

## **Príloha III**

### **Súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľa**

Poznámka:

Súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľa sú výsledkom odkazovaného postupu, na ktorý sa vzťahuje toto rozhodnutie Komisie.

Informácie o lieku môžu následne aktualizovať zodpovedné orgány v členských štátoch, v spolupráci s referenčným členským štátom, v súlade s postupmi definovanými v kapitole 4 hlavy III smernice 2001/83/ES.

## **SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Novantrone a súvisiace názvy (pozri príloha I) 2 mg/ml infúzny koncentrát  
[Pozri Prílohu I - Doplniť na národnej úrovni]

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml liekovka obsahuje 2 mg mitoxantrónu (vo forme hydrochloridu).

Pomocné látky so známym účinkom:

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.  
[Doplniť na národnej úrovni]

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát  
[Doplniť na národnej úrovni]

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Mitoxantrón je indikovaný na liečbu metastázujúceho karcinómu prsníka.

Mitoxantrón je indikovaný na liečbu non-Hodgkinových lymfómov.

Mitoxantrón je indikovaný na liečbu akútnej myeloidnej leukémie (AML) u dospelých.

Mitoxantrón je v kombinovaných dávkovaniach indikovaný na remisnú indukčnú liečbu blastickéj krízy pri chronickej myeloidnej leukémii.

Mitoxantrón je v kombinácii s kortikosteroidmi indikovaný na zmiernenie (napr. úľava od bolesti) v súvislosti s pokročilým kastročne rezistentným karcinómom prostaty.

Mitoxantrón je indikovaný na liečbu pacientov s vysoko aktívnou relapsujúcou sklerózou multiplex spojenú s rýchlo sa rozvíjajúcou invaliditou, kde neexistujú alternatívne liečebné možnosti (pozri časť 4.2, 4.4 a 5.1).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

Mitoxantrón musí byť podávaný pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s používaním cytotoxických chemoterapeutických látok.

#### *Metastázujúci karcinóm prsníka, non-Hodgkinov lymfóm*

##### Monoterapia

V prípade monoterapie je odporúčaná úvodná dávka 14 mg mitoxantrónu/m<sup>2</sup> telesného povrchu ako jedna intravenózna dávka, ktorá sa môže znovu podávať v 21-dňových intervaloch. U pacientov s nedostatočnými zásobami kostnej drene, napr. po predchádzajúcej chemoterapii alebo v prípade zlého celkového zdravotného stavu, sa odporúča nižšia úvodná dávka (12 mg/m<sup>2</sup> alebo menej).

Úprava dávky a opakované podanie musí byť vždy stanovené na základe posúdenia lekára v závislosti od stupňa a trvania myelosupresie. V ďalších cykloch je predchádzajúcu dávku možné opakovať, ak sa počet leukocytov a trombocytov vrátil na normálne hodnoty do 21 dní.

Nasledujúca tabuľka slúži ako pomôcka pri úprave dávky pri liečbe metastázujúceho karcinómu prsníka a non-Hodgkinovho lymfómu podľa hematologickej najnižšej hodnoty (nadir) (spravidla nastáva 10 dní po podaní dávky).

Nadir leukocytov a trombocytov	Návrat na normálne hodnoty	Následné dávkovanie
Nadir leukocytov > 1 500 $\mu$ l a nadir trombocytov > 50 000 $\mu$ l	Návrat na normálne hodnoty $\leq$ 21 dní	Zopakujte predošlú dávku
Nadir leukocytov > 1 500 $\mu$ l a nadir trombocytov > 50 000 $\mu$ l	Návrat na normálne hodnoty > 21 dní	Počkajte na návrat na normálne hodnoty, potom zopakujte predošlú dávku
Nadir leukocytov < 1 500 $\mu$ l alebo nadir trombocytov < 50 000 $\mu$ l	Nezávisle od návratu na normálne hodnoty	Zníženie predošlej dávky o 2 mg/m <sup>2</sup> , po návrate na normálne hodnoty
Nadir leukocytov < 1 000 $\mu$ l alebo nadir trombocytov < 25 000 $\mu$ l	Nezávisle od návratu na normálne hodnoty	Zníženie predošlej dávky o 4 mg/m <sup>2</sup> , po návrate na normálne hodnoty

#### Kombinovaná liečba

Mitoxantrón je podávaný ako súčasť kombinovanej liečby. Pri metastázujúcom karcinóme prsníka sa kombinácia mitoxantrónu s ďalšími cytotoxickými látkami, vrátane cyklofosfamidu a 5-fluorouracilu alebo metotrexátu a mitomycínu C preukázala ako účinná.

Mitoxantrón sa používa aj v rôznych kombináciách na liečbu non-Hodgkinovho lymfómu, údaje sú však obmedzené a nie je možné odporučiť konkrétne dávkovanie.

Mitoxantrón preukázal účinnosť pri kombinovanom dávkovaní, pri úvodných dávkach v rozsahu od 7 do 8 do 10 do 12 mg/m<sup>2</sup>, v závislosti na kombinácii a frekvencii používania.

Ako pomôcka pre orientáciu, ak sa mitoxantrón používa pri kombinovanej chemoterapii s inou myelosupresívnou látkou, úvodnú dávku mitoxantrónu je potrebné znížiť o 2 až 4 mg/m<sup>2</sup> oproti dávkam odporúčaným pre monoterapiu. Následné dávkovanie závisí od stupňa a trvania myelosupresie, ako je uvedené v tabuľke nižšie.

#### Akakútna myeloidná leukémia

##### Monoterapia pri relapse

Odporúčaná dávka na remisnú indukciu je 12 mg/m<sup>2</sup> telesného povrchu ako jedna intravenózna dávka denne po dobu piatich po sebe nasledujúcich dní (spolu 60 mg/m<sup>2</sup>). V klinických štúdiách s dávkou 12 mg/m<sup>2</sup> denne po dobu 5 dní pacienti dosiahli úplnú remisiu v dôsledku prvého indukčného cyklu.

##### Kombinovaná liečba

Odporúčaná dávka na indukciu je 12 mg/m<sup>2</sup> mitoxantrónu denne v 1.-3. deň vo forme intravenózneho infúzie a 100 mg/m<sup>2</sup> cytarabínu po dobu 7 dní vo forme kontinuálnej 24-hodinovej infúzie v 1.-7. deň.

Väčšina prípadov úplnej remisie nastane počas úvodného cyklu indukčnej terapie. V prípade neúplnej antileukemickej odpovede je možné podať druhý cyklus mitoxantrónu po dobu 2 dní a cytarabínu po dobu 5 dní v rovnakých denných dávkach. Ak sa počas prvého indukčného cyklu vyskytne závažná alebo život ohrozujúca toxicita, druhý indukčný cyklus je potrebné pozdržať, pokiaľ toxicita neustúpi.

Konsolidačná liečba použitá v dvoch rozsiahlych multicentrických štúdiách zahŕňa 12 mg/m<sup>2</sup> mitoxantrónu vo forme intravenózneho infúzie denne v 1. a 2. deň a 100 mg/m<sup>2</sup> cytarabínu po dobu 5 dní vo forme kontinuálnej 24-hodinovej infúzie v 1.-5. deň. Prvý cyklus sa podával približne 6 týždňov po finálnom indukčnom cykle, druhý cyklus sa podával vo všeobecnosti 4 týždne po prvom cykle.

Jeden cyklus 6 mg/m<sup>2</sup> mitoxantrónu vo forme intravenózneho (i.v.) bolusu, 80 mg/m<sup>2</sup> etopozidu intravenózne po dobu 1 hodiny a 1 g/m<sup>2</sup> cytarabínu (Ara-C) intravenózne po dobu 6 hodín denne po dobu 6 dní (MEC) preukázal antileukemickú aktivitu ako záchrannú liečbu pri refraktérnej AML.

#### *Liečba blastickej krízy pri (chronickej) myeloidnej leukémii*

Terapia jednou dávkou pri relapse

Odporúčaná dávka pri relapse je 10 až 12 mg/m<sup>2</sup> telesného povrchu ako jedna intravenózna dávka denne po dobu 5 po sebe nasledujúcich dní (spolu 50 až 60 mg/m<sup>2</sup>).

#### *Pokročilý kastročne rezistentný karcinóm prostaty*

Na základe údajov z dvoch komparatívnych štúdií mitoxantrónu s kortikosteroidmi oproti samostatne podávaným kortikosteroidom, je odporúčaná dávka mitoxantrónu 12 až 14 mg/m<sup>2</sup> podávaných vo forme krátkej intravenóznej infúzie každých 21 dní v kombinácii s nízkymi perorálnymi dávkami kortikosteroidov.

Onkologickí pacienti dostávajúci kumulatívne dávky 140 mg/m<sup>2</sup> samostatne alebo v kombinácii s inými chemoterapeutickými látkami mali 2,6 % kumulatívnu pravdepodobnosť klinického kongestívneho zlyhania srdca. Z tohto dôvodu je potrebné pacientov monitorovať, aby sa zistila prítomnosť kardiotoxicity a spýtať sa ich na príznaky zlyhania srdca pred zahájaním a počas liečby.

#### *Skleróza multiplex*

Liečba mitoxantrónom musí byť podávaná pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s používaním cytotoxických chemoterapeutických látok na liečbu sklerózy multiplex.

Túto liečbu používajte iba po zvážení pomeru prínosu a rizika, obzvlášť hematologického a kardiálneho rizika (pozri časť 4.4).

Liečbu nesmiete zahájiť u pacientov, ktorí už boli v minulosti liečení mitoxantrónom.

Odporúčaná dávka mitoxantrónu je väčšinou 12 mg/m<sup>2</sup> telesnej plochy vo forme krátkej (približne 5 až 15 minút) intravenóznej infúzie, ktorú je možné zopakovať každé 1 až 3 mesiace. Maximálne kumulačné dávka by nemala presahovať 72 mg/m<sup>2</sup> (pozri časť 5.1).

Ak sa mitoxantrón podáva opakovane, dávky je potrebné upraviť podľa stupňa a trvania útlmu kostnej drene.

Diferenciálny krvný obraz počas 21 dní po infúzii mitoxantrónu

Príznaky a znaky infekcie a diferenciálny krvný obraz pri 3. stupni podľa SZO: po dávke 10 mg/m<sup>2</sup>

Príznaky a znaky infekcie a diferenciálny krvný obraz pri 4. stupni podľa SZO: po dávke 8 mg/m<sup>2</sup>

Diferenciálny krvný obraz 7 dní pred infúziou mitoxantrónu.

Príznaky a znaky infekcie a diferenciálny krvný obraz pri 1. stupni podľa SZO: po dávke 9 mg/m<sup>2</sup>

Príznaky a znaky infekcie a diferenciálny krvný obraz pri 2. stupni podľa SZO: po dávke 6 mg/m<sup>2</sup>

Príznaky a znaky infekcie a diferenciálny krvný obraz pri 3. až 4. stupni podľa SZO: prerušenie liečby

V prípade nehematologických toxicít 2. až 3. stupňa podľa SZO je potrebné nasledujúcu dávku upraviť na 10 mg/m<sup>2</sup>, v prípade nehematologickej toxicity 4. stupňa liečbu prerušte.

#### Osobitné populácie

##### *Starší pacienti*

Vo všeobecnosti sa úvodná dávka pre staršieho pacienta nachádza v nižšej časti rozsahu dávkovania z dôvodu častého výskytu zníženej funkcie pečene, obličiek a srdca a súbežného ochorenia alebo liečby inými liekmi.

#### *Porucha funkcie obličiek*

Bezpečnosť mitoxantrónu u pacientov s poruchou funkcie obličiek nebola stanovená. Mitoxantrón je potrebné používať s opatrnosťou.

#### *Porucha funkcie pečene*

Bezpečnosť mitoxantrónu u pacientov s hepatálnou insuficienciou nebola stanovená. U pacientov s poruchou funkcie pečene môže byť potrebná úprava dávky, pretože porucha funkcie pečene znižuje klírens mitoxantrónu. Údaje pre odporúčanú úpravu dávky nie sú dostatočné. Laboratórne meranie nedokáže predpovedať klírens liečiva a úpravy dávky (pozri časť 5.2).

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť u pediatrických pacientov nebola stanovená. Nie je dostupné relevantné použitie mitoxantrónu v pediatrickej populácii.

#### Spôsob podávania

Koncentrát Novantrone sa môže podávať iba ako intravenózna infúzia.

Novantrone koncentrát sa musí pomaly vstreknúť do voľne prúdiacej intravenózne infúzie izotonického roztoku alebo roztoku 5 % glukózy po dobu nie kratšie ako 3 až 5 minút. Hadičku ideálne zaveďte do veľkej žily. Ak je to možné, vyhnite sa žilám v blízkosti kĺbov alebo na končatinách so zníženou venóznou alebo lymfatickou drenážou.

Koncentrát Novantrone môže byť podávaný aj ako krátka infúzia (15 až 30 minút) rozpustený v 50 až 100 ml izotonického roztoku alebo v 5 % roztoku glukózy.

Koncentrát Novantrone sa nesmie podávať subkutánne, intramuskulárne ani intraarteriálne. V prípade extravazácie počas podávania môže dôjsť k závažnému lokálnemu poškodeniu tkaniva. Tento liek sa nesmie podávať ako intratekálna injekcia.

Ak sa vyskytli znaky alebo príznaky extravazácie, vrátane pálenia, bolesti, pruritusu, erytému, opuchu, modrého sfarbenia alebo ulcerácie, okamžite prerušte podávanie (pozri časť 4.4).

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1, vrátane síričitanov, ktoré môžu vznikáť pri výrobe mitoxantrónu.

Mitoxantrón je kontraindikovaný u dojčiacich žien (pozri časť 4.4 a 4.6).

Mitoxantrón sa nesmie používať pri liečbe sklerózy multiplex u gravidných žien (pozri časť 4.4 a 4.6).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

Mitoxantrón sa musí podávať pomaly do voľne prúdiacej intravenózne infúzie. Mitoxantrón sa nesmie podávať subkutánne, intramuskulárne, ani intraarteriálne. Po intraarteriálnej injekcii bola hlásená lokálna/regionálna neuropatia, v niektorých prípadoch nevratná. V prípade extravazácie počas podávania môže dôjsť k závažnému lokálnemu poškodeniu tkaniva. V súčasnosti boli hlásené iba ojedinelé prípady závažných lokálnych reakcií (nekrózy) v dôsledku extravazácie. Mitoxantrón sa nesmie podávať ako intratekálna injekcia. V dôsledku intratekálneho podania môže dôjsť k závažnému poraneniu s trvalými následkami. Po intratekálnej injekcii bola hlásená neuropatia a neurotoxicita, obe centrálné aj periférálne. Tieto hlásenia zahŕňajú záchvaty spôsobujúce kómu a závažné neurologické ochorenie a paralýzu s poruchou funkcie čriev a močového mechúra.

### *Srdcová činnosť*

Myokardiálna toxicita v jej najzávažnejšej forme nevrátneho a fatálneho kongestívneho zlyhania srdca (CHF) sa môže vyskytnúť počas liečby mitoxantrónom alebo mesiace až roky po ukončení liečby. Riziko sa zvyšuje spolu s kumulatívnou dávkou. Onkologickí pacienti dostávajúci kumulatívne dávky 140 mg/m<sup>2</sup> samostatne alebo v kombinácii s inými chemoterapeutickými látkami mali 2,6 % kumulatívnu pravdepodobnosť klinického kongestívneho zlyhania srdca. V komparatívnych onkologických skúšaniach bol celkový stupeň kumulatívnej pravdepodobnosti stredne závažného alebo závažného poklesu LVEF pri tejto dávke 13 %.

Aktívne alebo latentné kardiovaskulárne ochorenie, predchádzajúca alebo súbežná rádioterapia v mediastinálnej/perikardiálnej oblasti, predchádzajúca liečba s inými antracyklínmi alebo antracenediónmi alebo súbežné používanie iných kardiotoxických liekov, môže zvýšiť riziko kardiotoxicity. Posúdenie ejekčnej frakcie ľavej komory (LVEF) pomocou echokardiogramu alebo rádionuklidovej ventrikulografie (MUGA) sa odporúča pred podaním úvodnej dávky mitoxantrónu u onkologických pacientov. Počas liečby onkologických pacientov je potrebné dôkladne sledovať srdcovú činnosť. Posúdenie LVEF sa odporúča vykonávať v pravidelných intervaloch a/alebo ak sa vyskytli znaky alebo príznaky kongestívneho zlyhania srdca. Kardiotoxicita môže nastať kedykoľvek počas liečby mitoxantrónom a riziko sa zvyšuje spolu s kumulatívnou dávkou. Kardiotoxicita pri mitoxantróne sa môže vyskytnúť pri nízkych kumulatívnych dávkach, bez ohľadu na prítomnosť srdcových rizikových faktorov.

Z dôvodu možného rizika kardiologických účinkov u pacientov v minulosti liečených daunorubicínom alebo doxorubicínom je u týchto pacientov potrebné pred zahájením liečby stanoviť pomer prínosu a rizika liečby mitoxantrónom.

Akútne kongestívne srdcové zlyhanie sa môže príležitostne vyskytovať u pacientov liečených mitoxantrónom pri akútnej myeloidnej leukémii.

Bolo to hlásené aj u pacientov s MS liečených mitoxantrónom. Funkčné srdcové zmeny sa môžu vyskytovať u pacientov so sklerózou multiplex liečených mitoxantrónom. Posúdenie ejekčnej frakcie ľavej komory (LVEF) pomocou echokardiogramu alebo rádionuklidovej ventrikulografie (MUGA) sa odporúča pred podaním úvodnej dávky mitoxantrónu a pred každou dávkou u pacientov so sklerózou multiplex a ročne až po dobu 5 rokov po ukončení liečby. Kardiotoxicita môže nastať kedykoľvek počas liečby mitoxantrónom a riziko sa zvyšuje spolu s kumulatívnou dávkou. Kardiotoxicita pri mitoxantróne sa môže vyskytnúť pri nízkych kumulatívnych dávkach, bez ohľadu na prítomnosť srdcových rizikových faktorov. Pacienti so sklerózou multiplex by vo všeobecnosti nemali dostávať celoživotnú kumulatívnu dávku vyššiu ako 72 mg/m<sup>2</sup>. Mitoxantrón by sa nemal podávať pacientom so sklerózou multiplex s LVEF < 50 % alebo s klinicky významným poklesom LVEF.

### *Útlm kostnej drene*

Liečba mitoxantrónom by mala byť sprevádzaná dôkladným a častým sledovaním hematologických a chemických laboratórnych parametrov, ako aj častou kontrolou pacienta. Celkový počet krvných zložiek, vrátane trombocytov, je potrebné stanoviť pred podaním úvodnej dávky mitoxantrónu, 10 dní po podaní a pred každou následnou infúziou a v prípade, že sa vyskytnú znaky a príznaky infekcie. Pacientov je potrebné informovať o rizikách, príznakoch a znakoch akútnej leukémie a upozorniť, aby vyhľadali lekársku pomoc v prípade výskytu týchto príznakov, aj po uplynutí päťročného obdobia.

Myelosupresia môže byť závažnejšia a dlhšie pretrvávajúca u pacientov s celkovo zlým zdravotným stavom a predchádzajúcou chemoterapiou a/alebo rádioterapiou.

Okrem liečby akútnej myeloidnej leukémie sa mitoxantrón vo všeobecnosti nesmie podávať pacientom s východiskovým počtom neutrofilov menej ako 1 500 buniek/mm<sup>3</sup>. Odporúča sa často zisťovať počet buniek periférnej krvi u všetkých pacientov dostávajúcich mitoxantrón, aby bolo možné sledovať výskyt útlmu kostnej drene, predovšetkým neutropéniu, ktorá môže byť závažná a spôsobuje ju infekcia.

Pri použití mitoxantrónu vo vysokých dávkach (> 14 mg/m<sup>2</sup>/d x 3 dni), ako je to napríklad indikované pri liečbe leukémie, môže nastať závažná myelosupresia.

Pred zahájením konsolidačnej liečby (ak sa aplikuje) buďte obzvlášť opatrný, aby ste zaistili úplný návrat na normálne hematologické hodnoty a v tejto fáze je potrebné dôkladne monitorovať pacientov. Mitoxantrón podávaný v akejkoľvek dávke môže spôsobiť myelosupresiu.

#### *Sekundárna akútna myeloidná leukémia a myelodysplastický syndróm*

Inhibítory topoizomérázy II, vrátane mitoxantrónu, pri použití ako monoterapia alebo súběžne s inými antineoplastickými látkami a/alebo rádioterapiou, sú spájané so vznikom akútnej myeloidnej leukémie alebo myelodysplastického syndrómu. Z dôvodu možné rizika sekundárnych malígností, je potrebné pred zahájením liečby stanoviť pomer prínosu a rizika liečby mitoxantrónom.

#### *Použitie po iných liečbach špecifických pre MS*

Bezpečnosť a účinnosť mitoxantrónu nebola skúmaná po liečbe natalizumabom, fingolimodom, alemtuzumabom, dimetylfumarátom alebo teriflunomidom.

#### *Nemetastázujúci karcinóm prsníka*

V prípade nedostupnosti dostatočným údajov o účinnosti pri adjuvantnej liečbe karcinómu prsníka a z dôvodu zvýšeného rizika leukémie, mitoxantrón sa má používať iba pri metastázujúcom karcinóme prsníka.

#### *Infekcie*

Pacienti, ktorí dostávajú imunosupresívne látky ako napríklad mitoxantrón, majú zníženú imunologickú odpoveď na infekciu. Systémové infekcie je potrebné liečiť súběžne s alebo tesne pred zahájením liečby mitoxantrónom.

#### *Vakcinácia*

Imunizácia živými vírusovými vakcínami (napr. vakcinácia proti žltej zimnici) zvyšuje riziko infekcie a ďalších nežiaducich reakcií, ako napríklad vaccinia gangrenosa alebo generalizovaná vaccinia u pacientov so zníženou imunokompetenciou, ako napríklad počas liečby mitoxantrónom. Živé vírusové vakcíny by sa preto nemali podávať počas liečby. Živé vírusové vakcíny používajte s opatrnosťou po ukončení chemoterapie a neočkujte skôr ako 3 mesiace po poslednej dávke chemoterapie (pozri časť 4.5).

#### *Antikoncepcia u mužov a u žien*

Mitoxantrón je genotoxický a považuje sa za potenciálny ľudský teratogén. Liečení muži by preto nemali splodiť dieťa a počas liečby a minimálne 6 mesiacov po ukončení liečby by mali používať opatrenia na ochranu proti počatiu. Ženy vo fertílno m veku musia mať pred každou dávkou negatívny tehotenský test a počas liečby a minimálne 4 mesiace po ukončení liečby by mali používať účinnú antikoncepciu.

#### *Dojčenie*

Mitoxantrón bol zistený v materskom mlieku až jeden mesiac po poslednom podaní. Z dôvodu potenciálnych závažných nežiaducich reakcií u dojčiat spôsobených mitoxantrónom je dojčenie kontraindikované (pozri časť 4.3) a pred zahájením liečby sa musí ukončiť.

#### *Fertilita*

Ženy vo fertílno m veku je potrebné informovať o zvýšenom riziku prechodnej a trvalej amenorei (pozri časť 4.6).

#### *Mutagenicita a karcinogenicita*

Mitoxantrón sa preukázal ak mutagénny v testovacích systémoch baktérií a cicavcov, ako aj *in vivo* u potkanov. Liečivo bolo karcinogénne u pokusných zvierat pri dávkach nižších, ako je odporúčaná klinická dávka. Mitoxantrón preto môže byť u ľudí karcinogénny.

#### *Syndróm lýzy nádoru*

Pri používaní mitoxantrónu boli hlásené prípady syndrómu lýzy tumoru. Je potrebné monitorovať hladiny kyseliny močovej, elektrolytov a močoviny.



### *Sfarbenie moču a ostatných tkanív*

Mitoxantrón môže spôsobiť modré sfarbenie moču po dobu 24 hodín po podaní a pacientov je potrebné na to počas liečby upozorniť. Môže sa vyskytnúť modrasté sfarbenie sklér, pokožky a nechtov.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Kombinácia mitoxantrónu s potenciálne kardiotoxickými látkami (napr. antracyklíny) zvyšuje riziko kardiotoxicity.

Inhibítory topoizomerázy II, vrátane mitoxantrónu, pri použití súbežne s inými antineoplastickými látkami a/alebo rádioterapiou, sú spájané so vznikom akútnej myeloidnej leukémie (AML) alebo myelodysplastického syndrómu (MDS) (pozri časť 4.8).

Mitoxantrón spôsobuje myelosupresiu ako predĺženie jeho farmakologického účinku. Myelosupresia sa zvyšuje pri použití v kombinácii s chemoterapiou s inou myelosupresívnou látkou, ako napríklad na liečbu karcinómu prsníka.

Kombinácia mitoxantrónu s inými imunosupresívnymi látkami môže zvýšiť riziko nadmernej imunodepreie a lymfoproliferatívneho syndrómu.

Imunizácia živými vírusovými vakcínami (napr. vakcinácia proti žltej zimnici) zvyšuje riziko infekcie a ďalších nežiaducich reakcií, ako napríklad vaccinia gangrenosa alebo generalizovaná vaccinia u pacientov so zníženou imunokompetenciou, ako napríklad počas liečby mitoxantrónom. Živé vírusové vakcíny by sa preto nemali podávať počas liečby. Živé vírusové vakcíny používajte s opatnosťou po ukončení chemoterapie a neočkujte skôr ako 3 mesiace po poslednej dávke chemoterapie (pozri časť 4.4).

Kombinácia antagonistov vitamínu K a cytotoxických činidiel môže spôsobiť zvýšené riziko krvácania. U pacientov, ktorí dostávajú perorálnu antikoagulačnú liečbu, je potrebné dôkladne sledovať pomer protrombínového času alebo INR pri pridaní a pri prerušení liečby mitoxantrónom a pri súbežnej liečbe je potrebné častejšie opätovné posúdenie. Môžu byť potrebné úpravy dávky antikoagulancií, aby sa zachovala potrebná úroveň antikoagulácie.

Mitoxantrón sa preukázal ako substrát pre transportný proteín BCRP *in vitro*. Inhibítory transportného proteínu BCRP (napr. eltrombopag, gefitinib) by mohli zvýšiť biologickú dostupnosť. Vo farmakokinetickej štúdii u detí s novou akútnou myeloidnou leukémiou súbežné podávanie liečby cyklosporínom spôsobilo 42 % pokles klírensu mitoxantrónu. Induktory transportného proteínu BCRP boli mohli potenciálne znižovať expozíciu mitoxantrónu.

Mitoxantrón a jeho metabolity sú vylučované v žlči a v moči, nie je však známe, či sú metabolické alebo vylučovacie cesty saturateľné, môžu byť inhibované alebo indukované alebo či mitoxantrón a jeho metabolity podliehajú enterohepatickej cirkulácii (pozri časť 5.2).

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Antikoncepcia u mužov a u žien

Mitoxantrón je genotoxický a považuje sa za potenciálny ľudský teratogén. Liečení muži by preto nemali splodiť dieťa a počas liečby a minimálne 6 mesiacov po ukončení liečby by mali používať opatrenia na ochranu proti počatiu. Ženy vo fertílnom veku musia byť upozornené, aby sa snažili zabrániť otehotneniu, musia mať pred každou dávkou negatívny tehotenský test a počas liečby a minimálne 4 mesiace po ukončení liečby musia používať účinnú antikoncepciu.

### Gravidita

Je iba veľmi obmedzené množstvo údajov o používaní mitoxantrónu u gravidných žien. Mitoxantrón nebol teratogénny v štúdiách na zvieratách v dávkach nižších, ako je ľudská expozícia, spôsobil však reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Mitoxantrón sa považuje za potenciálny ľudský teratogén, z dôvodu jeho mechanizmu účinku a účinkov na vývoj, ktoré preukázali súvisiace látky. Z tohto dôvodu je používanie

mitoxantrónu na liečbu MS u gravidných žien kontraindikované (pozri časť 4.3). Pri používaní na liečbu iných indikácií sa mitoxantrón nesmie podávať počas gravidity, obzvlášť v prvom trimestri gravidity. V každom individuálnom prípade je potrebné posúdiť prínos liečby a riziko pre plod. Ak tento liek používate počas gravidity alebo ak pacientka počas používania mitoxantrónu otehotnie, musí byť informovaná o možných rizikách pre plod a je potrebné genetické konzílium.

#### Dojčenie

Mitoxantrón sa vylučuje do materského mlieka a bol zistený v materskom mlieku až jeden mesiac po poslednom podaní. Z dôvodu potenciálnych závažných nežiaducich reakcií u dojčiat spôsobených mitoxantrónom je dojčenie kontraindikované (pozri časť 4.3) a pred zahájením liečby sa musí ukončiť.

#### Fertilita

U žien liečených mitoxantrónom je zvýšené riziko prechodnej alebo trvalej amenorey, a preto je potrebné pred liečbou zvážiť zachovanie gamét. U mužov nie sú dostupné žiadne údaje, u zvierat však bola pozorovaná tubulárna atrofia semenníkov a znížený počet spermií (pozri časť 5.3).

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Mitoxantrón má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní mitoxantrónu sa môže vyskytnúť zmätenosť a únava (pozri časť 4.8).

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrnný bezpečnostný profil

Najzávažnejšie vedľajšie účinky mitoxantrónu sú myokardiálna toxicita a myelosupresia. Najčastejšie vedľajšie účinky mitoxantrónu (pozorované u viac ako 1 z 10 pacientov) sú anémia, leukopénia, neutropénia, infekcie, amenorea, alopecia, nauzea a vracanie.

#### Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Tabuľka nižšie vychádza z bezpečnostných údajov odvodených z klinických skúšaní a spontánneho hlásenia pri onkologických indikáciách a z klinických skúšaní, bezpečnostných štúdií po uvedení na trh a spontánneho hlásenia u pacientov liečených na sklerózu multiplex. Frekvencie výskytu sú definované podľa nasledujúceho pravidla: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

Frekvencia výskytu	Onkologické ochorenie	Skleróza multiplex
<b><i>Infekcie a nákazy</i></b>		
Veľmi časté	Infekcia (vrátane fatálnych)	Infekcia (vrátane fatálnych) Infekcia močových ciest Infekcia horných dýchacích ciest
Menej časté	Infekcia močových ciest Infekcia horných dýchacích ciest Sepsa Oportúnne infekcie	Pneumónia Sepsa Oportúnne infekcie
Zriedkavé	Pneumónia	
<b><i>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</i></b>		

<b>Frekvencia výskytu</b>	<b>Onkologické ochorenie</b>	<b>Skleróza multiplex</b>
Menej časté	Akútna myeloidná leukémia, myelodysplastický syndróm, akútna leukémia	Akútna myeloidná leukémia, myelodysplastický syndróm, akútna leukémia
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>		
Veľmi časté	Anémia Neutropénia Leukopénia	
Časté	Trombocytopénia Granulocytopénia	Anémia Leukopénia Granulocytopénia Abnormálny počet leukocytov
Menej časté	Myelosupresia Útlm kostnej drene Abnormálny počet leukocytov	Útlm kostnej drene Myelosupresia Trombocytopénia Neutropénia
<b>Poruchy imunitného systému</b>		
Menej časté	Anafylaxia/anafylaktoidné reakcie (vrátane šoku)	Anafylaxia/anafylaktoidné reakcie (vrátane šoku)
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>		
Časté	Anorexia	
Menej časté	Výkyvy telesnej hmotnosti Syndróm lýzy nádoru*	Anorexia Výkyvy telesnej hmotnosti
* Akútna T a B lymfoblastická leukémia a non-Hodgkinové lymfómy (NHL) sú najčastešie spojené s TLS		
<b>Poruchy nervového systému</b>		
Časté	Letargia	Bolesť hlavy
Menej časté	Úzkosť Zmätenosť Bolesť hlavy Parestézia	Úzkosť Zmätenosť Parestézia Letargia
<b>Poruchy oka</b>		
Menej časté	Sfarbenie sklér	Sfarbenie sklér
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>		
Časté	Kongestívne zlyhanie srdca Infarkt myokardu (vrátane úmrtia)	Arytmia Abnormálny elektrokardiogram Znížená ejekčná frakcia ľavej komory
Menej časté	Arytmia Sínusová bradykardia	Kongestívne zlyhanie srdca Kardiomyopatia

<b>Frekvencia výskytu</b>	<b>Onkologické ochorenie</b>	<b>Skleróza multiplex</b>
	Abnormálny elektrokardiogram Znížená ejekčná frakcia ľavej komory	Sínusová bradykardia Infarkt myokardu (vrátane úmrtia)
Zriedkavé	Kardiomyopatia	
<b>Poruchy ciev</b>		
Menej časté	Podliatiny Krvácanie Hypotenzia	Podliatiny Krvácanie Hypotenzia
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>		
Časté	Dyspnoe	
Menej časté		Dyspnoe
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>		
Veľmi časté	Nauzea Vracanie	Nauzea
Časté	Zápcha Hnačka Stomatitída	Zápcha Hnačka Stomatitída Vracanie
Menej časté	Bolesť brucha Gastrointestinálne krvácanie Zápal sliznice Pankreatitída	Bolesť brucha Gastrointestinálne krvácanie Zápal sliznice Pankreatitída
<b>Poruchy pečene a žľových ciest</b>		
Časté		Zvýšené hladiny aspartát-aminotransferázy
Menej časté	Hepatotoxicita Zvýšené hladiny aspartát-aminotransferázy	Hepatotoxicita
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>		
Veľmi časté	Alopécia	Alopécia
Menej časté	Erytém Poruchy nechtov Vyrážka Sfarbenie pokožky Nekróza tkaniva (po extravazácii)	Poruchy nechtov Vyrážka Sfarbenie pokožky Nekróza tkaniva (po extravazácii)
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>		
Menej časté	Zvýšené hladiny kreatinínu v sére	Zvýšené hladiny kreatinínu v sére

Frekvencia výskytu	Onkologické ochorenie	Skleróza multiplex
	Zvýšené hladiny dusíka močoviny v krvi Toxická nefropatia Sfarbenie moču	Zvýšené hladiny dusíka močoviny v krvi Toxická nefropatia Sfarbenie moču
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>		
Veľmi časté		Amenorea*
Menej časté	Amenorea	
* Amenorea môže mať dlhšie trvanie a byť v súlade s predčasnou menopauzou		
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>		
Časté	Asténia Únava Pyrexia	
Menej časté	Edém Extravazácia* Dysgeúzia	Asténia Únava Edém Pyrexia Extravazácia* Náhla smrť***
* Bola hlásená extravazácia v mieste podania infúzie, ktorá môže spôsobiť erytém, opuch, bolesť, pálenie a/alebo modré sfarbenie pokožky. Extravazácia môže spôsobiť nekrózu tkaniva a následnou potrebou debridementu a štepu pokožky. V mieste podania infúzie bola hlásená aj flebitída.		
** Príležitostný súvis s podaním mitoxantrónu je nejasný.		

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

Myokardiálna toxicita v jej najzávažnejšej forme nevratného a fatálneho kongestívneho zlyhania srdca (CHF) sa môže vyskytnúť počas liečby mitoxantrónom alebo mesiace až roky po ukončení liečby. Riziko sa zvyšuje spolu s kumulatívnou dávkou. V klinických štúdiách onkologickí pacienti dostávajúci kumulatívne dávky 140 mg/m<sup>2</sup> samostatne alebo v kombinácii s inými chemoterapeutickými látkami mali 2,6 % kumulatívnu pravdepodobnosť klinického kongestívneho zlyhania srdca.

Myelosupresia je nežiaduci účinok mitoxantrónu obmedzený dávkou. Myelosupresia môže byť výraznejšia a dlhšie trvajúca u pacientov, ktorí sa v minulosti podrobili chemoterapii alebo rádioterapii. V klinickom skúšaní u pacientov s akútnou leukémiou sa vyskytla výrazná myelosupresia u všetkých pacientov, ktorí dostali liečbu mitoxantrónom. Z 80 prijatých pacientov boli stredné hodnoty 400/μl (4. stupeň podľa SZO) pre najnižší počet leukocytov a 9 500/μl (4. stupeň podľa SZO) pre najnižší počet trombocytov. Pri akútnej leukémii je náročné posúdiť hematologickú toxicitu, pretože bežné parametre útlmu kostnej drene, ako napríklad počet leukocytov a trombocytov sú pomýlené náhradou kostnej drene leukemickými bunkami.

#### Populácia so sklerózou multiplex

##### *Hematologická toxicita*

Po každom podaní sa môže vyskytnúť neutropénia. Vo všeobecnosti ide o prechodnú neutropéniu s najnižším počtom leukocytov v 10. deň po infúzii a s návratom na normálne hodnoty okolo 20. dňa. Bola pozorovaná aj reverzibilná trombocytopenia. Je potrebné pravidelne sledovať hematologické parametre (pozri časť 4.4).

Boli hlásené fatálne prípady akútnej myeloidnej leukémie (AML) (pozri časť 4.4).

#### *Kardiotoxicita*

Boli hlásené prípady anomálií v EKG. Boli hlásené aj prípady kongestívneho zlyhania srdca s ejekčnou frakciou ľavej komory (LVEF) < 50 % (pozri časť 4.4).

#### Pediatrická populácia

Liečba mitoxantrómom v pediatrickej populácii sa neodporúča. Bezpečnosť a účinnosť neboli stanovené.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

Neexistuje žiadne špecifické antidotum pre mitoxantrón. Boli hlásené prípady náhodného predávkovania. Štyria pacienti dostávajúci dávku 140 až 180 mg/m<sup>2</sup> vo forme jednej bolusovej injekcie zomreli v dôsledku závažnej leukopénie s infekciou. Pri dlhodobých obdobiach závažnej myelosupresie je potrebná hematologická podporná a antimikrobiálna liečba.

Pacienti so závažným zlyhaním obličiek neboli skúmaní, mitoxantrón sa však vo veľkej miere viaže v tkanive a je nepravdepodobné, aby boli liečebný účinok alebo toxicita znížené peritoneálnou dialýzou alebo hemodialýzou.

Je možné pozorovať hematopoetickú, gastrointestinálnu, hepatickú alebo renálnu toxicitu v závislosti na podanej dávke a fyzického stavu pacienta. V prípadoch predávkovania je potrebné dôkladné sledovanie pacienta. Liečba musí byť symptomatická a podporná.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastické látky, antracyklíny a súvisiace látky  
ATC kód: L01DB07

#### Mechanizmus účinku

Mitoxantrón, DNA-reaktívna látka, ktorá má interkalačný účinok na deoxyribonukleovú kyselinu (DNA) prostredníctvom väzby vodíka, spôsobuje prekríženie a zlomy vlákna. Mitoxantrón taktiež interferuje s ribonukleovou kyselinou (RNA) a je potentným inhibítorom topoizomerázy II, enzýmu zodpovedného za rozmotanie a opravu poškodenej DNA. Má cytocidný účinok na proliferujúce a neproliferujúce kultivované ľudské bunky, indikuje nedostatočnú špecificitu a aktivitu fázy bunkového cyklu proti rýchlo proliferujúcim a pomaly rastúcim novotvarom. Mitoxantrón blokuje bunkový vyklus v G2 fáze a tým zapríčiňuje zvýšenie obsahu bunkovej RNA, čo vedie k polyploidite.

Mitoxantrón in vitro inhibuje proliferáciu B-buniek, T-buniek a makrofágov a narúša prezentáciu antigénu, ako aj sekréciu interferónu gamma, tumor nekrotizujúceho faktora alfa a interleukínu-2.

#### Farmakodynamické účinky

Mitoxantrón, syntetický antracenediónový derivát, je zavedená cytotoxická antineoplastická látka. Jeho terapeutická účinnosť bola hlásená pri rôznych malignitách. Jeho predpokladaný mechanizmus účinku pri MS je imunosupresia.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Liečba mitoxantrónom v dávke 12 to 14 mg/m<sup>2</sup> bola účinná pri liečbe rôznych karcinómov. Táto dávka sa podáva v 21-dňových cykloch, pri indukčnej liečbe AML počas troch po sebe nasledujúcich dní, pri konsolidačnej liečbe počas dvoch dní. Mitoxantrón je aktívny pri podávaní samostatne alebo v kombinácii s inými protirakovinovými látkami alebo kortikosteroidmi.

Mitoxantrón je v kombinácii s inými cytostatickými liečivami účinný pri liečbe metastázujúceho karcinómu prsníka, aj u pacientiek, u ktorých zlyhala adjuvantná liečba dávkovaním obsahujúcim antracyklín.

Mitoxantrón v kombinácii s kortikosteroidmi zlepšuje kontrolu nad bolesťou a kvalitu života u pacientov s pokročilým kastrochne rezistentným karcinómom prostaty bez zlepšenia celkového prežívania. Mitoxantrón v kombinácii s cytarabínom ako úvodná indukčná liečba je minimálne tak účinný na vyvolanie remisie, ako kombinácie s daunorubicínom u dospelých pacientov s predtým neliečenou AML. Mitoxantrón samostatne alebo v kombinácii s inými cytostatickými liekmi preukazuje objektívnu odpoveď u pacientov so závažnými formami NHL. Dlhodobá užitočnosť mitoxantrónu je obmedzená rozvíjajúcou sa rezistenciou karcinómu, čo môže mať fatálne následky pri použití ako poslednej línie liečby.

Liečba mitoxantrónom v dávke 12 mg/m<sup>2</sup> podanej každé tri mesiace bola lepšia ako dávka 5 mg/m<sup>2</sup> a placebo v jednej klinickej štúdii s veľmi aktívnym zápalovým ochorením MS. Bol pozorovaný pokles zhoršovania neurologickej invalidity a frekvencie výskytu klinického relapsu. V niekoľkých štúdiách sklerózy multiplex bol rozsah účinnej kumulatívnej dávky 36 mg/m<sup>2</sup> až 120 mg/m<sup>2</sup>. Jedna samostatná dávka sa pohybovala v rozsahu 5 až 12 mg/m<sup>2</sup>, rozsah intervalu podávania dávok bol raz mesačne až raz za 3 mesiace. Časový interval podávania kumulatívnych dávok bol v rozsahu 3 až 24 mg/m<sup>2</sup>. Kardiotoxicita sa však zvyšuje spolu s kumulatívnou dávkou. Kumulatívna dávka 72 mg/m<sup>2</sup> je stále účinná a spojená s nižšou kardiotoxicitou ako vyššie kumulatívne dávky. Pacienti so sklerózou multiplex by však vo všeobecnosti nemali dostávať celoživotnú kumulatívnu dávku vyššiu ako 72 mg/m<sup>2</sup>.

### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť u pediatrických pacientov nebola stanovená.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Farmakokinetické vlastnosti mitoxantrónu u pacientov po intravenóznom podaní jednej dávky sú charakterizované trojdielovým modelom. U pacientov, ktorým bola podaná dávka 15-90 mg/m<sup>2</sup>, existuje lineárny vzťah medzi dávkou a plochou pod krivkou koncentrácie (AUC). Hromadenie liečiva v plazme nebolo evidentné pri podaní mitoxantrónu denne po dobu piatich dní ani vo forme jednej dávky každé tri týždne.

### Distribúcia

Distribúcia do tkanív je rozsiahla: distribučný objem presahuje 1 000 l/m<sup>2</sup>. Koncentrácie v plazme rýchlo klesajú počas prvých dvoch hodín a následne klesajú pomaly. Mitoxantrón je zo 78 % naviazaný na plazmatické proteíny. Frakčná väzba nezávisí od koncentrácie a nie je ovplyvnená prítomnosťou fenytoínu, doxorubicínu, metotrexátu, prednizónu, prednizilónu, heparínu alebo aspirínu. Mitoxantrón neprechádza cez hematoencefalickú bariéru. Distribúcia do semenníkov je relatívne nízka.

### Biotransformácia and eliminácia

Dráhy vedúce k metabolizmu mitoxantrónu nie sú objasnené. Mitoxantrón sa pomaly vylučuje močom a stolicou vo forme nezmeneného liečiva alebo vo forme neaktívnych metabolitov. V štúdiách na ľuďoch bolo iba 10 % dávky zistených v moči a 18 % v stolici vo forme liečiva alebo metabolitu počas 5-dňového obdobia po podaní lieku. 65 % materiálu v moči tvorilo nezmenené liečivo. Zostávajúcich 35 % tvorili deriváty monokarboxylovej a dikarboxylovej kyseliny a ich glukuronidové konjugáty.

Mnohé z hlásených hodnôt polčasu rozpadu pre fázu eliminácie sú v rozsahu 10 a 40 hodín, niektorí ďalší autori však hlásili oveľa dlhšie hodnoty v rozsahu 7 až 12 dní. Rozdiely v odhadoch môžu byť spôsobené dostupnosťou údajov až neskoro po podaní dávok, zvážením údajov a citlivosťou testu.

### Osobitné populácie

Klírens mitoxantrónu klesá pri poruche funkcie pečene.

Neexistujú dôležité rozdiely vo farmakokinetických vlastnostiach mitoxantrónu medzi staršími pacientmi a dospievajúcimi. Vplyvy pohlavia, rasy a poruchy funkcie obličiek na farmakokinetické vlastnosti mitoxantrónu nie sú známe.

Farmakokinetické vlastnosti mitoxantrónu v pediatrickej populácii nie sú známe.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Študie toxicity po jednej a po opakovaných dávkach boli vykonané u myší, potkanov, psov, králikov a opíc. Primárnym cieľovým orgánom toxicity bol hematopoetický systém vykazujúci myelosupresiu. Doplňujúcimi cieľovými orgánmi boli srdce, obličky, gastrointestinálny trakt a semenníky. Bola pozorovaná tubulárna atrofia semenníkov a znížený počet spermií.

Mitoxantrón mal mutagénny a klastogénny účinnok vo všetkých testovaných systémoch in vitro a u potkanov in vivo. Karcinogénne účinky boli pozorované u potkanov a u samcov u myší. Liečba gravidných samíc potkanov v období organogenézy počas gestácie bola spojená s poruchou rasu plodu pri dávkach > 0,01-násobok odporúčanej ľudskej dávky na základe jednotky mg/m<sup>2</sup>. Liečba gravidných samíc králikov v období organogenézy bola spojená so zvýšeným výskytom predčasného pôrodu pri dávkach > 0,01-násobok odporúčanej ľudskej dávky na základe jednotky mg/m<sup>2</sup>. V týchto štúdiách neboli pozorované žiadne teratogénne účinky, maximálne testované dávky však boli výrazne pod hranicou odporúčanej ľudskej dávky (0,02-násobky u potkanov a 0,05-násobky u králikov na základe jednotky mg/m<sup>2</sup>). Neboli pozorované žiadne účinky na vývoj mláďat alebo fertilitu v dvojgeneračnej štúdii u potkanov.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

[Doplniť na národnej úrovni]

### **6.2 Inkompatibility**

[Doplniť na národnej úrovni]

### **6.3 Čas použiteľnosti**

[Doplniť na národnej úrovni]

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

[Doplniť na národnej úrovni]

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

[Doplniť na národnej úrovni]

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.



## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

[Pozri Prílohu I - Doplniť na národnej úrovni]

{Názov a adresa}

{tel.}

{fax}

{e-mail}

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

[Doplniť na národnej úrovni]

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: {DD. mesiac RRRR}

Dátum posledného predĺženia registrácie: {DD. mesiac RRRR}

[Doplniť na národnej úrovni]

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

{MM/RRRR}

{DD/MM/RRRR}

{DD. mesiac RRRR}

[Doplniť na národnej úrovni]

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUEA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Novantrone a súvisiace názvy (pozri príloha I) 2 mg/ml infúzny koncentrát  
[Pozri Prílohu I - Doplniť na národnej úrovni]

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Mitoxantrón  
[Doplniť na národnej úrovni]

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

[Doplniť na národnej úrovni]

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Infúzny koncentrát

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Intravenózne použitie  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
[Doplniť na národnej úrovni]

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.  
[Doplniť na národnej úrovni]

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

[Doplniť na národnej úrovni]

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

[Doplniť na národnej úrovni]

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

[Doplniť na národnej úrovni]

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

[Doplniť na národnej úrovni]

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

[Pozri Prílohu I - Doplniť na národnej úrovni]

{Názov a adresa}

{tel.}

{fax}

{e-mail}

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

[Doplniť na národnej úrovni]

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

[Doplniť na národnej úrovni]

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

[Doplniť na národnej úrovni]

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

[Doplniť na národnej úrovni]

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

[Doplniť na národnej úrovni]

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Neaplikovateľné.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

Neaplikovateľné.

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
INJEKČNÁ LIEKOVKA**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Novantrone a súvisiace názvy (pozri príloha I) 2 mg/ml infúzny koncentrát  
[Pozri Prílohu I - Doplniť na národnej úrovni]  
Mitoxantrón  
Intravenózne použitie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

[Doplniť na národnej úrovni]

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

[Doplniť na národnej úrovni]

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

[Doplniť na národnej úrovni]

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

[Doplniť na národnej úrovni]

**6. INÉ**

[Doplniť na národnej úrovni]

## **PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Novantrone a súvisiace názvy (pozri príloha I) 2 mg/ml infúzny koncentrát [Pozri Prílohu I - Doplniť na národnej úrovni] Mitoxantrón

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

#### **V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Novantrone a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Novantrone
3. Ako používať Novantrone
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Novantrone
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Novantrone a na čo sa používa**

Novantrone obsahuje liečivo mitoxantrón. Novantrone patrí do skupiny liekov nazývaných antineoplastiká alebo protirakovinové lieky. Patrí aj do podskupiny protirakovinových liekov nazývaných antracyklíny. Novantrone zabraňuje rastu rakovinových buniek v dôsledku čoho zomierajú. Liek taktiež potláča imunitný systém a na základe tohto účinku sa používa na liečbu špecifickej formy sklerózy multiplex, keď neexistujú žiadne iné možnosti liečby.

Novantrone sa používa na liečbu:

- pokročilého štádia (metastázujúcej formy) rakoviny prsníka,
- formy rakoviny lymfatických uzlín (non- Hodgkinov lymfóm),
- rakoviny krvi, pri ktorej kostná dreň (špongiózne tkanivo vo vnútri dlhých kostí) vytvára príliš veľké množstvo bielych krviniek (akútna myeloidná leukémia),
- rakoviny bielych krviniek (chronická myeloidná leukémia) vo fáze, keď je obtiažne kontrolovať počet bielych krviniek (blastická kríza). Novantrone sa používa v kombinácii s inými liekmi na tieto indikácie:
- bolesť spôsobená rakovinou prostaty v pokročilom štádiu v kombinácii s kortikosteroidmi,
- vysoko aktívna relapsujúca skleróza multiplex spojenú s rýchlo sa rozvíjajúcou invaliditou, kde neexistujú alternatívne liečebné možnosti (pozri časť 2 a 3).

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Novantrone**

##### **Nepoužívajte Novantrone:**

- ak ste alergický na mitoxantrón alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste alergický na siričitan.
- ak trpíte formou astmy (bronchiálna astma) s alergiou na siričitany,
- ak dojdete (pozri časť „tehotenstvo a dojčenie“).

##### Na použitie pri liečbe sklerózy multiplex:

- ak ste tehotná.

## Upozornenia a opatrenia

Novantrone musí byť podávaný pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s používaním protirakovinových liekov, ktoré sú jedovaté pre vaše bunky (cytotoxické chemoterapeutické látky).

Novantrone sa musí podávať pomaly a vo forme voľne prúdiacej infúzie do žily.

Novantrone sa nesmie podávať podkožne (subkutánne), do svalu (intramuskulárne) ani to cievy (intraatriálne). V prípade úniku Novantrone do okolitého tkaniva (extravazácia) počas podávania môže dôjsť k závažnému lokálnemu poškodeniu tkaniva.

Novantrone sa nesmie vstrekať do oblasti pod mozgom alebo miechou (intratekálna injekcia), pretože by to mohlo spôsobiť závažné poranenie s trvalým poškodením.

## Obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ak máte problémy s pečeňou,
- ak máte problémy s obličkami,
- ak ste v minulosti používali Novantrone,
- ak vaše srdce nepracuje správne,
- ak ste v minulosti absolvovali rádioterapiu hrudníka
- ak už používate iné lieky, ktoré ovplyvňujú vaše srdce,
- ak ste v minulosti absolvovali liečbu antracyklínmi alebo antracenediónmi, ako napríklad daunorubicín alebo doxorubicín,
- ak vaša kostná dreň nepracuje úplne správne (nastal útlm) alebo ak ste všeobecne v zlom zdravotnom stave,
- ak máte infekciu. Infekciu je potrebné liečiť pred použitím Novantrone,
- ak plánujete očkovanie alebo imunizáciu počas liečby. Očkovanie a imunizácie nebudú mať počas liečby s Novantrone a po dobu 3 mesiacov po ukončení liečby účinok,
- ak ste tehotná alebo ak sa vy a váš partner snažíte splodiť dieťa,
- ak dojčíte. Pre použitím Novantrone ukončíte dojčenie.

Ak sa u vás počas liečby s Novantrone vyskytne akýkoľvek z nasledujúcich znakov a príznakov, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- Horúčka, infekcie, nevysvetliteľné krvácanie alebo modriny, slabosť a rýchla únava.
- Dýchavičnosť (vrátane dýchavičnosti cez noc), kašeľ, zadržovanie tekutín (opuch) v členkoch a na nohách, fibrilácia srdca (nepravidelný srdcový tep). Môžu sa vyskytnúť počas liečby alebo mesiace až roky po ukončení liečby s Novantrone.

Váš lekár bude musieť upraviť vašu liečbu alebo dočasne či trvalo ukončiť používanie Novantrone.

## Krvné vyšetrenia pred a počas liečby Novantrone

Novantrone môže ovplyvňovať počet krviniek. Pred zahájením liečby s Novantrone a počas liečby váš lekár vykoná krvné vyšetrenie, aby spočítal počet vašich krviniek. Váš lekár môže krvné vyšetrenie vykonať aj častejšie, kedy bude sledovať počet bielych krviniek (neutrofilné leukocyty) v krvi:

- ak máte nízky počet určitého typu bielych krviniek (neutrofilny) (menej ako 1 500 buniek/mm<sup>3</sup>),
- ak používate vysoké dávky Novantrone (>14 mg/m<sup>2</sup> denne x 3 dni).

## Vyšetrenia funkcie srdca pred a počas liečby Novantrone

Novantrone môže poškodiť vaše srdce a spôsobiť zhoršenie funkcie srdca alebo v závažnejších prípadoch aj zlyhanie srdca. Na tieto vedľajšie účinky ste náchylnejší, ak používate vysoké dávky Novantrone:

- ak vaše srdce nepracuje správne,
- ak ste v minulosti absolvovali ožarovaciu liečbu hrudníka,
- ak už používate iné lieky, ktoré ovplyvňujú vaše srdce,
- ak ste v minulosti absolvovali liečbu antracyklínmi alebo antracenediónmi, ako napríklad daunorubicín alebo doxorubicín.



Pre zahájením liečby Novantrone a v pravidelných intervaloch počas liečby váš lekár vykoná vyšetrenie funkcie srdca. Ak dostávate Novantrone na liečbu sklerózy multiplex, váš lekár vykoná vyšetrenie funkcie srdca pred zahájením liečby, pred každou následnou dávkou a ročne po dobu až 5 rokov po ukončení liečby.

### **Akútna myeloidná leukémia (AML) a myelodysplastický syndróm**

Skupina protirakovinových liekov (inhibítory topoizomerázy II), vrátane Novantrone, môžu spôsobiť nasledovné ochorenie pri používaní samostatne, ale obzvlášť v kombinácii s inou chemoterapiou a/alebo rádioterapiou:

- rakovina bielych krviniek (akútna myeloidná leukémia, AML),
- porucha kostnej drene, ktorá spôsobuje abnormálny tvar krviniek a vedie k leukémii (myelodysplastický syndróm).

### **Sfarbenie moču a ostatných tkanív**

Mitoxantrón môže spôsobiť modro-zelené sfarbenie moču po dobu 24 hodín po podaní. Môže sa vyskytnúť modrasté sfarbenie bielkov v očiach, pokožky a nechtoch.

### **Antikoncepcia u mužov a u žien**

Liečení muži by nemali splodiť dieťa a počas liečby a minimálne 6 mesiacov po ukončení liečby by mali používať opatrenia na ochranu proti počatiu. Ženy v plodnom veku musia mať pred každou dávkou negatívny tehotenský test a počas liečby a minimálne 4 mesiace po ukončení liečby by mali používať účinnú antikoncepciu. Ak tento liek používate počas tehotenstva alebo ak otehotníte počas používania tohto lieku, informujte svojho lekára, pretože to môže predstavovať riziko pre plod.

### **Plodnosť**

Tento liek môže zvyšovať riziko prechodného alebo trvalého vynechania menštruácie (amenorea) u žien v plodnom veku.

### **Deti a dospelujúci**

Existuje len málo skúseností s používaním u detí a dospelujúcich.

Nepoužívajte tento liek u detí a dospelujúcich vo veku od narodenia do 18 rokov, pretože bezpečnosť a účinnosť u detí a dospelujúcich nebola stanovená.

### **Iné lieky a Novantrone**

Ak teraz používate, alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je obzvlášť dôležité, aby ste uviedli nasledujúce lieky.

Lieky, ktoré môžu zvyšovať riziko vedľajších účinkov Novantrone:

- lieky, ktoré môžu poškodiť vaše srdce (napr. antracyklíny),
- lieky, ktoré utlmujú kostnú dreň v tvorbe krviniek a doštičiek (myelosupresívne látky),
- lieky, ktoré potláčajú váš imunitný systém (imunosupresívne látky),
- antivitamin K, obzvlášť, ak používate Novantrone, lebo trpíte rakovinou,
- inhibítory topoizomerázy II (skupina protirakovinových liekov, vrátane mitoxantrónu), v kombinácii s inou chemoterapiou a/alebo rádioterapiou. Môžu spôsobovať:
  - o rakovinu bielych krviniek (akútna myeloidná leukémia, AML),
  - o poruchu kostnej drene, ktorá spôsobuje abnormálny tvar krviniek a vedie k leukémii (myelodysplastický syndróm).

Ak si nie ste istý, či je váš liek uvedený v zozname liekov vyššie, spýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika. Tieto lieky používajte opatrne, počas liečby s Novantrone môže byť potrebné ich dokonca vysadiť. Ak používate niektoré z uvedených liekov, váš lekár vám prípadne predpíše alternatívny liek.

Ak už používate Novantrone a predpísali vám nový liek, ktorý ste ešte nepoužívali súbežne s Novantrone, informujte svojho lekára.

Očkovania a imunizácia (ochrana proti očkovacím látkam) nebudú mať počas liečby s Novantrone a po dobu troch mesiacov po ukončení liečby účinok.

### **Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť**

Ak ste tehotná alebo dojdíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek.

#### Tehotenstvo

Novantrone môže poškodiť vaše nenarodené dieťa. Mali by ste preto zabrániť otehotneniu. Novantrone sa nesmie používať počas tehotenstva na liečbu sklerózy multiplex (obzvlášť v prvých troch mesiacoch tehotenstva).

Ak otehotníte počas liečby s Novantrone, musíte okamžite informovať svojho lekára a prerušiť liečbu s Novantrone.

Mali by ste zabrániť otehotneniu. Muži musia používať účinnú metódu na ochranu proti počatiu počas liečby a minimálne po dobu 6 mesiacov po prerušení liečby. Ženy v plodnom veku musia mať pred každou dávkou negatívny tehotenský test a počas liečby a minimálne 4 mesiace po ukončení liečby s Novantrone by mali používať účinnú antikoncepciu.

#### Dojčenie

Novantrone sa vylučuje do materského mlieka a môže spôsobiť závažné nežiaduce reakcie u vášho dieťaťa. Počas užívania mitoxantrónu a až jeden mesiac po poslednom podaní nesmiete dojčiť.

#### Plodnosť

Novantrone môže zvyšovať riziko prechodného alebo trvalého vynechania menštruácie (amenorea) u žien v plodnom veku. Poradte sa so svojim lekárom, ak plánujete otehotnieť, možno bude potrebné zmraziť vaše vajíčka. U mužov nie sú k dispozícii žiadne údaje. U zvierat bolo u samcov pozorované poškodenie semenníkov a znížený počet spermií.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Novantrone má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Je to spôsobené možnými vedľajšími účinkami, ako napríklad zmätenosť alebo pocit únavy (pozri časť 4).

Ak trpíte týmito vedľajšími účinkami, nevedzte žiadne vozidlá ani neobsluhujte stroje.

## **3. Ako používať Novantrone**

### **Dávkovanie a spôsob podávania**

Novantrone vám bude podaný pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s používaním cytotoxických chemoterapeutických látok. Vždy sa musí podávať ako intravenózna infúzia (do žily) a predtým je potrebné ho vždy zriediť. Infúzna kvapalina môže unikať zo žily do tkaniva (extravazácia). Ak sa tak stane, infúziu je potrebné zastaviť a opäť ju spustiť cez inú žilu. Zabráňte styku s Novantrone, obzvlášť kontaktu s pokožkou, mukóznymi membránami (vlhké povrchy tela, napríklad sliznica v dutine ústnej) a očami. Individuálnu dávku Novantrone vypočíta váš lekár. Odporúčaná dávka je založená na telesnej ploche, ktorá sa vypočíta v metroch štvorcových (m<sup>2</sup>) pomocou vašej výšky a hmotnosti. Okrem toho bude počas liečby pravidelne vyšetrovaná vaša krv. Dávkovanie lieku sa upraví podľa výsledkov týchto vyšetrení.

Zvyčajná dávka je:

#### *Metastázujúci karcinóm prsníka, non-Hodgkinov lymfóm*

Ak sa Novantrone používa samostatne:

Odporúčaná úvodná dávka Novantrone je 14 mg/m<sup>2</sup> telesného povrchu ako jedna intravenózna dávka, ktorá sa môže znovu podávať v 21-dňových intervaloch, ak sa vaše krvné hodnoty vrátili na normálne hodnoty.

U pacientov s malými zásobami kostnej drene, napr. po predchádzajúcej chemoterapii alebo v prípade zlého celkového zdravotného stavu, sa odporúča nižšia úvodná dávka (12 mg/m<sup>2</sup> alebo menej).

Váš lekár presne určí, akú nasledujúcu dávku potrebujete.

V ďalších cykloch je predchádzajúcu dávku možné opakovať, ak sa počet bielych krviniek a krvných doštičiek vrátil na normálne hodnoty do 21 dní.

**Kombinovaná liečba (pri použití s inými látkami)**

Novantrone je podávaný ako súčasť kombinovanej liečby. Pri metastázujúcom karcinóme prsníka sa kombinácia Novantrone s ďalšími cytotoxickými látkami, vrátane cyklofosfamidu a 5-fluorouracilu alebo metotrexátu a mitomycínu C preukázala ako účinná.

Novantrone sa používa aj v rôznych kombináciách na liečbu non-Hodgkinovho lymfómu, údaje sú však obmedzené a nie je možné odporúčať konkrétne dávkovanie.

Ako pomôcka pre orientáciu, ak sa Novantrone používa pri kombinovanej chemoterapii, úvodnú dávku Novantrone je potrebné znížiť o 2 až 4 mg/m<sup>2</sup> oproti dávkam odporúčaným pre samostatné používanie Novantrone.

*Akútna myeloidná leukémia:*

Ak sa používa samostatne pri rekurencii (návrat rakoviny)

Odporúčaná dávka na remisnú indukciu je 12 mg/m<sup>2</sup> telesného povrchu ako jedna intravenózna dávka denne po dobu piatich po sebe nasledujúcich dní (spolu 60 mg/m<sup>2</sup> počas 5 dní).

Pri použití s inými látkami proti rakovine:

Váš lekár presne určí, akú dávku potrebujete. Túto dávku je možné upraviť:

- ak kombinácia liekov znižuje tvorbu bielych a červených krviniek, ako aj doštičiek v kostnej dreni viac, ako pri používaní Novantrone samostatne,
- ak máte závažné problémy s obličkami.

*Liečba blastickej krízy pri (chronickej) myeloidnej leukémii*

Použitie samostatne pri rekurencii

Odporúčaná dávka pri relapse je 10 až 12 mg/m<sup>2</sup> telesného povrchu ako jedna intravenózna dávka denne po dobu 5 po sebe nasledujúcich dní (spolu 50 až 60 mg/m<sup>2</sup>).

*Pokročilý kastročne rezistentný karcinóm prostaty*

Odporúčaná dávka Novantrone je 12 až 14 mg/m<sup>2</sup> podávaných vo forme krátkej intravenózne infúzie každých 21 dní v kombinácii s nízkymi perorálnymi dávkami kortikosteroidov (hormonálne lieky, ktoré potláčajú imunitný systém).

*Skleróza multiplex*

Novantrone vám bude podaný pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s používaním cytotoxických chemoterapeutických látok na liečbu sklerózy multiplex.

Odporúčaná dávka mitoxantrónu je väčšinou 12 mg/m<sup>2</sup> telesnej plochy vo forme krátkej (približne 5 až 15 minút) intravenózne infúzie, ktorú je možné zopakovať každé 1 až 3 mesiace. Maximálna celoživotná kumulačná dávka by nemala presahovať 72 mg/m<sup>2</sup>.

Ak sa mitoxantrón podáva opakovane, dávky je potrebné upraviť podľa stupňa a trvania poklesu počtu bielych a červených krviniek v krvi.

### **Starší pacienti**

Dávka pre staršieho pacienta sa nachádza v nižšej časti rozsahu dávkovania z dôvodu možnej zníženej funkcie pečene, obličiek a srdca a súbežného ochorenia alebo liečby inými liekmi.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnej sestry.

#### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Najzávažnejšie vedľajšie účinky sú poškodenie srdca (myokardiálna toxicita) a myelosupresia (znížená aktivita kostnej drene).

##### **Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné**

*Ak nastane niektoré z nasledovných, okamžite to povedzte svojmu lekárovi:*

- Vaša pokožka zbledne, cítite slabosť alebo pozorujete náhlu dýchavičnosť, môže to byť prejavom poklesu v počte červených krviniek.
- Neobvyklé modriny alebo krvácanie, napríklad vykašliavanie krvi, krv vo zvratkoch alebo v moči, čierna stolica (možný príznak poklesu doštičiek).
- Nové alebo zhoršené ťažkosti s dýchaním.
- Bolesť na hrudníku, dýchavičnosť, zmeny v srdcovom tepe (rýchly alebo pomalý), zadržiavanie tekutín (opuch) v členkoch a na nohách (možné znaky alebo príznaky problémov so srdcom).
- Závažná svrbivá vyrážka (žihľavka), opuch rúk, chodidiel, členkov, tváre, pier, úst alebo hrdla (môže spôsobiť ťažkosti pri prehltaní alebo dýchaní) alebo ak máte pocit na odpadnutie, môžu to byť príznaky závažnej alergickej reakcie.
- Horúčka alebo infekcie

##### **Pacienti liečení na rakovinu:**

##### **Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)**

- Infekcie,
- Nízky počet červených krviniek, čo môže spôsobiť pocit únavy a dýchavičnosť (anémia). Možno budete potrebovať krvnú transfúziu.
- Nízky počet konkrétnych bielych krviniek (neutrofilov a leukocytov),
- Nauzea ( nevoľnosť ),
- Vracanie,
- Vypadávanie vlasov.

##### **Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)**

- Nízka hladina doštičiek - môže spôsobiť krvácanie alebo modriny,
- Nízky počet konkrétnych bielych krviniek (granulocyty),
- Strata chuti do jedla,
- Únava, slabosť a nedostatok energie,
- Kongestívne zlyhanie srdca (závažný stav, keď srdce nedokáže pumpovať dostatok krvi),
- Srdcový infarkt,
- Dýchavičnosť,
- Zápcha,
- Hnačka,
- Zápal úst a pier,
- Horúčka.

##### **Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)**

- Znížená činnosť kostnej drene. Váš útlm kostnej drene môže byť výraznejší alebo môže trvať dlhšie, ak ste absolvovali chemoterapiu alebo rádioterapiu.
- Nedostatočná tvorba krviniek v kostnej dreni (zlyhanie kostnej drene),
- Abnormálny počet bielych krviniek,
- Závažná alergická reakcia (anafylaktická reakcia vrátane anafylaktického šoku) - možno spozorujete náhlu svrbivú vyrážku (žihľavka), opuch rúk, chodidiel, členkov, tváre, pier, úst alebo hrdla, čo môže spôsobiť ťažkosti pri prehltaní alebo dýchaní a môžete mať pocit na odpadnutie.
- Infekcie horných dýchacích ciest,
- Infekcie močových ciest,
- Otrava krvi (sepsa),
- Infekcie spôsobené mikroorganizmami, ktoré bežne nespôsobujú ochorenia pri zdravom imunitnom systéme (príležitostné infekcie),

- Rakovina bielych krviniek (akútne myeloidná leukémia, (AML)),
- Abnormality kostnej drene, ktoré spôsobujú tvorbu abnormálnych krviniek a následne leukémiu (myelodysplastický syndróm (MDS)),
- Zmeny telesnej hmotnosti,
- Metabolické poruchy (syndróm lýzy nádoru),
- Úzkosť,
- Zmätenosť,
- Bolesť hlavy,
- Pocit típnutia,
- Nepravideľný alebo spomalený srdcový tep,
- Abnormálny elektrokardiogram,
- Zníženie objemu krvi, ktorý dokáže ľavá komora prečerpať, bez príznakov
- Modriny,
- Silné krvácanie,
- Nízky krvný tlak,
- Bolesť brucha,
- Krvácanie do žalúdka alebo do čriev, môže to zahŕňať krv vo zvratkoch, krvácanie pri vyprázdňovaní čriev alebo čierna dechtovitá stolica,
- Zápal sliznice,
- Zápal pankreasu,
- Abnormality pečene,
- Zápaly pokožky (erytém),
- Abnormality nechtov (napr. oddeľovanie nechty z nechtového lôžka, zmeny v textúre a štruktúre nechty),
- Vyrážka,
- Zmeny vo farbe očných bielkov,
- Sfarbenie pokožky,
- Únik tekutiny do okolitého tkaniva (extravazácia):
  - o Začervenanie (erytém)
  - o Opuch
  - o Bolesť
  - o Pocit pálenia a/alebo sfarbenie pokožky
  - o Odumretie tkanivových buniek, čo môže viesť k potrebe odstrániť odumreté bunky a k transplantácii pokožky
- Abnormálne výsledky krvných vyšetrení na kontrolu funkcie pečene a funkcie obličiek (zvýšené hladiny aspartátaminotransferázy, zvýšená koncentrácia kreatinínu a močovínového dusíka v krvi)
- Poškodenie obličiek spôsobujúce opuch a slabosť (nefropatia),
- Sfarbenie moču,
- Abnormálne vynechanie menštruácie (amenorea),
- Opuch (edém),
- Poruchy chuti.

#### **Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)**

- Zápal pľúc (pneumónia),
- Poškodenie srdcového svalu, ktoré mu znemožňuje správne pumpovanie (kardiomyopatia).

#### **Pacienti liečení na sklerózu multiplex:**

#### **Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)**

- Infekcie, vrátane infekcií horných dýchacích ciest a močových ciest,
- Nauzea (nevoľnosť),
- Vypadávanie vlasov,
- Abnormálne vynechanie menštruácie (amenorea).

### **Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)**

- Nízky počet červených krviniek, čo môže spôsobiť pocit únavy a dýchavičnosť (anémia). Možno budete potrebovať krvnú transfúziu.
- Nízky počet konkrétnych bielych krviniek (granulocyty a leukocyty),
- Zápcha,
- Vracanie,
- Hnačka,
- Zápal úst a pier,
- Abnormálny počet bielych krviniek,
- Bolesť hlavy,
- Nepravdivý srdcový tep,
- Abnormálny elektrokardiogram,
- Zníženie objemu krvi, ktorý dokáže ľavá komora prečerpať, bez príznakov,
- Abnormálne výsledky krvných vyšetrení na kontrolu funkcie pečene (zvýšené hladiny aspartát-aminotransferázy).

### **Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)**

- Zápal pľúc (pneumónia),
- Otrava krvi (sepsa),
- Infekcie spôsobené mikroorganizmami, ktoré bežne nespôsobujú ochorenia pri zdravom imunitnom systéme (príležitostné infekcie),
- Rakovina bielych krviniek (akútna myeloidná leukémia, (AML)),
- Abnormality kostnej drene, ktoré spôsobujú tvorbu abnormálnych krviniek a následne leukémiu (myelodysplastický syndróm (MDS)),
- Nedostatočná tvorba krviniek v kostnej dreni (zlyhanie kostnej drene),
- Znížená činnosť kostnej drene. Váš útlm kostnej drene môže byť výraznejší alebo môže trvať dlhšie, ak ste absolvovali chemoterapiu alebo rádioterapiu.
- Nízka hladina dosťičiek - môže spôsobiť krvácanie alebo modriny,
- Nízky počet konkrétnych bielych krviniek (neutrofilov)
- Závažná alergická reakcia (anafylaktická reakcia vrátane anafylaktického šoku) - možno spozorujete náhlu svrbivú vyrážku (žihľavka), opuch rúk, chodidiel, členkov, tváre, pier, úst alebo hrdla, čo môže spôsobiť ťažkosti pri prehĺtaní alebo dýchaní a môžete mať pocit na odpadnutie.
- Strata chuti do jedla,
- Zmeny telesnej hmotnosti,
- Úzkosť,
- Zmätenosť,
- Pocit trpnutia,
- Únava, slabosť a nedostatok energie,
- Závažný stav, keď srdce nedokáže pumpovať dostatok krvi (kongestívne zlyhanie srdca),
- Poškodenie srdcového svalu, ktoré mu znemožňuje správne pumpovanie (kardiomyopatia),
- Spomalený srdcový tep,
- Srdcový infarkt,
- Neobvyklá tvorba modrín,
- Silné krvácanie,
- Nízky krvný tlak,
- Dýchavičnosť,
- Bolesť brucha,
- Krvácanie do žalúdka alebo do čriev, môže to zahŕňať krv vo zvratkoch, krvácanie pri vyprázdňovaní čriev alebo čierna dechtovitá stolica,
- Zápal sliznice,
- Zápal pankreasu,
- Abnormality pečene,
- Abnormality nechtov (napr. oddeľovanie nechty z nechtového lôžka, zmeny v textúre a štruktúre nechty),
- Vyrážka,
- Zmeny vo farbe očných bielkov,
- Sfarbenie pokožky,

- Únik tekutiny do okolitého tkaniva (extravazácia):
  - o Začervenanie (erytém)
  - o Opuch
  - o Bolesť
  - o Pocit pálenia a/alebo sfarbenie pokožky
  - o Odumretie tkanivových buniek, čo môže viesť k potrebe odstrániť odumreté bunky a k transplantácii pokožky
- Abnormálne výsledky krvných vyšetrení na kontrolu funkcie pečene a obličiek (zvýšená koncentrácia kreatinínu a močovínového dusíka v krvi),
- Poškodenie obličiek spôsobujúce opuch a slabosť (nefropatia),
- Sfarbenie moču,
- Opuch (edém),
- Horúčka,
- Náhla smrť.

#### **Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)**

Žiadne.

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

#### **5. Ako uchovávať Novantrone**

[Doplniť na národnej úrovni]

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

#### **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

##### **Čo Novantrone obsahuje**

[Doplniť na národnej úrovni]

##### **Ako vyzerá Novantrone a obsah balenia**

[Doplniť na národnej úrovni]

##### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca**

[Pozri Prílohu I - Doplniť na národnej úrovni]

{Názov a adresa}

{tel.}

{fax}

{e-mail}

**Tento liek je schválený v členských štátoch EHP pod nasledujúcimi názvami:**

[Pozri Prílohu I - Doplniť na národnej úrovni]

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {mesiac RRRR}.**

[Doplniť na národnej úrovni]

### **Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/> a na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv <http://www.sukl.sk>