

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

NOVANTRONE 2 mg/ml **koncentrat** za raztopino za injiciranje / infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml koncentrata za raztopino za injiciranje / infundiranje vsebuje 2 mg mitoksantrona v obliki 2,33 mg mitoksantronijevega klorida.

10 ml (ena viala) koncentrata za raztopino za injiciranje / infundiranje vsebuje 20 mg mitoksantrona v obliki 23,28 mitoksantronijevega klorida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena viala vsebuje 1,0 mg natrijevega metabisulfit. 6,8 ml koncentrata za raztopino za injiciranje / infundiranje vsebuje 1 ali več mmol (23 mg) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

sterilen, vodni koncentrat za raztopino za injiciranje / infundiranje (sterilni koncentrat)
Raztopina je bistra, temno modre barve.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

– **Multipla skleroza**

Mitoksantronijev klorid je indiciran za zmanjševanje nevroloških motenj in/ali pogostnosti kliničnih ponovitev pri bolnikih s sekundarno (kronično) progresivno, progresivno recidivno ali recidivno-remitentno multiplo sklerozo, ki se slabša (tj. pri bolnikih, katerih nevrološki status se pomembno slabša tudi v obdobju med ponovitvami).

Mitoksantronijev klorid ni indiciran za zdravljenje bolnikov s primarno progresivno multiplosklerozo.

– **Metastatski hormonsko neodzivni rak prostate**

Mitoksantronijev klorid, v kombinaciji s kortikosteroidi, je indiciran kot kemoterapija za zdravljenje bolnikov z bolečinami, povezanimi z metastatskim rakom prostate, ki se ne odziva na hormonsko terapijo.

– **Akutna nelimfocitna levkemija (ANLL)**

Mitoksantronijev klorid, v kombinaciji z drugim(i) odobrenim(i) zdravilom(i), je indiciran za začetno zdravljenje akutne nelimfocitne levkemije (ANLL) pri odraslih bolnikih. Ta kategorija vključuje mielogenično, promielocitno, monocitno in eritroidno akutno levkemijo.

– **Metastatski rak dojke**

Mitoksantronijev klorid je indiciran za zdravljenje metastatskega raka dojke.

– **Ne-Hodgkinov limfom in neoperabilni primarni hepatocelularni karcinom**

Mitoksantronijev klorid je indiciran za zdravljenje ne-Hodgkinovega limfoma, uporabljali pa so ga tudi za lajšanje simptomov neoperabilnega primarnega hepatocelularnega karcinoma.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Novantrone se sme aplicirati samo pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z uporabo citotoksičnih kemoterapevtikov oz. z zdravljenjem multiple skleroze. Odmerek zdravila naj po potrebi prilagaja lečeči zdravnik, z upoštevanjem toksičnosti zdravila, odziva bolnika na zdravljenje in značilnosti posameznega bolnika. Zdravljenje mora potekati ob skrbnem in pogostem nadzoru hematoloških in biokemičnih laboratorijskih parametrov, prav tako je treba pogosto in skrbno opazovati in spremljati bolnika.

Odmerjanje

Odmerjanje izražamo na podlagi telesne površine:

- **Multipla skleroza**

Priporočeni odmerek zdravila Novantrone je 12 mg/m^2 telesne površine, apliciran kot kratka (približno 5 do 15 minut) intravenska infuzija vsake 3 mesece.

- **Rak prostate, ki se ne odziva na hormonsko terapijo**

Priporočeni odmerek zdravila Novantrone je 12 do 14 mg/m^2 v obliki kratke intravenske infuzije na vsakih 21 dni.

- **Kombinirana začetna terapija za zdravljenje ANLL pri odraslih**

Začetni priporočeni odmerek je 12 mg/m^2 zdravila Novantrone na dan, ki ga v prvih treh zaporednih dneh apliciramo kot intravensko infuzijo, ter 100 mg/m^2 citarabina, ki ga dajemo 7 dni kot neprekinjeno, 24-urno infuzijo.

Do večine popolnih remisij bo prišlo po prvem ciklusu indukcijske terapije. V primeru nepopolnega antilevkemičnega odziva lahko damo drugi ciklus terapije. Če po prvem ciklusu indukcijske terapije opazimo hudo ali življenje ogrožujočo nevarno nehematološko toksičnost, je treba z drugim ciklusom terapije počakati, dokler toksičnost ne mine. Mitoksantronijev klorid dajemo 2 dni, citarabin pa 5 dni, pri čemer dnevni odmerki ostajajo enaki.

Konsolidacijska terapija, ki je bila uporabljena v dveh obsežnih, randomiziranih, multicentričnih študijah, je sestavljena iz zdravila Novantrone v odmerku 12 mg/m^2 , ki se daje v dnevni intravenski infuziji 1. in 2. dan, ter citarabina, 100 mg/m^2 5 dni, ki se daje v neprekinjeni, 24-urni infuziji v prvih petih dneh. Prvi ciklus terapije je bil apliciran približno 6 tednov po zadnjem ciklusu; drugi je bil navadno apliciran 4 tedne po prvem. Prišlo je do hude mielosupresije.

- **Metastatski rak dojke, ne-Hodgkinov limfom in neoperabilni primarni hepatocelularni karcinom**

- **Monoterapija**

Priporočeni začetni odmerek zdravila, ki se uporablja samostojno, je 14 mg/m² telesne površine, v obliki enkratnega intravenskega odmerka, in se lahko ponavlja na vsakih 21 dni. Pri bolnikih z nezadostno rezervo kostnega mozga, npr. zaradi predhodne terapije ali slabega splošnega zdravstvenega stanja, se priporoča nižji začetni odmerek (12 mg/m² telesne površine ali manj). Prilagajanje odmerka ter časovni presledek odmerjanja in uporabe ustreznega odmerka se določa na podlagi klinične presoje, in sicer glede na stopnjo in trajanje mielosupresije. Začetni odmerek se lahko ponovi po 21 dneh, če sta se števili levkocitov in trombocitov vrnili na normalno vrednost. Vodilo pri prilagajanju odmerka za zdravljenje metastatskega raka dojke, ne-Hodgkinovega limfoma in neoperabilnega primarnega hepatocelularnega karcinoma glede na najnižje hematološke vrednosti (te se običajno ugotovijo približno 10 dni po prejemu zdravila) je spodnja tabela:

NAJNIŽJE VREDNOSTI ŠTEVILA LEVKOCITOV IN TROMBOCITOV/mm ³	ČAS DO NORMALIZACIJE KRVNE SLIKE	NASLEDNJI ODMEREK
št. levkocitov > 1.500 in št. trombocitov > 50.000	≤ 21 dni	Ponovite predhodni odmerek ali ga zvišajte za 2 mg/m ² , če stopnja mielosupresije kaže, da bi bolnik lahko prenašal višji odmerek.
št. levkocitov > 1.500 in št. trombocitov > 50.000	> 21 dni	Počakajte na normalizacijo krvne slike in ponovite predhodni odmerek.
št. levkocitov < 1.500 ali št. trombocitov < 50.000	ne glede na čas	Po normalizaciji krvne slike znižajte predhodni odmerek za 2 mg/m ² .
št. levkocitov < 1.000 ali št. trombocitov < 25.000	ne glede na čas	Po normalizaciji krvne slike znižajte predhodni odmerek za 4 mg/m ² .

- **Kombinirana terapija metastatskega raka dojke**

Zdravilo Novantrone se uporablja v kombinaciji z različnimi citostatskimi učinkovinami za zdravljenje metastatskega raka dojke. Kot učinkovite so se izkazale kombinacije zdravila Novantrone in drugih citotoksičnih učinkovin, vključno s ciklofosfamidom in 5-fluorouracilom ali metotreksatom in mitomicinom C.

Mitoksantronijev klorid so uporabljali tudi v raznih kombinacijah za zdravljenje ne-Hodgkinovega limfoma; vendar pa so podatki za enkrat omejeni in specifičnih režimov terapije ni mogoče priporočiti.

Kot smernica v primerih, ko zdravilo Novantrone uporabimo v kombinaciji kemoterapije in drugimi mielosupresivnimi zdravili, velja, da je treba začetni odmerek zdravila Novantrone zmanjšati za 2-4 mg/m² glede na odmerke, priporočene za monoterapijo; naslednji odmerki so odvisni od stopnje in trajanja mielosupresije, kot je prikazano v zgornji tabeli.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Novantrone pri otrocih in mladostnikih starih do 18 let še nista bili dokazani.

Starejša populacija

Starejše bolnike začnemo običajno zdraviti s čim nižjimi odmerki, zaradi večje pogostnosti zmanjšane jetrne, ledvične ali srčne funkcije v tej populaciji, zaradi sočasnih bolezni ali druge terapije z zdravili.

Bolniki z okvaro ledvic

Za uporabo zdravila pri bolnikih z okvaro ledvic ni dovolj podatkov, na podlagi katerih bi lahko izdelali priporočila za prilagajanje odmerkov.

Bolniki z okvaro jeter

Za uporabo zdravila pri bolnikih z okvaro jeter ni dovolj podatkov, na podlagi katerih bi lahko izdelali priporočila za prilagajanje odmerkov.

Način uporabe

Mitoksantronijevega klorida **nikoli ne smemo dajati** subkutano, intramuskularno, intraarterijsko ali intratekalno (glejte poglavje 4.4).

Raztopino zdravila Novantrone je treba pred uporabo razredčiti. Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom so v poglavju 6.6. Razredčeno raztopino zdravila Novantrone je treba dajati počasi kot prosto tekočo intravensko infuzijo z raztopinami navedenimi v poglavju 6.6, v času nekrajšem od 3 minut. Cevke za infuzijo naj se uvedejo v veliko veno, če je to mogoče. Poskušamo se izogibati ven v okolici sklepov ali v okončinah z neustrezno funkcijo venske ali limfne drenaže.

Med intravenskim apliciranjem zdravila je treba paziti, da ne pride do ekstravazacije, ker lahko nastanejo hude poškodbe okolnega tkiva. Paziti je treba, da na mestu infundiranja ne pride do ekstravazacije ter se izogibati stiku mitoksantronijevega klorida s kožo, sluznicami ali očmi. Če opazite kakršnekoli znake ali simptome ekstravazacije, na primer pekoč občutek, bolečino, srbenje, eritem, oteklino, modrikasto obarvanost kože ali razjedo, je treba infundiranje ali injiciranje takoj ustaviti ter z njim nadaljevati v drugi veni nad prvotno ali v veni na nasprotni roki. Če je podkožna ekstravazacija potrjena oziroma sumite nanjo, je priporočljivo, da se predel, kjer je prišlo do podkožnega izliva, takoj začne hladiti z ledenimi oblogami, prizadeti ud pa naj se dvigne. Zaradi progresivne narave reakcij na ekstravazacijo je treba mesto injiciranja pogosto pregledovati in se v primeru lokalne reakcije čim prej posvetovati s kirurgom. Mesto ekstravazacije je treba skrbno nadzorovati in opazovati pojav morebitnih znakov nekroze in/ali flebitisa, ki lahko zahtevajo nadaljnjo zdravniško posredovanje.

Pred dajanjem začetnega odmerka zdravila Novantrone priporočamo oceno iztisne frakcije levega ventrikla (LVEF) (z ehokardiografijo ali MUGA) (glejte poglavje 4.4).

Pred vsakim ciklusom terapije z zdravilom Novantrone in ob pojavu znakov ali simptomov okužbe, je potrebno opraviti preiskave celotne krvne slike, vključno s trombociti (glejte poglavje 4.4).

Pri ženskah, ki so biološko sposobne zanositve, je potrebno opraviti nosečnostni test, tudi če uporabljajo kontracepcijo (glejte poglavje 4.6).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Povečano tveganje za pojav levkemije kot posledica kombiniranja zdravila z drugim antineoplastičnim zdravilom in/ali radioterapijo.

Kot druge zaviralce topoizomeraze II so tudi mitoksantron povezovali z nastankom akutne mieloične levkemije (AML) ali mielodisplastičnega sindroma (MDS) pri uporabi skupaj z drugimi antineoplastičnimi zdravili ali radioterapijo.

Pri bolnikih z rakom, ki so dobivali antracikline, so poročali o sekundarni AML. Mitoksantronijev klorid je antracenedion, torej sorodno zdravilo. Pojav refraktarne sekundarne levkemije je pogostejši, če so antraciklini uporabljeni v kombinaciji z antineoplastičnimi zdravili, ki poškodujejo DNA, če so bolniki že prej dalj časa zdravljeni s citotoksičnimi zdravili ter v primeru povečevanja odmerka antraciklinov. Pri 1.774 bolnicah z rakom na dojki, ki so dobivale mitoksantronijev klorid sočasno z drugimi citotoksičnimi zdravili in radioterapijo, je bilo ocenjeno kumulativno tveganje za pojav AML zaradi terapije po 5 letih 1,1 % in po 10 letih 1,6 %.

V obdobju trženja zdravila so po uporabi mitoksantrona za zdravljenje multiple skleroze poročali o primerih akutne levkemije, tudi s smrtnim izidom.

Tveganje za mielosupresijo

Če se zdravilo Novantrone uporablja v velikih odmerkih ($>14 \text{ mg/m}^2 \times 3 \text{ dni}$), kot je npr. indicirano za zdravljenje levkemije, bo nastopila huda mielosupresija. Zdravilo Novantrone, dano v kateremkoli odmerku, lahko povzroči mielosupresijo. Bolniki morajo biti poučeni o znakih in simptomih mielosupresije.

Pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo ali radioterapijo in pri tistih s slabim splošnim zdravstvenim stanjem, je lahko mielosupresija huda in traja dlje časa.

Z izjemo bolnikov, zdravljenih za akutno nelimfocitno levkemijo, se zdravila Novantrone na splošno ne sme dajati bolnikom, pri katerih je število nevtrofilcev manjše od 1.500 celic/mm^3 . Za nadzor stopnje mielosupresije, predvsem nevtropenije, ki je lahko huda in lahko povzroči okužbe, priporočamo, da se pri vseh bolnikih, ki prejemajo zdravilo Novantrone, pogosto opravljajo preiskave periferne krvne slike.

Jetrna insuficienca

Varnost zdravila Novantrone za bolnike z jetrno insuficienco ni bila dokazana.

Intraarterijska uporaba

Mitoksantronijevega klorida ne smemo dati z intraarterijsko injekcijo. Po intraarterijski uporabi so poročali o primerih lokalne/področne nevropatije, tudi nepovratne.

Intratekalna uporaba

Mitoksantronijevega klorida ne smemo dati z intratekalno injekcijo. Intratekalna uporaba je lahko povezana s hudimi poškodbami s trajnimi posledicami. Po intratekalnem injiciranju so poročali o primerih nevropatije in nevtoksičnosti, tako centralne kot periferne. Ta poročila so vključevala epileptične napade, ki so vodili v komo in hude nevrološke motnje, ter paralizo z motnjami delovanja črevesja in mehurja.

Vpliv na delovanje srca

Kardiotoksičnost

Toksičnost za miokard, ki se v najhujši obliki izrazi kot potencialno nepopravljivo in življenje ogrožujoče kongestivno srčno popuščanje, lahko nastopi že med terapijo z zdravilom Novantrone ali še mesece ali leta po koncu terapije. Tveganje za kardiotsičnost narašča s kumulativnim odmerkom. Aktivna ali latentna kardiovaskularna bolezen, predhodno ali sočasno obsevanje mediastinuma ali perikardnega predela, predhodna terapija z drugimi antraciklini ali antracenedioni ali sočasna uporaba drugih kardiotsičnih zdravil lahko povečajo tveganje za kardiotsičnost. Kardiotsičnost mitoksantronijskega klorida se lahko pojavi tudi pri manjših kumulativnih odmerkih, ne glede na to, ali so dejavniki tveganja za srce prisotni ali ne.

Pred dajanjem začetnega odmerka in pred vsakim odmerkom mitoksantronijskega klorida pri bolnikih z multiplo sklerozo je priporočljivo opraviti oceno iztisne frakcije levega ventrikla (LVEF) (z ehokardiografijo ali MUGA). Pri bolnikih z rakom je treba srčno funkcijo skrbno nadzorovati pred zdravljenjem in med njim. Oceno LVEF je priporočljivo opraviti tudi, če se pojavijo znaki ali simptomi kongestivnega srčnega popuščanja.

Rak

Pred dajanjem začetnega odmerka mitoksantronijskega klorida je priporočljivo opraviti oceno iztisne frakcije levega ventrikla (LVEF) (z ehokardiografijo ali MUGA). Pri bolnikih z rakom je treba med zdravljenjem skrbno nadzorovati miokardno funkcijo. Kardiotsičnost lahko nastopi kadarkoli med zdravljenjem z mitoksantronom, tveganje zanjo pa narašča s kumulativnim odmerkom.

Kardiotsičnost mitoksantrona se lahko pojavi tudi pri manjših kumulativnih odmerkih, ne glede na to ali so dejavniki tveganja za srce prisotni ali ne.

Bolniki z rakom, ki so prejeli kumulativne odmerke 140 mg/m² bodisi samostojno bodisi v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki, imajo kumulativno 2,6 % verjetnost pojava simptomatskega kongestivnega srčnega popuščanja. Zato je potrebno te bolnike pred začetkom zdravljenja in med njim spremljati, da se pri njih ugotovijo znaki kardiotsičnosti zdravila, in povprašati glede simptomov srčnega popuščanja. V primerjalnih onkoloških študijah je bila splošna kumulativna stopnja verjetnosti zmerne ali hudega zmanjšanja LVEF pri tem odmerku 13 %.

Zaradi možne nevarnosti pojava vplivov delovanja na srce pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili z davnorubicinom ali doksorubicinom, je treba pri teh bolnikih pred začetkom zdravljenja z mitoksantronijskim kloridom določiti razmerje med tveganjem in koristmi terapije.

Akutno kongestivno srčno popuščanje se lahko občasno pojavi pri bolnikih, ki prejemale mitoksantronijski klorid za zdravljenje ANLL. V primerjalni študiji mitoksantronijskega klorida + citarabina kot terapije prvega izbora v primerjavi z davnorubicinom + citarabinom pri odraslih bolnikih s predhodno nezdravljeno ANLL, je bila terapija v vsakem kraku študije povezana s kongestivnim srčnim popuščanjem pri 6,5 % bolnikov. Vzročno povezavo med zdravljenjem z zdravilom in vplivi na delovanje srca je v teh okoliščinah težko dokazati, ker je miokardna funkcija pogosto oslABLJENA zaradi anemije, povišane telesne temperature, okužbe ali krvavitve, ki pogosto spremljajo obstoječo bolezen.

Multipla skleroza

Pred dajanjem začetnega odmerka in pred vsakim odmerkom mitoksantronijskega klorida pri bolnikih z multiplo sklerozo je priporočljivo opraviti oceno iztisne frakcije levega ventrikla (LVEF) (z ehokardiografijo ali MUGA). Kardiotsičnost lahko nastopi kadarkoli med zdravljenjem z mitoksantronom, tveganje zanjo pa narašča s kumulativnim odmerkom. Kardiotsičnost mitoksantrona se lahko pojavi tudi pri manjših kumulativnih odmerkih, ne glede na to, ali so dejavniki tveganja za srce prisotni ali ne.

Bolniki z multiplo sklerozo naj običajno ne bi prejeli kumulativnega odmerka, večjega od 100 mg/m². Zdravila Novantrone se praviloma ne sme dajati bolnikom z multiplo sklerozo, ki imajo bodisi LVEF <50 % ali imajo klinično pomembno zmanjšanje LVEF.

Pri bolnikih z multiplo sklerozo, zdravljenih z zdravilom Novantrone, lahko pride do funkcionalnih sprememb v delovanju srca. V neki kontrolirani klinični študiji so ugotavljali zmanjšanje vrednosti LVEF pod 50% pri dveh bolnikih (2%) od 127 bolnikov, ki so prejeli zdravilo Novantrone - eden od njih je prejel odmerek 5 mg/m², drugi pa 12 mg/m². Drugi bolnik, ki je prejel odmerek 12 mg/m² in pri katerem niso merili vrednosti LVEF, je imel zmanjšan rezultat druge ehokardiografske meritve funkcije prekatov (skrajšanje frakcije), ki je vodilo do njegove izključitve iz študije. Pri nobeni od obeh kontroliranih študij ni bilo poročil o kongestivni srčni odpovedi.

Pri populaciji bolnikov z multiplo sklerozo so poročali o nenadni smrti. Vzročna povezava z aplikacijo mitoksantrona ni znana.

Nadzor laboratorijskih parametrov

- Klinični, hematološki in biokemični parametri morajo biti strogo opazovani in redno spremljani tako med zdravljenjem kot po njem.
- Pred vsakim ciklusom terapije z zdravilom Novantrone in pri pojavu znakov ali simptomov okužbe, morajo biti opravljene preiskave celotne krvne slike, vključno s trombociti.
- Zdravila Novantrone se na splošno ne bi smela uporabljati pri bolnikih z multiplo sklerozo, ki imajo število nevtrofilcev manjše od 1.500 celic/mm³.
- Ker lahko zdravilo povzroči hudo mielosupresijo, je potrebno pogosto opravljanje preiskav celotne krvne slike. Na podlagi izvidov je potrebno po potrebi prilagoditi odmerek zdravila. Pri priporočenih odmerkih je levkopenija navadno prehodna.
- Pred vsakim ciklusom terapije z zdravilom Novantrone je potrebno opraviti tudi preiskave delovanja jeter. Terapija z zdravilom Novantrone pri bolnikih z nenormalnimi rezultati testov jetrne funkcije ni priporočljiva, saj je pri jetrni okvari zmanjšan očistek zdravila in z nobeno laboratorijsko meritvijo ni mogoče napovedati čistega zdravila in prilagoditve odmerka.
- Pojavi se lahko hiperurikemija kot posledica hitrega razpada tumorskih celic zaradi zdravila Novantrone.

Barva seča in beločnic

Zdravljenje lahko povzroči modrozeleno obarvanje seča v prvih 24 urah po prejemu zdravila, zato morajo biti bolniki na to opozorjeni. Pojavi se lahko tudi modrikasto obarvanje beločnic.

Imunosupresivna zdravila

Pri bolnikih, ki dobivajo imunosupresivna zdravila, je imunološki odziv na okužbe zmanjšan. Sistemske okužbe je treba zdraviti hkrati z začetkom ali tik pred začetkom zdravljenja z mitoksantronom.

Imunizacija

Pri bolnikih, zdravljenih z imunosupresivnimi zdravili, ki so sočasno prejeli imunizacijo, se je izkazalo, da je bil odziv protiteles po cepljenju minimalen. Imunizacija s cepivi, ki vsebujejo žive viruse, lahko povzroči hude reakcije kot so vaccinia gangraenosa, generalizirana vaccinia ali smrt. Imunizacija, prejeta med terapijo z mitoksantronom, je lahko neučinkovita. Zato imunizacije s cepivi, ki vsebujejo žive viruse, na splošno niso priporočljive.

Opozorila

Ženske med zdravljenjem z zdravilom Novantrone ne smejo zanositi (glejte poglavje 4.6)

Moški med zdravljenjem in še 6 mesecev po zaključenem zdravljenju z zdravilom Novantrone ne smejo spočeti otroka.

Zdravilo vsebuje natrijev metabisulfit (E223), ki redko lahko povzroči resne preobčutljivostne reakcije in bronhospazem. To zdravilo vsebuje natrij. Pri uporabi odmerkov, enakih oziroma večjih od 6,8 ml, je treba upoštevati, da vsebnost natrija presega 1 mmol (23 mg). To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba z drugimi antineoplastičnimi zdravili in/ali radioterapijo. Zdravilo Novantrone je, tako kot drugi zaviralci topoizomerase, ob sočasni uporabi z drugimi antineoplastičnimi zdravili in/ali radioterapijo povezano z nastankom akutne mieloične levkemije (AML) ali mielodisplastičnega sindroma (MDS) (glejte poglavje 4.4).

Mitoksantron in njegovi presnovki se izločajo z žolčem in urinom, vendar ni znano, ali lahko na poti presnove in izločanja pride do nasičenja oziroma ali so zavrte ali spodbujene, ter ali mitoksantron in njegovi presnovki vstopajo v enterohepatični obtok.

Študije medsebojnega delovanja z drugimi zdravili v pogojih in vitro so pokazale, da mitoksantron ni zaviral CYP450 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A4 v širokem razponu koncentracij. Rezultati študij niso dokončni, vendar nakazujejo, da je mitoksantron šibak induktor aktivnosti CYP450 2E1.

Izkušnje iz obdobja trženja zdravila pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Novantrone za zdravljenje raka, za enkrat niso razkrile pomembnejših interakcij z drugimi zdravili. Podatki o medsebojnem delovanju zdravil pri bolnikih z multiplo sklerozo so omejeni.

Po sočasnem dajanju mitoksantronijevega klorida in kortikosteroidov niso opazili znakov medsebojnih interakcij zdravil.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ženske v rodni dobi se morajo izogibati zanositvi. Pri ženskah, ki so biološko sposobne zanositve, je treba pred vsakim odmerkom opraviti nosečnostni test, rezultat pa mora biti znan še pred aplikacijo zdravila. Ustreznih in dobro nadzorovanih študij pri nosečnicah ni. Zaradi svojega mehanizma delovanja in vpliva na razvoj, kot je bil dokazan pri sorodnih učinkovinah, lahko zdravilo Novantrone deluje potencialno teratogeno. Če se to zdravilo uporablja med nosečnostjo ali če bolnica zanosi med jemanjem tega zdravila, jo je potrebno opozoriti na nevarnost za plod.

Ženske med zdravljenjem in še 6 mesecev po zaključenem zdravljenju potrebujejo zanesljivo zaščito pred zanositvijo.

Dojenje

Zdravilo Novantrone se izloča v materino mleko. Poročali so o znatnih koncentracijah tega zdravila (18 ng/ml) še 28 dni po zadnji uporabi. Zaradi možnosti pojava resnih neželenih učinkov pri otrocih, povezanih z zdravilom Novantrone, je nujno treba z dojenjem prekiniti še pred začetkom zdravljenja (glejte tudi poglavje 4.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so navedeni spodaj po organskem sistemu in pogostnosti. Uporabljene so naslednje stopnje pogostnosti:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

Zelo redki ($< 1/10.000$)

neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- **Neželeni učinki, ki so se pojavili pri bolnikih z rakom**

Organski sistem

neželeni učinek

Infekcijske in parazitske bolezni

zelo pogosti:

okužbe (vključno s smrtnimi izidi)

pogosti:

okužbe dihal, pljučnica, sepsa

neznana pogostnost:

okužbe sečil, oportunistične okužbe

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)

neznana pogostnost:

akutna mieloična levkemija, mielodisplastični sindrom, akutna levkemija

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

zelo pogosti:

mielosupresija*, hiperplazija kostnega mozga*, trombocitopenija*, levkopenija*, granulocitopenija*, nevtropenija*, anemija*, krvavitve*, nenormalno število belih krvnih celic*

pogosti:

krvavitev

neznana pogostnost:

modrice

* V klinični študiji bolnikov z akutno levkemijo je prišlo do pomembne supresije kostnega mozga pri vseh bolnikih, ki so se zdravili z mitoksantronom. Pri 80 v študijo vključenih bolnikih so bile povprečne vrednosti za najnižje število levkocitov in trombocitov $400/\mu\text{l}$ (4. stopnja po WHO) oziroma $9.500/\mu\text{l}$ (4. stopnja po WHO). Pri akutni levkemiji je hematološko toksičnost težko ovrednotiti, saj se zaradi nadomeščanja kostnega mozga z levkemičnimi celicami ni več mogoče zanašati na tradicionalne parametre supresije kostnega mozga, kot sta število levkocitov in trombocitov.

Bolezni imunskega sistema

neznana pogostnost:

anafilaksa/anafilaktoidne reakcije (vključno s šokom)

Bolezni živčevja

pogosti:

anoreksija, glavobol

občasni:

anksioznost, zmedenost

neznana pogostnost:

dremavost, parestezija

Srčne bolezni

pogosti: kongestivno srčno popuščanje, sinusna bradikardija, nenormalen elektrokardiogram, hipotenzija
neznana pogostnost: asimptomatsko zmanjšanje iztisne frakcije levega ventrikla, kardiomiopatija, miokardni infarkt (vključno s smrtnimi izidi), aritmija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

neznana pogostnost: dispneja

Bolezni prebavil

zelo pogosti: navzea, bruhanje, driska, zaprtost, stomatitis, mukozitis
pogosti: krvavitve v prebavilih
neznana pogostnost: pankreatitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

pogosti: hepatična toksičnost
neznana pogostnost: zvišane ravni aspartat aminotransferaze

Bolezni kože in podkožja

zelo pogosti: alopecija
pogosti: izpuščaj, eritem
občasni: modrikasta obarvanost kože in očesnih beločnic
neznana pogostnost: nekroza tkiva, spremembe nohtne posteljice, ekstravazacija*

*Poročali so o ekstravazaciji na mestu infundiranja, ki lahko povzroči eritem, otekanje, bolečino, pekoč občutek in/ali modrikasto obarvanje kože. Ekstravazacija lahko vodi v nekrozo tkiva; v takem primeru je potrebno odstraniti odmrlo tkivo in presaditi kožo. Poročali so tudi o flebitisu, ki se je pojavil na mestu infundiranja.

Bolezni sečil

pogosti: ledvična toksičnost
neznana pogostnost: modro-zelena obarvanost urina, zvišan serumski kreatinin in zvišanje ravni BUN v krvi

Motnje reprodukcije in dojk

neznana pogostnost: amenoreja

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

zelo pogosti: povišana telesna temperatura, bolečine v trebuhu
pogosti: utrujenost, edem
neznana pogostnost: slabotnost, spremembe telesne mase

• Neželeni učinki, ki so se pojavili pri bolnikih z multiplo sklerozo

Organski sistem

neželeni učinek

Infekcijske in parazitske bolezni

zelo pogosti: okužbe sečil, okužbe dihal
neznana pogostnost: okužbe (vključno s smrtnimi izidi), pljučnica, sepsa, oportunistične okužbe

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)

neznana pogostnost: akutna mieloična levkemija, mielodisplastični sindrom, akutna levkemija

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

zelo pogosti: mielosupresija, trombocitopenija, levkopenija
pogosti: granulocitopenija, anemija
neznana pogostnost: hipoplazija kostnega mozga, nevtropenija, krvavitve/modrice, krvavitve, nenormalno število belih krvnih celic

Bolezni imunskega sistema

neznana pogostnost: anafilaksa/anafilaktoidne reakcije (vključno s šokom)

Bolezni živčevja

pogosti: glavobol
neznana pogostnost: anksioznost, zmedenost, dremavost, parestezija, anoreksija

Srčne bolezni

zelo pogosti: aritmija, nenormalen elektrokardiogram
neznana pogostnost: kongestivno srčno popuščanje, asimptomatsko zmanjšanje iztisne frakcije levega ventrikla, kardiomiopatija, sinusna bradikardija, miokardni infarkt (vključno s smrtnimi izidi), hipotenzija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

neznana pogostnost: dispneja

Bolezni prebavil

zelo pogosti: navzea, driska, zaprtost, stomatitis,
neznana pogostnost: bruhanje, krvavitve v prebavilih, mukozitis, pankreatitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

pogosti: zvišane ravni aspartat aminotransferaze
neznana pogostnost: hepatična toksičnost

Bolezni kože in podkožja

zelo pogosti: alopecija
neznana pogostnost: nekroza tkiva, izpuščaji, modrikasta obarvanost kože in očesnih beločnic, spremembe nohtne posteljice, ektravazacija*

*Poročali so o ektravazaciji na mestu infundiranja, ki lahko povzroči eritem, otekanje, bolečino, pekoč občutek in/ali modrikasto obarvanje kože. Ektravazacija lahko vodi v nekrozo tkiva; v takem primeru je potrebno odstraniti odmrlo tkivo in presaditi kožo. Poročali so tudi o flebitisu, ki se je pojavil na mestu infundiranja.

Bolezni sečil

zelo pogosti: zvišanje ravni BUN v krvi

pogosti: zvišan serumski kreatinin
neznana pogostnost: ledvična toksičnost, modro-zelena obarvanost urina,

Motnje reprodukcije in dojk

zelo pogosti: amenoreja (lahko je dolgotrajna in lahko odraža prezgodnjo menopavzo)

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

pogosti: bolečine v trebuhu
zelo redki: spremembe telesne mase
neznana pogostnost: povišana telesna temperatura, slabotnost, utrujenost, edem

Drugo

Pri bolnikih z multiplo sklerozo so poročali o primerih nenadne smrti. Vzročna povezanost z uporabo mitoksantrona ni znana.

• Neželeni učinki o katerih so poročali po prihodu zdravila na trg

V obdobju po prihodu zdravila na trg so po zdravljenju z mitoksantronom poročali o kardiotoksičnosti pri kumulativnih odmerkih manj kot 100 mg/m². Številni bolniki, ki so prejeli mitoksantron za onkološke indikacije, so bili izpostavljeni tudi drugim kardiotoksičnim zdravilom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni znanega specifičnega antidota za zdravilo Novantrone.

Poročali so o primerih nenamernega oz. nezgodnega prevelikega odmerjanja. Štirje bolniki, ki so prejeli 140 do 180 mg/m² v obliki enkratne bolusne injekcije, so umrli zaradi hude levkopenije z okužbo. V daljših obdobjih hude supresije kostnega mozga sta lahko potrebna hematološka podpora in protimikrobno zdravljenje.

Bolnikov s hudo ledvično odpovedjo niso proučevali. Ker pa se zdravilo Novantrone obsežno veže na tkivo, je malo verjetno, da bi lahko s peritonealno dializo ali hemodializo zmanjšali njegovo terapevtsko učinkovitost ali toksičnost.

V primeru prevelikega odmerjanja je potrebno bolnika skrbno spremljati in uvesti simptomatsko in podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antraciklinski antibiotiki in sorodne učinkovine; Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), oznaka ATC: L01DB07

Mitoksantron je sintetični antracenedion, ki reagira z deoksiribonukleinsko kislino (DNK). Skozi vodikove vezi se vrine v DNK in povzroči navzkrižno povezovanje in zlome verig. Mitoksantron deluje tudi na ribonukleinsko kislino (RNK) in je močan zaviralec encima topoizomeraza II, ki je odgovoren za razvitje in popravo poškodovane DNK. Ima citocidno delovanje na deleče in nedeleče človeške celice v kulturi, kar kaže na pomanjkanje specifičnosti faze celičnega ciklusa.

V pogojih in vitro je mitoksantron deloval inhibitorno na celice B, celice T in proliferacijo makrofagov ter poslabšal sposobnost antigenske prezentacije kot tudi izločanje interferona gama, TNF α in IL-2.

Povezava med koncentracijo in učinkom oziroma toksičnostjo za mitoksantron ni bila ugotovljena.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Absorpcija mitoksantrona pri živalih po peroralnem dajanju ni bila velika. Pri bolnikih, ki so prejeli odmerke 15-90 mg/m², obstaja linearna povezava med odmerkom in območjem pod krivuljo (AUC).

Porazdelitev

Porazdelitev po tkivih je obsežna: volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnotežja presega 1.000 l/m². Vezava mitoksantrona na plazemske beljakovine je 78 %. Vezana frakcija je neodvisna od koncentracije, prav tako nanjo ne vpliva prisotnost fenitoina, doksorubicina, metotreksata, prednizona, prednizolona, heparina ali aspirina. Mitoksantron ne prehaja skozi krvno-možgansko pregrado.

Biotransformacija

Mitoksantron se izloča v urin in blato bodisi v nespremenjeni obliki bodisi v obliki neaktivnih presnovkov. V kliničnih študijah so v urinu v 5-dnevem obdobju po aplikaciji zdravila zaznali 10 %, v blatu pa 18 % odmerka, kot izvorno zdravilo ali kot presnovek. Od količine, zaznane v urinu, je bilo 65 % učinkovine v nespremenjeni obliki. Preostalih 35 % so sestavljali derivati monokarboksilne in dikarboksilne kisline ter njihovi glukuronidni konjugati. Presnovne poti mitoksantrona niso povsem pojasnjene.

Izločanje

Za izločanje mitoksantrona pri bolnikih po enkratni intravenski aplikaciji je značilen trifazni model. Številni avtorji študij so poročali o vrednostih razpolovne dobe izločanja, ki znašajo 10 do 40 ur, vendar je več drugih avtorjev poročalo tudi o precej daljših vrednostih in sicer od 7 do 12 dni. Razlike v ocenah so lahko posledica pozne razpoložljivosti podatkov po dajanju odmerkov, vrednotenja podatkov in občutljivost analiz. Kopičenje zdravila v plazmi niso opazili niti ko je bil mitoksantron apliciran dnevno pet zaporednih dni niti ko je bil apliciran kot enkratni odmerek vsake tri tedne.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah

Vpliv spola, rasne pripadnosti in ledvične okvare na farmakokinetiko mitoksantrona ni znan.

Očistek mitoksantrona je zmanjšan zaradi jetrne okvare. Pri bolnikih s hudimi motnjami delovanja jeter (opredeljenimi z vrednostjo bilirubina >3,4 mg/dl) je AUC več kot trikrat višji kot pri bolnikih z normalno jetrno funkcijo. Pri bolnikih z zmerno okvarjeno jetrno funkcijo (opredeljeno z vrednostjo bilirubina 1,3 do 3,4 mg/dl) je bil očistek mitoksantrona enak kot pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter.

Otroci z akutno mieloično levkemijo, ki prejemajo ciklosporin in mitoksantron, so imeli v primerjavi z otroki, ki so prejeli samo mitoksantron, zmanjšan očistek mitoksantrona (42 %).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Farmakokinetične študije na podganah, psih in opicah, ki so jim dajali radioaktivno označeno zdravilo Novantrone, kažejo na hitro in obsežno ter odmerku sorazmerno porazdelitev zdravila v večino tkiv. Zdravilo Novantrone ne prehaja skozi krvno-možgansko pregrado, v upoštevanja vredni meri. V testise prehaja zdravilo v sorazmerno majhni meri. Pri podganah ne prehaja skozi placento. Njegova plazemska koncentracija hitro upade v prvih dveh urah, potem pa upada počasi. Podatki, dobljeni na osnovi študij na živalih, kažejo, da je izločanje z žolčem poglavitni način izločanja zdravila. Pri podganah je bila razpolovna doba izločanja zdravila iz tkiv v razponu med 20 in 25 dni v primerjavi s plazemsko razpolovno dobo 12 dni. Pri živalih se, po peroralni uporabi, zdravilo Novantrone ne absorbira v bistveni meri.

Zdravljenje brejih podgan v obdobju organogeneze je bilo povezano z zaostalo rastjo ploda pri odmerkih večjih ali enakih 0,05 mg/kg/dan (odmerek, ki je za 0,03-krat večji od običajnega odmerka za človeka, na podlagi mg/m²). Pri zdravljenju brejih kuncev v obdobju organogeneze so opazili povečano incidenco prezgodnjih porodov pri odmerkih večjih ali enakih 0,01 mg/kg/dan (odmerek, ki je za 0,01-krat večji od običajnega odmerka za človeka, na podlagi mg/m²). V tej študijah niso opazili teratogenih učinkov, vendar so bili najvišji testirani odmerki precej nižji od priporočenih odmerkov za človeka (0,1-krat in 0,05-krat pri podganah in kuncih, na podlagi mg/m²).

Mutagenost

Zdravilo Novantrone je bilo mutageno v bakterijskih testih (Amesov test na *S. typhimurium* in *E. coli*) in testnih sistemih pri sesalcih (L5178Y TK⁺/- limfom pri miših) ter klastogeno tako v pogojih *in vitro* (okvara DNK v primarnih hepatocitih pri podganah; sestrška kromatidna izmenjava v ovarijskih celicah kitajskega hrčka) kot *in vivo* (test kostnega mozga pri podganah).

Zdravilo Novantrone je pri podganah mutageno *in vivo* in *in vitro*. V isti živalski vrsti so opažali morebitno povezanost med uporabo zdravila Novantrone in pojavom malignih neoplazem.

6. FARMACEVTSKE LASTNOSTI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev metabisulfit (E223)
brezvodni natrijev sulfat
natrijev klorid
brezvodni natrijev acetat
koncentrirana očetna kislina
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila Novantrone ne smemo mešati v isti infuziji s heparinom, ker lahko nastane precipitat. Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili v isti infuziji razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Rok uporabnosti zdravila po prvem odpiranju - predrtju zaporke viala (če uporabimo več odmerkov): največ 7 dni pri temperaturi od 15 °C do 25 °C oz. do 14 dni v hladilniku, pod pogojem, da se z zdravilom ravna strogo aseptično.

Rok uporabnosti raztopine po razredčenju: 48 ur

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja zdravila po prvem odpiranju ali rekonstituiranega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla z 1 stekleno vialo (prozorno steklo tipa I Ph. Eur) z 10 ml koncentrata za raztopino za injiciranje / infundiranje z zamaškom iz sive butilne gume in aluminijsko flip-off zaporko.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Kot velja za vsa citotoksična zdravila, mora tudi zdravilo Novantrone pripravljati ustrezno usposobljeno osebje. Noseče članice osebja ne smejo sodelovati pri rekonstituciji ali uporabi zdravila Novantrone.

Odmerek zdravila Novantrone je treba pred uporabo razredčiti z najmanj 50 ml katere od naslednjih raztopin: 0,9 % raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali 5 % raztopino glukoze (dekstroze) za injiciranje ali 0,18 % raztopino natrijevega klorida in 4 % glukoze. Mitoksantronijev klorid se lahko nadalje redči z istimi raztopinami in uporabi takoj.

Osebe, ki imajo stik s citostatiki ali delajo v prostorih, kjer se ta zdravila uporabljajo, so lahko izpostavljene tem snovem preko vdihanega zraka ali neposrednega stika s kontaminiranimi predmeti. Možne vplive na zdravje je mogoče zmanjšati z upoštevanjem določenih previdnostnih in varnostnih ukrepov, objavljenih smernic in lokalnih predpisov za pripravo, apliciranje, transport in odstranjevanje nevarnih zdravil. Glede tega, ali so vsi postopki, ki so priporočeni v smernicah, nujno potrebni ali ustrezni, ni splošnega konsenza.

Pri pripravi, dajanju zdravila bolnikom in odstranjevanju ostankov raztopine je potrebna previdnost. Priporočamo uporabo zaščitnih očal, rokavic in oblačil.

Nastajanje aerosolov mora biti zmanjšano na najmanjšo možno mero. Da bi to dosegli, je potrebno uporabiti iglo najmanjše možne velikosti in odmerek posesati v brizgo z izvajanjem blagega negativnega tlaka.

Če pride raztopina zdravila Novantrone po nesreči v stik s kožo ali sluznicami, jih je potrebno nemudoma in temeljito izprati s toplo vodo. Če pride do stika zdravila z očesom je potrebno uporabiti običajne načine izpiranja.

Odstranjevanje razlite raztopine

V primeru razlitja zdravila Novantrone na opremo ali okoljske površine priporočamo naslednji postopek za njeno odstranjevanje: Pripravite 50% raztopino svežega koncentriranega belila (primerna je kakršnakoli priznana registrirana blagovna znamka, ki vsebuje bodisi natrijev ali kalcijev hipoklorid) v vodi. Omočite vpojne robčke z raztopino belila in jih položite na razlito raztopino zdravila. Do deaktivacije razlite tekočine pride, ko se modra barva popolnoma razbarva. Poberite mokre robčke s suhimi robčki. Območje razlitja potem sperite z vodo in s suhimi robčki popivajte to vodo. Med postopkom čiščenja morate nositi ustrezno zaščitno opremo. Vse predmete, kontaminirane z zdravilom Novantrone (npr. brizge, igle, robčke itd.), morate obravnavati kot toksične odpadke in jih temu ustrezno odstranjevati. Priporočamo uničenje s sežigom.

Zdravilo je citostatik, zato neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z nacionalnimi smernicami za ravnanje s citotoksičnimi spojinami.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Benzstrasse 1
61352 Bad Homburg
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/94/01132/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16.12.1994
Datum zadnjega podaljšanja: 17.03.2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

03.02.2015