

## **Aneks III**

### **Charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta**

Uwaga:

Niniejsza Charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta stanowią wynik procedury arbitrażowej, której dotyczy ta Decyzja Komisji Europejskiej.

Druki informacyjne mogą zostać uaktualnione przez uprawnione władze rejestracyjne państwa członkowskiego, polegając na ocenie referencyjnego państwa członkowskiego, zależnie od wymagań, zgodnie z procedurami określonymi w Rozdziale 4 Tytuł III Dyrektywy 2001/83/WE.

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Novantrone i nazwy skojarzone (patrz Aneks I) 2 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu w fiolce zawiera 2 mg mitoksantronu (w postaci chlorowodoru).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Mitoksantron jest wskazany do stosowania w leczeniu raka piersi z przerzutami.

Mitoksantron jest wskazany do stosowania w leczeniu chłoniaka nieziarniczego (ang. non-Hodgkin lymphoma, NHL).

Mitoksantron jest wskazany do stosowania w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (AML) u dorosłych.

Mitoksantron jest wskazany do stosowania, w ramach schematów leczenia skojarzonego, w leczeniu indukującym remisję przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przełomu blastycznego.

Mitoksantron jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z kortykosterydami w leczeniu paliatywnym (np. łagodzeniu bólu) w związku z opornym na kastrację, zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego.

Mitoksantron jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów z wysoce aktywną rzutową postacią stwardnienia rozsianego i szybko postępującą niepełnosprawnością, w sytuacji, w której nie ma innych możliwości leczenia (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

Mitoksantron powinien być podawany pod nadzorem lekarza z odpowiednim doświadczeniem w stosowaniu cytotoksycznej chemioterapii.

*Rak piersi z przerzutami, chłoniak nieziarniczy*

Monoterapia

Zalecana początkowa dawka mitoksantronu stosowanego w monoterapii wynosi 14 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (pc.), podawana w pojedynczej dawce dożylniej; dawkę tę można powtarzać co 21 dni. Mniejszą

dawkę początkową (12 mg/m<sup>2</sup> pc. lub mniejszą) zaleca się u pacjentów z niewystarczającą rezerwą szpikową, np. z powodu wcześniejszej chemioterapii lub u pacjentów w złym stanie ogólnym.

Modyfikację dawkowania oraz czas podawania kolejnych dawek należy uzależnić od klinicznej oceny stopnia i czasu trwania mielosupresji. W kolejnych cyklach leczenia zwykle można powtórzyć poprzednią dawkę, jeżeli liczba leukocytów i płytek krwi powróci do wartości prawidłowych w ciągu 21 dni.

Poniższa tabela zawiera sugerowane modyfikacje dawkowania w leczeniu zaawansowanego raka piersi i chłoniaka nieziarniczego, w zależności od nadiru hematologicznego (który zazwyczaj występuje po upływie około 10 dni od podania leku).

Nadir leukocytów i płytek krwi	Czas do normalizacji	Kolejne dawki
Jeśli nadir leukocytów > 1 500/ $\mu$ l i nadir płytek > 50 000/ $\mu$ l	Czas do normalizacji $\leq$ 21 dni	Powtórzyć poprzednią dawkę
Jeśli nadir leukocytów > 1 500/ $\mu$ l i nadir płytek > 50 000 / $\mu$ l	Czas do normalizacji > 21 dni	Wstrzymać do normalizacji, następnie powtórzyć poprzednią dawkę
Jeśli nadir leukocytów < 1 500/ $\mu$ l lub	Dowolny czas	Po normalizacji zmniejszyć poprzednią dawkę o 2 mg/m <sup>2</sup>
Jeśli nadir leukocytów < 1 000/ $\mu$ l lub nadir płytek < 25 000/ $\mu$ l	Dowolny czas	Po normalizacji zmniejszyć poprzednią dawkę o 4 mg/m <sup>2</sup>

#### Leczenie skojarzone

Mitoksantron podawany jest w ramach leczenia skojarzonego Wykazano skuteczność połączenia mitoksantronu z innymi środkami cytotoksycznymi, w tym z cyklofosfamidem i 5-fluorouracylem lub metotreksatem i mitomycyną C w leczeniu raka piersi z przerzutami.

Mitoksantron jest także stosowany w różnych skojarzeniach w leczeniu chłoniaka nieziarniczego, jednakże aktualnie dostępne dane są ograniczone i nie można zalecić żadnego konkretnego schematu leczenia.

Wykazano skuteczność mitoksantronu w schematach leczenia skojarzonego podawanego w dawce początkowej wynoszącej 7, 8, 10 do 12 mg/m<sup>2</sup> pc., w zależności od schematu i częstości podania.

Ogólnie można zalecić, w razie stosowania mitoksantronu w chemioterapii w skojarzeniu z innym środkiem mielosupresyjnym, by początkową dawkę mitoksantronu zmniejszyć o 2 do 4 mg/m<sup>2</sup> pc. w stosunku do dawek zalecanych w monoterapii, dalsze dawkowanie, jak wskazuje powyższa tabela, zależy od stopnia i czasu trwania mielosupresji

#### *Ostra białaczka szpikowa*

##### Monoterapia wznowy choroby

Dawka zalecana w celu indukcji remisji wynosi 12 mg/m<sup>2</sup> pc., podawane dożylnie raz na dobę przez pięć kolejnych dni (dawka całkowita 60 mg/m<sup>2</sup> pc.). W badaniach klinicznych obejmujących dawkowanie 12 mg/m<sup>2</sup> pc. przez 5 dni pacjenci, którzy osiągnęli remisję, osiągnęli ją po pierwszym cyklu leczenia indukcyjnego.

#### Leczenie skojarzone

Zalecane dawkowanie w leczeniu indukcyjnym wynosi 12 mg/m<sup>2</sup> pc. mitoksantronu na dobę w dniach 1 do 3 w postaci infuzji dożylniej oraz 100 mg/m<sup>2</sup> pc. cytarabiny podawane przez 7 dni w postaci ciągłej, 24-godzinnej infuzji w dniach od 1 do 7.

Większość przypadków całkowitej remisji zachodzi po pierwszym cyklu leczenia indukcyjnego. W razie wystąpienia niepełnej odpowiedzi można podać drugi cykl leczenia indukcyjnego obejmujący podawanie mitoksantronu przez 2 dni i cytarabiny przez 5 dni z zastosowaniem takich samych dawek dobowych. W razie wystąpienia ciężkiej lub zagrażającej życiu toksyczności hematologicznej podczas pierwszego cyklu leczenia indukcyjnego, drugi cykl należy wstrzymać do czasu ustąpienia toksyczności.

Leczenie konsolidacyjne, zastosowane w dwóch dużych, wieloośrodkowych badaniach klinicznych z randomizacją obejmowało podawanie 12 mg/m<sup>2</sup> pc. mitoksantronu na dobę w postaci infuzji dożylnych w dniach 1. i 2. oraz 100 mg/m<sup>2</sup> pc. cytarabiny podawanej przez 5 dni w postaci ciągłej, 24-godzinnej infuzji w dniach od 1 do 5. Pierwszy cykl podawany był po upływie około 6 tygodni po ostatnim leczeniu indukcyjnym, a drugi cykl zwykle w 4 tygodnie po pierwszym.

Wykazano skuteczność schematu obejmującego jednorazowe podanie mitoksantronu w dawce 6 mg/m<sup>2</sup> pc. w bolusie dożylnym (iv), etopozydu w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> pc. 1-godzinnym wlewie dożylnym oraz cytarabiny (Ara-C) w dawce 1 g/m<sup>2</sup> pc. dożylnie w ciągu 6 godzin przez 6 dni (MEC) jako leczenia ratunkowego w opornej na leczenie AML.

#### *Leczenie fazy przelomu blastycznego (przewlekłej) białaczki szpikowej*

##### Monoterapia wznowy choroby

Dawka zalecana w razie wznowy choroby wynosi 10 do 12 mg/m<sup>2</sup> pc., podane dożylnie raz na dobę przez pięć kolejnych dni (dawka całkowita 50 do 60 mg/m<sup>2</sup> pc.).

#### *Zaawansowany rak gruczołu krokowego oporny na kastrację*

Biorąc pod uwagę dane z dwóch badań porównujących leczenie skojarzone mitoksantronu z kortykosteroidami z leczeniem samymi kortykosteroidami, zalecane dawkowanie mitoksantronu to 12 do 14 mg/m<sup>2</sup> pc. podawane w krótkiej infuzji dożylniej co 21 dni w skojarzeniu z małą dawką kortykosteroidów doustnych.

Pacjenci onkologiczni, którzy otrzymali dawkę skumulowaną 140 mg/m<sup>2</sup> pc. w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi, mają skumulowane 2,6% ryzyko wystąpienia zastoinowej niewydolności serca. Z tego powodu pacjenci powinni być obserwowani w celu wykrycia objawów toksycznego działania na serce oraz wypytywani o objawy niewydolności serca przed i podczas leczenia.

#### *Stwardnienie rozsiane*

Leczenie mitoksantronem powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza z odpowiednim doświadczeniem w stosowaniu chemioterapii w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Leczenie należy wdrożyć po ocenie korzyści i ryzyka, zwłaszcza w odniesieniu do zagrożenia dla układu krwiotwórczego i serca (patrz punkt 4.4)

Nie wolno rozpoczynać leczenia u pacjentów leczonych uprzednio mitoksantronem.

Zalecane dawkowanie mitoksantronu wynosi 12 mg/m<sup>2</sup> pc. w krótkotrwałej infuzji dożylniej (około 5 do 15 minut); infuzje takie można powtarzać co 1 do 3 miesięcy. Maksymalna życiowa skumulowana dawka nie powinna być większa niż 72 mg/m<sup>2</sup> pc. (patrz punkt 5.1).

W razie wielokrotnego podawania mitoksantronu dawkowanie należy dostosować w zależności od zakresu i czasu trwania supresji szpiku kostnego.

#### Morfologia krwi z rozmazem w ciągu 21 dni po infuzji mitoksantronu

Objawy zakażenia i rozmaz leukocytów stopnia 3. wg WHO: kolejna dawka 10 mg/m<sup>2</sup> pc.

Objawy zakażenia i rozmaz leukocytów stopnia 4. wg WHO: kolejna dawka 8 mg/m<sup>2</sup> pc.

Morfologia krwi z rozmazem 7 dni przed infuzją mitoksantronu

Objawy zakażenia i rozmaz leukocytów stopnia 1. wg WHO: kolejna dawka 9 mg/m<sup>2</sup> pc.

Objawy zakażenia i rozmaz leukocytów stopnia 2. wg WHO: kolejna dawka 6 mg/m<sup>2</sup> pc.

Objawy zakażenia i rozmaz leukocytów stopnia 3. do 4. wg WHO: przerwać leczenie

W razie toksyczności niehematologicznej stopnia 2. do 3. wg WHO kolejną dawkę należy skorygować do 10 mg/m<sup>2</sup> pc.; w razie toksyczności niehematologicznej stopnia 4. wg WHO należy przerwać leczenie.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Zasadniczo w przypadku pacjenta w podeszłym wieku należy wybrać dawkowanie z dolnej części zakresu dawek, co odzwierciedla większą częstość występowania zaburzeń czynności wątroby, nerek lub serca, chorób współistniejących lub jednoczesnego stosowania innych leków.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania mitoksantronu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Mitoksantron należy stosować ostrożnie.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania mitoksantronu u pacjentów z niewydolnością wątroby. W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby konieczne może być dostosowanie dawki z uwagi na zmniejszony klirens mitoksantronu. Nie ma dostępnych wystarczających danych umożliwiających zalecenie schematu dostosowywania dawki. Wyniki badań laboratoryjnych nie umożliwiają przewidzenia klirensu substancji czynnej ani określenia właściwego dostosowania dawki (patrz punkt 5.2).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego u dzieci ani młodzieży. Stosowanie mitoksantronu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe.

### Sposób podawania

Koncentrat Novantrone powinien być podawany wyłącznie w infuzji dożylniej.

Koncentrat Novantrone należy powoli wstrzykiwać do trwającej grawitacyjnej infuzji dożylniej soli fizjologicznej lub 5% roztworu glukozy przez okres wynoszący co najmniej 3 do 5 minut. Przewód infuzyjny powinny być w miarę możliwości połączony z dużą żyłą. W miarę możliwości unikać żył przechodzących nad stawami lub w kończynach z zaburzeniami odpływu żylnego lub chłonnego.

Produkt Novantrone można także podawać w krótkiej infuzji dożylniej (15 do 30 minut) po rozcieńczeniu w 50 do 100 ml soli fizjologicznej lub 5% roztworu glukozy.

Nie wolno podawać produktu Novantrone podskórnio, domięśniowo ani dotętniczo. W razie wynaczynienia podczas podawania może dojść do ciężkiego miejscowego uszkodzenia tkanek. Tego produktu nie wolno także podawać we wstrzyknięciu dokanałowym.

W razie wystąpienia jakichkolwiek objawów wynaczynienia, w tym pieczenia, bólu, świądu, rumienia, obrzęku, sinego zabarwienia lub owrzodzenia, należy natychmiast przerwać podawanie produktu (patrz punkt 4.4).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, w tym na siarczyny, jakie mogą powstać w procesie wytwarzania mitoksantronu.

Mitoksantron jest przeciwwskazany u kobiet karmiących piersią (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Nie wolno stosować mitoksantronu w leczeniu stwardnienia rozsianego u kobiet w ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Mitoksantron powinien być powoli dodawany do grawitacyjnej infuzji dożylniej. Nie wolno podawać mitoksantronu podskórnie, domięśniowo ani dotętniczo. Istnieją doniesienia o miejscowej/regionalnej neuropatii, niekiedy nieodwracalnej, występującej po podaniu dotętnicznym. W razie wynaczynienia podczas podawania może dojść do ciężkiego miejscowego uszkodzenia tkanek. Do tej pory opisano tylko kilka pojedynczych przypadków ciężkich miejscowych reakcji (martwicy) spowodowanych wynaczynieniem. Mitoksantronu nie wolno podawać we wstrzyknięciu dokanałowym. Podanie dokanałowe może spowodować ciężkie powikłania z trwałymi następstwami. Istnieją doniesienia o neuropatii i działaniu neurotoksycznym, zarówno ośrodkowym, jak i obwodowym) po wstrzyknięciu dokanałowym. Doniesienia te opisują napady padaczkowe prowadzące do śpiączki i ciężkich następstw neurologicznych oraz porażenie obejmujące dysfunkcję jelit i pęcherza moczowego.

##### *Czynność serca*

Toksyczne działanie wobec mięśnia sercowego, objawiające się w najcięższej postaci jako potencjalnie nieodwracalna i prowadząca do zgonu zastoinowa niewydolność serca (ang. CHF) może wystąpić podczas leczenia mitoksantronem, jak również miesiące a nawet lata po zakończeniu leczenia. Ryzyko to zwiększa się wraz z dawką skumulowaną. Pacjenci onkologiczni, którzy otrzymali dawkę skumulowaną 140 mg/m<sup>2</sup> pc. w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi, mają skumulowane 2,6% ryzyko wystąpienia zastoinowej niewydolności serca. W porównawczych badaniach pacjentów onkologicznych ogólny skumulowany wskaźnik prawdopodobieństwa umiarkowanego lub ciężkiego zmniejszenia LVEF po tej dawce wynosił 13%.

Czynna lub utajona choroba układu krążenia, uprzednia lub jednoczesna radioterapia obszaru śródpiersia/osierdza, uprzednie leczenie innymi antracyklinami lub antrachinonami lub jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych o działaniu kardiotoksycznym zwiększa ryzyko toksycznego działania na serce. Przed podaniem pierwszej dawki mitoksantronu pacjentom onkologicznym zaleca się ocenę lewokomorowej frakcji wyrzutowej (LVEF) w badaniu echokardiograficznym lub wykonanie wielobramkowej wentrykulografii radioizotopowej (MUGA). U pacjentów onkologicznych należy regularnie kontrolować czynność serca podczas leczenia. Zaleca się ocenę LVEF w regularnych odstępach czasu i (lub) w razie pojawienia się objawów zastoinowej niewydolności serca. Działanie kardiotoksyczne może wystąpić w dowolnym momencie podczas leczenia mitoksantronem, a jego ryzyko zwiększa się wraz z dawką skumulowaną. Kardiotoksyczne działanie mitoksantronu może wystąpić po mniejszej dawce skumulowanej, niezależnie od obecności lub braku czynników ryzyka.

Z uwagi na ryzyko działań niepożądanych ze strony serca u pacjentów leczonych uprzednio daunorubicyną lub doksorubicyną, przed rozpoczęciem leczenia mitoksantronem należy u takich pacjentów ocenić ryzyko i korzyści.

U pacjentów leczonych mitoksantronem z powodu ostrej białaczki szpikowej może w rzadkich przypadkach wystąpić ostra zastoinowa niewydolność serca.

Działanie takie zgłoszono także w przypadku pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych mitoksantronem. U pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych mitoksantronem mogą wystąpić zaburzenia czynności serca. W przypadku pacjentów ze stwardnieniem rozsianym zaleca się ocenę lewokomorowej frakcji wyrzutowej (LVEF) w badaniu echokardiograficznym lub wykonanie wielobramkowej wentrykulografii radioizotopowej (MUGA) przed podaniem pierwszej dawki

mitoksantronu i przed każdą kolejną dawką oraz raz na rok przez okres do 5 lat od zakończenia leczenia. Działanie kardi toksyczne może wystąpić w dowolnym momencie podczas leczenia mitoksantronem, a jego ryzyko zwiększa się wraz z dawką skumulowaną. Kardi toksyczne działanie mitoksantronu może wystąpić po mniejszej dawce skumulowanej, niezależnie od obecności lub braku czynników ryzyka. Zasadniczo pacjenci ze stwardnieniem rozsianym nie powinni otrzymać skumulowanej dawki życiowej większej niż 72 mg/m<sup>2</sup> pc. Mitoksantron nie powinien zasadniczo podawany pacjentom ze stwardnieniem rozsianym i wartością LVEF < 50% lub klinicznie znaczącym zmniejszeniem LVEF.

#### *Supresja szpiku kostnego*

Leczenie mitoksantronem powinno być związane z dokładnym i częstym sprawdzaniem hematologicznych i biochemicznych parametrów laboratoryjnych, jak również częstą obserwacją pacjenta. Pełna morfologia krwi z liczbą płytek powinna być oznaczona przed podaniem pierwszej dawki mitoksantronu, 10 dni po podaniu oraz przed każdą kolejną infuzją, jak również w razie wystąpienia objawów zakażenia. Należy pouczyć pacjentów o zagrożeniach, objawach przedmiotowych i podmiotowych ostrej białaczki i przypomnieć o konieczności zwrócenia się o pomoc lekarską w razie wystąpienia jakiegokolwiek tego typu objawów, nawet po upływie pięciu lat.

Supresja szpiku kostnego może być ciężka i długotrwała u pacjentów w złym stanie ogólnym lub leczonych uprzednio chemioterapią i (lub) radioterapią.

Z wyjątkiem leczenia ostrej białaczki limfatycznej mitoksantronu nie należy podawać pacjentom z wyjściową liczbą neutrofilów mniejszą niż 1 500 komórek/mm<sup>3</sup>. Zaleca się częste oznaczanie morfologii krwi obwodowej u wszystkich pacjentów otrzymujących mitoksantron w celu monitorowania supresji szpiku kostnego, w szczególności neutropenii, która może być ciężka i prowadzić do wystąpienia zakażeń.

W razie stosowania dużych dawek mitoksantronu (> 14 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę przez 3 dni), takich jak wskazane w leczeniu białaczki, może wystąpić ciężka mielosupresja.

Należy zachować szczególną ostrożność w celu zapewnienia całkowitej remisji hematologicznej przed rozpoczęciem leczenia konsolidacyjnego (jeśli jest stosowane), a stan pacjentów należy ściśle monitorować w tej fazie. Mitoksantron może spowodować mielosupresję niezależnie od stosowanej dawki.

#### *Wtórna ostra białaczka szpikowa i zespół mielodysplastyczny*

Stosowanie inhibitorów topoizomeryzy II (w tym mitoksantronu) w monoterapii, a zwłaszcza w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi i (lub) radioterapią wiąże się z rozwojem ostrej białaczki szpikowej lub zespołu mielodysplastycznego. Z uwagi na ryzyko powstania wtórnych nowotworów złośliwych, należy ocenić korzyści i ryzyko leczenia mitoksantronem przed jego rozpoczęciem.

#### *Stosowanie po innych metodach leczenia SM*

Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności mitoksantronu po leczeniu natalizumabem, fingolimodem, alemtuzumabem, fumaranem dimetylu ani teriflunomidem.

#### *Rak piersi bez przerzutów*

Z uwagi na brak wystarczających danych dotyczących skuteczności w adjuwantowym leczeniu raka piersi i biorąc pod uwagę ryzyko białaczki, mitoksantron powinien być stosowany tylko w leczeniu raka piersi z przerzutami.

#### *Zakażenia*

Pacjenci otrzymujący leki immunosupresyjne, takie jak mitoksantron, mają osłabioną odpowiedź immunologiczną na zakażenia. Zakażenia ogólnoustrojowe należy leczyć jednocześnie z leczeniem mitoksantronem lub tuż przed rozpoczęciem leczenia mitoksantronem.



### *Szczepienie*

Immunizacja szczepionkami zawierającymi żywe wirusy (np. przeciwko żółtej febrze) zwiększa ryzyko zakażenia i innych działań niepożądanych, takich jak krowianka zgorzelinowa i krowianka uogólniona u pacjentów z upośledzeniem odporności, spowodowanym na przykład przez leczenie mitoksantronem. W związku z tym podczas leczenia nie należy podawać szczepionek zawierających żywe wirusy. Zaleca się stosowanie szczepionek zawierających żywe wirusy z ostrożnością po zakończeniu chemioterapii i nie wcześniej niż 3 miesiące od podania ostatniej dawki chemioterapii (patrz punkt 4.5).

### *Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet*

Mitoksantron ma działanie genotoksyczne i uważany jest za potencjalny czynnik teratogeny dla człowieka. W związku z tym należy zalecić leczonym mężczyznom, aby nie dopuścili do spółnienia dziecka i stosowali środki antykoncepcyjne przez cały okres leczenia i co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu. Kobiety zdolne do zajścia w ciążę muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego przed podaniem każdej dawki i stosować skuteczną metodę antykoncepcji przez cały okres leczenia i co najmniej 4 miesiące po jego zakończeniu.

### *Karmienie piersią*

Mitoksantron jest wykrywalny w mleku ludzkim przez okres do jednego miesiąca od podania ostatniej dawki. Z uwagi na ryzyko poważnych działań niepożądanych mitoksantronu u dziecka, karmienie piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3) i musi być przerwane przed rozpoczęciem leczenia.

### *Płodność*

Należy poinformować kobiety zdolne do zajścia w ciążę o zwiększonym ryzyku przemijającego lub przetrwałego zanku krwawień miesięczkowych (patrz punkt 4.6).

### *Mutagenność i działanie rakotwórcze*

Wykazano mutagenne działanie mitoksantronu w testach na bakterie oraz komórkach ssaków, jak również *in vivo* u szczurów. Wykazano rakotwórcze działanie substancji czynnej u zwierząt laboratoryjnych w dawkach mniejszych od proponowanej dawki klinicznej. W związku z tym mitoksantron może mieć działanie rakotwórcze u ludzi.

### *Zespół rozpadu guza nowotworowego*

Zgłaszano przypadki zespołu rozpadu guza podczas leczenia mitoksantronem. Należy monitorować stężenie kwasu moczowego, mocznika i elektrolitów.

### *Przebarwienie moczu i tkanek*

Mitoksantron może powodować niebiesko-zielone zabarwienie moczu do 24 godzin po podaniu, o czym należy poinformować pacjentów. Może też wystąpić niebieskawe przebarwienie twardówki, skóry i paznokci.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Łączenie mitoksantronu z substancjami czynnymi o działaniu kardiotoksycznym (np. antracyklinami) zwiększa ryzyko toksycznego działania na serce.

Stosowanie inhibitorów topoizomazy II (w tym mitoksantronu) w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi i (lub) radioterapią wiąże się z rozwojem ostrej białaczki szpikowej (ang. AML) lub zespołu mielodysplastycznego (ang. MDS) (patrz punkt 4.8).

Mitoksantron, z powodu swojego mechanizmu działania, powoduje supresję szpiku kostnego. Jednoczesne stosowanie w chemioterapii z innym środkiem mielosupresyjnym, na przykład w leczeniu raka piersi, może nasilić supresję szpiku kostnego.

Skojarzenie mitoksantronu z innymi środkami immunosupresyjnymi zwiększa ryzyko nadmiernego zahamowania układu odpornościowego i wystąpienia zespołu limfoproliferacyjnego.

Immunizacja szczepionkami zawierającymi żywe wirusy (np. przeciwko żółtej febrze) zwiększa ryzyko zakażenia i innych działań niepożądanych, takich jak krowianka zgorzelinowa i krowianka uogólniona u pacjentów z upośledzeniem odporności, spowodowanym na przykład przez leczenie mitoksantronem. W związku z tym podczas leczenia nie należy podawać szczepionek zawierających żywe wirusy. Zaleca się stosowanie szczepionek zawierających żywe wirusy z ostrożnością po zakończeniu chemioterapii i nie wcześniej niż 3 miesiące od podania ostatniej dawki chemioterapii (patrz punkt 4.4).

Skojarzenie antagonistów witaminy K ze środkami cytotoksycznymi może zwiększyć ryzyko krwawień. W przypadku pacjentów przyjmujących doustne leki przeciwzakrzepowe należy dokładnie kontrolować czas protrombinowy lub wartość INR w momencie włączenia i odstawienia leczenia mitoksantronem, należy też je oznaczać częściej podczas leczenia skojarzonego. Może być konieczne dostosowanie dawki leku przeciwzakrzepowego w celu utrzymania pożądanego poziomu działania przeciwzakrzepowego.

W badaniach *in vitro* wykazano, że mitoksantron jest substratem białka transportującego BCRP. Inhibitory nośnika BCRP (np. eltrombopag, gefitynib) mogą spowodować zwiększoną dostępność biologiczną mitoksantronu. W badaniu farmakokinetycznym obejmującym dzieci z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową podawanie jednocześnie z cyklosporyną spowodowało 42% zmniejszenie klirensu mitoksantronu. Induktory BCRP mogą teoretycznie zmniejszyć ekspozycję na mitoksantron.

Mitoksantron i jego metabolity są wydalane z żółcią i moczem, jednakże nie wiadomo, czy szlaki jego metabolizmu lub wydalania ulegają nasyceniu, hamowaniu czy indukcji, ani czy mitoksantron i jego metabolity przenikają do krążenia jelitowo-wątrobowego (patrz punkt 5.2).

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Mitoksantron ma działanie genotoksyczne i uważany jest za potencjalny czynnik teratogeny dla człowieka. W związku tym należy zalecić leczonym mężczyznom, aby nie dopuścili do spółdzenia dziecka i stosowali środki antykoncepcyjne przez cały okres leczenia i co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu. Kobiety zdolne do zajścia w ciążę muszą zostać pouczone o konieczności unikania zajścia w ciążę, muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego przed podaniem każdej dawki i stosować skuteczną metodę antykoncepcji przez cały okres leczenia i co najmniej 4 miesiące po jego zakończeniu.

##### Ciąża

Dostępne są tylko bardzo ograniczone dane dotyczące stosowania mitoksantronu u kobiet w okresie ciąży. Nie wykazano teratogennego działania mitoksantronu w badaniach na zwierzętach w dawkach mniejszych od poziomu ekspozycji osiąganego u ludzi, jednakże stwierdzono jego szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Mitoksantron jest uważany za potencjalnie teratogeny dla człowieka z uwagi na swój mechanizm działania oraz działanie na rozwój wykazane dla związków pokrewnych. Z tego względu przeciwwskazane jest stosowanie mitoksantronu w leczeniu SM u kobiet w ciąży (patrz punkt 4.3). W przypadku stosowania w leczeniu innych wskazań nie należy podawać mitoksantronu w okresie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży. W każdym przypadku należy indywidualnie rozważyć korzyści z leczenia matki wobec zagrożenia dla płodu. Jeżeli ten produkt leczniczy będzie stosowany podczas ciąży lub gdy pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia mitoksantronem, należy ją poinformować o potencjalnych zagrożeniach dla płodu i zapewnić poradę genetyczną.

##### Karmienie piersią

Mitoksantron przenika do mleka ludzkiego i jest wykrywalny w mleku ludzkim przez okres do jednego miesiąca od podania ostatniej dawki. Z uwagi na ryzyko poważnych działań niepożądanych mitoksantronu u dziecka, karmienie piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3) i musi być przerwane przed rozpoczęciem leczenia.

### Płodność

Kobiety leczone mitoksantronem mają zwiększone ryzyko przemijającego lub trwałego zaniku krwawień miesięczkowych, w związku z czym przed leczeniem należy rozważyć zachowanie (zamrożenie) komórek jajowych. Nie ma dostępnych danych dotyczących mężczyzn, jednakże u zwierząt zaobserwowano zanik kanalików nasiennych w jądrach i zmniejszoną liczbę plemników w nasieniu (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Mitoksantron wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po podaniu mitoksantronu może wystąpić splotanie i zmęczenie (patrz punkt 4.8).

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najpoważniejsze działania niepożądane mitoksantronu to toksyczne działanie na mięsień sercowy i supresja szpiku kostnego. Najczęstsze działania niepożądane mitoksantronu (obserwowane u więcej niż 1 na 10 pacjentów) to niedokrwistość, leukopenia, neutropenia, zakażenia, zanik krwawień miesięczkowych, łysienie, nudności i wymioty.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższa tabela oparta jest na danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania z badań klinicznych i spontanicznych zgłoszeń dotyczących wskazań onkologicznych oraz z badań klinicznych, badań bezpieczeństwa stosowania po wprowadzeniu do obrotu i spontanicznych zgłoszeń z leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Częstość występowania zdefiniowana jest wg następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<b>Częstość występowania</b>	<b>Nowotwory</b>	<b>Stwardnienie rozsiane</b>
<b><i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i></b>		
Bardzo często	Zakażenie (w tym zakończone zgonem)	Zakażenie (w tym zakończone zgonem) Zakażenie dróg moczowych, Zakażenie górnych dróg oddechowych
Niezbyt często	Zakażenie dróg moczowych, Zakażenie górnych dróg oddechowych Posocznica Zakażenia oportunistyczne	Zapalenie płuc Posocznica Zakażenia oportunistyczne
Rzadko	Zapalenie płuc	
<b><i>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</i></b>		
Niezbyt często	Ostra białaczka szpikowa, zespół mielodysplastyczny, ostra białaczka	Ostra białaczka szpikowa, zespół mielodysplastyczny, ostra białaczka

<b>Częstość występowania</b>	<b>Nowotwory</b>	<b>Stwardnienie rozsiane</b>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>		
Bardzo często	Niedokrwistość Neutropenia Leukopenia	
Często	Małopłytkowość Granulocytopenia	Niedokrwistość Leukopenia Granulocytopenia Nieprawidłowa liczba białych krwinek
Niezbyt często	Mielosupresja Niewydolność szpiku kostnego Nieprawidłowa liczba białych krwinek	Niewydolność szpiku kostnego Mielosupresja Małopłytkowość Neutropenia
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>		
Niezbyt często	Reakcje anafilaktyczne/rzekomoanafilaktyczne (w tym wstrząs)	Reakcje anafilaktyczne/rzekomoanafilaktyczne (w tym wstrząs)
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>		
Często	Jadłowstręt	
Niezbyt często	Wahania masy ciała Zespół rozpadu guza nowotworowego (ang. TLS)*	Jadłowstręt Wahania masy ciała
* TLS najczęściej związany jest z białaczką limfoblastyczną z limfocytów T lub B lub z chłoniakiem nieziarnicznym (NHL).		
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		
Często	Ospałość	Ból głowy
Niezbyt często	Niepokój Splątanie, Ból głowy Parestezje	Niepokój Splątanie, Parestezje Ospałość
<b>Zaburzenia oka</b>		
Niezbyt często	Przebarwienie twardówki	Przebarwienie twardówki
<b>Zaburzenia serca</b>		
Często	Zastoinowa niewydolność serca Zawał mięśnia sercowego (w tym przypadki zakończone zgonem)	Arytmia Nieprawidłowy zapis EKG Zmniejszenie lewokomorowej frakcji wyrzutowej

<b>Częstość występowania</b>	<b>Nowotwory</b>	<b>Stwardnienie rozsiane</b>
Niezbyt często	Arytmia Rzadkoskurcz zatokowy Nieprawidłowy zapis EKG Zmniejszenie lewokomorowej frakcji wyrzutowej	Zastoinowa niewydolność serca Kardiomiopatia Rzadkoskurcz zatokowy Zawał mięśnia sercowego (w tym przypadki zakończone zgonem)
Rzadko	Kardiomiopatia	
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		
Niezbyt często	Uraz Krwawienia Niedociśnienie	Uraz Krwawienia Niedociśnienie
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>		
Często	Duszność	
Niezbyt często		Duszność
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>		
Bardzo często	Nudności Wymioty	Nudności
Często	Zaparcie Biegunka Zapalenie jamy ustnej	Zaparcie Biegunka Zapalenie jamy ustnej Wymioty
Niezbyt często	Ból brzucha, Krwawienie z przewodu pokarmowego Zapalenie błon śluzowych Zapalenie trzustki	Ból brzucha, Krwawienie z przewodu pokarmowego Zapalenie błon śluzowych Zapalenie trzustki
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>		
Często		Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej
Niezbyt często	Hepatotoksyczność Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Hepatotoksyczność
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		
Bardzo często	Łysienie	Łysienie
Niezbyt często	Rumień Zaburzenia paznokci Wysypka Przebarwienie skóry	Zaburzenia paznokci Wysypka Przebarwienie skóry Martwica tkanek (po wynaczynieniu)

<b>Częstość występowania</b>	<b>Nowotwory</b>	<b>Stwardnienie rozsiane</b>
	Martwica tkanek (po wynaczynieniu)	
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		
Niezbyt często	Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy Zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi Nefropatia toksyczna Zmiana koloru moczu	Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy Zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi Nefropatia toksyczna Zmiana koloru moczu
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>		
Bardzo często		Brak krwawień miesięczkowych*
Niezbyt często	Brak krwawień miesięczkowych	
* Brak krwawień miesięczkowych może być długotrwały, może też wiązać się z przedwczesną menopauzą.		
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>		
Często	Astenia Zmęczenie Gorączka	
Niezbyt często	Obrzęk Wynaczynienie* Zaburzenia smaku	Astenia Zmęczenie Obrzęk Gorączka Wynaczynienie* Nagły zgon**
* Zgłaszano przypadki wynaczynienia w miejscu infuzji, mogącego spowodować rumień, obrzęk, ból, pieczenie i (lub) niebieskie przybarwienie skóry. Wynaczynienie może spowodować martwicę tkanek, również z koniecznością opracowania chirurgicznego i przeszczepienia skóry. Zgłaszano także zapalenie żyły w miejscu infuzji.		
** Związek przyczynowo-skutkowy z podaniem mitoksantronu jest niepewny.		

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Toksyczne działanie wobec mięśnia sercowego, objawiające się w najcięższej postaci jako potencjalnie nieodwracalna i prowadząca do zgonu zastoinowa niewydolność serca (ang. CHF) może wystąpić podczas leczenia mitoksantronem, jak również miesiące a nawet lata po zakończeniu leczenia. Ryzyko to zwiększa się wraz z dawką skumulowaną. W badaniach klinicznych pacjenci onkologiczni, którzy otrzymali dawkę skumulowaną 140 mg/m<sup>2</sup> pc. w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi, mieli skumulowane 2,6% ryzyko wystąpienia zastoinowej niewydolności serca.

Mielosupresja jest ograniczającym dawkę działaniem niepożądanym mitoksantronu. Mielosupresja może być silniejsza i bardziej długotrwała u pacjentów leczonych uprzednio chemioterapią lub radioterapią. W badaniu klinicznym obejmującym pacjentów z ostrą białaczką znacząca mielosupresja wystąpiła u wszystkich pacjentów leczonych mitoksantronem. Wśród 80 pacjentów włączonych do badania, mediana najmniejszej liczby leukocytów i płytek krwi wynosiła odpowiednio 400/μl (stopień 4 wg WHO) i

9 500/ $\mu$ l (stopień 4 wg WHO). Toksyczność hematologiczna jest trudna do oceny w przypadku ostrej białaczki, bowiem tradycyjne parametry mielosupresji, takie jak liczba leukocytów i płytek krwi są zakłócone z powodu zajęcia szpiku kostnego przez komórki białaczkowe.

#### Populacja pacjentów ze stwardnieniem rozsianym

##### *Toksyczność hematologiczna*

Neutropenia może wystąpić po każdym podaniu. Jest to generalnie przemijająca neutropenia, w której liczba leukocytów osiąga minimum 10 dni po infuzji i wraca do normy około 20. dnia. Obserwowano także odwracalną trombocytopenię. Należy regularnie kontrolować parametry hematologiczne (patrz punkt 4.4).

Zgłaszano zakończone zgonem przypadki ostrej białaczki szpikowej (AML) (patrz punkt 4.4).

##### *Kardiotoksyczność*

Zgłoszono przypadki nieprawidłowego zapisu EKG; zgłaszano także przypadki zastoinowej niewydolności serca z lewokomorową frakcją wyrzutową < 50% (patrz punkt 4.4).

##### Dzieci i młodzież

Leczenie mitoksantronem nie jest zalecane dla dzieci i młodzieży. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności.

##### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie ma znanej swoistej odtrutki na mitoksantron. Zgłoszono przypadki przypadkowego przedawkowania. Czterech pacjentów, którzy otrzymali dawkę 140 do 180 mg/m<sup>2</sup> pc. w jednym bolusie dożylnym zmarło z powodu ciężkiej leukopenii i zakażenia. W razie dłuższych okresów ciężkiej mielosupresji konieczne może być wspomaganie układu krwiotwórczego i leczenie przeciwdrobnoustrojowe.

Nie oceniano pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, jednakże mitoksantron silnie wiąże się z tkankami jest bardzo mało prawdopodobne, aby dializa otrzewnowa lub hemodializa mogła osłabić działanie lecznicze lub toksyczne.

W zależności od zastosowanego dawkowania i stanu fizycznego pacjenta może wystąpić toksyczne działanie wobec układu krwiotwórczego, przewodu pokarmowego, wątroby lub nerek. W przypadku przedawkowania należy dokładnie monitorować stan pacjenta. Należy wdrożyć leczenie objawowe i podtrzymujące.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, antracykliny i związki o podobnej strukturze  
Kod ATC: L01DB07

### Mechanizm działania

Mitoksantron jest środkiem działającym na DNA, który wbudowuje się w łańcuch kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA) za pośrednictwem wiązań wodorowych, powodując powstawanie wiązań krzyżowych i pękanie nici. Mitoksantron zakłóca także działanie kwasu rybonukleinowego (RNA) i silnym inhibitorem topoizomerazy II, enzymu odpowiedzialnego za rozplatanie i naprawę uszkodzonych nici DNA. Ma działanie komórkobójcze zarówno na proliferujące, jak i nieproliferujące hodowle komórek ludzkich, co wskazuje, że nie działa specyficznie na fazy cyklu komórkowego; jest aktywny wobec szybko proliferujących, jak i wolnorosnących nowotworów. Mitoksantron blokuje cykl komórkowy w fazie G2, co prowadzi do wzrostu ilości komórkowego RNA i poliploidalności.

W badaniach *in vitro* wykazano, że mitoksantron hamuje proliferację limfocytów B, limfocytów T i makrofagów i upośledza prezentację antygenów, jak również uwalnianie interferonu gamma, czynnika martwicy nowotworu alfa i interleukiny-2.

### Działanie farmakodynamiczne

Mitoksantron, syntetyczna pochodna antrachinonu, jest dobrze znanym cytotoksycznym środkiem przeciwnowotworowym. Wykazano jego skuteczność terapeutyczną w wielu nowotworach złośliwych. Jego przypuszczalny mechanizm działania w SM polega na działaniu immunosupresyjnym.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Leczenie mitoksantronem w dawce 12 do 14 mg/m<sup>2</sup> pc. jest skuteczne w wielu różnych nowotworach. Dawkę tę podaje się w 21-dniowych cyklach, w leczeniu indukcyjnym w AML przez trzy kolejne dni, a w leczeniu konsolidacyjnym przez dwa dni. Mitoksantron jest skuteczny w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi lub kortykosteroidami.

Mitoksantron w skojarzeniu z innymi substancjami cytostatycznymi jest skuteczny w leczeniu raka piersi z przerzutami, także u pacjentek, u których adjuwantowe leczenie schematem zawierającym antracyklinę było nieskuteczne.

Mitoksantron w skojarzeniu z kortykosteroidami poprawia opanowanie bólu i jakość życia pacjentów z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację, jednakże bez poprawy ogólnej przeżywalności. Mitoksantron w skojarzeniu z cytarabiną jako pierwsze leczenie indukcyjne jest co najmniej tak samo skuteczny w indukowaniu remisji jak skojarzenia zawierające daunorubicynę u dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczoną AML. Mitoksantron w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi cytostatycznymi produktami leczniczymi wywołuje obiektywną odpowiedź u pacjentów z kilkoma typami NHL. Długookresowa użyteczność mitoksantronu jest ograniczona przez rozwijającą się oporność nowotworu, co może doprowadzić do zgonu w razie zastosowania mitoksantronu jako leczenia ostatniego rzutu.

W badaniu klinicznym obejmującym wysoce aktywne SM ze znaczącą komponentą zapalną wykazano przewagę mitoksantronu w dawce 12 mg/m<sup>2</sup> pc. podawanego co trzy miesiące nad dawką 5 mg/m<sup>2</sup> pc. i placebo. Zaobserwowano ograniczenie pogorszenia upośledzenia neurologicznego i zmniejszenie częstości nawrotów klinicznych. W kilku badaniach obejmujących stwardnienie rozsiane skuteczna dawka skumulowana wynosiła od 36 mg/m<sup>2</sup> do 120 mg/m<sup>2</sup> pc. Dawki jednorazowe wynosiły od 5 do 12 mg/m<sup>2</sup> pc., a odstępy między kolejnymi dawkami od jednego miesiąca do trzech miesięcy. Okres, w którym podana była dawka skumulowana wynosił od 3 to 24 miesięcy. Jednakże kardiotoksyczność nasila się wraz z dawką skumulowaną. Skumulowana dawka 72 mg/m<sup>2</sup> pc. wciąż zachowuje skuteczność i wiąże się z mniejszą kardiotoksycznością niż większe dawki skumulowane. Stąd pacjenci ze stwardnieniem rozsianym nie powinni otrzymać skumulowanej dawki życiowej przekraczającej 72 mg/m<sup>2</sup> pc.

### Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego u dzieci ani młodzieży.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**



### Wchłanianie

Farmakokinetykę mitoksantronu po dożylnym podaniu dawki jednorazowej można opisać w modelu trójkompartamentowym. U pacjentów, którym podano dawkę 15-90 mg/m<sup>2</sup> pc., stwierdza się liniową zależność między dawką a polem powierzchni pod krzywą stężenia względem czasu (AUC). Nie stwierdzono kumulacji substancji czynnej w osoczu w warunkach podawania mitoksantronu raz na dobę przez pięć dni lub w pojedynczej dawce co trzy tygodnie.

### Dystrybucja

Dystrybucja do tkanek jest znacząca, objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym przekracza 1 000 L/m<sup>2</sup>. Stężenie w osoczu maleje szybko w ciągu dwóch pierwszych godzin, a następnie powoli. Mitoksantron wiąże się z białkami osocza w 78%. Frakcja związana jest niezależna od stężenia i nie ma na nią wpływu obecność fenytoiny, doksorubicyny, metotreksatu, prednizonu, prednizolonu, heparyny ani kwasu acetylosalicylowego. Mitoksantron nie przenika przez barierę krew-mózg. Dystrybucja do jąder jest względnie mała.

### Metabolizm i eliminacja

Szlaki metabolizmu mitoksantronu nie są poznane. Mitoksantron jest wydalany powoli z moczem i stolcem w postaci niezmienionej substancji czynnej lub nieczynnych metabolitów. W badaniach obejmujących ludzi w 5-dniowym okresie po podaniu tego produktu leczniczego z moczu i stolca odzyskano tylko, odpowiednio, 10% i 18% podanej dawki w postaci substancji czynnej lub metabolitów. Niezmieniona substancja czynna stanowiła 65% materiału odzyskanego z moczu. Pozostałe 35% stanowiły monokarboksylowe i dikarboksylowe pochodne kwasowe i ich glukuroniany.

Wiele ze zgłoszonych wartości okresu półtrwania w fazie eliminacji mieści się w zakresie od 10 do 40 godzin, jednakże kilku innych autorów podało znacznie większe wartości, sięgające od 7 do 12 dni. Takie różnice w oszacowanych wartościach mogą wynikać z dostępności danych z późnych punktów czasowych po podaniu, pomiarów danych oraz czułości testu.

### Szczególne grupy pacjentów

Klirens mitoksantronu może być zmniejszony w razie zaburzeń czynności wątroby.

Wydaje się, że nie ma znamienych różnic w farmakokinetyce mitoksantronu między pacjentami w podeszłym wieku a młodymi dorosłymi. Wpływ płci, rasy i zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę mitoksantronu jest nieznan.

Farmakokinetyka mitoksantronu u dzieci i młodzieży jest nieznan.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Przeprowadzono badania toksyczności po podaniu jednorazowym i wielokrotnym obejmujące myszy, szczury, psy, króliki i małpy. Głównym narządem docelowym działania toksycznego był układ krwiotwórczy, a widocznym objawem była mielosupresja. Dodatkowe cele obejmowały serce, nerki, przewód pokarmowy oraz jądra. Zaobserwowano zanik kanalików nasiennych w jądrach i zmniejszoną liczbę plemników w nasieniu.

Wykazano mutagenne i klastogenne działanie mitoksantronu we wszystkich systemach testów *in vitro* oraz u szczurów *in vivo*. Działanie rakotwórcze zaobserwowano u szczurów oraz u samców myszy. Podawanie mitoksantronu ciężarnym samicom szczura w okresie organogenezy było związane ze spowolnieniem wzrostu płodów przy dawkach wynoszących > 0,01-krotność zalecanej dawki dla ludzi wyrażonej w mg/m<sup>2</sup>. Podawanie mitoksantronu ciężarnym samicom królika w okresie organogenezy było związane z większą częstością przedwczesnych porodów po dawkach wynoszących > 0,01-krotność zalecanej dawki dla ludzi wyrażonej w mg/m<sup>2</sup>. W badaniach tych nie zaobserwowano działania teratogenne, jednakże maksymalne oceniane dawki były znacznie mniejsze od zalecanej dawki dla ludzi (0,02-krotność i 0,05-krotność u, odpowiednio, szczurów i królików, w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup>. Nie

zaobserwowano żadnego wpływu na rozwój potomstwa ani na płodność w dwóch pokoleniach szczurów objętych badaniem.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

### **6.3 Okres ważności**

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

### **6.6 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

{Nazwa i adres}

{tel}

{faks}

{e-mail}

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: {DD miesiąc RRRR}

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: {DD miesiąc RRRR}

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

{MM/RRRR}

{DD/MM/RRRR}

{DD miesiąc RRRR}

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

## **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Novantrone i nazwy skojarzone (patrz Aneks I) 2 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Mitoksantron  
[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie dożylnie  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.  
[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}

{tel}

{faks}

{e-mail}

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

**13. NUMER SERII**

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

<Nie dotyczy>

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

<Nie dotyczy>

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**FIOLKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Novantrone i nazwy skojarzone (patrz Aneks I) 2 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

Mitoksantron

Podanie dożylnie

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

**4. NUMER SERII**

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

**6. INNE**

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

## **ULOTKA INFORMACYJNA**



## Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla pacjenta

### Novantrone i nazwy skojarzone (patrz Aneks I) 2 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Mitoksantron

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Novantrone i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Novantrone
3. Jak stosować lek Novantrone
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Novantrone
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Novantrone i w jakim celu się go stosuje

Lek Novantrone zawiera substancję czynną o nazwie mitoksantron. Lek Novantrone należy do grupy leków określanых jako leki przeciwnowotworowe. Dodatkowo należy do klasy leków przeciwnowotworowych zwanych antracyklinami. Lek Novantrone uniemożliwia wzrost komórek nowotworowych w wyniku czego ostatecznie giną. Lek ten także hamuje aktywność układu odpornościowego i jest z tego powodu stosowany w leczeniu pewnej postaci stwardnienia rozsianego, jeżeli nie ma żadnej innej możliwości leczenia.

Lek Novantrone jest stosowany w leczeniu:

- Zaawansowanego stadium raka piersi (z przerzutami);
- Pewnej postaci nowotworu węzłów chłonnych (chłoniaka nieziarniczego);
- Nowotworu krwi, w którym szpik kostny (gąbczasta tkanka znajdująca się we wnętrzu dużych kości) produkuje zbyt dużo białych krwinek (ostra białaczka szpikowa);
- Nowotworu białych krwinek (przewlekła białaczka szpikowa) w stadium, w którym trudno jest kontrolować liczbę białych krwinek (przełom blastyczny). W tym wskazaniu lek Novantrone stosowany jest w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi;
- Ból spowodowany przez raka prostaty w zaawansowanym stadium (w skojarzeniu z kortykosteroidami);
- Wysoce aktywna rzutowa postać stwardnienia rozsianego i szybko postępująca niepełnosprawność, w sytuacji, w której nie ma innych możliwości leczenia (patrz punkty 2. i 3.).

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Novantrone

##### Kiedy nie stosować leku Novantrone:

- jeśli pacjent ma uczulenie na mitoksantron lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjent ma uczulenie na siarczynę;
- jeśli pacjent ma pewną postać astmy (astma oskrzelowa) z uczuleniem na siarczynę;

- jeżeli pacjentka karmi piersią (patrz punkt „Ciąży i karmienie piersią”).

W przypadku stosowania w leczeniu stwardnienia rozsianego:

- jeśli pacjentka jest w ciąży,

**Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Lek Novantrone powinien być podawany pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych, które są toksyczne dla komórek (chemioterapii cytotoksycznej).

Lek Novantrone powinien być podawany w powolnej, swobodnie płynącej infuzji (kroplówce) do żyły.

Leku Novantrone nie wolno podawać podskórnie, domięśniowo ani dotętniczo. W razie wynacznienia leku Novantrone podczas podawania może dojść do ciężkiego miejscowego uszkodzenia tkanek.

Leku Novantrone nie wolno także wstrzykiwać w przestrzeń wokół mózgu lub rdzenia kręgowego (wstrzyknięcie dokanałowe), ponieważ może to spowodować ciężkie uszkodzenie z trwałą niepełnosprawnością.

**Przed rozpoczęciem stosowania leku Novantrone należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:**

- jeśli pacjent ma problemy z wątrobą;
- jeśli pacjent ma problemy z nerkami;
- jeśli pacjent wcześniej przyjmował lek Novantrone;
- jeśli pacjent ma zaburzenia pracy serca;
- jeśli pacjent miał uprzednio radioterapię klatki piersiowej;
- jeśli pacjent stosuje już leki wpływające na pracę serca;
- jeśli pacjent był uprzednio leczony antracyklinami lub antrachinonami, takimi jak daunorubicyna lub doksorubicyna;
- jeśli szpik kostny pacjenta nie pracuje dobrze (jest zahamowany) lub pacjent jest w złym stanie ogólnym;
- jeśli pacjent ma zakażenie. Zakażenie takie powinno być wyleczone przed rozpoczęciem leczenia lekiem Novantrone.
- jeśli pacjent planuje szczepienie lub uodpornienie w trakcie leczenia. Szczepienie i uodpornienie może nie zadziałać w razie zastosowania podczas leczenia lekiem Novantrone i przez 3 miesiące od zakończenia leczenia.
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub stara się zajść w ciążę/jeśli pacjent stara się spłodzić dziecko.
- jeśli pacjentka karmi piersią. Należy przerwać karmienie piersią przed rozpoczęciem stosowania leku Novantrone.

Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z następujących objawów podczas leczenia lekiem Novantrone, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce:

- gorączka, zakażenie, niewyjaśnione krwawienie lub powstawanie siniaków, osłabienie i łatwe męczenie się
- duszność (także w ciągu nocy), kaszel, zatrzymanie płynów (obrzęk kostek lub nóg), trzepotanie serca (nieregularne bicie serca). Objawy takie mogą wystąpić w trakcie leczenia lub miesiące a nawet lata po zakończeniu leczenia lekiem Novantrone.

Być może lekarz będzie musiał dostosować dawkowanie lub wstrzymać bądź przerwać na stałe leczenie lekiem Novantrone.

**Testy krwi przed i podczas leczenia lekiem Novantrone**

Lek Novantrone może zmienić wyniki morfologii krwi. Przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie leczenia lekiem Novantrone lekarz będzie wykonywać testy krwi w celu oznaczenia morfologii krwi. Lekarz

będzie przeprowadzać testy krwi częściej, zwracając szczególną uwagę na liczbę białych krwinek (neutrofilii) we krwi:

- jeśli pacjent ma małą liczbę pewnego typu białych krwinek (neutrofilii) (mniej niż 1 500 krwinek/mm<sup>3</sup>);
- jeśli pacjent otrzymuje lek Novantrone w dużych dawkach (>14 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała przez 3 dni).

### **Testy czynności serca przed i podczas leczenia lekiem Novantrone**

Lek Novantrone może uszkodzić serce i spowodować zaburzenie czynności serca lub, w cięższych przypadkach, niewydolność serca. Pacjent ma większe ryzyko wystąpienia takich działań niepożądanych, jeśli otrzymuje większe dawki leku Novantrone lub:

- jeśli pacjent ma zaburzenia pracy serca;
- jeśli pacjent miał uprzednio radioterapię klatki piersiowej;
- jeśli pacjent stosuje już leki wpływające na pracę serca;
- jeśli pacjent był uprzednio leczony antracyklinami lub antrachinonami, takimi jak daunorubicyna lub doksorubicyna;

Lekarz przeprowadzi testy czynności serca przed rozpoczęciem leczenia lekiem Novantrone i będzie je regularnie powtarzać podczas leczenia. W razie stosowania leku Novantrone w leczeniu stwardnienia rozsianego lekarz zbada czynność serca przed rozpoczęciem leczenia, przed podaniem każdej kolejnej dawki oraz raz na rok przez 5 lat od zakończenia leczenia.

### **Ostra białaczka szpikowa (AML) i zespół mielodysplastyczny**

Pewna klasa leków przeciwnowotworowych (inhibitory topoizomerazy II), obejmująca też lek Novantrone, może wywołać następujące choroby, gdy stosowane są samodzielnie, a zwłaszcza w skojarzeniu z chemioterapią i (lub) radioterapią:

- nowotwór białych krwinek (ostra białaczka szpikowa)
- zaburzenie szpiku kostnego powodujące wytwarzanie nieprawidłowych krwinek i prowadzące do białaczki (zespół mielodysplastyczny)

### **Przebarwienie moczu i tkanek**

Mitoksantron może spowodować niebiesko-zielone zabarwienie moczu utrzymujące się przez 24 godziny po podaniu. Może także wystąpić niebieskawe przebarwienie białek oczu, skóry i paznokci.

### **Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet**

Mężczyźni nie mogą spłodzić dziecka i muszą stosować środki antykoncepcyjne przez cały okres leczenia i co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu. Kobiety zdolne do zajścia w ciążę muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego przed podaniem każdej dawki i stosować skuteczną metodę antykoncepcji przez cały okres leczenia i co najmniej 4 miesiące po jego zakończeniu. Jeżeli ten lek zostanie zastosowany w okresie ciąży lub pacjentka zajdzie w ciążę podczas stosowania tego leku, należy poinformować lekarza ze względu na zagrożenie dla płodu.

### **Płodność**

Ten lek związany jest z ryzykiem przemijającego lub trwałego zatrzymania krwawień miesięczkowych u kobiet zdolnych do zajścia w ciążę.

### **Dzieci i młodzież**

Dostępne jest tylko bardzo małe doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży. Nie wolno stosować tego leku u dzieci i młodzieży w okresie od urodzenia do 18. roku życia, bowiem nie określono bezpieczeństwa jego stosowania i skuteczności u dzieci i młodzieży.

### **Lek Novantrone a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować. Jest szczególnie istotne w przypadku któregośkolwiek z poniższych leków

Leki zwiększające ryzyko działań niepożądanych leku Novantrone:

- Leki, które mogą spowodować uszkodzenie serca (np. antracykliny).
- Leki, które hamują wytwarzanie krwinek, w tym płytek krwi, przez szpik kostny (leki mielosupresyjne).
- Leki hamujące działanie układu odpornościowego (leki immunosupresyjne).
- Antagoniści witaminy K, zwłaszcza jeśli pacjent otrzymuje lek Novantrone z powodu nowotworu.
- Inhibitory topoizomerazy II (grupa leków przeciwnowotworowych obejmująca także mitoksantron) stosowane w skojarzeniu z innymi lekami w chemioterapii i (lub) z radioterapią. Mogą one spowodować:
  - o nowotwór białych krwinek (ostra białaczka szpikowa);
  - o zaburzenie szpiku kostnego powodujące wytwarzanie nieprawidłowych krwinek i prowadzące do białaczki (zespół mielodysplastyczny).

W razie braku pewności, czy leki stosowane przez pacjenta są wymienione powyżej należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Leki takie należy stosować z ostrożnością lub też odstawić je podczas leczenia lekiem Novantrone. Jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków, lekarz może przepisać mu zamiast niego lek alternatywny.

Należy także powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje już lek Novantrone, a lekarz przepisze mu nowy lek, którego pacjent jeszcze nie przyjmował w tym samym czasie, co lek Novantrone.

Szczepienie i uodpornienie (szczepionki) może nie zadziałać w razie zastosowania podczas leczenia lekiem Novantrone i przez trzy miesiące od zakończenia leczenia.

### **Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed otrzymaniem tego leku.

#### Ciąża

Lek Novantrone może spowodować uszkodzenie nienarodzonego dziecka. W związku z tym należy unikać zajścia w ciążę. Nie wolno stosować Novantrone w leczeniu stwardnienia rozsianego, jeśli pacjentka jest w ciąży (zwłaszcza w ciągu pierwszych trzech miesięcy ciąży).

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia lekiem Novantrone, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi i przerwać leczenie lekiem Novantrone.

Pacjentka musi unikać zajścia w ciążę. Mężczyźni muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia i przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Kobiety zdolne do zajścia w ciążę muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego przed podaniem każdej dawki leku i muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia i przez co najmniej 4 miesiące po zakończeniu leczenia lekiem Novantrone.

#### Karmienie piersią

Lek Novantrone jest wydzielany do mleka matki i może spowodować poważne działania niepożądane u karmionego dziecka. Nie wolno karmić piersią podczas leczenia mitoksantronem i przez okres jednego miesiąca po zakończeniu leczenia.

#### Płodność

Lek Novantrone związany jest z ryzykiem przemijającego lub trwałego zatrzymania krwawień miesięczkowych u kobiet zdolnych do zajścia w ciążę. W związku tym pacjentka powinna porozmawiać z lekarzem, jeśli planuje w przyszłości zajście w ciążę; możliwe będzie zamrożenie komórek jajowych. Nie

ma dostępnych danych na temat mężczyzn. Jednakże u samców zwierząt obserwowano uszkodzenia jąder i zmniejszenie liczby plemników w nasieniu.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn**

Lek Novantrone ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Wynika to z możliwych działań niepożądanych, takich jak splotanie i uczucie zmęczenia (patrz punkt 4).

Jeśli u pacjenta występują takie działania niepożądane, nie należy prowadzić żadnych pojazdów ani obsługiwać maszyn.

## **3. Jak stosować lek Novantrone**

### **Dawkowanie i sposób podawania**

Lek Novantrone będzie podawany pacjentowi pod nadzorem lekarza z odpowiednim doświadczeniem w stosowaniu cytotoksycznej chemioterapii. Lek ten musi być zawsze podawany w infuzji (kroplówce) dożylniej i musi być zawsze rozcieńczony przed podaniem. Płyn podawany w infuzji może wydostać się z żyły do okolicznych tkanek (wycieknięcie). W takiej sytuacji infuzja musi być przerwana i podana ponownie do innej żyły. Należy unikać kontaktu leku Novantrone z ciałem, zwłaszcza ze skórą, błonami śluzowymi (wilgotną wyściółką jam ciała, np. jamy ustnej) i oczami. Dawka leku Novantrone zostanie wyliczona przez lekarza indywidualnie dla każdego pacjenta. Zalecana dawka wyliczana jest w oparciu o powierzchnię ciała i określona w metrach kwadratowych ( $m^2$ ) na podstawie wzrostu i masy ciała. Ponadto podczas leczenia przeprowadzane będą regularnie badania krwi. Dawkowanie leku będzie dostosowane do wyniku tych badań.

Zazwyczaj stosowana dawka to:

*Rak piersi z przerzutami, chłoniak nieziarniczy*

Jeśli lek Novantrone jest stosowany samodzielnie:

Zalecana dawka początkowa leku Novantrone to  $14 \text{ mg/m}^2$  pola powierzchni ciała (pc.) w postaci pojedynczej dawki dożylniej; dawkę tę można powtarzać co 21 dni, jeśli parametry morfologii krwi powrócą do akceptowalnych wartości.

Mniejszą dawkę początkową ( $12 \text{ mg/m}^2$  pc. lub mniejszą) zaleca się u pacjentów z małą rezerwą szpikową, np. z powodu wcześniejszej chemioterapii lub u pacjentów w złym stanie ogólnym.

Kolejne dawki zostaną określone dokładnie przez lekarza.

Przy kolejnych cyklach leczenia zwykle można powtórzyć poprzednią dawkę, jeżeli liczba leukocytów i płytek krwi powróci do wartości prawidłowych w ciągu 21 dni.

Leczenie skojarzone (jeśli lek stosowany jest w skojarzeniu z innym)

Lek Novantrone podawany jest w ramach leczenia skojarzonego. Wykazano skuteczność połączenia leku Novantrone z innymi środkami cytotoksycznymi, w tym z cyklofosfamidem i 5-fluorouracylem lub metotreksatem i mitomycyną C w leczeniu raka piersi z przerzutami.

Lek Novantrone jest także stosowany w różnych skojarzeniach w leczeniu chłoniaka nieziarniczego, jednakże aktualnie dostępne dane są ograniczone i nie można zalecić żadnego konkretnego schematu leczenia.

Generalnie, gdy lek Novantrone jest stosowany w chemioterapii skojarzonej, dawka początkowa leku Novantrone powinna być zmniejszona o  $2\text{-}4 \text{ mg/m}^2$  w stosunku do dawki zalecanej przy podawaniu samodzielnym.

*Ostra białaczka szpikowa:*

Jeśli lek jest stosowany samodzielnie w leczeniu wznowy (nawrotu nowotworu)

Dawka zalecana w celu indukcji remisji wynosi  $12 \text{ mg/m}^2$  pola powierzchni ciała, podawane dożylnie raz na dobę przez pięć kolejnych dni (dawka całkowita wynosi łącznie  $60 \text{ mg/m}^2$  pc. na 5 dni).

W skojarzeniu z innymi lekami w leczeniu nowotworów:

Wymagana dawka zostanie określona dokładnie przez lekarza. Dawka taka może wymagać modyfikacji, jeśli:

- zastosowane skojarzenie leków ograniczyło wytwarzanie przez szpik kostny białych i czerwonych krwinek oraz płytek krwi bardziej niż lek Novantrone stosowany samodzielnie.
- jeśli pacjent ma poważne problemy z nerkami lub wątrobą.

*Leczenie fazy przelomu blastycznego (przewlekłej) białaczki szpikowej*

Lek stosowany samodzielnie w leczeniu wznowy

Dawka zalecana w razie wznowy choroby wynosi  $10$  do  $12 \text{ mg/m}^2$  pc., podawane dożylnie raz na dobę przez pięć kolejnych dni (dawka całkowita  $50$  do  $60 \text{ mg/m}^2$  pc.).

*Zaawansowany rak gruczołu krokowego oporny na kastrację*

Zalecane dawkowanie leku Novantrone to  $12$  do  $14 \text{ mg/m}^2$  pc. podawane w krótkiej infuzji dożylnej co 21 dni w skojarzeniu z małymi doustnymi dawkami kortykosteroidów (leków hormonalnych hamujących działanie układu odpornościowego).

*Stwardnienie rozsiane*

Lek Novantrone będzie podawany pod nadzorem lekarza z odpowiednim doświadczeniem w stosowaniu chemioterapii w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Zalecane dawkowanie mitoksantronu wynosi  $12 \text{ mg/m}^2$  pc. w krótkotrwałej infuzji dożylnej (około 5 do 15 minut); infuzje takie można powtarzać co 1 do 3 miesięcy. Maksymalna życiowa skumulowana dawka nie powinna być większa niż  $72 \text{ mg/m}^2$ .

W razie wielokrotnego podawania mitoksantronu, dawki powinny być dostosowane w oparciu o zakres i czas trwania zmniejszenia liczby białych i czerwonych krwinek oraz płytek we krwi.

#### **Pacjenci w podeszłym wieku**

Pacjenci w podeszłym wieku powinni otrzymywać dawki z dolnej granicy zakresu dawkowania z uwagi na możliwe pogorszenie czynności wątroby, nerek lub serca oraz możliwe inne choroby i przyjmowane leki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

#### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Najpoważniejsze działania niepożądane to uszkodzenie serca (toksyczne działanie na mięsień sercowy) i mielosupresja (osłabienie aktywności szpiku kostnego).

#### **Niektóre działania niepożądane mogą być poważne.**

*Jeżeli u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych objawów, należy niezwłocznie powiadomić lekarza:*

- Skóra stanie się blada, a pacjent będzie odczuwać osłabienie lub nagła duszność, mogą to być objawy zmniejszonej liczby czerwonych krwinek.
- Nietypowa tendencja do powstawania siniaków lub krwawienia, takie jak odkrztuszanie krwi, obecnością krwi w wymiotach lub moczu, lub czarne stolce (możliwe objawy zmniejszenia liczby płytek krwi).
- Wystąpienie lub nasilenie trudności z oddychaniem.

- Ból w klatce piersiowej, duszność, zmiany rytmu pracy serca (przyspieszenie lub spowolnienie), zatrzymanie płynów objawiające się obrzękiem kostek lub nóg (możliwe objawy choroby serca).
- Ciężka swędząca wysypka (pokrzywka), obrzęk dłoni, stóp, kostek, twarzy, warg, jamy ustnej lub gardła (który może powodować trudności z oddychaniem lub przełykaniem) lub uczucie zbliżającego się omdlenia; mogą to być objawy ciężkiej reakcji alergicznej.
- Gorączka lub zakażenia.

### **W przypadku pacjentów leczonych z powodu nowotworu:**

#### **Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów)**

- Zakażenia
- Mała liczba czerwonych krwinek, co może powodować uczucie zmęczenia i duszność (anemia). U pacjenta może być konieczna transfuzja krwi.
- Mała liczba pewnych typów białych krwinek (neutrofilii).
- Nudności (mdłości)
- Wymioty
- Utrata włosów

#### **Często (mogą występować u maksymalnie 1 na 10 pacjentów)**

- Mała liczba płytek krwi - co może powodować powstawanie siniaków lub krwawienia.
- Mała liczba pewnego typu białych krwinek (granulocytów).
- Utrata apetytu
- Zmęczenie, osłabienie i brak energii
- Zastoinowa niewydolność serca (ciężki stan, w którym serce nie jest w stanie pompować wystarczającej ilości krwi).
- Zawał serca
- Duszność
- Zaparcie
- Biegunka
- Zapalenie jamy ustnej i warg
- Gorączka

#### **Niezbędnie często (mogą występować u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów)**

- Osłabienie aktywności szpiku kostnego - może być większe lub trwać dłużej, jeśli pacjent był uprzednio leczony chemioterapią lub radioterapią.
- Niewystarczająca produkcja krwinek przez szpik kostny (niewydolność szpiku kostnego).
- Nieprawidłowa liczba białych krwinek.
- Ciężka reakcja alergiczna (reakcja anafilaktyczna w tym wstrząs anafilaktyczny) - nagła swędząca wysypka (pokrzywka), obrzęk dłoni, stóp, kostek, twarzy, warg, jamy ustnej lub gardła (który może powodować trudności z oddychaniem lub przełykaniem) lub uczucie zbliżającego się omdlenia.
- Zakażenia górnych dróg oddechowych.
- Zakażenia dróg moczowych.
- Zatrucie krwi (posocznica).
- Zakażenia powodowane przez mikroorganizmy, które normalnie nie powodują chorób osób ze zdrowym układem odpornościowym (zakażenia oportunistyczne).
- Nowotwór białych krwinek (ostra białaczka szpikowa, AML).
- Zaburzenie szpiku kostnego powodujące wytwarzanie nieprawidłowych krwinek, co prowadzi do białaczki (zespół mielodysplastyczny, MDS).
- Zmiany masy ciała.
- Zaburzenia metaboliczne (zespołu rozpadu guza nowotworowego).
- Niepokój
- Splątanie
- Ból głowy
- Uczucie mrowienia

- Nieregularna lub spowolniona praca serca
- Nieprawidłowy zapis EKG (elektrokardiogramu)
- Zmniejszenie objętości krwi pompowanej przez lewą komorę serca, niepowodujące objawów
- Powstawanie siniaków
- Obfite krwawienie
- Niskie ciśnienie krwi
- Ból brzucha
- Krwawienie w obrębie żołądka lub jelit, które może powodować obecność krwi w wymiocinach, krwawienie podczas wypróżniania się lub czarne smoliste stolce.
- Zapalenie błon śluzowych
- Zapalenie trzustki
- Zaburzenia czynności wątroby
- Zapalenie skóry (rumień)
- Zaburzenia paznokci (np. oddzielenie się paznokcia od łożyska, zmiany wyglądu i struktury paznokci).
- Wysypka
- Zmiana koloru białek oczu
- Przebarwienie skóry
- Wyciek roztworu leku do otaczających tkanek (wynaczynienie):
  - o Zaczerwienienie (rumień)
  - o Obrzęk
  - o Ból
  - o Uczucie pieczenia i (lub) przybarwienie skóry
  - o Martwica fragmentów tkanek, wymagająca ich usunięcia i przeszczepienie skóry
- Nieprawidłowe wyniki badań krwi oceniających czynność wątroby i nerek (zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększone stężenia kreatyniny i azotu mocznikowego we krwi).
- Uszkodzenie nerek, powodujące obrzęki i osłabienie (nefropatia)
- Zmiana koloru moczu
- Patologiczny brak krwawień miesięczkowych
- Opuchlizna (obrzęk)
- Zaburzenia smaku

**Rzadko (mogą występować u nie więcej niż 1 na 1 000 pacjentów)**

- Zapalenie płuc
- Uszkodzenie mięśnia sercowego uniemożliwiający mu prawidłowe pompowanie krwi (kardiomiopatia)

**W przypadku pacjentów leczonych z powodu stwardnienia rozsianego:**

**Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów)**

- Zakażenia, w tym zakażenia górnych dróg oddechowych i dróg moczowych
- Nudności (mdłości)
- Utrata włosów
- Patologiczny brak krwawień miesięczkowych

**Często (mogą występować u maksymalnie 1 na 10 pacjentów)**

- Mała liczba czerwonych krwinek, co może powodować uczucie zmęczenia i duszność (anemia). Pacjent może wymagać transfuzji krwi.
- Mała liczba pewnych typów białych krwinek (granulocytów)
- Zaparcie
- Wymioty
- Biegunka
- Zapalenie jamy ustnej i warg
- Nieprawidłowa liczba białych krwinek



- Ból głowy
- Nieregularna praca serca
- Nieprawidłowy zapis EKG (elektrokardiogramu)
- Zmniejszenie objętości krwi pompowanej przez lewą komorę serca, niepowodujące objawów
- Nieprawidłowe wyniki testów krwi oceniających czynność wątroby (zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej)

**Niezbyt często (mogą występować u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów)**

- Zapalenie płuc
- Zatrucie krwi (posocznica).
- Zakażenia powodowane przez mikroorganizmy, które normalnie nie powodują chorób osób ze zdrowym układem odpornościowym (zakażenia oportunistyczne)
- Nowotwór białych krwinek (ostra białaczka szpikowa, AML)
- Zaburzenie szpiku kostnego powodujące wytwarzanie nieprawidłowych krwinek, co prowadzi do białaczki (zespół mielodysplastyczny, MDS)
- Niewystarczająca produkcja krwinek przez szpik kostny (niewydolność szpiku kostnego)
- Osłabienie aktywności szpiku kostnego - może być większe lub trwać dłużej, jeśli pacjent był uprzednio leczony chemioterapią lub radioterapią.
- Mała liczba płytek krwi - co może powodować powstawanie siniaków lub krwawienia
- Mała liczba pewnego typu białych krwinek (neutrofilii)
- Ciężka reakcja alergiczna (reakcja anafilaktyczna w tym wstrząs anafilaktyczny) - nagła swędząca wysypka (pokrzywka), obrzęk dłoni, stóp, kostek, twarzy, warg, jamy ustnej lub gardła (który może powodować trudności z oddychaniem lub przełykaniem) lub uczucie zbliżającego się omdlenia
- Utrata apetytu
- Zmiany masy ciała
- Niepokój
- Splątanie,
- Uczucie mrowienia
- Zmęczenie, osłabienie i brak energii
- Ciężki stan, w którym serce nie jest w stanie pompować wystarczającej ilości krwi (zastoinowa niewydolność serca)
- Uszkodzenie mięśnia sercowego uniemożliwiające mu prawidłowe pompowanie krwi (kardiomiopatia)
- Powolna akcja serca
- Zawał serca
- Nietypowa skłonność do powstawania siniaków
- Obfite krwawienie
- Niskie ciśnienie krwi
- Duszność
- Ból brzucha,
- Krwawienie w obrębie żołądka lub jelit, które może powodować obecność krwi w wymiocinach, krwawienie podczas wypróżniania się lub czarne smoliste stolce
- Zapalenie błon śluzowych
- Zapalenie trzustki
- Zaburzenia czynności wątroby
- Zaburzenia paznokci (np. oddzielenie się paznokcia od łożyska, zmiany wyglądu i struktury paznokci)
- Wysypka
- Zmiana koloru białek oczu
- Przebarwienie skóry
- Wyciek roztworu leku do otaczających tkanek (wynaczynienie):
  - o Zaczerwienienie (rumień)
  - o Obrzęk

- Ból
- Uczucie pieczenia i (lub) przybarwienie skóry
- Martwica fragmentów tkanek, wymagająca ich usunięcia i przeszczepienie skóry
- Nieprawidłowe wyniki badań krwi oceniających czynność nerek (zwiększenie stężenia kreatyniny i azotu mocznikowego we krwi)
- Uszkodzenie nerek, powodujące obrzęki i osłabienie (nefropatia)
- Zmiana koloru moczu
- Opuchlizna (obrzęk)
- Gorączka
- Nagły zgon

**Rzadko (mogą występować u nie więcej niż 1 na 1 000 pacjentów)**

Brak

**Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

**5. Jak przechowywać lek Novantrone**

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku, po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

**6. Zawartość opakowania i inne informacje**

**Co zawiera lek Novantrone**

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

**Jak wygląda lek Novantrone i co zawiera opakowanie**

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

**Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

{Nazwa i adres}

{tel}

{faks}

{e-mail}

**Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:**

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

**Data ostatniej aktualizacji ulotki {miesiąc RRRR}.**

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

**Inne źródła informacji**

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej {nazwa agencji w kraju członkowskim }