

1. LEGEMIDLETS NAVN

Novantrone 2 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml Novantrone inneholder 2 mg mitoksantron (som hydroklorid).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Natriummetabisulfitt (E 223)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Novantrone er indisert til behandling av metastatisk brystkreft.

Novantrone er indisert til behandling av non-Hodgkins lymfom.

Novantrone er indisert til behandling av akutt myelogen leukemi (AML) hos voksne.

Novantrone i kombinasjonsregimer er indisert til remisjon-induksjonsbehandling av blastkrise i kronisk myolegen leukemi.

Novantrone er indisert i kombinasjon med kortikosteroider for lindring (f.eks. smertelindring) relatert til avansert kastrasjonsresistent prostatakreft.

Novantrone er indisert til behandling av pasienter med svært aktiv tilbakefallene multippel sklerose forbundet med raskt fremskridende funksjonshemming der det ikke finnes andre behandlingsalternativer (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Novantrone skal administreres under tilsyn av lege med erfaring i bruk av cytotoksiske kjemoterapeutika.

Metastatisk brystkreft, non-Hodgins lymfom

Monoterapi

Anbefalt startdose for mitoksantron når det brukes som monoterapi er 14 mg/m² kroppsoverflateareal, gitt som engangsdose intravenøst. Dosen kan gjentas med 21 dagers intervaller. En lavere startdose (12 mg/m² eller mindre) anbefales til pasienter med utilstrekkelige benmargsreserver, f.eks. som følge av tidligere kjemoterapi eller dårlig generell tilstand.

Doseendringer og tidspunkt for påfølgende doser bør avgjøres på klinisk basis avhengig av graden og varigheten av myelosuppresjonen. For påfølgende kurer kan forrige dose vanligvis gjentas dersom antallet leukocytter og trombocytter har returnert til normale nivåer etter 21 dager.

Følgende tabell er foreslått som en guide til dosejusteringer ved behandling av pasienter med metastatisk brystkreft og non-Hodgkins lymfom i henhold til hematologisk nadir (som normalt inntreffer ca. 10 dager etter administrasjon).

Nadirverdier for leukocytter og trombocytter	Tid til normalisering	Påfølgende dose
Hvis leukocytnadir > 1500/mikrol og trombocytnadir > 50 000/mikrol	Normalisering ≤ 21 dager	Gjenta forrige dose
Hvis leukocytnadir > 1500/mikrol og trombocytnadir > 50 000/mikrol	Normalisering > 21 dager	Ikke doser før normale nivåer er nådd. Gjenta deretter forrige dose.
Hvis leukocytnadir < 1500/mikrol eller trombocytnadir < 50 000/mikrol	Uansett varighet	Reduser med 2 mg/m ² i forhold til forrige dose, etter normalisering.
Hvis leukocytnadir < 1000/mikrol eller trombocytnadir < 25 000/mikrol	Uansett varighet	Reduser med 4 mg/m ² i forhold til forrige dose, etter normalisering.

Kombinasjonsbehandling

Mitoksantron er også gitt som del av kombinasjonsbehandling. Ved metastatisk brystkreft har kombinasjoner av mitoksantron med andre cytotoksiske legemidler, inkludert cyklofosamid og 5-fluorouracil eller metotreksat og mitomycin C, vist seg å være effektive.

Mitoksantron har også vært brukt i forskjellige kombinasjoner for non-Hodgkins lymfom; Det finnes imidlertid på nåværende tidspunkt begrensede data og det spesifikke regimer kan ikke anbefales.

I kombinasjonsregimer har mitoksantron, med startdoser fra 7 til 8 til 10 til 12 mg/m² avhengig av kombinasjonen og frekvensen som brukes, vist effektivitet.

Som en veiledning, når Novantrone brukes i kombinasjons-kjemoterapi med et annet myelosuppresivt legemiddel, skal startdosen for mitoksantron reduseres med 2 til 4 mg/m² i forhold til anbefalt dose når det brukes som monoterapi; påfølgende doser avhenger, som beskrevet i tabellen ovenfor, avhenger av graden og varigheten av myelosuppresjonen.

Akutt myelogen leukemi

Monoterapi ved tilbakefall

Anbefalt dose for remisjon-induksjon er 12 mg/m² av kroppsoverflatearealet, gitt som en enkelt intravenøs daglig dose i fem sammenhengende dager (totalt 60 mg/m²). I kliniske studier med en dose på 12 mg/m² daglig i 5 dager, opplevde pasientene som oppnådde en komplett remisjon dette som resultat av den første induksjonskuren.

Kombinasjonsbehandling

For induksjon anbefales en daglig dose på 12 mg/m² mitoksantron på dag 1–3, gitt som intravenøs infusjon, og 100 mg/m² cytarabin i 7 dager, gitt som kontinuerlig 24-timers infusjon på dag 1–7.

Mest fullstendig remisjon vil inntreffe etter innledende kur med induksjonsterapi. Dersom antileukemisk respons ikke er komplett, kan en sekundær induksjonskur gis der Novantrone gis i 2 dager og cytarabin i 5 dager – med samme daglige dosenivå. Dersom alvorlig eller livstruende ikke-hematologisk toksisitet observeres under første induksjonskur, bør andre induksjonskur utsettes til toksisiteten er borte.

Konsolidasjonsbehandling, brukt i to store randomiserte multisenter studier, består av 12 mg/m² mitoksantron, gitt som daglig intravenøs infusjon på dag 1 og 2, og 100 mg/m² cytarabin i 5 dager, gitt som kontinuerlig infusjon over 24 timer på dag 1–5. Første kur ble gitt ca. 6 uker etter siste induksjonskur; andre kur ble generelt administrert 4 uker etter den første.

En enkelt kur med 6 mg/m² mitoksantron gitt som intravenøs (i.v.) bolus, 80 mg/m² etoposid gitt intravenøst i en periode på 1 time og 1 g/m² cytarabin (Ara C) gitt intravenøst i en periode på 6 timer daglig i 6 dager (MEC) viste antileukemisk aktivitet som redningsterapi for gjenstridig AML.

Behandling av blastkrise i kronisk myelogen leukemi

Kombinasjonsbehandling ved tilbakefall

Den anbefalte doseringen i kombinasjonsregimer ved tilbakefall er på 5 til 12 mg/m² kroppsoverflateareal gitt som intravenøs enkeltdose daglig i 2-4 sammenhengende dager (maksimaldose 48 mg/m²).

Kastrasjonsresistent prostatakreft

Basert på data fra to sammenlignende studier med mitoksantron og kortikosteroider versus monoterapi med kortikosteroider, er anbefalt dose mitoksantron 12-14 mg/m², gitt som kort intravenøs infusjon hver 21. dag i kombinasjon med lave doser kortikosteroider administrert peroralt.

Kreftpasienter som fikk kumulative doser på 140 mg/m² enten alene eller i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske legemidler hadde en kumulativ sannsynlighet på 2,6 % for kongestiv hjertesvikt. Derfor bør pasienter overvåkes for tegn på kardial toksisitet og spørres om symptomer på hjertesvikt før initiering av behandling og under behandlingen.

Multipel sklerose

Behandling med Novantrone skal administreres under tilsyn av lege med erfaring i bruk av cytotoksisk kjemoterapeutika til behandling av multipel sklerose.

Denne behandlingen skal kun brukes etter vurdering av nytte-risiko, spesielt vedrørende hematologiske og kardiale risikoer (se pkt. 4.4).

Behandling må ikke initieres hos pasienter som tidligere har vært behandlet med Novantrone.

Anbefalt dose mitoksantron er vanligvis 12 mg/m² kroppsoverflateareal, gitt som en kort (ca. 5 til 15 minutter) intravenøs infusjon som kan gjentas hver 1–3 måneder. Maksimal kumulativ livstidsdose bør ikke overstige 72 mg/m² (se pkt. 5.1).

Hvis Novantrone administreres gjentatte ganger, bør dosejusteringer gjøres i forhold til utbredelse og varighet av benmargssuppresjon.

Differensial blodtelling innen 21 dager etter infusjon med Novantrone

Tegn og symptomer på infeksjon og differensial blodtelling med WHO-grad 3: følgende dose 10 mg/m²

Tegn og symptomer på infeksjon og differensial blodtelling med WHO-grad 4: følgende dose 8 mg/m²

Differensial blodtelling 7 dager før infusjon med Novantrone

Tegn og symptomer på infeksjon og differensial blodtelling med WHO-grad 1: følgende dose 9 mg/m²

Tegn og symptomer på infeksjon og differensial blodtelling med WHO-grad 2: følgende dose 6 mg/m²

Tegn og symptomer på infeksjon og differensial blodtelling med WHO-grad 3 til 4: seponering av behandling

I tilfelle av ikke-hematologiske toksisiteter med WHO-grad 2 til 3, skal følgende dose justeres til 10 mg/m², i tilfelle av ikke-hematologisk toksisitet grad 4 skal behandlingen seponeres.

Spesielle populasjoner

Eldre

Generelt skal eldre pasienter begynne med lave doser på grunn av den høyere forekomsten av redusert lever-, nyre- eller hjertefunksjon og mulig sykdom eller behandling med andre legemidler.

Nedsatt nyrefunksjon

Sikkerhet av Novantrone hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er ikke fastslått. Novantrone må brukes med forsiktighet.

Nedsatt leverfunksjon

Sikkerhet av Novantrone hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er ikke fastslått. For pasienter med nedsatt leverfunksjon kan det være nødvendig med dosejustering siden clearance av Novantrone reduseres ved nedsatt leverfunksjon. Det finnes ikke tilstrekkelige data til at det kan gis anbefalinger om dosejusteringer. Laboratoriemålinger kan ikke forutsi clearance for virkestoffet og dosejusteringer (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt hos den pediatriske populasjonen har ikke blitt fastslått. Det er ikke relevant å bruke Novantrone i den pediatriske populasjonen.

Administrasjonsmåte

Novantrone må kun gis som intravenøs infusjon.

Novantrone bør injiseres sakte inn i en fritt flytende intravenøs infusjon av isotonisk saltløsning eller 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning i en periode på minst 3 til 5 minutter. Slangen bør fortrinnsvis stikkes inn i en stor vene. Dersom det er mulig, unngå vener over ledd eller i ekstremiteter med nedsatt venøs eller lymfatisk gjennomstrømning.

Novantrone kan også administreres som en kort infusjon (15 til 30 minutter) oppløst i 50 til 100 ml isotonisk saltløsning eller 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning.

Novantrone må aldri gis subkutan, intramuskulært eller intraarterielt. Alvorlig lokal vevsskade kan forekomme dersom ekstravasasjon oppstår under administrering. Legemidlet må heller ikke gis som intratekal injeksjon.

Dersom tegn eller symptomer på ekstravasasjon oppstår, inkludert svie, smerte, pruritus, erytem, hevelse, blå misfarging eller sår, må administreringen avsluttes omgående (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, inkludert sulfitter som kan produseres under fremstillingen av Novantrone.

Novantrone er kontraindisert hos ammende kvinner (se pkt. 4.4 og 4.6).

Novantrone må ikke benyttes til behandling av multippel sklerose hos gravide kvinner (se pkt. 4.4 og 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

Novantrone bør gis sakte inn i en fritt flytende intravenøs infusjon. Novantrone må aldri gis subkutan, intramuskulært eller intraarterielt. Det er blitt rapportert om lokal/regional nevropati, i noen tilfeller irreversibel, etter intraarteriell injeksjon. Alvorlig lokal vevsskade kan forekomme dersom ekstravasasjon oppstår under administrering. Til dags dato har det kun blitt rapportert om isolerte tilfeller av alvorlige lokale reaksjoner (nekrose) som følge av ekstravasasjon. Novantrone må ikke gis som intratekal injeksjon. Intratekal administrering kan resultere i alvorlig skade med permanent sekvele. Det er rapportert om nevropati og nevrotoksisitet, både sentralt og perifert, etter intratekal administrering. Disse rapportene har inkludert anfall som har medført koma og alvorlig neurologisk sekvele, og paralysed med tarm- og blæredysfunksjon.

Hjertefunksjon

Myokardtoksitet, i de mest alvorlige former manifestert ved potensielt irreversibel og dødelig kongestiv hjertesvikt, kan inntreffe enten under behandling med mitoksantron eller flere måneder eller år etter avsluttet behandling. Risikoen øker med kumulativ dose. Kreftpasienter som fikk kumulative doser på 140 mg/m^2 , enten alene eller i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske legemidler, hadde en kumulativ sannsynlighet på 2,6 % for å få kongestiv hjertesvikt. I sammenlignbare onkologistudier var den totale kumulative sannsynlighetsfrekvensen for moderat eller alvorlig reduksjon i LVEF ved denne dosen på 13 %.

Aktiv eller latent kardiovaskulær sykdom, tidligere eller samtidig strålebehandling på mediastinal-/perikardialområdet, tidligere behandling med andre antracykliner eller antracendioner eller samtidig bruk av andre kardiotoxiske legemidler kan øke risikoen for kardiotoksitet. Vurdering av venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF) (ved ekkokardiogram eller MUGA) anbefales før administrering av første dose mitoksantron til kreftpasienter. Hjertefunksjonen bør monitoreres nøye før og under behandling. Det anbefales å utføre en LVEF-evaluering regelmessig og/eller dersom det utvikles tegn og symptomer på kongestiv hjertesvikt. Kardiotoksitet kan oppstå når som helst under mitoksantron-behandling, og risikoen øker med kumulativ dose. Kardiotoksitet ved bruk av mitoksantron kan opptre ved lavere kumulative doser uavhengig av om kardiale risikofaktorer er til stede eller ikke.

På grunn av den mulige faren for kardiale effekter hos pasienter som tidligere har vært behandlet med daunorubicin eller doksorubicin, bør nytte/risiko-forholdet for Novantrone-behandling hos slike pasienter bestemmes før behandlingen initieres.

Akutt kongestiv hjertesvikt kan av og til forekomme hos pasienter som behandles med Novantrone for akutt myelogen leukemi.

Dette er også rapportert for MS-pasienter behandlet med mitoksantron. Kardiale funksjonsendringer kan oppstå hos pasienter med multipel sklerose som behandles med mitoksantron. Vurdering av venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF) (ved ekkokardiogram eller MUGA) anbefales før administrering av første dose mitoksantron og før hver eneste dose hos pasienter med multipel sklerose og årlig i opptil 5 år etter avsluttet behandling. Kardiotoksitet kan oppstå når som helst under mitoksantronbehandling, og risikoen øker med kumulativ dose. Kardiotoksitet ved bruk av mitoksantron kan opptre ved lavere kumulative doser uavhengig av om kardiale risikofaktorer er til stede eller ikke. Under vanlige omstendigheter bør ikke pasienter med multipel sklerose motta en kumulativ livstidsdose på mer enn 72 mg/m^2 . Mitoksantron bør under vanlige omstendigheter ikke gis til pasienter med multipel sklerose med enten $\text{LVEF} < 50 \%$ eller klinisk signifikant reduksjon i LVEF.

Benmargssuppresjon

Behandling med mitoksantron bør ledsages av tett og hyppig monitorisering av hematologiske og kjemiske laboratorieparametere, samt frekvent pasientobservasjon. En komplett blodstatus, inkludert blodplater, bør gjøres før administrering av den første dosen mitoksantron, 10 dager etter administrering og før hver påfølgende infusjon og dersom det utvikler seg tegn og symptomer på infeksjon. Pasienter må informeres om risikoer, symptomer og tegn på akutt leukemi og bli bedt om å oppsøke lege hvis noen slike symptomer skulle oppstå, selv etter at femårsperioden er over.

Myelosuppresjon kan være mer alvorlig og langvarig hos pasienter med dårlig generell helsetilstand, eller som har gjennomgått tidligere kjemoterapi og/eller strålebehandling.

Bortsett fra for behandling av akutt myelogen leukemi, bør mitoksantron behandling generelt ikke gis til pasienter med baselinje nøytrofiler på mindre enn 1500 celler/mm^3 . Det anbefales at det utføres hyppige perifere blodtelling for alle pasienter som mottar mitoksantron, for å overvåke forekomst av benmargssuppresjon, hovedsakelig nøytropeni, som kan være alvorlig og kan føre til infeksjon.

Når mitoksantron benyttes i store doser ($> 14 \text{ mg/m}^2/\text{d} \times 3 \text{ dager}$), slik det er angitt for behandling av leukemi, vil alvorlig myelosuppresjon oppstå.

Spesiell omtanke bør gis til å sikre fullstendig hematologisk restituerende før konsolideringsbehandling påbegynnes (hvis slik behandling benyttes) og pasienter bør overvåkes nøye i denne fasen. Mitoksantron administrert i alle doser kan forårsake myelosuppresjon.

Sekundær akutt myelogen leukemi og myelodysplastisk syndrom

Hemmere av topoisomerase II, inkludert mitoksantron, brukt som monoterapi eller spesielt samtidig med andre antineoplastika og/eller strålebehandling, har vært assosiert med utvikling av akutt myelogen leukemi eller AML. På grunn av risikoen for utvikling av sekundære maligniteter, bør nytte-/risikoforholdet for mitoksantronbehandling fastsettes før behandling påbegynnes.

Bruk etter MS-spesifikke behandlinger

Sikkerhet og effektivitet av mitoksantron har ikke blitt studert etter behandling med natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, dimetylfumarat eller teriflunomid.

Ikke-metastatisk brystkreft

I mangel på tilstrekkelige effektivitetsdata for adjuvant behandling av brystkreft og tatt i betraktning den økte risikoen for leukemi, bør mitoksantron kun brukes ved metastatisk brystkreft.

Infeksjoner

Pasienter som får immunosuppressive legemidler som mitoksantron har redusert immunologisk reaksjonsevne mot infeksjoner. Systemiske infeksjoner bør behandles samtidig med eller rett forut for at behandlingen med mitoksantron påbegynnes.

Vaksinasjon

Vaksinasjon med levende virusvaksiner (f.eks. gulfebervaksine) øker risikoen for infeksjon og andre alvorlige reaksjoner som vaccinia gangrenosa og generalisert vaccinia, hos pasienter med redusert immunkompetanse, som de under behandling med mitoksantron. Derfor bør det ikke gis levende virusvaksiner under behandlingen. Det anbefales å bruke levende virusvaksiner med forsiktighet etter avsluttet kjemoterapi, og at det ikke vaksineres tidligere enn 3 måneder etter den siste dosen med kjemoterapi ble gitt (se pkt. 4.5).

Prevensjon hos menn og kvinner

Mitoksantron er gentoksisk og ansett for å ha en potensiell teratogen effekt hos mennesker. Derfor må menn som er under behandling rådes fra å bli far, og rådes til å bruke prevensjon under behandlingen og i 5 måneder etter fullført behandling. Fruktbare kvinner bør få en negativ graviditetstest før hver dose og bruke effektiv prevensjon under behandlingen og i 8 måneder etter fullført behandling.

Amming

Mitoksantron er målt i morsmelk opptil én måned etter siste administrering. På grunn av potensialet for alvorlige bivirkninger hos spedbarn fra mitoksantron, er amming kontraindikert (se pkt. 4.3) og må avbrytes før behandlingsstart.

Fertilitet

Fruktbare kvinner må informeres om økt risiko for forbigående eller vedvarende amenoré (se pkt. 4.6).

Mutagenisitet og karsinogenisitet

Mitoksantron var mutagent i bakterier og mammalske testsystemer samt *in vivo* i rotter. Virkestoffet var karsinogent i forsøksdyr ved doser som var lavere enn den foreslåtte kliniske dosen. Derfor er mitoksantron potensielt karsinogent hos mennesker.

Tumorlyse syndrom

Tilfeller av tumor-lyse-syndrom er blitt rapportert ved bruk av mitoksantron. Nivåer av urinsyre, elektrolytter og urea bør monitoreres.

Misfarging av urin og andre vev

Mitoksantron kan farge urinen blågrønn i 24 timer etter administrering, og pasienter bør opplyses om at dette kan opptre under behandling. Blåaktig misfarging av sklera, hud og negler kan også forekomme.

Informasjon om visse hjelpestoffer (se pkt 6.1)

Novantrone inneholder natriummetabisulfitt (E 223). Kan i sjeldne tilfeller forårsake alvorlige overfølsomhetsreaksjoner og bronkospasme.

Dette legemidlet inneholder natrium. Det totale natriuminnholdet er 0,14 mmol (3,21 mg) natrium per ml sterilt konsentrat.

Natriumkonsentrasjonen i et 5 ml hetteglass er mindre enn 1 mmol (23 mg), og er så godt som «natriumfritt».

Novantrone 10 ml hetteglass inneholder 33 mg natrium. Dette tilsvarer 1,65% av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Å kombinere mitoksantron med potensielt kardiotoxiske virkestoffer (f.eks. antracykliner) øker risikoen for kardiotoxisitet.

Hemmere av topoisomerase II, inkludert mitoksantron, har når de brukes som samtidig med andre antineoplastika og/eller strålebehandling, vært assosiert med utvikling av akutt myelogen leukemi (AML) eller myelodysplastisk syndrom (MDS) (se pkt. 4.8).

Mitoksantron gir myelosuppresjon som resultat av sin farmakologiske virkning. Myelosuppresjonen kan økes når mitoksantron brukes i kombinasjonskjemoterapi med en annen myelosuppressiv agens, som f.eks. i behandling av brystkreft.

Kombinasjonen av mitoksantron med andre immunosuppressive legemidler kan øke risikoen for immundepresjon og lymfoproliferativt syndrom.

Vaksinasjon med levende virusvaksiner (f.eks. gulfebervaksine) øker risikoen for infeksjon og andre alvorlige reaksjoner som vaccinia gangrenosa og generalisert vaccinia, hos pasienter med redusert immunkompetanse, som de under behandling med mitoksantron. Derfor bør det ikke gis levende virusvaksiner under behandlingen. Det anbefales å bruke levende virusvaksiner med forsiktighet etter avsluttet kjemoterapi, og at det ikke vaksineres tidligere enn 3 måneder etter den siste dosen med kjemoterapi ble gitt (se pkt. 4.4).

Kombinasjonen av vitamin-K-antagonister og cytotoxiske agens kan resultere i økt risiko for blødning. Hos pasienter som behandles med orale antikoagulantia bør protrombintidsratio eller INR monitoreres nøye ved oppstart og tilbaketrekking av mitoksantronbehandling og bør revurderes oftere under samtidig behandling. Justeringer av antikoagulantdosen kan være nødvendige for å opprettholde ønsket nivå av antikoagulering.

Mitoksantron har vist seg for å være et substrat for BCRP-transportproteinet *in vitro*. Hemmere av transporteren BCRP (f.eks. eltrombopag, gefitinib) kan resultere i økt biotilgjengelighet. I en farmakokinetisk studie av barn med *de novo* akutt myelogen leukemi førte samtidig behandling med ciklosporin til 42 % redusert clearance av mitoksantron. Indusere av transporteren BCRP kan potensielt redusere mitoksantron-eksponering.

Mitoksantron og dens metabolitter utskilles i galle og urin, men det er ikke kjent om stoffskifte- eller ekskresjonsveiene kan mettes, om de kan bli hemmet eller indusert, eller om mitoksantron og dens metabolitter gjennomgår enterohepatisk sirkulasjon (se avsnitt 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Prevensjon hos menn og kvinner

Mitoksantron er gentoksisk og ansett for å ha en potensiell teratogen effekt hos mennesker. Derfor må menn som er under behandling rådes fra å bli far, og rådes til å bruke prevensjon under behandlingen og i 5 måneder etter fullført behandling.

Fruktbare kvinner må rådes til å unngå å bli gravide; de bør få en negativ graviditetstest før hver dose og bruke effektiv prevensjon under behandlingen og i 8 måneder etter fullført behandling.

Graviditet

Det finnes svært begrensede data om bruken av mitoksantron i gravide kvinner. Mitoksantron var ikke teratogen i dyrestudier ved doser som lå under human eksponering, men forårsaket reproduktivtoksisitet (se avsnitt 5.3). Mitoksantron regnes for potensielt å ha teratogen effekt hos mennesker på grunn av sin virkningsmekanisme og de utviklingsrelaterte effektene som er demonstrert hos relaterte agens. Derfor er bruk av mitoksantron for behandling av MS kontraindikert for gravide kvinner (se pkt. 4.3). Når den brukes som behandling for andre indikasjoner, bør ikke mitoksantron gis i løpet av graviditeten, spesielt ikke i svangerskapets første trimester. Fordelen av behandling må veies opp imot mulig risiko for fosteret i hvert enkelt tilfelle. Hvis dette legemiddelet brukes under graviditet eller hvis pasienten blir gravid mens hun tar mitoksantron, må pasienten informeres om den potensielle risikoen for fosteret og genetisk veiledning bør gis.

Amming

Mitoksantron utskilles i morsmelk og har blitt funnet i morsmelk i opptil én måned etter siste administrering. På grunn av potensialet for alvorlige bivirkninger fra mitoksantron hos spedbarn, er amming kontraindikert (se pkt. 4.3) og må avsluttes før behandlingsstart.

Fertilitet

Kvinner som behandles med mitoksantron har en økt risiko for forbigående eller vedvarende amenoré og derfor bør preservering av kjønnseller vurderes før behandling påbegynnes. Det finnes ingen tilgjengelige data for menn, men tubulær atrofi i testiklene og redusert spermtall er blitt observert hos dyr (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Novantrone har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Konfusjon og tretthet kan oppstå etter administrering av mitoksantron (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De mest alvorlige bivirkningene for mitoksantron er myokardtoksisitet og myelosuppresjon. De vanligste bivirkningene for mitoksantron (observert hos flere enn 1 av 10 pasienter) er anemi, leukopeni, nøytropeni, infeksjoner, amenoré, alopesi, kvalme og brekninger.

Tabulert liste over bivirkninger

Tabellen nedenfor er basert på sikkerhetsdata fra kliniske forsøk og spontan rapportering om onkologiske indikasjoner, og fra kliniske forsøk, studier om sikkerhet etter markedsføring og spontan rapportering for pasienter behandlet for multippel sklerose. Frekvensene er definert i henhold til følgende kategorisering: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); m ($\geq 1/1,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), svært sjeldne ($< 1/10,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

Frekvens	Onkologi	Multippel sklerose
Infeksiøse og parasittære sykdommer		
Svært vanlige	Infeksjon (inkludert fatalt utfall)	Infeksjon (inkludert fatalt utfall) Urinveisinfeksjon

Frekvens	Onkologi	Multipel sklerose
		Infeksjon i øvre luftveier
Mindre vanlige	Urinveisinfeksjon Infeksjon i øvre luftveier Sepsis Opportunistiske infeksjoner	Pneumoni Sepsis Opportunistiske infeksjoner
Sjeldne	Pneumoni	
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)		
Mindre vanlige	Akutt myelogen leukemi, myelodysplastisk syndrom, akutt leukemi	Akutt myelogen leukemi, myelodysplastisk syndrom, akutt leukemi
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		
Svært vanlige	Anemi Nøytropeni Leukopeni	
Vanlige	Trombocytopeni Granulocytopeni	Anemi Leukopeni Granulocytopeni Abnormale leukocytall
Mindre vanlige	Myelosuppresjon Benmargssvikt Abnormale leukocytall	Benmargssvikt Myelosuppresjon Trombocytopeni Nøytropeni
Forstyrrelser i immunsystemet		
Mindre vanlige	Anafylaksi/anafylaktoide reaksjoner (inkludert sjokk)	Anafylaksi/anafylaktoide reaksjoner (inkludert sjokk)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		
Vanlige	Anoreksi	
Mindre vanlige	Vektendringer Tumorlyse syndrom*	Anoreksi Vektendringer
* Akutt lymfoblastisk leukemi som påvirker T-celler og B-celler og non-Hodgins lymfomer (NHL) er oftest forbundet med TLS		
Nevrologiske sykdommer		
Vanlige	Søvnighet	Hodepine
Mindre vanlige	Angst Konfusjon Hodepine Parestesi	Angst Konfusjon Parestesi Søvnighet
Øyesykdommer		
Mindre vanlige	Misfarging av sklera	Misfarging av sklera
Hjertesykdommer		
Vanlige	Kongestiv hjertesvikt Myokardinfarkt (inkludert dødsfall)	Arytmi Abnormt elektrokardiogram Reduksjon i venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon
Mindre vanlige	Arytmi Sinusbradykardi Abnormt elektrokardiogram Reduksjon i venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon	Kongestiv hjertesvikt Kardiomyopati Sinusbradykardi Myokardinfarkt (inkludert dødsfall)
Sjeldne	Kardiomyopati	
Karsykdommer		
Mindre vanlige	Kontusjon	Kontusjon

Frekvens	Onkologi	Multippel sklerose
	Blødning Hypotensjon	Blødning Hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		
Vanlige	Dyspné	
Mindre vanlige		Dyspné
Gastrointestinale sykdommer		
Svært vanlige	Kvalme Brekninger	Kvalme
Vanlige	Forstoppelse Diaré Stomatitt	Forstoppelse Diaré Stomatitt Brekninger
Mindre vanlige	Magesmerter Gastrointestinal blødning Slimhinnebetennelse Pankreatitt	Magesmerter Gastrointestinal blødning Slimhinnebetennelse Pankreatitt
Sykdommer i lever og galleveier		
Vanlige		Økte nivåer av aspartataminotransferase
Mindre vanlige	Hepatotoksisitet Økte nivåer av aspartataminotransferase	Hepatotoksisitet
Hud- og underhudssykdommer		
Svært vanlige	Alopesi	Alopesi
Mindre vanlige	Erytem Neglelidelser Utslett Misfarging av huden Vevsnekrose (etter ekstravasasjon)	Neglelidelser Utslett Misfarging av huden Vevsnekrose (etter ekstravasasjon)
Sykdommer i nyre og urinveier		
Mindre vanlige	Forhøyet serumkreatinin Forhøyet blodnivå av ureanitrogen Toksisk nefropati Misfarging av urinen	Forhøyet serumkreatinin Forhøyet blodnivå av ureanitrogen Toksisk nefropati Misfarging av urinen
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		
Svært vanlige		Amenoré*
Mindre vanlige	Amenoré	
* Amenoré kan være langvarig og kan være forenlig med tidlig overgangsalder		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		
Vanlige	Asteni Fatigue Pyreksi	
Mindre vanlige	Ødem Ekstravasasjon* Dysgeusi	Asteni Fatigue Ødem Pyreksi Ekstravasasjon* Plutselig død**
* Det er rapportert om ekstravasasjon på infusjonsstedet. Dette kan føre til erytem, hevelse, smerte, svie og/eller blå misfarging av huden. Ekstravasasjon kan resultere i vevsnekrose med påfølgende behov for debridement og hudtransplantasjon. Det er også rapportert om flebitt på infusjonsstedet.		

Frekvens	Onkologi	Multippel sklerose
** Årsaksforholdet til administrering av mitoksantron er uvisst.		

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Myokardtoksitet, i de mest alvorlige former manifestert ved potensielt irreversibel og dødelig kongestiv hjertesvikt, kan inntreffe enten under behandling med mitoksantron eller flere måneder eller år etter avsluttet behandling. Risikoen øker med kumulativ dose. I kliniske forsøk hadde kreftpasienter som fikk kumulative doser på 140 mg/m², enten alene eller i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske legemidler, en kumulativ sannsynlighet på 2,6 % for å få kongestiv hjertesvikt.

Myelosuppresjon er en dosebegrensende bivirkning av mitoksantron. Myelosuppresjon kan være mer uttalt og vare lenger hos pasienter som tidligere har mottatt kjemoterapi eller strålebehandling. I en klinisk studie av pasienter med akutt leukemi oppsto det signifikant myelosuppresjon hos alle pasienter som fikk mitoksantronbehandling. Blant de 80 pasientene som deltok var medianverdiene for laveste antall hvite blodceller og blodplater på henholdsvis 400/μl (WHO-grad 4), og 9500/μl (WHO-grad 4). Hematologisk toksitet er vanskelig å vurdere i akutt leukemi fordi tradisjonelle parametere for benmargssuppresjon, som antall hvite blodceller og blodplater, forstyrres av benmargserstatning med leukemiske celler.

Populasjon med multippel sklerose

Hematologisk toksitet

En nøytropeni kan oppstå etter hver administrering. Dette er generelt en forbigående nøytropeni der det laveste antallet leukocytter faller på dag 10 etter infusjonen og gjenopprettes rundt dag 20. En reversibel trombocytopeni kan også observeres. Hematologisk parametere bør monitoreres regelmessig (se avsnitt 4.4).

Fatale tilfeller av akutt myelogen leukemi (AML) er blitt rapportert (se avsnitt 4.4).

Kardial toksitet

Tilfeller av abnormale EKG-er er blitt rapportert. Tilfeller av hjertesvikt med venstre ventrikkels ejsjonsfraksjon (LVEF) < 50 % er også blitt rapportert (se avsnitt 4.4).

Pediatrik populasjon

Behandling med Novantrone er ikke anbefalt hos den pediatrike populasjonen. Sikkerhet og virkning er ikke fastsatt.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det finnes ingen kjent spesifikk antidot for mitoksantron. Utsiktede overdoser er rapportert. Fire pasienter som fikk 140-180 mg/m² i form av én enkelt bolusinjeksjon, døde som en følge av alvorlig leukopeni med infeksjon. Hematologisk støtte og antimikrobiell behandling kan være påkrevd under langvarig alvorlig myelosuppresjon.

Selv om pasienter med alvorlig nyresvikt er ikke blitt studert, er mitoksantron vevsbundet i utstrakt grad, og det er lite sannsynlig at terapeutisk effekt eller toksitet vil avta som følge av peritoneal- eller hemodialyse.

Hematopoietisk, gastrointestinal, hepatisk og renal toksisitet kan forekomme, avhengig av dosering og pasientens fysiske kondisjon. I tilfeller av overdose bør pasienter overvåkes nøye. Behandlingen bør være symptomatisk og støttende.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, Antracykliner og lignende substanser, ATC-kode: L01D B07.

Virkningsmekanisme

Mitoksantron, en DNA-reaktiv substans som interkaleres i deoksyribonukleinsyre (DNA) ved hydrogenbinding, skaper kryssbindinger og tråddrudd. Mitoksantron interfererer også med ribonukleinsyre (RNA) og er en potent hemmer av topoisomerase II, et enzym som er ansvarlig for å åpne trådene og reparere skadet DNA. Den har en cytotoxisk effekt på så vel prolifererende som ikke-prolifererende dyrkede humane celler, hvilket tyder på mangel på cellesyklusfasespesifisitet og aktivitet mot raskt prolifererende og saktevoksende neoplasmer. Mitoksantron blokkerer cellesyklusen i G2-fasen, noe som fører til en økning av cellens RNA og polyploidi.

In vitro har mitoksantron vist seg å hemme B-celle-, T-celle- og makrofagproliferasjon samt å svekke antigenpresentasjon og sekresjonen av interferon gamma, tumornekrosefaktor-alfa og interleukin-2.

Farmakodynamiske effekter

Mitoksantron, et syntetisk antracendionderivat, er en etablert cytotoxisk, antineoplastisk agens. Terapeutisk effekt er rapportert i et betydelig antall maligniteter. Dens antatte virkningsmekanisme i MS er immunsuppresjon.

Klinisk effekt og sikkerhet

Behandling med 12 til 14 mg/m² mitoksantron var effektiv i behandling av diverse krefttyper. Dosen gis i 21-dagers sykluser, for induksjonsterapi i AML i tre sammenhengende dager og for konsolideringsbehandling i to dager. Mitoksantron er aktiv når den gis alene eller i kombinasjon med andre kreftlegemidler eller kortikosteroider.

Mitoksantron i kombinasjon med andre cytotoxiske aktive substanser er effektiv i behandlingen av metastatisk brystkreft samt hos pasienter som ikke responderte på adjuvant behandling med et regime som inneholdt antracykliner.

Mitoksantron i kombinasjon med kortikosteroider forbedrer smertekontroll og livskvalitet hos pasienter med avansert kastrasjonsresistent prostatakreft, uten noen forbedring i total overlevelse. Mitoksantron i kombinasjon med cytarabin som første induksjonsbehandling er minst like effektiv for indusering av remisjon som daunorubicin-kombinasjoner hos voksne pasienter med tidligere ubehandlet AML. Mitoksantron alene eller i kombinasjon med andre cytostatiske legemidler viser objektiv respons hos pasienter med flere typer NHL. Langsiktig nytte av mitoksantron begrenses av ny kreftresistens som i siste instans kan føre til et fatalt utfall når den brukes som sistelinjebehandling.

Behandling med 12 mg/m² mitoksantron administrert hver tredje måned var bedre enn 5 mg/m² og placebo i en klinisk studie med svært aktiv, inflammatorisk aktiv MS-sykdom. En reduksjon i forverringen av nevrologisk funksjonshemming og frekvensen av kliniske tilbakefall ble observert. I de flere studiene som er utført om multipel sklerose varierte effektiv kumulativ dose fra 36 mg/m² til 120 mg/m². Enkelt doser varierte fra 5 til 12 mg/m² og doseintervaller fra én gang per måned til én gang per 3 måneder. Også tidsintervallet som den kumulative dosen ble gitt over varierte fra 3 til 24 måneder. Kardiotoksitet øker imidlertid med kumulative doser. En kumulativ dose på 72 mg/m² er fortsatt effektiv og forbundet med

mindre kardiotoxisitet enn høyere kumulative doser. Derfor bør ikke pasienter med multippel sklerose motta en kumulativ livstidsdose på mer enn 72 mg/m².

Pediatriisk populasjon

Sikkerhet og effekt hos den pediatriiske populasjonen har ikke blitt fastslått.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Farmakokinetikk for mitoksantron etter en enkeltdose administrert intravenøst hos pasienter, kan karakteriseres ved en trekompartimentmodell. Hos pasienter som fikk administrert 15–90 mg/m², er forholdet mellom dose og areal under konsentrasjonskurven (AUC) lineært. Det ble ikke oppdaget akkumulering i plasma av virkestoffet da mitoksantron ble administrert enten daglig i fem dager eller som en enkeltdose hver tredje uke.

Distribusjon

Vevsdistribusjonen er utbredt: steady state overskrider 1000 l/m². Plasmakonsentrasjoner minsker raskt i løpet av de første to timene og sakte deretter. Mitoksantron er 78 % bundet til plasmaproteiner. Bundet fraksjon er uavhengig av konsentrasjon og påvirkes ikke av tilstedeværelsen av fenytoin, doksorubicin, metotreksat, prednison, prednisolon, heparin eller aspirin. Mitoksantron krysser ikke blod-hjerne-barrieren. Distribusjonen i testiklene er relativt lav.

Biotransformasjon og eliminasjon

Stoffskifteveiene for mitoksantroner ikke klarlagt. Mitoksantron utskilles sakte i urin og avføring, enten som uendret virkestoff eller som inaktive metabolitter. I humane studier ble kun 10 % og 18 % av dosen gjenfunnet i henholdsvis urin og avføring enten som virkestoff eller metabolitt i løpet av 5 dagers perioden som fulgte administreringen av legemidlet. Av materialet som ble gjenfunnet i urin, var 65 % uforandret virkestoff. De resterende 35 % besto av derivater av monokarboksylsyre og dikarboksylsyre og deres glukuronidkonjugater.

Mange av de rapporterte verdiene for halveringstid for eliminasjonsfasen ligger mellom 10 og 40 timer, men flere andre forfattere har rapportert om mye lengre halveringstider på mellom 7 og 12 dager. Forskjeller i estimatene kan skyldes at dataene var sent tilgjengelige etter doser, vurdering av data og prøvesensitivitet.

Spesielle populasjoner

Clearance av mitoksantron kan reduseres av leversvikt.

Det synes ikke å finnes relevante forskjeller i farmakokinetikken til mitoksantron mellom eldre og unge voksne pasienter. Effekt av kjønn, rase og nyresvikt på farmakokinetikken til mitoksantron er ukjent. Farmakokinetikken til mitoksantron i den pediatriiske populasjonen er ukjent.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Enkle og repeterte toksisitetsstudier ble utført i mus, rotte, hund, kanin og ape. Det hematopoietiske systemet var det primære målorganet for toksisitet som viste myelosuppresjon. Andre mål var hjerte, nyre, mage-tarm-kanal og testikler. Tubulær atrofi i testiklene og reduserte spermkvalitet ble observert.

Mitoksantron var mutagent og klastogent i alle *in vitro*-testsystemer og i rotter *in vivo*. Karsinogene effekter ble sett i rotte og hannmus. Behandling av drektige rotter under organogenesen var forbundet med vekstretardasjon hos fosteret ved doser > 0,01 ganger anbefalt human dose (basert på mg/m²). Når drektige kaniner ble behandlet under organogenesen, ble det observert økt forekomst av for tidlig fødsel ved doser > 0,01 ganger anbefalt human dose (basert på mg/m²). Ingen teratogene effekter ble observert i disse studiene, men maksdosene som ble testet lå godt under anbefalt human dose (henholdsvis 0,02 og 0,05 ganger i rotter og kaniner, basert på mg/m²). Det ble ikke observert noen effekter på ungenes utvikling eller fruktbarhet i to-generasjonsstudiet i rotter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Natriummetabisulfitt (E 223, maksimalt 0,1 mg/ml), natriumklorid, natriumacetatanhydrat til pH-justering, eddiksyre 99 % til pH-justering, vann til injeksjonsvæsker (se avsnitt 4.4).

6.2 Uforlikeligheter

Blandbarhet: Inntil spesifikke kompatibilitetsopplysninger foreligger er det ikke anbefalt å blande preparatet i samme infusjon som andre legemidler. Novantrone er inkompatibelt med heparin (utfelling).

6.3 Holdbarhet

3 år.

Holdbarhet etter første åpning

Kjemisk og fysisk stabilitet etter første åpning er vist i 7 dager ved 15 °C - 25 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt kan produktet oppbevares i maksimalt 7 dager ved 15 °C - 25 °C etter første åpning. Brukeren er ansvarlig for eventuelle negative effekter som resultat av andre oppbevaringstider og betingelser.

Holdbarhet av ferdig tilberedt oppløsning

Kjemisk og fysisk stabilitet av ferdig tilberedt oppløsning er vist i 72 timer ved 23 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt, skal ferdig tilberedt oppløsning anvendes umiddelbart. Oppbevaringstid og betingelser før bruk er brukerens ansvar hvis klargjort tilberedning ikke anvendes umiddelbart. Selv om ferdig tilberedt oppløsning fremstilles under kontrollerte og validerte aseptiske forhold av brukeren, må den ikke oppbevares lengre enn 8 timer ved høyst 25 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

Oppbevaringsbetingelser etter første åpning og for ferdig tilberedt oppløsning, se avsnitt 6.3

6.5 Emballasje (type og innhold)

Klart glass hetteglass (type I) med butylgummipropp og aluminiumshette med farget plastlokk.

1 hetteglass med 5 ml sterilt konsentrat inneholder

11,64 mg mitoksantronhydroklorid (Ph.Eur), inneholder 10 mg mitoksantron

1 hetteglass med 10 ml sterilt konsentrat inneholder

23,28 mg mitoksantronhydroklorid (Ph.Eur), inneholder 20 mg mitoksantron

Pakning med 1 hetteglass som inneholder 5 ml eller 10 ml sterilt konsentrat

Pakning med 3 hetteglass som hver inneholder 5 ml eller 10 ml sterilt konsentrat

Sykehuspakke med 10 hetteglass som hver inneholder 5 ml eller 10 ml sterilt konsentrat

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Tilberedning og administreringsmåte: Infusjonskonsentratet skal blandes med minst 50 ml steril natriumkloridoppløsning 9 mg/ml eller infusjonsvæske 9 mg/ml, glukose infusjonsvæske 50 mg/ml eller natriumklorid 1,8 mg/ml i glukose 40 mg/ml. Novantrone kan fortynnes ytterligere med de samme oppløsningene og brukes innen 8 timer. Fortynnet oppløsning bør gis sakte som en frittflytende intravenøs infusjon sammen med ovennevnte oppløsninger via infusjonsslangen over minst tre minutter. Forsiktighet bør utvises ved håndtering og tilberedning. Bruk av vernebriller, beskyttelseshansker og frakk anbefales. Se «Håndterings- og verneforskrifter» som er vedlagt hver pakning med infusjonskonsentrat 2 mg/ml. Preparatet kan forårsake varige flekker på absorberende materiale.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatis AS
Postboks 194
1371 Asker

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(-NUMRE)

7299

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 1. august 1988
Dato for siste fornyelse: 08.07.2009

10. OPPDATERINGSDATO

15.08.2022