

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Mitoxan®

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:

Κάθε φιαλίδιο των 10, 12.5 και 15 ml περιέχει 20, 25 και 30 mg αντίστοιχα Mitoxantrone Hydrochloride

Mitoxantrone Hydrochloride: 1,4-Dihydroxy-5,8-bis[[2-[(2-hydroxyethyl)amino[ethyl]amino]-9,10-antracenedione dihydrochloride.

Για τα έκδοχα βλ. λήμμα 6.1

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- Σκλήρυνση κατά πλάκας.  
Το ΜΙΤΟΧΑΝ ενδείκνυται για τη μείωση της νευρολογικής ανικανότητας και / ή της συχνότητας των κλινικών υποτροπών σε ασθενείς με δευτερογενή (χρόνια) προοδευτική σκλήρυνση κατά πλάκας, προοδευτικές υποτροπές της σκλήρυνσης κατά πλάκας ή επιδείνωση της υποτροπιάζουσας - διαλείπουσας σκλήρυνσης κατά πλάκας (δηλαδή σε ασθενείς, η νευρολογική κατάσταση των οποίων είναι σημαντικώς παθολογική μεταξύ των υποτροπών).  
Το ΜΙΤΟΧΑΝ δεν ενδείκνυται για θεραπεία ασθενών με πρωτογενή προοδευτική σκλήρυνση κατά πλάκας.
- Μεταστατικός καρκίνος του μαστού.  
Το ΜΙΤΟΧΑΝ ενδείκνυται για τη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του μαστού.  
Σημείωση: λόγω απουσίας επαρκών δεδομένων αποτελεσματικότητας στην συμπληρωματική θεραπεία του καρκίνου του μαστού και λαμβάνοντας υπόψη την ενδεχόμενη αύξηση του κινδύνου για λευχαιμία, το ΜΙΤΟΧΑΝ πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο για μεταστατικό καρκίνο του μαστού.
- Μη Hodgkin's λέμφωμα.
- Οξεία μη λεμφοκυτταρική λευχαιμία των ενηλίκων (ANLL).  
Το ΜΙΤΟΧΑΝ, σε συνδυασμό με άλλα εγκεκριμένα φάρμακα, ενδείκνυται στην αρχική

θεραπεία της οξείας μη λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας (ANLL) σε ενήλικες. Αυτή η κατηγορία περιλαμβάνει μυελογενείς, προμυελοκυτταρικές, μονοκυτταρικές και ερυθροκυτταρικές οξείες λευχαιμίες.

- Ως ανακουφιστική θεραπεία ασθενών με ανεγχείρητο πρωτοπαθές ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα.
- Προχωρημένος, ανθεκτικός στην ορμονοθεραπεία, καρκίνος του προστάτου.  
Σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή, ενδείκνυται ως αρχική χημειοθεραπεία για την ανακούφιση από τον πόνο ασθενών με προχωρημένο ανθεκτικό στην ορμονοθεραπεία καρκίνο του προστάτου.

## **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

### **4.2.1. Προφυλάξεις κατά την προετοιμασία και την χορήγηση**

- Το πυκνό διάλυμα MITOXAN πρέπει να αραιώνεται πριν τη χρήση. (βλ. παράγραφο 6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού και 6.2 Ασυμβατότητες)
- Το MITOXAN δεν πρέπει να χορηγηθεί ποτέ υποδορίως, ενδομυϊκώς ή ενδοαρτηριακώς.

Υπάρχουν αναφορές τοπικών/περιοχικών νευροπαθειών, μερικές φορές μη αναστρέψιμων μετά από ενδοαρτηριακή ένεση. Μπορεί να προκληθεί σοβαρή τοπική βλάβη ιστού σε περίπτωση εξαγγείωσης κατά τη χορήγηση. Βλέπε επίσης παράγραφο 4.8 και Προειδοποιήσεις σε πλαίσιο.

- Το MITOXAN δεν πρέπει να χορηγείται ενδορραχιαία.  
Μπορεί να προκληθούν σοβαρές μόνιμες βλάβες από την ενδορραχιαία χορήγηση. Υπάρχουν αναφορές νευροπάθειας και νευροτοξικότητας, τόσο κεντρικής όσο και περιφερειακής, μετά από ενδορραχιαία χορήγηση. Οι αναφορές αυτές περιλαμβάνουν σπασμούς που οδήγησαν σε κώμα και σοβαρές νευρολογικές βλάβες, με παράλυση και δυσλειτουργία εντέρου και κύστης. Βλέπε επίσης παράγραφο 4.8 και Προειδοποιήσεις σε πλαίσιο.

- Συνιστάται προσοχή στη χορήγηση για την αποφυγή εξαγγείωσης.  
Συνιστάται προσοχή για την αποφυγή εξαγγείωσης στο σημείο της έγχυσης και για την αποφυγή επαφής του MITOXAN με το δέρμα, τους βλεννογόνους ή τα μάτια. Εάν παρουσιαστούν οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα εξαγγείωσης, όπως κάψιμο, πόνος, κνησμός, ερύθημα, οίδημα, κυανός αποχρωματισμός ή εξέλκωση, η ένεση ή η έγχυση πρέπει να διακοπεί αμέσως και να ξαναρχίσει σε άλλη φλέβα πάνω από την προηγούμενη ή στο άλλο χέρι.

Κατά την ενδοφλέβια χορήγηση του MITOXAN μπορεί να συμβεί εξαγγείωση, η οποία να συνοδεύεται ή όχι από αίσθημα νηγμών ή καύσου ακόμη και εάν το αίμα επιστρέφει καλά με αναρρόφηση από την βελόνα έγχυσης. Εάν έχει συμβεί ή υπάρχει

υποψία για υποδόρια εξαγγείωση, συνιστάται η περιοδική εναπόθεση πάγου στην περιοχή της εξαγγείωσης και η ανύψωση του πάσχοντος άκρου. Λόγω της προοδευτικής φύσης των αντιδράσεων εξαγγείωσης η περιοχή της ένεσης πρέπει να εξετάζεται συχνά και εάν υπάρξει οποιοδήποτε σημείο τοπικής αντίδρασης να ζητάται συμβουλή χειρουργού. Η περιοχή της εξαγγείωσης πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για ενδείξεις νέκρωσης και / ή φλεβίτιδας που μπορεί να χρειάζονται επιπλέον ιατρική φροντίδα.

#### **4.2.2 Δοσολογία**

##### **4.2.2.1. Σκλήρυνση κατά πλάκας**

Η συνιστώμενη δόση MITOXAN είναι 12mg/m<sup>2</sup> επιφανείας σώματος ως βραχεία (περίπου 5 ως 15 λεπτά) ενδοφλέβια έγχυση κάθε 3 μήνες. Βλέπε επίσης παρ. «Ιδιαίτερες Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις» και προειδοποιήσεις σε πλαίσιο για πληροφορίες πριν τη δοσολογία.

##### **4.2.2.2. Μεταστατικός καρκίνος του Μαστού, Ηπατοκυτταρικός καρκίνος, Μη Hodgkin's λέμφωμα:**

###### **α) Μονοθεραπεία**

Η συνιστώμενη αρχική δοσολογία για χρήση του MITOXAN ως μονοθεραπεία είναι 14mg/m<sup>2</sup> επιφανείας σώματος ως μία μόνη ενδοφλέβια δόση η οποία μπορεί να επαναλαμβάνεται σε διαστήματα 21 ημερών. Μικρότερη αρχική δόση (12mg/m<sup>2</sup> ή λιγότερο) συνιστάται σε ασθενείς με ανεπαρκείς εφεδρείες μυελού π.χ. λόγω προηγούμενης χημειοθεραπείας ή κακής γενικής κατάστασης. (Βλ. Επίσης παρ. «Ιδιαίτερες Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις» και προειδοποιήσεις σε πλαίσιο για πληροφορίες πριν τη δοσολογία).

Η προσαρμογή της δοσολογίας και του χρόνου μεταξύ των διαδοχικών δόσεων πρέπει να καθορίζεται με κλινικά κριτήρια που εξαρτώνται από τον βαθμό και την διάρκεια της μυελοκαταστολής. Αν ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων στις 21 ημέρες έχει επανέλθει στα φυσιολογικά επίπεδα, μπορούν να επαναληφθούν οι αρχικές δόσεις.

Ο παρακάτω πίνακας αποτελεί έναν οδηγό για τη ρύθμιση της δοσολογίας που βασίζεται στην μέγιστη μυελοκαταστολή (που συνήθως εκδηλώνεται 10 ημέρες περίπου μετά τη χορήγηση της δόσης) για τη θεραπεία του προχωρημένου μεταστατικού καρκίνου του μαστού, του μη-Hodgkin's λεμφώματος και του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος.

<b>ΚΑΤΩΤΑΤΕΣ ΤΙΜΕΣ ΛΕΥΚΩΝ (WBC/mm<sup>3</sup>) ΚΑΙ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ (PTL/mm<sup>3</sup>) ΜΕΤΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ</b>	<b>ΧΡΟΝΟΣ ΕΩΣ ΤΗΝ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ</b>	<b>ΕΠΑΚΟΛΟΥΘΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ</b>

WBC>1.500 50.000	και PTL>	≤21 ΗΜΕΡΕΣ	ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΕΠΑΝΑΛΑΒΕΤΕ ΤΗ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗ ΔΟΣΗ Ή ΑΥΞΗΣΤΕ ΚΑΤΑ 2MG/M <sup>2</sup> ΑΝ Η Ο ΒΑΘΜΟΣ ΜΥΕΛΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗΣ ΔΕΙΧΝΕΙ ΟΤΙ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΕΙΝΑΙ ΑΝΕΚΤΗ ΜΙΑ ΥΨΗΛΟΤΕΡΗ ΔΟΣΗ
WBC>1.500 50.000	και PTL>	>21 ΗΜΕΡΕΣ	ΠΕΡΙΜΕΝΕΤΕ ΜΕΧΡΙ ΤΗΝ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕΤΑ ΕΠΑΝΑΛΑΒΕΤΕ ΤΗΝ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗ ΔΟΣΗ.
WBC<1.500 50.000	και PTL<	ΟΠΟΙΑΔΗΠΟΤΕ ΔΙΑΡΚΕΙΑ	ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕΙΩΣΤΕ ΚΑΤΑ 2MG/M <sup>2</sup> ΕΝΑΝΤΙ ΤΗΣ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗΣ ΔΟΣΗΣ.
WBC<1.000 25.000	και PTL<	ΟΠΟΙΑΔΗΠΟΤΕ ΔΙΑΡΚΕΙΑ	ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕΙΩΣΤΕ ΚΑΤΑ 4MG/M <sup>2</sup> ΕΝΑΝΤΙ ΤΗΣ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗΣ ΔΟΣΗΣ.

### **β) Θεραπεία συνδυασμού:**

Το MITOXAN έχει χορηγηθεί σε συνδυασμό και με άλλα αντινεοπλασματικά φάρμακα.

Στον μεταστατικό καρκίνο του μαστού έχει δειχθεί ότι ο συνδυασμός του MITOXANTRONE HYDROCHLORIDE με άλλους κυτταροτοξικούς παράγοντες περιλαμβανομένων των cyclophosphamide & 5-fluorouracil ή methotrexate & mitomycin C ήταν αποτελεσματικός. Βλέπε επίσης παρ. «Ιδιαίτερες Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις» και προειδοποιήσεις σε πλαίσιο για πληροφορίες πριν τη δοσολογία).

Το MITOXAN έχει επίσης χρησιμοποιηθεί με διάφορους συνδυασμούς στο μη Hodgkin's λέμφωμα, τα διαθέσιμα στοιχεία όμως είναι περιορισμένα προς το παρόν και δεν είναι δυνατόν να συστηθούν συγκεκριμένα θεραπευτικά σχήματα.

Ως κανόνας όταν το MITOXAN χρησιμοποιείται σε συνδυασμένη χημειοθεραπεία με άλλους μυελοκατασταλτικούς παράγοντες η αρχική του δόση πρέπει να μειώνεται κατά 2-4mg/m<sup>2</sup> από τις συνιστώμενες για μονοθεραπεία δόσεις. Οι επόμενες δόσεις όπως φαίνεται στον ανωτέρω πίνακα εξαρτώνται από τον βαθμό και την διάρκεια της μυελοκαταστολής.

#### **4.2.2.3 Οξεία μη Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία των ενηλίκων**

##### **α) Μονοθεραπεία σε περιπτώσεις υποτροπής**

Η συνιστώμενη δοσολογία για την επαγωγή υφέσεως είναι 12 mg/m<sup>2</sup> επιφάνειας σώματος χορηγούμενη ως εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση ημερησίως, για πέντε συνεχείς ημέρες (σύνολο 60 mg/m<sup>2</sup>). Σε κλινικές μελέτες, με δοσολογία 12 mg/m<sup>2</sup> ημερησίως για πέντε ημέρες, οι ασθενείς οι οποίοι πέτυχαν πλήρη ύφεση, το κατόρθωσαν με τον πρώτο κύκλο της θεραπείας επαγωγής.

### **β) Θεραπεία συνδυασμού:**

Το MITOXAN χρησιμοποιείται συχνά σε σχήματα συνδυασμού για την αντιμετώπιση της ANLL. Το μεγαλύτερο μέρος της κλινικής εμπειρίας αφορά στον συνδυασμό του MITOXAN με Cytosine Arabinoside. Ο συνδυασμός αυτός έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία στην αρχική αντιμετώπιση της ANLL καθώς και σε υποτροπή.

Ένα αποτελεσματικό σχήμα επαγωγής υφέσεως σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία είναι 10-12mg/m<sup>2</sup> MITOXAN για 3 ημέρες σε συνδυασμό με Cytosine arabinoside 100mg/m<sup>2</sup> I.V. για 7 ημέρες (με συνεχή έγχυση). Ακολουθεί δεύτερος κύκλος επαγωγής και κατόπιν κύκλος συντήρησης σύμφωνα με την κρίση του θεράποντα ιατρού. Σε άλλες κλινικές μελέτες, η διάρκεια των κύκλων συντήρησης της υφέσεως ελαττώθηκε στις 2 ημέρες με το Mitoxantrone Hydrochloride και 5 ημέρες με Cytosine arabinoside.

Πάντως οι μεταβολές του παραπάνω σχήματος πρέπει να γίνονται από τον θεράποντα ιατρό βάσει των ιδιαίτερων παραμέτρων του ασθενή.

Για επαγωγή υφέσεως, η συνιστώμενη δοσολογία είναι 12mg/m<sup>2</sup> MITOXAN την ημέρα για τις ημέρες 1-3, χορηγούμενο με ενδοφλέβια έγχυση, και 100mg/m<sup>2</sup> Cytarabine για 7 ημέρες, χορηγούμενο με συνεχή 24ωρη έγχυση τις ημέρες 1-7.

Στις περισσότερες περιπτώσεις η ύφεση επιτυγχάνεται μετά τον αρχικό κύκλο της θεραπείας. Σε περίπτωση ατελούς αντιλευχαιμικής απόκρισης, μπορεί να δοθεί δεύτερος κύκλος αγωγής. Θα πρέπει να χορηγηθεί MITOXAN για 2 ημέρες και Cytarabine για 5 ημέρες, χρησιμοποιώντας τα ίδια ημερήσια δοσολογικά επίπεδα.

Εάν παρατηρηθεί σοβαρή, ή απειλητική για τη ζωή, μη αιματολογική τοξικότητα κατά τον πρώτο κύκλο επαγωγής υφέσεως, τότε ο δεύτερος κύκλος επαγωγής υφέσεως πρέπει να ανασταλεί μέχρι να εξαλειφθεί η τοξικότητα. Βλέπε επίσης «Ιδιαίτερες Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις» και Προειδοποιήσεις σε πλαίσιο πριν τη δοσολογία.

Η θεραπεία σταθεροποίησης, η οποία χρησιμοποιήθηκε σε δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες πολυκεντρικές μελέτες, συνίσταται σε MITOXAN 12mg/m<sup>2</sup> χορηγούμενο με ενδοφλέβια έγχυση καθημερινά για τις ημέρες 1 και 2 και cytarabine 100mg/m<sup>2</sup> για 5 ημέρες χορηγούμενο ως συνεχής 24ωρη έγχυση τις ημέρες 1-5. Ο πρώτος κύκλος δόθηκε περίπου 6 εβδομάδες

μετά το τελικό κύκλο επαγωγής υφέσεως. Ο δεύτερος, γενικά, χορηγήθηκε 4 εβδομάδες μετά τον πρώτο. Παρατηρήθηκε σοβαρή μυελοκαταστολή. Βλέπε επίσης «Ιδιαίτερες Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις» και Προειδοποιήσεις σε πλαίσιο πριν τη δοσολογία.

Έχει επίσης δειχθεί αποτελεσματικότητα του MITOXAN σε συνδυασμό με την etoposide σε ασθενείς με υποτροπή ή που δεν ανταποκρίνονταν στην κλασική χημειοθεραπεία. Η χρήση του MITOXAN σε συνδυασμό με etoposide όπως και με άλλα κυτταροτοξικά μπορεί να επιφέρει μεγαλύτερη μυελοκαταστολή από ότι η μονοθεραπεία με Mitoxantrone Hydrochloride.

Θα πρέπει κανείς να ανατρέχει στη δημοσιευμένη βιβλιογραφία για πληροφορίες σχετικά με συγκεκριμένα δοσολογικά σχήματα. Το MITOXAN πρέπει να χρησιμοποιείται από γιατρούς με εμπειρία στη χρήση σχημάτων χημειοθεραπείας.

Οι προσαρμογές στη δοσολογία πρέπει να γίνονται από τον θεράποντα ιατρό ως πρέπει, λαμβάνοντας υπόψη την τοξικότητα την ανταπόκριση και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του ασθενή. Όπως ισχύει και για τα άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα, το MITOXAN πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στη θεραπεία συνδυασμού έως ότου αποκτηθεί μεγαλύτερη εμπειρία.

#### **γ) Λευχαιμία παιδών**

Δεδομένου ότι η εμπειρία με το MITOXAN στην λευχαιμία των παιδών είναι περιορισμένη, δεν μπορούν να δοθούν δοσολογικές συστάσεις για την ομάδα αυτή του πληθυσμού.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα στα παιδιά δεν έχει τεκμηριωθεί.

#### **4.2.2.4 Ανακούφιση από τον πόνο ασθενών με προχωρημένο ανθεκτικό στην ορμονοθεραπεία καρκίνο του προστάτου**

Βάσει στοιχείων από 2 συγκριτικές μελέτες με MITOXAN + κορτικοστεροειδή έναντι μονοθεραπείας με κορτικοστεροειδή, η συνιστώμενη δοσολογία για το MITOXAN είναι 12-14mg/m<sup>2</sup> χορηγούμενο σε βραχείας διάρκειας ενδοφλέβια έγχυση κάθε 21 ημέρες.

Βλέπε επίσης παρ. «Ιδιαίτερες Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις» και Προειδοποιήσεις σε πλαίσιο για πληροφορίες πριν τη δοσολογία.

#### **4.2.3. Ηπατική ανεπάρκεια**

Σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για συστάσεις δοσολογικής αναπροσαρμογής. Βλέπε επίσης «Ιδιαίτερες Προειδοποιήσεις».

#### **4.2.4. Ηλικιωμένοι**

Γενικώς, η δοσολογία για τους ηλικιωμένους ασθενείς πρέπει να ξεκινάει από το χαμηλότερο δοσολογικό σχήμα, λόγω της μεγαλύτερης συχνότητας μειωμένης ηπατικής, νεφρικής ή

καρδιακής λειτουργίας και άλλων ταυτόχρονων νόσων ή άλλης θεραπευτικής αγωγής.

### 4.3 Αντενδείξεις

Να μη χορηγείται ενδορραχιαία ή ενδοαρτηριακά.

Το MITOXAN αντενδείκνυται σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει υπερευαισθησία στο Mitoxantrone Hydrochloride ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του προϊόντος ή είναι γνωστό ότι έχουν υπερευαισθησία στα θειώδη.

### 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις & ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### 4.4.1. Προειδοποιήσεις

Το MITOXAN πρέπει να χορηγείται υπό την εποπτεία ιατρού με εμπειρία στη χρήση κυτταροτοξικών χημειοθεραπευτικών παραγόντων.

Το MITOXAN είναι ένα δραστικό, κυτταροτοξικό φάρμακο, που πρέπει να το χρησιμοποιούν γιατροί εξοικειωμένοι με τη χρήση αντινεοπλασματικών παραγόντων και που έχουν τον εξοπλισμό για την τακτική παρακολούθηση των κλινικών, αιματολογικών και βιοχημικών παραμέτρων κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μετά.

Πρέπει να διενεργείται πλήρης αιματολογικός έλεγχος σε τακτά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ίσως να απαιτηθούν ρυθμίσεις της δοσολογίας βάσει αυτών των μετρήσεων (βλέπε παράγρ. 'Δοσολογία & Τρόπος Χορήγησης').

Σε ασθενείς με λευχαιμία η θεραπεία με MITOXAN πρέπει να γίνεται σε Τμήματα και από γιατρούς, που έχουν τη δυνατότητα της συνεχούς κλινικής και εργαστηριακής παρακολούθησης των ασθενών, καθώς και την δυνατότητα υποστηρίξεώς τους και αντιμετώπισεως των αναμενόμενων επιπλοκών της θεραπείας.

Το MITOXAN πρέπει να χορηγείται αργά με ενδοφλέβια έγχυση ελεύθερης ροής. Δεν πρέπει να χορηγείται ποτέ υποδορίως, ενδομυϊκώς ή ενδοαρτηριακώς. Μπορεί να συμβεί σοβαρή τοπική βλάβη ιστού εάν συμβεί εξαγγείωση κατά τη χορήγηση. Βλέπε επίσης παρ. «Δοσολογία & Τρόπος Χορήγησης» και «Ανεπιθύμητες Ενέργειες».

Το MITOXAN δεν πρέπει να χορηγείται με ενδορραχιαία ένεση. Μπορεί να προκληθεί σοβαρή βλάβη με μόνιμες συνέπειες εάν γίνει ενδορραχιαία χορήγηση. Βλέπε επίσης παρ. «Δοσολογία & Τρόπος Χορήγησης».

Με εξαίρεση τη θεραπεία της οξείας μη λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας, το MITOXAN γενικά δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με αρχική τιμή ουδετερόφιλων κάτω των 1500 κυττάρων/mm<sup>3</sup>. Για την παρακολούθηση της μυελοκαταστολής, κυρίως της ουδετεροπενίας, η οποία μπορεί να είναι σοβαρή και να καταλήξει σε λοίμωξη, συνιστάται να γίνονται συχνές γενικές εξετάσεις αίματος σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν MITOXAN.

Μυοκαρδιακή τοξικότητα, η οποία εκδηλώνεται στην πιο σοβαρή μορφή της με δυνητικά θανατηφόρο συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, μπορεί να παρουσιαστεί, είτε κατά τη διάρκεια θεραπείας με MITOXAN, ή μήνες έως χρόνια μετά τη λήξη της θεραπείας. Η χρήση του MITOXAN έχει συσχετισθεί με καρδιοτοξικότητα. Αυτός ο κίνδυνος αυξάνεται, ανάλογα με την αθροιστική δόση του MITOXAN.

Σε ασθενείς με καρκίνο, ο κίνδυνος συμπτωματικής συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας εκτιμήθηκε να είναι 2,6% για ασθενείς που έλαβαν αθροιστική δόση έως 140mg/m<sup>2</sup>. Για το λόγο αυτό οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για ενδείξεις καρδιακής τοξικότητας και να ρωτούνται για συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας πριν την έναρξη της θεραπείας.

Ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας οι οποίοι φθάνουν σε αθροιστική δόση 100mg/m<sup>2</sup> πρέπει να παρακολουθούνται για ενδείξεις καρδιακής τοξικότητας πριν από την κάθε επόμενη δόση. Συνήθως, οι ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας δεν πρέπει να λαμβάνουν αθροιστική δόση μεγαλύτερη από 140 mg/m<sup>2</sup>. Ενεργός ή λανθάνουσα καρδιαγγειακή νόσος, προηγούμενη ή ταυτόχρονη ακτινοθεραπεία στη μεσοθωράκια/περικάρδια περιοχή, προηγούμενη θεραπεία με άλλες ανθρακυκλίνες ή ανθρασενεδιόνες ή ταυτόχρονη θεραπεία με άλλα καρδιοτοξικά φάρμακα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο καρδιακής τοξικότητας.

Καρδιακή τοξικότητα με MITOXAN μπορεί να συμβεί σε χαμηλότερες αθροιστικές δόσεις, είτε υπάρχουν καρδιακοί παράγοντες κινδύνου, είτε όχι. Βλέπε επίσης παρ. «Δοσολογία & Τρόπος Χορήγησης» και «Ιδιαίτερες Προειδοποιήσεις: Καρδιολογικές επιδράσεις».

Σε καρκινοπαθείς, στους οποίους χορηγούνται ανθρακυκλίνες, έχει αναφερθεί δευτεροπαθής οξεία μυελογενής λευχαιμία (AML). Το MITOXAN είναι ανθρασενεδιόνη, ένα σχετιζόμενο φάρμακο. Η πρόκληση ανθεκτικής δευτεροπαθούς λευχαιμίας είναι πιο συχνή όταν οι ανθρακυκλίνες χορηγούνται συγχρόνως με αντινεοπλασματικούς παράγοντες που καταστρέφουν το DNA, όταν οι ασθενείς έχουν λάβει προηγούμενη εντατική θεραπεία με κυτταροτοξικά φάρμακα ή όταν έχει γίνει κλιμάκωση των δόσεων των ανθρακυκλινών. Ο αθροιστικός κίνδυνος ανάπτυξης οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (AML) που σχετίζεται με τη θεραπεία, σε 1774 ασθενείς με καρκίνο του μαστού, οι οποίοι ελάμβαναν Mitoxantrone hydrochloride συγχρόνως με άλλους κυτταροτοξικούς παράγοντες και ακτινοθεραπεία, υπολογίστηκε σε 1,1% και 1,6% σε 5 και 10 χρόνια αντίστοιχα. Βλέπε επίσης «Προειδοποιήσεις».

Υπάρχουν αναφορές, μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, οξείας λευχαιμίας κάποιες από τις οποίες είχαν θανατηφόρο έκβαση, μετά από χορήγηση MITOXAN για θεραπεία σκλήρυνσης κατά πλάκας. Βλέπε επίσης «Ανεπιθύμητες Ενέργειες».

Το MITOXAN πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με μυελοκαταστολή (βλέπε παράγρ. «Δοσολογία & Τρόπος Χορήγησης») ή με κακή γενική κατάσταση.

#### **4.4.1.1. Μυελοκαταστολή**

Όταν το MITOXAN χορηγείται σε υψηλές δόσεις (>14mg/m<sup>2</sup>/d x 3 ημέρες), όπως ενδείκνυται για τη θεραπεία της λευχαιμίας, θα συμβεί σοβαρή μυελοκαταστολή. Το MITOXAN πρέπει να χορηγείται υπό την εποπτεία ιατρού με εμπειρία στη χρήση κυτταροτοξικών χημειοθεραπευτικών παραγόντων. Πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα εργαστήρια και υποστηρικτικές υπηρεσίες για παρακολούθηση των αιματολογικών και βιοχημικών παραμέτρων και πρόσθετες θεραπείες, συμπεριλαμβανομένων των αντιβιοτικών. Πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα αίμα και προϊόντα αίματος για την υποστήριξη ασθενών κατά την περίοδο αναμενόμενης υποπλασίας του μυελού και σοβαρής μυελοκαταστολής. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται ώστε να επιβεβαιώνεται η ολική αιματολογική ανάκτηση πριν χορηγηθεί η θεραπεία συντήρησης (εάν χρησιμοποιηθεί τέτοια θεραπεία) και οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά σε αυτή τη φάση. Το MITOXAN σε οποιαδήποτε δόση μπορεί να προκαλέσει μυελοκαταστολή.

**4.4.1.2. Ταυτόχρονη θεραπεία** με άλλους αντινεοπλασματικούς παράγοντες και/ή ραδιοθεραπεία: Οι αναστολείς της τοποϊσομεράσης II, συμπεριλαμβανομένου του MITOXAN, όταν χορηγούνται συγχρόνως με άλλους αντινεοπλασματικούς παράγοντες και/ή ακτινοθεραπεία, έχουν συσχετιστεί με την ανάπτυξη Οξείας Μυελογενούς Λευχαιμίας, (AML) ή Συνδρόμου Μυελοδυσπλασίας (MDS). Βλέπε επίσης παρ. «Αλληλεπιδράσεις» και «Ανεπιθύμητες Ενέργειες».

#### **4.4.1.3. Καρδιολογικές επιδράσεις - Γενικά**

Πριν τη χορήγηση της αρχικής δόσης MITOXAN συνιστάται να γίνεται εκτίμηση του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλιάς (LVEF) (με ηχοκαρδιογράφημα ή MUGA). Ακόλουθες εκτιμήσεις του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλιάς συνιστώνται εάν εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, και πριν χορηγηθούν όλες οι δόσεις σε ασθενείς που έχουν λάβει αθροιστική δόση >100mg/m<sup>2</sup>. Βλέπε επίσης προειδοποιήσεις σε πλαίσιο.

Με το MITOXAN μπορεί να παρουσιαστούν λειτουργικές μεταβολές στην καρδιακή λειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλιάς και της μη αναστρέψιμης συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Η καρδιακή τοξικότητα μπορεί να είναι πιο συχνή σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ανθρακυκλίνες, προηγούμενη μεσοθωράκεια ακτινοθεραπεία, ή σε ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο. Σε αυτούς του ασθενείς πρέπει να παρακολουθείται

τακτικά το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας από την έναρξη της θεραπείας. Βλέπε επίσης Προειδοποιήσεις σε πλαίσιο.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις διαταραχών της καρδιακής λειτουργίας, περιλαμβανομένων συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και μείωσης του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας. Η πλειοψηφία αυτών των καρδιολογικών διαταραχών εκδηλώθηκε σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ανθρακυκλίνες ή ακτινοθεραπεία μεσοθωρακίου ή με προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο. Σε ασθενείς αυτών των κατηγοριών συνιστάται η χορήγηση των πλήρων δόσεων του MITOXAN βάσει του προγράμματος χορήγησης.

Παρόλα αυτά απαιτείται επιπλέον προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς και συνιστάται η διενέργεια με προσοχή τακτικών καρδιολογικών εξετάσεων από την έναρξη της θεραπείας. Δεδομένου ότι η εμπειρία της παρατεταμένης χορήγησης MITOXAN είναι περιορισμένη, συνιστάται η διενέργεια καρδιολογικών εξετάσεων επίσης και σε ασθενείς, στους οποίους δεν έχουν αναγνωριστεί παράγοντες κινδύνου, κατά τη διάρκεια όμως της θεραπείας τους χορηγείται δόση που συνολικά ξεπερνά τα 160 mg/m<sup>2</sup>.

#### **4.4.1.4. Καρδιολογικές επιδράσεις – Καρκίνος**

Ασθενείς με καρκίνο οι οποίοι έλαβαν αθροιστικές δόσεις 140 mg/m<sup>2</sup> είτε μόνου είτε σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες είχαν αθροιστική πιθανότητα 2,6% για κλινική συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Σε συγκριτικές ογκολογικές μελέτες το συνολικό αθροιστικό ποσοστό πιθανότητας ήπιων ή σοβαρών μειώσεων του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας σε αυτή τη δόση ήταν 13%. Βλέπε επίσης Προειδοποιήσεις σε πλαίσιο.

Λόγω του πιθανού κινδύνου καρδιολογικών επιδράσεων σε ασθενείς στους οποίους είχε χορηγηθεί στο παρελθόν daunorubicin ή doxorubicin, ο λόγος όφελος/κίνδυνος της θεραπείας με MITOXAN σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να καθορίζεται πριν την έναρξη της θεραπείας.

Οξεία συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να παρουσιαστεί περιστασιακά σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε MITOXAN για οξεία μη λεμφοκυτταρική λευχαιμία. Βλέπε επίσης προειδοποιήσεις σε πλαίσιο. Σε μελέτες πρώτης γραμμής συγκριτικές μεταξύ Mitoxantrone HCl+ Cytarabine έναντι Daunorubicin+Cytarabine σε ενήλικες ασθενείς με οξεία μη λεμφοκυτταρική λευχαιμία, η θεραπεία συσχετίστηκε με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια σε 6,5% των ασθενών σε κάθε μία από τις δύο ομάδες. Είναι δύσκολο να καθορισθεί η αιτιακή σχέση μεταξύ της θεραπευτικής αγωγής και των καρδιολογικών επιδράσεων με αυτό το σχήμα, γιατί η λειτουργία του μυοκαρδίου καταστέλλεται συχνά από την αναιμία, τον πυρετό, την λοίμωξη και την αιμορραγία που συχνά συνοδεύουν την υποκείμενη νόσο.

Αλλαγές στην καρδιακή λειτουργία όπως μείωση του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας μπορεί να παρουσιαστούν σε ασθενείς με ορμονο-ανθεκτικό καρκίνο του προστάτη στους οποίους χορηγείται Mitoxantrone Hydrochloride. Βλέπε επίσης Προειδοποιήσεις σε πλαίσιο.

#### **4.4.1.5 Καρδιακές επιπτώσεις-Σκλήρυνση κατά πλάκας**

Κανονικά το MITOXAN δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας οι οποίοι έλαβαν αθροιστική δόση κατά τη διάρκεια της ζωής τους  $>140 \text{ mg/m}^2$ , ή σε ασθενείς με κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας  $<50\%$  ή με κλινικώς σημαντική μείωση του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας. Βλέπε επίσης Προειδοποιήσεις σε πλαίσιο.

Αλλαγές στην καρδιακή λειτουργία μπορεί να παρουσιαστούν σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας στους οποίους χορηγείται MITOXAN. Σε μία ελεγχόμενη μελέτη, δύο ασθενείς (2%) από τους 127 που ελάμβαναν MITOXAN (ο πρώτος ελάμβανε δόση  $5 \text{ mg/m}^2$  και ο δεύτερος  $12 \text{ mg/m}^2$ ) παρουσίασαν τιμές κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας που μειώθηκαν κάτω από το 50%. Άλλος ένας ασθενής που ελάμβανε  $12 \text{ mg/m}^2$ , στον οποίο δεν είχε μετρηθεί το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, παρουσίασε μείωση σε μία άλλη μέτρηση ηχοκαρδιογραφήματος κοιλιακής λειτουργίας (κλασματική βράχυνση), η οποία οδήγησε σε διακοπή από τη μελέτη. Σε καμία από τις μελέτες δεν υπήρξαν αναφορές συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.

#### **4.4.1.6. Ηπατική ανεπάρκεια**

Η ασφάλεια του MITOXAN σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια δεν έχει τεκμηριωθεί. Βλέπε επίσης «Δοσολογία και Τρόπος χορήγησης» και «Προφυλάξεις».

Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση κατά την αντιμετώπιση ασθενών με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.

#### **4.4.1.7. Θειώδη**

Κατά την παρασκευή του MITOXAN μπορεί να παραχθούν θειώδη.

Το MITOXAN περιέχει ως έκδοχο μεταδιθειώδες νάτριο. Τα θειώδη μπορούν να προκαλέσουν αλλεργικού τύπου αντιδράσεις περιλαμβανομένων συμπτωμάτων αναφυλαξίας και βρογχόσπασμου σε ευαίσθητα άτομα, ιδιαίτερα σε αυτά με ιστορικό άσθματος ή αλλεργίας.

#### **4.4.1.8. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία**

Στις γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να συνιστάται να αποφύγουν την εγκυμοσύνη. Οι γυναίκες που είναι βιολογικώς ικανές να μείνουν έγκυες πρέπει να κάνουν τεστ εγκυμοσύνης πριν από κάθε δόση και τα αποτελέσματα του τεστ πρέπει να είναι γνωστά πριν από την χορήγηση της κάθε δόσης. Εάν το φάρμακο χρησιμοποιείται κατά την περίοδο

της εγκυμοσύνης ή εάν η ασθενής μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει το φάρμακο αυτό, η ασθενής πρέπει να ενημερωθεί για το δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο. Βλέπε επίσης παρ «Κύηση και Γαλουχία».

**4.4.1.9.** Το MITOXAN είναι μεταλλαξιογόνο in vitro και in vivo στους αρουραίους. Στα ίδια είδη υπήρξε μια δυνητική συσχέτιση μεταξύ της χορήγησης του φαρμάκου και της ανάπτυξης κακοήθους νεοπλασίας. Η δυνατότητα καρκινογένεσης στον άνθρωπο δεν είναι γνωστή. Οι αναστολείς της τοποϊσομεράσης II, περιλαμβανομένου του MITOXAN σε συνδυασμό με άλλα αντινεοπλασματικά, έχουν συσχετισθεί με την εκδήλωση οξείας λευχαιμίας.

Δεν υπάρχει εμπειρία χορήγησης του MITOXAN με άλλη οδό πέραν της ενδοφλέβιας.

Δεν πρέπει να χορηγείται ενδορραχιαία, διότι έχουν αναφερθεί περιπτώσεις νευροπάθειας, συμπεριλαμβανομένων παραλύσεως και δυσλειτουργίας της ουροδόχου κύστεως και του εντέρου μέσα από ενδορραχιαία ένεση.

Δεν πρέπει να χορηγείται ενδοαρτηριακά, διότι έχουν αναφερθεί περιπτώσεις τοπικής ή περιοχικής νευροπάθειας μετά από ενδοαρτηριακή ένεση.

Η ενεργητική ανοσοποίηση μπορεί να είναι αναποτελεσματική κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MITOXAN. Γενικώς δεν συνιστώνται οι εμβολιασμοί με εμβόλια ζώντων ιών.

Κατά τη θεραπεία με MITOXAN μπορεί να εμφανιστεί σύνδρομο λύσεως όγκου. Πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα του ουρικού οξέος, των ηλεκτρολυτών και της ουρίας και να χορηγείται υποουριχαιμική αγωγή πριν την έναρξη της αντιλευχαιμικής θεραπείας.

Το MITOXAN μπορεί να χρωματίσει κυανοπράσινα τα ούρα και κυανούς τους σκληρούς χιτώνες των οφθαλμών, γεγονός για το οποίο πρέπει να προειδοποιούνται οι ασθενείς.

#### **4.4.2. Προφυλάξεις**

Η θεραπεία με MITOXAN πρέπει να συνοδεύεται από στενή και τακτική παρακολούθηση αιματολογικών και βιοχημικών εργαστηριακών παραμέτρων καθώς και από τακτική παρακολούθηση του ασθενή.

Πριν από κάθε κύκλο χορήγησης MITOXAN πρέπει να γίνεται πλήρης αιματολογικός έλεγχος περιλαμβανομένης της μέτρησης αιμοπεταλίων και επίσης εάν παρουσιαστούν σημάδια και συμπτώματα λοίμωξης.

Το MITOXAN γενικώς δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας με

αριθμό ουδετεροφίλων μικρότερο από 1500 κύτταρα / mm<sup>3</sup>. Βλέπε επίσης Προειδοποιήσεις σε πλαίσιο.

Πριν από κάθε κύκλο θεραπείας πρέπει επίσης να πραγματοποιούνται έλεγχοι ηπατικής λειτουργίας. Η θεραπεία με MITOXAN σε ασθενείς με παθολογικά αποτελέσματα ελέγχων ηπατικής λειτουργίας δεν συνιστάται, γιατί η κάθαρση του MITOXAN μειώνεται με την ηπατική ανεπάρκεια και οι εργαστηριακές μετρήσεις δεν μπορούν να προβλέψουν την κάθαρση του φαρμάκου και τη ρύθμιση των δόσεων. Βλέπε επίσης παρ. «Δοσολογία και Τρόπος χορήγησης» και «Προειδοποιήσεις».

Ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες, έχουν μειωμένη ανοσολογική απόκριση στη λοίμωξη. Οι συστηματικές λοιμώξεις πρέπει να αντιμετωπίζονται συγχρόνως με τη θεραπεία με MITOXAN ή αμέσως πριν την έναρξη της θεραπείας με MITOXAN.

Για ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες και συγχρόνως εμβολιάζονται, υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι οι ασθενείς έχουν ελάχιστη αντισωματική απόκριση μετά τον εμβολιασμό. Ο εμβολιασμός με ζώντα ιό μπορεί να προκαλέσει σοβαρές αντιδράσεις όπως προοδευτική δαμαλίτιδα, γενικευμένη δαμαλίτιδα ή θάνατο.

Η ανοσοποίηση μπορεί να είναι αναποτελεσματική εάν δοθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με MITOXAN. Ως εκ τούτου, ανοσοποιήσεις με εμβόλια ζώντων ιών γενικώς δεν συνιστώνται.

Το MITOXAN μπορεί να χρωματίσει κυανοπράσινα τα ούρα για 24 ώρες μετά τη χορήγηση και οι ασθενείς πρέπει να προειδοποιούνται ότι αυτό είναι αναμενόμενο κατά τη θεραπεία. Επίσης μπορεί να χρωματίσει κυανούς τους σκληρούς χιτώνες των οφθαλμών.

#### **4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η τοξικότητα του MITOXAN αυξάνει κατά τη συγχρόνηση με άλλα αντινεοπλασματικά φάρμακα.

Οι αναστολείς της τοποϊσομεράσης II, συμπεριλαμβανομένου του MITOXAN, όταν χορηγούνται συγχρόνως με άλλους αντινεοπλασματικούς παράγοντες και/ή ακτινοθεραπεία έχουν συσχετιστεί με την ανάπτυξη Οξείας Μυελογενούς Λευχαιμίας, (AML) ή Συνδρόμου Μυελοδυσπλασίας (MDS). Βλέπε επίσης «Ιδιαίτερες Προειδοποιήσεις» και «Φαρμακοκινητική».

Το MITOXAN και οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στη χολή και στα ούρα, αλλά δεν είναι γνωστό εάν η μεταβολική ή απεκκριτική οδός είναι κορεστή, εάν μπορεί να ανασταλεί ή να επαχθεί ή εάν το MITOXAN και οι μεταβολίτες του περνούν στην εντεροηπατική κυκλοφορία. Μέχρι σήμερα, η εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, δεν έδειξε σημαντικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα σε ασθενείς που ελάμβαναν Mitoxantrone Hydrochloride

για τη θεραπεία του καρκίνου.

Οι πληροφορίες για αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας είναι περιορισμένες.

Δεν έχει παρατηρηθεί αλληλεπίδραση όταν το MITOXAN χορηγείται συγχρόνως με κορτικοστεροειδή.

#### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

##### Χρήση κατά τη κύηση

Οι δράσεις του MITOXAN στην ανθρώπινη γονιμότητα ή την εγκυμοσύνη δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Όπως συμβαίνει και με άλλα αντινεοπλασματικά φάρμακα, οι ασθενείς και οι σύντροφοί τους θα πρέπει να συμβουλευονται να αποφεύγουν τη σύλληψη τουλάχιστον για τους 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε έγκυες γυναίκες. Το MITOXAN θεωρείται δυνητικά τερατογόνο στον άνθρωπο λόγω του μηχανισμού δράσης του και των δράσεων που έδειξαν παρόμοια φάρμακα στην ανάπτυξη του εμβρύου. Εάν το φάρμακο αυτό χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης ή εάν η ασθενής μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει το φάρμακο αυτό, πρέπει να ενημερωθεί για το δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο. Για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, βλέπε «Προειδοποιήσεις».

Η χορήγηση σε εγκύους αρουραίους κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης συσχετίστηκε με καθυστέρηση ανάπτυξης του εμβρύου σε δόσεις  $>0,1 \text{ mg/kg/ημέρα}$  (το 0,01 της συνιστώμενης ανθρώπινης δόσης, σε βάση  $\text{mg/m}^2$ ). Σε έγκυα κουνέλια στα οποία χορηγήθηκε Mitoxantrone Hydrochloride κατά την οργανογένεση, παρατηρήθηκαν αυξημένα περιστατικά πρόωρου τοκετού σε δόσεις  $>0,1 \text{ mg/kg/ημέρα}$  (το 0,01 της συνιστώμενης ανθρώπινης δόσης σε βάση  $\text{mg/m}^2$ ). Δεν παρατηρήθηκαν τερατογενέσεις σε αυτές τις μελέτες αλλά οι μέγιστες δόσεις που χορηγήθηκαν ήταν πολύ χαμηλότερες από τη συνιστώμενη δόση στους ανθρώπους. (το 0,02 και 0,05 της δόσης, σε αρουραίους και κουνέλια αντίστοιχα, σε βάση  $\text{mg/m}^2$ ).

##### ***Χρήση κατά τη γαλουχία.***

Το MITOXAN αποβάλλεται στο ανθρώπινο γάλα και έχουν αναφερθεί σημαντικές συγκεντρώσεις (18ng/ml) για 28 ημέρες μετά την τελευταία χορήγηση.

Εξαιτίας της δυνατότητας πρόκλησης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στα νεογνά, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται πριν την έναρξη της θεραπείας.

#### **4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με την επίδραση του MITOXAN στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Πρέπει να αναμένεται λευκοπενία μετά τη χορήγηση των συνιστώμενων δόσεων MITOXAN. Με τη χορήγηση μιας δόσης κάθε 21 ημέρες, η καταστολή του αριθμού των λευκοκυττάρων κάτω των 1000/mm<sup>3</sup> δεν είναι συχνή, η λευκοπενία είναι συνήθως παροδική, φθάνει στα ελάχιστα επίπεδα 10 ημέρες περίπου μετά τη χορήγηση της δόσης και αποκαθίσταται συνήθως έως την 21η μέρα. Θρομβοκυττοπενία μπορεί να εκδηλωθεί και αναιμία εκδηλώνεται πιο σπάνια.

Η μυελοκαταστολή μπορεί να είναι πιο σοβαρή και παρατεταμένη σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία ή βρίσκονται σε κακή γενική κατάσταση.

Όταν το MITOXAN χορηγείται ως μία ένεση κάθε 21 ημέρες για τη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του μαστού και των λεμφωμάτων, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που συναντώνται είναι ναυτία και έμετος, αν και στην πλειοψηφία των περιπτώσεων αυτές είναι ήπιες και παροδικές. Μπορεί να εκδηλωθεί αλωπεκία αλλά συχνά είναι μικρής εκτάσεως και αναστρέψιμη με τη διακοπή της θεραπείας.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί περιλαμβάνουν αμηνόρροια, ανορεξία, δυσκοιλιότητα, διάρροια, δύσπνοια, κόπωση και αδυναμία, γαστρεντερική αιμορραγία, στοματίτιδα/βλεννογονίτιδα, μη ειδικές ανεπιθύμητες ενέργειες νευρολογικής φύσης, πετέχειες, εκχυμώσεις, λοιμώξεις ανωτέρου και κατωτέρου αναπνευστικού, σηψαιμία, μυκητιάσεις, πυρετός, δύσπνοια, κεφαλαλγία, σπασμοί, αλλεργικές αντιδράσεις με υπόταση, κνίδωση, εξανθήματα, δύσπνοια, νεφρική ανεπάρκεια.

Σε ασθενείς με λευχαιμία, η φύση των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι κατά κανόνα παρόμοια, αν και εκδηλώνονται με μεγαλύτερη συχνότητα και σοβαρότητα ιδιαίτερα η στοματίτιδα και η βλεννογονίτιδα.

Σπανίως έχουν παρατηρηθεί μεταβολές στις εργαστηριακές τιμές π.χ. αυξημένη κρεατινίνη και ουρία ορού, αυξημένα ηπατικά ένζυμα (και περιστασιακές αναφορές σοβαρής βλάβης της ηπατικής λειτουργίας σε ασθενείς με λευχαιμία).

Καρδιολογικές εκδηλώσεις που περιστασιακά μόνο είχαν κλινική σημασία, περιλαμβάνουν ελάττωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας, ΗΚΓγραφικές μεταβολές και αιφνίδια αρρυθμία. Έχει αναφερθεί συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η οποία κατά κανόνα ανταποκρίθηκε καλά στη θεραπεία με δακτυλίτιδα ή και διουρητικά. Σε ασθενείς με λευχαιμία παρατηρήθηκε αύξηση της συχνότητας των καρδιακών ανεπιθύμητων ενεργειών. Είναι δύσκολο να εκτιμηθεί η άμεση σχέση του MITOXAN σε αυτές τις περιπτώσεις μια και οι περισσότεροι ασθενείς είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ανθρακυκλίνες και δεδομένου

????? ?????????? ??????????, ?????????? ??????????????????, ?????? ???????????.

ότι η κλινική κατάσταση των λευχαιμικών ασθενών είναι συχνά επιβαρυνμένη από αναιμία, πυρετό, σηψαιμία και ενδοφλέβια χορήγηση υγρών.

Το MITOXAN μπορεί να δώσει ένα κυανοπράσινο χρωματισμό στα ούρα για 24 ώρες μετά τη χορήγηση και θα πρέπει να προειδοποιηθούν σχετικά οι ασθενείς. Πολύ σπάνια μπορεί να παρατηρηθεί ένας αναστρέψιμος κυανούς χρωματισμός του σκληρού χιτώνα του οφθαλμού.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις εξαγγείωσης στο σημείο της έγχυσης που συνοδεύτηκαν από ερύθημα, οίδημα, άλγος, καύσο και κυανή χροιά του δέρματος. Η εξαγγείωση μπορεί να προκαλέσει νέκρωση που χρειάζεται χειρουργικό καθαρισμό και μεταμόσχευση δέρματος.

Επίσης έχει αναφερθεί φλεβίτις στην περιοχή της ενέσεως.

*Προχωρημένος, ανθεκτικός στην ορμονοθεραπεία καρκίνος του προστάτη.*

Σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη, όπου απαιτήθηκε κλιμάκωση της δοσολογίας για τιμές ουδετερόφιλων άνω των 1000/mm<sup>3</sup> παρατηρήθηκε ουδετεροπενία σταδίου 4 (λευκοκύτταρα < 500/mm<sup>3</sup>) σε ποσοστό 54% των ασθενών που έλαβαν Mitoxantrone Hydrochloride + χαμηλή δόση prednisone. Σε μία άλλη τυχαίοποιημένη μελέτη όπου στους ασθενείς χορηγήθηκαν 14mg/m<sup>2</sup>, παρατηρήθηκε ουδετεροπενία σταδίου 4 σε ποσοστό 23% των ασθενών που έλαβαν Mitoxantrone Hydrochloride + hydrocortisone. Στις δύο μελέτες παρατηρήθηκε πυρετός από ουδετεροπενία/ λοίμωξη σε ποσοστό 11% και 10% αντίστοιχα των ασθενών που έλαβαν Mitoxantrone Hydrochloride + κορτικοστεροειδές. Αιμοπετάλια < 50000/mm<sup>3</sup> μετρήθηκαν σε ποσοστό 4% και 3% αντίστοιχα στους ασθενείς που έλαβαν Mitoxantrone Hydrochloride + κορτικοστεροειδές, στις μελέτες αυτές υπήρξε ένας θάνατος ασθενούς που έλαβε θεραπεία Mitoxantrone Hydrochloride + hydrocortisone λόγω ενδοκρανιακής αιμορραγίας μετά από πτώση.

#### Οργανικό σύστημα

#### Ανεπιθύμητη ενέργεια

#### Λοιμώξεις και μολύνσεις

Απροσδιόριστη συχνότητα

Λοίμωξη, λοίμωξη του ουροποιητικού,

λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού, πνευμονία, σηψαιμία.

#### Καλοήθη και κακοήθη νεοπλασμάτα (περιλαμβανομένων κύστεων και πολυπόδων).

Απροσδιόριστη συχνότητα



Νεφρικές και ουροποιητικές διαταραχές.

Απροσδιόριστη συχνότητα

Διαταραχές στο αναπαραγωγικό σύστημα και στο μαστό.

Απροσδιόριστη συχνότητα

Αμηνόρροια.

Γενικές διαταραχές και συμβάματα στην περιοχή χορήγησης.

Απροσδιόριστη συχνότητα

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχει γνωστό ειδικό αντίδοτο για το MITOXAN. Υπερδοσολογίες από σφάλμα έχουν αναφερθεί. Τέσσερις ασθενείς που έλαβαν 140-180mg/m<sup>2</sup> εφάπαξ ένεση πέθαναν, εξαιτίας σοβαρής λευκοπενίας με λοίμωξη. Αιματολογική υποστήριξη και αντιμικροβιακή θεραπεία μπορεί να απαιτηθούν κατά τη διάρκεια παρατεταμένων περιόδων μυελικής καταστολής . Αν και ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια δεν έχουν μελετηθεί, το MITOXAN είναι μια ουσία που δεσμεύεται εκτεταμένα στους ιστούς και είναι απίθανο ότι η θεραπευτική του δράση ή η τοξικότητα του θα μπορούσαν να μειωθούν από περιτοναϊκή διύλιση ή αιμοκάθαρση.

### **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**Κωδικός ATC: L01DB07**

#### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Το Mitoxantrone Hydrochloride, είναι ένας παράγοντας που αντιδρά με το DNA,

παρεμβάλλεται στο DNA με δεσμούς υδρογόνου, δημιουργεί χιασμούς και διασπάσεις των αλύσεων. Το Mitoxantrone Hydrochloride επίσης αλληλεπιδρά με το RNA και είναι ισχυρός αναστολέας της τοποϊσομεράσης II, ενός ενζύμου που ευθύνεται για το ξετύλιγμα και την επιδιόρθωση του κατεστραμμένου DNA.

Έχει κυτταροκτόνο δράση τόσο στα πολλαπλασιαζόμενα όσο και στα μη πολλαπλασιαζόμενα σε καλλιέργεια ανθρώπινα κύτταρα, γεγονός που υποδηλώνει έλλειψη εξειδίκευσης φάσης κυτταρικού κύκλου.

Υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι το Mitoxantrone Hydrochloride in vitro αναστέλλει την υπερπλασία κυττάρων Β, κυττάρων Τ και μακροφάγων και ελαττώνει την εμφάνιση αντιγόνου καθώς και την έκκριση ιντερφερόνης γάμμα, TNFα και IL-2.

Δεν έχει καθιερωθεί συσχέτισμός μεταξύ συγκέντρωσης και αποτελέσματος ή τοξικότητας για το Mitoxandrone Hydrochloride.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### **Απορρόφηση**

Το Mitoxandrone Hydrochloride δεν απορροφάται σημαντικά στα ζώα μετά την από του στόματος χορήγηση. Σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν 15-90 mg/m<sup>2</sup> υπάρχει γραμμική σχέση μεταξύ της δόσης και του εμβαδού κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης (AUC).

Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα μειώνονται ταχέως στη διάρκεια των 2 πρώτων ωρών και κατόπιν αργά.

### **Κατανομή**

Η κατανομή στους ιστούς είναι εκτεταμένη: ο όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση υπερβαίνει τα 1000L/m<sup>2</sup>. Το Mitoxantrone Hydrochloride δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος κατά 78%. Το κλάσμα που συνδέεται είναι ανεξάρτητο της συγκέντρωσης και δεν επηρεάζεται από την παρουσία φαινοτοΐνης, δοξορουβικίνης, μεθοτρεξάτης, πρεδνιζόνης, πρεδνιζολόνης, ηπαρίνης ή ασπιρίνης. Το Mitoxantrone Hydrochloride δεν διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.

### **Μεταβολισμός**

Το Mitoxantrone Hydrochloride απεκκρίνεται από τα ούρα και τα κόπρανα, είτε αμετάβλητο, είτε ως ανενεργός μεταβολίτης. Σε μελέτες σε ανθρώπους το 10% και το 18% της δόσης ανακτήθηκε στα ούρα και τα κόπρανα αντίστοιχα, είτε ως αναλλοίωτο φάρμακο, είτε ως μεταβολίτης κατά τη περίοδο 5 ημερών μετά τη χορήγηση. Από την ποσότητα που

ανακτήθηκε στα ούρα, το 65% ήταν αναλλοίωτο φάρμακο. Το υπόλοιπο 35% αποτελείται από μονοκαρβοξυλικά και δικαρβοξυλικά παράγωγα και τα συζευγμένα γλυκουρονιδια τους. Οι οδοί που οδηγούν στο μεταβολισμό του Mitoxantrone Hydrochloride δεν έχουν αποσαφηνιστεί.

### **Αποβολή**

Το Mitoxantrone Hydrochloride απεκκρίνεται μέσω του νεφρικού και του ηπατοχοληφόρου συστήματος. Τα 2/3 περίπου της απέκκρισης ολοκληρώθηκαν την 1η ημέρα.

Η αποβολή του Mitoxantrone Hydrochloride σε ασθενείς μετά από μία μόνο δόση ενδοφλέβιας χορήγησης μπορεί να περιγραφεί από ένα μοντέλο τριών φάσεων. Πολλές από τις τιμές ημίσειας ζωής για τη φάση αποβολής που έχουν αναφερθεί είναι μεταξύ 10 και 40 ωρών, αλλά πολλοί άλλοι συγγραφείς αναφέρουν πολύ μεγαλύτερες τιμές μεταξύ 7 και 12 ημερών. Οι διαφορές στις εκτιμήσεις μπορεί να οφείλονται στην ύπαρξη δεδομένων πολύ καιρό μετά τη δόση, στη στάθμιση των δεδομένων και στην ευαισθησία της μεθόδου. Δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση του φαρμάκου στο πλάσμα όταν χορηγήθηκε Mitoxantrone Hydrochloride, είτε καθημερινά για πέντε ημέρες, είτε σαν μια δόση κάθε τρεις εβδομάδες.

### **Ειδικές κατηγορίες πληθυσμού**

Η επίδραση του γένους, της φυλής και της νεφρικής ανεπάρκειας στην φαρμακοκινητική του Mitoxantrone Hydrochloride δεν είναι γνωστή.

Η κάθαρση του Mitoxantrone Hydrochloride ελαττώνεται σε περίπτωση ηπατικής ανεπάρκειας. Ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (που ορίζεται ως χολερυθρίνη >3,4 mg/dL) έχουν AUC μεγαλύτερη από τρεις φορές συγκριτικά με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Ασθενείς με μέτρια διαταραχή ηπατικής λειτουργίας (που ορίζεται ως χολερυθρίνη 1,3 ως 3,4mg/dL) δεν φάνηκε να έχουν διαφορετική κάθαρση Mitoxantrone Hydrochloride από τους ασθενείς με κανονική ηπατική λειτουργία.

### **Αλληλεπιδράσεις με φάρμακα**

Μελέτες αλληλεπίδρασης in vitro έδειξαν ότι το Mitoxantrone Hydrochloride δεν αναστέλλει τα CYP450 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1 και 3A4 σε μεγάλο εύρος συγκεντρώσεων. Τα αποτελέσματα μελετών επαγωγής δεν είναι αδιαμφισβήτητα, αλλά υποδηλώνουν ότι το Mitoxantrone Hydrochloride είναι ασθενής αναστολέας της δραστηριότητας του CYP450 2E1.

Σε παιδιά με οξεία μυελογενή λευχαιμία που ελάμβαναν Cyclosporine και Mitoxantrone Hydrochloride παρατηρήθηκε μείωση στην κάθαρση Mitoxantrone Hydrochloride κατά 42% σε σχέση με τα παιδιά που ελάμβαναν μόνο Mitoxantrone Hydrochloride.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

*Καρκινογένεση, μεταλλαξιογένεση:* Το Mitoxantrone Hydrochloride μπορεί να προκαλέσει

χρωμοσωμιακές ανωμαλίες στα ζώα και είναι μεταλλαξιογόνο σε βακτηριδιακά συστήματα. In vitro προκαλεί καταστροφή του DNA και ανταλλαγή χρωμοσωμιακού υλικού μεταξύ ομολόγων αλληλίων. Οι αναστολές της τοποϊσομεράσης II, συμπεριλαμβανομένου του Mitoxantrone Hydrochloride σε συνδυασμό με άλλους αντινεοπλασματικούς παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί για πρόκληση οξείας λευχαιμίας.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Sodium chloride

Sodium acetate trihydrate

Acetic acid

Sodium metabisulfite

Water for injection

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Το MITOXAN δε θα πρέπει να αναμειγνύεται στο ίδιο διάλυμα έγχυσης με την ηπαρίνη, αφού μπορεί να σχηματισθεί ίζημα. Επειδή δεν υπάρχουν ειδικά στοιχεία συμβατότητας, συνιστάται το MITOXAN να μην αναμειγνύεται με άλλα φάρμακα στο ίδιο διάλυμα έγχυσης

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος**

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

### **6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού**

Το πυκνό διάλυμα MITOXAN πρέπει να αραιώνεται πριν τη χρήση.

Η δόση του MITOXAN πρέπει να αραιώνεται σε τουλάχιστον 50ml είτε με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9% ή με ενέσιμο διάλυμα δεξτρόζης (γλυκόζης) 5%, ή χλωριούχο νάτριο 0,18% και γλυκόζη 4%. Το MITOXAN μπορεί να αραιωθεί περαιτέρω με τα ίδια διαλύματα και να χρησιμοποιηθεί αμέσως.

Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να εισαχθεί αργά στο σωλήνα ως ελεύθερης ροής ενδοφλέβια έγχυση με τα παραπάνω διαλύματα σε χρόνο όχι λιγότερο από 3 λεπτά. Ο σωλήνας πρέπει να είναι συνδεδεμένος με βελόνα Butterfly ή άλλο κατάλληλο σύστημα και να εισαχθεί κατά προτίμηση σε μία μεγάλη φλέβα. Αν είναι δυνατό συνιστάται να αποφεύγονται οι φλέβες πάνω από συνδέσμους ή στα άκρα με μειωμένη φλεβική ή λεμφική παροχέτευση.

Το MITOXAN δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φάρμακα στο ίδιο διάλυμα έγχυσης.

Σε περίπτωση εξαγγείωσης, η έγχυση πρέπει να σταματήσει αμέσως και να ξαναρχίσει σε άλλη φλέβα. Οι μη φλυκταινοποιές ιδιότητες του ΜΙΤΟΧΑΝ ελαχιστοποιούν την πιθανότητα σοβαρής τοπικής αντίδρασης μετά από εξαγγείωση.

Σε περίπτωση που το ΜΙΤΟΧΑΝ έρθει σε επαφή με το δέρμα κατά λάθος, πρέπει να ξεπλυθεί πολύ καλά με ζεστό νερό. Εάν έρθει σε επαφή με τα μάτια, πρέπει να εφαρμοσθεί η συνηθισμένη τεχνική έκπλυσης αμέσως. Συνιστάται η χρήση προστατευτικών γυαλιών, γαντιών και ποδιάς κατά τη προετοιμασία και χορήγηση του φαρμάκου.

Το προϊόν αυτό προορίζεται **«ΜΟΝΟ ΓΙΑ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΧΡΗΣΗ»**.

**6.7 Υπεύθυνος κυκλοφορίας:** MEDICAMERC A.E. Ελαιών 36 145 64 Κηφισιά, Αττική Τηλ.: 210 8079013, Fax: 210 8078342

**7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: 6774/6-6-08**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: 14-10-2008**

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:**