

NAVODILO ZA UPORABO

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

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Novantrone in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Novantrone
3. Kako uporabljati zdravilo Novantrone
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Novantrone
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Novantrone in za kaj ga uporabljamo

Novantrone je zdravilo, namenjeno zdravljenju več vrst raka. V nekaterih primerih se lahko uporablja tudi za zdravljenje multiple skleroze. Deluje tako, da zavira sintezo DNK in RNK, saj se vriva med baze DNK in moti njihovo delovanje.

Zdravilo Novantrone se uporablja za zdravljenje naslednjih novotvorb:

- metastatski hormonsko neodzivni rak prostate,
- akutna nelimfocitna levkemija (ANLL) pri odraslih bolnikih,
- metastatski rak dojke,
- ne-Hodgkinov limfom.

Zdravilo Novantrone so uporabljali tudi za lajšanje simptomov neoperabilnega primarnega hepatocelularnega karcinoma.

Zdravilo Novantrone je namenjeno tudi 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).

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Novantrone

Ne uporabljajte zdravila Novantrone:

- če ste alergični na mitoksantron ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če dojite (glejte tudi podpoglavje »Nosečnost in dojenje«).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Novantrone se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če prejimate antineoplastična zdravila in/ali radioterapijo:

Pri uporabi zdravila Novantrone skupaj z drugimi antineoplastičnimi zdravili (t.j. zdravili proti rakavim boleznim) in/ali radioterapijo (obsevanjem) so ugotavljali večje pojavljanje akutne mieloične levkemije (AML) ali mielodisplastičnega sindroma (MDS).

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 povečanja odmerka antraciklinov.

Po prihodu zdravila na trg so po uporabi mitoksantrona za zdravljenje multiple skleroze poročali o primerih akutne levkemije, tudi s smrtnim izidom.

Če prejimate velike odmerke zdravila Novantrone:

Pri uporabi zdravila Novantrone v velikih odmerkih ($>14 \text{ mg/m}^2 \times 3 \text{ dni}$), kot je npr. potrebno pri zdravljenju levkemije, bo nastopila huda mielosupresija (zmanjšanje funkcionalne kapacitete kostnega mozga). Zdravilo Novantrone lahko povzroči zavoro kostnega mozga pri kateremkoli odmerku. Pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo ali obsevanjem ter pri tistih s slabim splošnim zdravstvenim stanjem je lahko zavora kostnega mozga huda in traja dlje časa.

Če imate okvaro jeter:

Varnost zdravila Novantrone pri bolnikih z okvaro jeter ni bila dokazana.

Intraarterijska uporaba

Zdravila se ne sme dati z intraarterijsko injekcijo. Po intraarterijski uporabi so poročali o primerih lokalne/področne nevropatije, tudi nepovratne.

Intratekalna uporaba

Zdravila se ne sme dati z intratekalno injekcijo. Intratekalna uporaba je lahko povezana s hudimi poškodbami s trajnimi posledicami. Po intratekalnem injiciranju so poročali o primerih nevropatije in nevrotoksičnosti, 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

Če vas zdravijo z zdravilom Novantrone, lahko pride do sprememb delovanja srca.

Že med terapijo z zdravilom Novantrone pa tudi še mesece ali leta po koncu terapije lahko nastopi toksičnost zdravila za srčno mišico, ki se v hujši obliki izrazi kot potencialno nepopravljivo in življenje ogrožujoče kongestivno (zastojno) srčno popuščanje. Uporaba zdravila Novantrone je bila povezana s kardiotoksičnostjo – tveganje zanjo narašča s kumulativnim odmerkom.

Aktivna ali latentna ("speča") srčnožilna bolezen, predhodno ali sočasno obsevanje mediastinuma (medpljučja) ali perikardialnega (obsrčnega) predela, predhodna terapija z drugimi antraciklini ali antracenedioni ali sočasna uporaba drugih kardiotoksičnih zdravil lahko poveča tveganje za kardiotoksičnost. Kardiotoksičnost mitoksantronijevega 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 mitoksantronijevega 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. Kardiotoksičnost lahko nastopi kadarkoli med zdravljenjem z mitoksantronom, tveganje zanjo pa narašča s kumulativnim odmerkom.

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

Znano je, da se pri rakavih bolnikih lahko pojavi simptomatsko kongestivno srčno popuščanje, in sicer pri tistih bolnikih, ki so prejeli kumulativni odmerek zdravila do 140 mg/m^2 , zato vas bo moral vaš zdravnik pred začetkom zdravljenja in med njim spremljati, da ugotovi morebitne znake kardiotoksičnosti zdravila in povprašati o morebitnih simptomih srčnega popuščanja.

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 prejemajo mitoksantronijski klorid za zdravljenje ANLL.

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). Kardiotoksičnost lahko nastopi kadarkoli med zdravljenjem z mitoksantronom, tveganje zanjo pa narašča s kumulativnim odmerkom. Kardiotoksičnost 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/m^2 . Pri bolnikih z multiplo sklerozo, zdravljenih z zdravilom Novantrone, lahko pride do funkcionalnih sprememb v delovanju srca (zmanjšanje vrednosti LVEF).

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

Nadzor laboratorijskih parametrov

- Tako med kot po zdravljenju bo potrebno strogo opazovanje in redno spremljanje kliničnih, hematoloških in biokemičnih parametrov, za kar boste morali opraviti ustrezne preiskave.
- Pred vsakim ciklusom terapije z zdravilom Novantrone in če se pojavijo znaki ali simptomi okužbe, boste morali opraviti tudi preiskave celotne krvne slike, vključno s določanjem števila trombocitov.
- Če imate multiplo sklerozo, zdravila Novantrone ne boste smeli prejeti, če je pri vas število nevtrofilcev manjše od 1.500 celic/mm^3 .
- Ker lahko zdravilo povzroči hudo zavoro kostnega mozga, bodo potrebne pogoste preiskave celotne krvne slike. Na podlagi teh izvidov vam bo po potrebi prilagojen odmerek zdravila. Pri priporočenih odmerkih je levkopenija navadno prehodna.
- Pred vsakim ciklusom terapije z zdravilom Novantrone boste morali opraviti tudi preiskave delovanja jeter. Terapija z zdravilom Novantrone pri bolnikih z nenormalnimi rezultati testov jetrne funkcije ni priporočljiva.
- Pojavi se lahko tudi hiperurikemija (zvišana koncentracija sečne kisline v krvi) zaradi hitrega razpada tumorskih celic, ki ga povzroči zdravilo Novantrone.

Barva seča in beločnic

Upoštevajte, da lahko zdravljenje s tem zdravilom povzroči modrozeleno obarvanje seča v prvih 24 urah po prejemu zdravila, ki pa kasneje mine. Pojavi se lahko tudi modrikasto obarvanje beločnic (zunanja ovojnica očesa).

Če prejemate 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.

Cepljenje

Pri bolnikih, zdravljenih z imunosupresivnimi zdravili, ki so sočasno prejemali 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. Če prejemate zdravilo Novantrone, bo lahko cepivo, prejeto med tem zdravljenjem, neučinkovito. Zato cepljenja s cepivi, ki vsebujejo žive viruse, na splošno ne priporočamo.

Opozorilo

Ženske med zdravljenjem z zdravilom Novantrone ne smejo zanositi (glejte podpoglavje »Nosečnost in dojenje«).

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

Druga zdravila in zdravilo Novantrone

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli zdravilo.

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 »Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Novantrone«).

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.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Nosečnost

Ženske v rodni dobi se morajo izogibati zanositvi.

Če zdravilo Novantrone prejimate v času nosečnosti ali če med prejetjem tega zdravila zanosite, lahko zdravilo Novantrone povzroči resne poškodbe ploda.

Ženske med zdravljenjem z zdravilom Novantrone še najmanj šest mesecev po njem ne smejo zanositi. Uporabljati morajo zanesljiva kontracepcijska sredstva.

Dojenje

Zdravilo Novantrone se izloča v materino mleko. Zaradi nevarnosti resnih neželenih učinkov zdravila na otroka mora bolnica prenehati z dojenjem še pred začetkom zdravljenja (glejte tudi podpoglavje »Ne uporabljajte zdravila Novantrone«).

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Študij o vplivu na sposobnost upravljanja vozil in strojev niso izvedli .

Zdravilo Novantrone vsebuje

- natrijev metabisulfit (E223), ki redko lahko povzroči resne preobčutljivostne reakcije in bronhospazem.
- 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.

3. Kako uporabljati zdravilo Novantrone

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo vam bodo vbrizgali v veno.

Odmerek zdravila bo določen na podlagi vaše telesne površine.

Odmerjanje zdravila bo odvisno od bolezni, ki jo imate.

Vaš zdravnik vam bo povedal, kako dolgo bo trajalo zdravljenje z zdravilom Novantrone.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Novantrone, kot bi smeli:

Ni znanega specifičnega protistrupa za zdravilo Novantrone.

V primeru prevelikega odmerjanja bo zdravnik uvedel simptomatsko vzdrževalno zdravljenje in vas skrbno spremljal.

Če menite, da je učinek zdravila premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

- **Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih z rakom, so naslednji:**

zelo pogosti (*pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov*):

okužbe (vključno s smrtnimi izidi), mielosupresija* (zavora delovanja kostnega mozga), hiperplazija kostnega mozga*, trombocitopenija* (zmanjšanje števila trombocitov), zmanjšanje števila levkocitov (levkopenija*, granulocitopenija*, nevtropenija*), slabokrvnost*, krvavitve*, nenormalno število levkocitov*

siljenje na bruhanje, bruhanje, driska, zaprtost, vnetje ustne sluznice, vnetje sluznice, izpadanje las, povišana telesna temperatura, bolečine v trebuhu

* 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/ μ l (4. stopnja po WHO) oziroma 9,500 μ 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.

pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

okužbe dihal, pljučnica, sepsa, krvavitev, neješčnost, glavobol, kongestivno srčno popuščanje, sinusna bradikardija (upočasnjeno bitje srca), nenormalen elektrokardiogram, znižan krvni tlak, krvavitve v prebavilih, toksična okvara jeter, izpuščaj, rdečina, toksična okvara ledvic, utrujenost, oteklina ali vodenica.

občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

tesnoba, zmedenost, modrikasta obarvanost kože in očesnih beločnic.

neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

okužbe sečil, oportunistične okužbe (do okužbe pride pri človeku z oslabljenim imunskim sistemom), akutna mieloična levkemija, mielodisplastični sindrom, akutna levkemija, modrice, anafilaksa/anafilaktoidne reakcije, vključno s šokom (preobčutljivostne in njim podobne reakcije), dremavost, nenormalen občutek v koži (mravljinčenje, zbadanje), asimptomatsko zmanjšanje iztisne frakcije levega ventrikla, kardiomiopatija, miokardni infarkt (vključno s smrtnimi izidi), motnja srčnega ritma, oteženo dihanje, vnetje trebušne slinavke, zvišane ravni aspartat aminotransferaze, lokalno odmrte tkiva, spremembe nohtne posteljice, ektravazacija*, modro-zelena obarvanost urina, zvišan serumski kreatinin in zvišanje ravni BUN (dušik sečnine v krvi) v krvi, izostanek menstruacije, slabotnost, spremembe telesne mase.

*Poročali so o ektravazaciji (izstop ali izliv telesnih tekočin (npr. krvi, limfe, urina) iz žil ali izvodil) na mestu infundiranja, ki lahko povzroči rdečino, otekanje, bolečino, pekoč občutek in/ali modrikasto obarvanje kože. Ektravazacija lahko vodi v lokalno odmrte tkiva; v takem primeru je potrebno odstraniti odmrlo tkivo in presaditi kožo. Poročali so tudi o flebitisu (vnetju ven), ki se je pojavilo na mestu infundiranja.

- **Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih z multiplo sklerozo, so naslednji:**

zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

okužbe sečil, okužbe dihal, mielosupresija, trombocitopenija (zmanjšanje števila trombocitov), levkopenija (zmanjšanje števila levkocitov), motnja srčnega ritma, nenormalen elektrokardiogram, siljenje na bruhanje, driska, zaprtost, vnetje ustne sluznice, izpadanje las, zvišanje ravni BUN v krvi, izostanek menstruacije (lahko je dolgotrajno in lahko odraža prezgodnjo menopavzo).

pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

granulocitopenija (zmanjšanje števila belih krvnih celic), slabokrvnost, glavobol, zvišane ravni aspartat aminotransferaze, zvišan serumski kreatinin, bolečine v trebuhu.

zelo redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov):

sprememba telesne mase.

neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

okužbe (vključno s smrtnimi izidi), pljučnica, sepsa, oportunistične okužbe (do okužbe pride pri človeku z oslabljenim imunskim sistemom), akutna mieloična levkemija, mielodisplastični sindrom, akutna levkemija, hipoplazija kostnega mozga, nevtropenija, krvavitve/modrice, krvavitev, nenormalno število levkocitov, anafilaksa/anafilaktoidne reakcije (vključno s šokom), tesnoba, zmedenost, dremavost, nenormalen občutek v koži (mravljinčenje, zbadanje), neješčnost, kongestivno

srčno popuščanje, asimptomatsko zmanjšanje iztisne frakcije levega ventrikla, kardiomiopatija, sinusna bradikardija (upočasnjeno bitje srca), miokardni infarkt (vključno s smrtnimi izidi), znižan krvni tlak, oteženo dihanje, bruhanje, krvavitve v prebavilih, vnetje sluznice, vnetje trebušne slinavke, toksična okvara jeter, lokalno odmrtnje tkiva, izpuščaj, modrikasta obarvanost kože in očesnih beločnic, spremembe nohtne posteljice, ekstrapazacija*, toksična okvara ledvic, modro-zelena obarvanost urina, povišana telesna temperatura, slabotnost, utrujenost, oteklina ali vodenica

*Poročali so o ekstrapazaciji (izstop ali izliv citostatika iz žil ali izvodil) na mestu infundiranja, ki lahko povzroči rdečino, otekanje, bolečino, pekoč občutek in/ali modrikasto obarvanje kože. Ekstrapazacija lahko vodi v lokalno odmrtnje tkiva; v takem primeru je potrebno odstraniti odmrlo tkivo in presaditi kožo. Poročali so tudi o flebitisu (vnetju ven), ki se je pojavilo na mestu infundiranja.

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

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

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno 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.

S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Novantrone

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Rok uporabnosti zdravila po prvem odpiranju - predrtju zaporke vial (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

Zdravilo vam bo pripravilo in dalo za to ustrezno usposobljeno zdravniško osebje, ki bo neuporabljeno zdravilo tudi odstranilo v skladu z nacionalnimi smernicami za ravnanje s citotoksičnimi zdravili.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Novantrone

- Zdravilna učinkovina je mitoksantron.
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.
- Druge pomožne snovi so natrijev metabisulfit (E223), brezvodni natrijev sulfat, natrijev klorid, brezvodni natrijev acetat, koncentrirana očetna kislina, voda za injekcije.

Izgled zdravila Novantrone in vsebina pakiranja

Raztopina je bistra, temno modre barve.

Škatla z 1 vialo z 10 ml koncentrata za raztopino za injiciranje / infundiranje (sterilni koncentrat) z zamaškom in zaporko.

Če želite več informacij o tem zdravilu, imate vprašanja ali ste glede česa negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Način in režim izdaje zdravila Novantrone

H - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne 03.02.2015

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodila za pravilno dajanje in opozorila

Zdravila Novantrone ne smete mešati z drugimi zdravili v isti infuziji.

Raztopino zdravila Novantrone je treba pred uporabo razredčiti in sicer 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.

Zdravila Novantrone ne smete dati subkutano, intramuskularno, intraarterijsko ali intratekalno!

Razredčeno raztopino zdravila Novantrone je treba dajati počasi kot prosto tekočo intravensko infuzijo z raztopinami navedenimi v zgornjem odstavku, v času ne krajšem 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 ekstrapazacije, ker lahko nastanejo hude poškodbe okolnega tkiva. Paziti je treba, da na mestu infundiranja ne pride do ekstrapazacije ter se izogibati stiku mitoksantronijevega klorida s kožo, sluznicami ali očmi. Če
JAZMP-R/002-03.02.2015

opazite kakršenkoli znake ali simptome ekstrapazacije, na primer pekoč občutek, bolečino, srbenje, rdečino, 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 ekstrapazacija 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 ekstrapazacijo je treba mesto injiciranja pogosto pregledovati in se v primeru lokalne reakcije čim prej posvetovati s kirurgom. Mesto ekstrapazacije 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 (z ehokardiografijo ali MUGA).

Pred vsakim ciklusom terapije z zdravilom Novantrone in če se pojavijo znaki ali simptomi okužbe, je potrebno opraviti preiskave celotne krvne slike, vključno s trombociti.

Pri ženskah, ki so biološko sposobne zanositve, je potrebno pred vsakim odmerkom opraviti nosečnostni test, tudi če uporabljajo kontracepcijo, rezultat pa mora biti znan pred prejetjem zdravila.

Navodila za odmerjanje

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 izražamo na podlagi telesne površine:

- **Multipla skleroza**

Priporočeni odmerek zdravila Novantrone je 12 mg/m² 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/m² v obliki kratke intravenske infuzije na vsakih 21 dni.

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

Začetni priporočeni odmerek je 12 mg/m² zdravila Novantrone na dan, ki ga v prvih treh zaporednih dneh apliciramo kot intravensko infuzijo, ter 100 mg/m² 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 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/m², ki se daje v dnevni intravenski infuziji 1. in 2. dan, ter citarabina, 100 mg/m² 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/m^2 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/m^2 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 vrnila 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 $2\text{--}4 \text{ mg/m}^2$ 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 jetrno okvaro ni dovolj podatkov, na podlagi katerih bi lahko izdelali priporočila za prilagajanje odmerkov.

Navodila za ravnanje s citotoksičnimi zdravili

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

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, moramo 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 moramo nemudoma in temeljito izprati s toplo vodo. Če pride do stika zdravila z očesom, uporabimo običajne načine izpiranja.

Postopek za odstranjevanje zdravila Novantrone v primeru razlitja

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.

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