems, tieši kura no turpmāk norādītajām devām Jums jālieto.

Ja pēc 21 dienas leukocītu un trombocītu skaits sasniedz normālu līmeni, turpmākajiem kursiem ir iespējams izmantot iepriekšējo devu.

Kombinētā terapija (lietojot kopā ar citiem līdzekļiem)

Novantrone ir lietots kā kombinētās terapijas daļa. Metastātiska krūts vēža ārstēšanā ir izrādījušies efektīva Novantrone lietošana kombinācijā ar citiem citotoksiskiem līdzekļiem, tajā skaitā ciklofosfamīdu un 5-fluoruracilu vai metotreksātu un mitomicīnu C.

Dažādās kombinācijās Novantrone izmantoja arī nehodžkina limfomas ārstēšanai, tomēr dati šobrīd ir ierobežoti un specifiskas shēmas nevar ieteikt.

Lietojot Novantrone kombinētā ķīmijterapijā, var vadīties pēc šāda ieteikuma: Novantrone sākumdeva ir jāsamazina par 2-4 mg/m², salīdzinot ar devām, lietojot Novantrone vienu pašu.

Akūta mieloleikoze

Lietojot vienu pašu recidīva (vēža atgriešanās) ārstēšanā

Ieteicamā remisijas indukcijas deva ir 12 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma, ko ievada vienreizējas intravenozas devas veidā katru dienu piecas dienas pēc kārtas (kopā 60 mg/m² piecās dienās).

Lietojot kopā ar citiem līdzekļiem vēža ārstēšanā

Ārsts izlems, tieši kura deva Jums jālieto. Šī deva var būt jāpielāgo, ja:

- zāļu kombinācija samazina balto un sarkano asins šūnu veidošanos, kā arī trombocītu daudzumu kaulu smadzenēs vairāk nekā viena paša Novantrone lietošana;
- Jums ir nopietni aknu vai nieru darbības traucējumi.

Blastu krīzes terapija (hroniskas) mieloleikoze gadījumā

Lietojot vienu pašu recidīva ārstēšanā

Ieteicamā deva recidīva gadījumā ir 10 – 12 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma, ko ievada vienreizējas intravenozas devas veidā katru dienu 5 dienas pēc kārtas (kopā no 50 līdz 60 mg/m²).

Progresējošs, pret kastrāciju rezistents priekšdziedzera vēzis

Ieteicamā Novantrone deva ir 12 – 14 mg/m², ko ievada īsas intravenozas infūzijas veidā ik pēc 21 dienas, kombinējot ar mazām, iekšķīgi lietojamām kortikosteroīdu (hormonu zāles, kas nomāc imūno sistēmu) devām.

Multiplā skleroze

Novantrone Jums ievadīs tāda ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze citotoksisku ķīmijterapijas līdzekļu lietošanā multiplās sklerozes ārstēšanai.

Ieteicamā mitoksantrona deva parasti ir 12 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma, ko ievada īsas (apmēram 5 – 15 minūšu ilgās) intravenozas infūzijas veidā, kuru var atkārtot ik pēc 1 vai 3 mēnešiem. Maksimālā uzkrātā deva dzīves laikā nedrīkst pārsniegt 72 mg/m².

Ja mitoksantronu ievada atkārtoti, devas pielāgošanā jāvadās pēc balto un sarkano asins šūnu skaita, kā arī trombocītu skaita samazināšanās pakāpes un ilguma.

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem jāsaņem mazākās devu diapazona devas, jo var būt biežāka aknu, nieru vai sirdsdarbības pasliktināšanās, kā arī ir iespējamas citas slimības vai ārstēšana ar citām zālēm.

Ja jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Visnopietnākās blakusparādības ir sirds bojājumi (miokarda toksicitāte) un kaulu smadzeņu nomākums (pazemināta kaulu smadzeņu aktivitāte).

Dažas blakusparādības var būt ļoti nopietnas.

Jums nekavējoties jāinformē ārsts, ja rodas jebkas no turpmāk minētā:

- ja āda kļūst bāla un Jūs jūtat nespēku vai rodas pēkšņs elpas trūkums, - tās var būt sarkano asins šūnu skaita samazināšanās pazīmes;
- neparasti zilumi vai asiņošana, piemēram, asins atklepošana, asinis vēmekļos vai urīnā, vai melni izkārnījumi (iespējama trombocītu skaita samazināšanās pazīme);
- apgrūtināta elpošana vai tās pasliktinās;
- sāpes krūtīs, elpas trūkums, sirds ritma izmaiņas (ātrs vai lēns), šķidruma aizture (pietūkums) potītēs vai kājās (iespējamo sirds darbības traucējumu pazīmes vai simptomi);
- izteikti, niezoši izsitumi (nātrene), roku, pēdu, potīšu, sejas, lūpu, mutes vai rīkles pietūkums (kas var radīt apgrūtinātu rīšanu vai elpošanu), vai arī jūtaties tā, it kā zaudētu samaņu; tās var būt smagas alerģiskas reakcijas pazīmes;
- drudzis vai infekcijas.

Pacientiem, kuriem ārstē vēzi

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Infekcijas.
- Mazs sarkano asins šūnu skaits, kas var izraisīt nespēku vai elpas trūkumu (anēmija). Jums var būt nepieciešama asins pārliešana.
- Mazs specifisku balto asins šūnu (neitrofilo leikocītu un leikocītu) skaits.
- Slikta dūša (nelabums).
- Vemšana.
- Matu izkrišana.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Mazs trombocītu skaits, kas var izraisīt asiņošanu vai zilumu veidošanos.
- Mazs specifisku balto asins šūnu (granulocītu) skaits.
- Ēstgribas zudums.
- Nogurums, nespēks un enerģijas trūkums.
- Sastrēguma sirds mazspēja (smags stāvoklis, kad sirds vairs nespēj sūknēt pietiekami daudz asiņu).
- Sirdslēkme.
- Elpas trūkums.
- Aizcietējums.

- Caureja.
- Mutes un lūpu iekaisums.
- Drudzis.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Pazemināta kaulu smadzeņu aktivitāte. Kaulu smadzenes var būt nomāktas vairāk vai ilgāku laiku, ja Jums ir bijusi ķīmijterapija vai staru terapija.
- Nepietiekama asins šūnu veidošanās kaulu smadzenēs (kaulu smadzeņu mazspēja).
- Balto asins šūnu skaita novirzes no normas.
- Smagas alerģiskas reakcijas (anafilaktiskas reakcijas, tajā skaitā anafilaktiskais šoks) - var rasties pēkšņi niezoši izsitumi (nātrene), roku, pēdu, potīšu, sejas, lūpu, mutes vai rīkles pietūkums, kas var izraisīt apgrūtinātu rīšanu vai elpošanu, un var rasties sajūta, ka zaudē samaņu.
- Augšējo elpceļu infekcijas.
- Urīnceļu infekcijas.
- Asins saindēšanās (sepsis).
- Infekcijas, ko izraisa mikroorganismi, kas parasti neizraisa slimības cilvēkiem ar veselu imūno sistēmu (oportunistiskas infekcijas).
- Balto asins šūnu vēzis (akūta mieloleikoze, AML).
- Kaulu smadzeņu patoloģija, kas izraisa patoloģisku asins šūnu veidošanos un izraisa leikozi (mielodisplastisko sindromu).
- Ķermeņa masas izmaiņas.
- Vielmaiņas traucējumi (audzēja līzes sindroms).
- Nemiers.
- Apjukums.
- Galvassāpes.
- Durstoša sajūta.
- Neregulāra vai lēna sirdsdarbība.
- Novirzes no normas elektrokardiogrammā.
- Asins daudzuma, ko sūknē kreisais sirds kambaris, samazināšanās bez simptomiem.
- Zilumi.
- Smaga asiņošana.
- Zems asinsspiediens.
- Sāpes vēderā.
- Asiņošana kuņģī vai zarnās, tā var ietvert asinis vēmekļos, asiņošanu vēdera izejas laikā vai melnus, darvainus izkārnījumus.
- Gļotādas iekaisums.
- Aizkuņģa dziedzera iekaisums.
- Aknu darbības traucējumi.
- Ādas iekaisumi (eritēma).
- Nagu bojājumi (piemēram, naga atdalīšanās no naga gultnes, nagu tekstūras un struktūras izmaiņas)
- Izsitumi.
- Acu baltumu krāsas izmaiņas.
- Ādas iekrāsošanās.
- Šķidrums izplūšana apkārtējos audos (ekstravazācija):
 - o apsārtums (eritēma),
 - o pietūkums,
 - o sāpes,
 - o dedzinoša sajūta ādā un/vai ādas iekrāsošanās,
 - o audu šūnu atmiršana, kam var būt nepieciešamas nedzīvo šūnu noņemšana un ādas transplantācija.
- Asins analīžu rādītāju novirzes no normas aknu un nieru funkcijas analīzēs (paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis, paaugstināts kreatinīna un urīnvielas slāpekļa līmenis asinīs).
- Nieru bojājums, kas izraisa pietūkumu un nespēku (nefropātija).

- Urīna iekrāsošanās.
- Normai neatbilstoša menstruāciju izžušana (amenoreja).
- Pietūkums (tūska).
- Garšas izmaiņas.

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- Plaušu iekaisums (pneimonija).
- Sirds muskuļa bojājumi, kas traucē pareizu asins sūknēšanu (kardiomiopātija).

Pacientiem, kuriem ārstē multiplo sklerozi

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Infekcijas, tajā skaitā augšējo elpceļu un urīnceļu infekcijas.
- Slikta dūša (nelabums).
- Matu izkrišana.
- Normai neatbilstoša menstruāciju izžušana (amenoreja).

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Mazs sarkano asins šūnu skaits, kas var radīt noguruma sajūtu vai elpas trūkumu (anēmija) Jums var būt nepieciešama asins pārliešana.
- Mazs specifisku balto asins šūnu (granulocītu un leikocītu) skaits.
- Aizcietējums.
- Vemšana.
- Caureja.
- Mutes un lūpu iekaisums.
- Balto asins šūnu skaita novirzes no normas.
- Galvassāpes.
- Neregulāra sirdsdarbība.
- Novirzes no normas elektrokardiogrammā.
- Asins daudzuma, ko sūknē kreisais sirds kambaris, samazināšanās bez simptomiem.
- Asins analīžu rādītāji novirzes no normas aknu funkcionālajos testos (paaugstināts aspartātaaminotransferāzes līmenis).

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Plaušu iekaisums (pneimonija).
- Asins saindēšanās (sepsis).
- Infekcijas, ko izraisa mikroorganismi, kas parasti neizraisa slimības cilvēkiem ar veselu imūno sistēmu (oportunistiskas infekcijas).
- Balto asins šūnu vēzis (akūta mieloleikoze, AML).
- Kaulu smadzeņu patoloģija, kas izraisa patoloģisku asins šūnu veidošanos un izraisa leikozu (mielodisplastiskais sindroms).
- Nepietiekama asins šūnu veidošanās kaulu smadzenēs (kaulu smadzeņu mazspēja).
- Pazemināta kaulu smadzeņu aktivitāte. Kaulu smadzenes var būt nomāktas vairāk vai ilgāku laiku, ja Jums ir bijusi ķīmijterapija vai staru terapija.
- Mazs trombocītu skaits, kas var izraisīt asiņošanu vai zilumu veidošanos.
- Mazs specifisku balto asins šūnu (neitrofilo leikocītu) skaits.
- Smaga alerģiska reakcija (anafilaktiska reakcija, tajā skaitā anafilaktiskais šoks): var rasties pēkšņi niezoši izsitumi (nātrene), roku, pēdu, potīšu, sejas, lūpu, mutes vai rīkles pietūkums, kas var izraisīt apgrūtinātu rīšanu vai elpošanu, un var rasties sajūta, ka zaudē samaņu.
- Ēstgribas zudums.
- Ķermeņa masas izmaiņas.
- Nemiers.

- Apjukums.
- Durstoša sajūta.
- Nogurums, nespēks un enerģijas trūkums.
- Smags stāvoklis, kad sirds vairs nespēj sūknēt pietiekami daudz asiņu (sastrēguma sirds mazspēja).
- Sirds muskuļa bojājumi, kas traucē pareizu asins sūknēšanu (kardiomiopātija).
- Lēna sirds darbība.
- Sirdslēkme.
- Neparasta zilumu veidošanās.
- Smaga asiņošana.
- Zems asinsspiediens.
- Elpas trūkums.
- Sāpes vēderā.
- Asiņošana kuņģī vai zarnās, tā var ietvert asinis vēmekļos, asiņošanu vēdera izejas laikā vai melnus, darvainus izkārnījumus.
- Gļotādas iekaisums.
- Aizkuņģa dziedzera iekaisums.
- Aknu darbības traucējumi.
- Nagu bojājumi (piemēram, naga atdalīšanās no naga gultnes, nagu tekstūras un struktūras izmaiņas)
- Izsitumi.
- Acu baltumu krāsas izmaiņas.
- Ādas iekrāsošanās.
- Šķidrums izplūšana apkārtējos audos (ekstravazācija):
 - o apsārtums (eritēma),
 - o pietūkums,
 - o sāpes,
 - o dedzinoša sajūta ādā un/vai ādas iekrāsošanās,
 - o audu šūnu atmiršana, kam var būt nepieciešamas nedzīvo šūnu noņemšana un ādas transplantācija.
- Asins analīžu rādītāju novirzes no normas aknu un nieru funkcijas analīzēs (paaugstināts kreatinīna un urīnvielas slāpekļa līmenis asinīs).
- Nieru bojājums, kas izraisa pietūkumu un nespēku (nefropātija).
- Urīna iekrāsošanās.
- Pietūkums (tūska).
- Drudzis.
- Pēkšņa nāve.

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

Nav.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Novantrone

[Aizpilda nacionāli]

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Novantrone satur

[Aizpilda nacionāli]

Novantrone ārējais izskats un iepakojums

[Aizpilda nacionāli]

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

[Skatīt I pielikumu - aizpilda nacionāli]

{Nosaukums un adrese}

{tel.}

{fakss}

{e-pasts}

Šīs zāles Eiropas Ekonomikas zonas (EEZ) dalībvalstīs ir reģistrētas ar šādiem nosaukumiem:

[Skatīt I pielikumu - aizpilda nacionāli]

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {GGGG.mēnesis}.

[Aizpilda nacionāli]

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama {Dalībvalsts Aģentūras nosaukums (saite)} tīmekļa vietnē.