

Παράρτημα ΙΙΙ

Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, επισήμανση και φύλλο οδηγιών χρήσης

Σημείωση:

Αυτή η περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης είναι σύμφωνα με το πόρισμα της διαδικασίας παραπομπής με την οποία σχετίζεται η απόφαση αυτής της Επιτροπής.

Οι πληροφορίες του προϊόντος μπορεί να επικαιροποιηθούν ακολούθως από τις αρμόδιες αρχές του Κράτους μέλους, σε συνεννόηση με το Κράτος μέλος αναφοράς, όπως απαιτείται, σύμφωνα με τις διαδικασίες που θεσπίζονται στο Κεφάλαιο 4 του Τίτλου ΙΙΙ της Οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Novantrone και σχετιζόμενες ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 2 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
[Βλ. Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε 1 ml του φιαλιδίου περιέχει 2 mg μιτοξαντρόνης (ως υδροχλωρική).

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.
[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η μιτοξαντρόνη ενδείκνυται για τη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του μαστού.

Η μιτοξαντρόνη ενδείκνυται για τη θεραπεία του μη Hodgkin λεμφώματος.

Η μιτοξαντρόνη ενδείκνυται για τη θεραπεία της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (ΟΜΛ) σε ενήλικες.

Η μιτοξαντρόνη σε σχήματα συνδυασμού ενδείκνυται για τη θεραπεία εφόδου βλαστικής κρίσης σε χρόνια μυελογενή λευχαιμία.

Η μιτοξαντρόνη ενδείκνυται σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή για την ανακούφιση (π.χ. ανακούφιση από τον πόνο) σε προχωρημένο ευνοχοάντοχο καρκίνο του προστάτη.

Η μιτοξαντρόνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με υψηλής ενεργότητας υποτροπιάζουσα σκλήρυνση κατά πλάκας σχετιζόμενη με ταχέως εξελισσόμενη αναπηρία, όταν δεν υπάρχουν εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η μιτοξαντρόνη θα πρέπει να χορηγείται υπό την επίβλεψη ενός γιατρού με εμπειρία στη χρήση κυτταροτοξικών χημειοθεραπευτικών παραγόντων.

Μεταστατικός καρκίνος του μαστού, μη Hodgkin λέμφωμα
Μονοθεραπεία

Η συνιστώμενη αρχική δοσολογία της μιτοξαντρόνης όταν χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία είναι 14 mg/m² επιφάνειας σώματος, χορηγούμενη ως εφάπαξ ενδοφλέβια δόση, η οποία μπορεί να επαναλαμβάνεται σε μεσοδιαστήματα 21 ημερών. Μικρότερη αρχική δόση (12 mg/m² ή λιγότερο) συνιστάται σε ασθενείς με ανεπαρκείς εφεδρείες μυελού των οστών, π.χ. λόγω προηγούμενης χημειοθεραπείας ή κακής γενικής κατάστασης.

Η τροποποίηση της δοσολογίας και ο χρόνος χορήγησης των επόμενων δόσεων θα πρέπει να καθορίζεται με βάση κλινικά κριτήρια ανάλογα με τον βαθμό και τη διάρκεια της μυελοκαταστολής. Για τους επόμενους κύκλους, η προηγούμενη δόση μπορεί συνήθως να επαναληφθεί εάν ο αριθμός των λευκοκυττάρων και των αιμοπεταλίων έχει επανέλθει στα φυσιολογικά επίπεδα μετά από 21 ημέρες.

Ο παρακάτω πίνακας προτείνεται ως οδηγός για την προσαρμογή της δοσολογίας, στη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του μαστού και του μη Hodgkin λεμφώματος, ανάλογα με το αιματολογικό ναδίρ (το οποίο συνήθως συμβαίνει περίπου 10 ημέρες μετά τη χορήγηση της δόσης).

Ναδίρ λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) και αιμοπεταλίων	Χρόνος έως την ανάκαμψη	Επόμενη χορήγηση δόσης
Εάν το ναδίρ WBC > 1.500/μl και το ναδίρ αιμοπεταλίων > 50.000/μl	Ανάκαμψη ≤ 21 ημέρες	Επαναλάβετε την προηγούμενη δόση
Εάν το ναδίρ WBC > 1.500/μl και το ναδίρ αιμοπεταλίων > 50.000/μl	Ανάκαμψη > 21 ημέρες	Περιμένετε έως την ανάκαμψη, κατόπιν επαναλάβετε την προηγούμενη δόση.
Εάν το ναδίρ WBC < 1.500/μl ή το ναδίρ αιμοπεταλίων < 50.000/μl	Οποιαδήποτε διάρκεια	Μειώστε κατά 2 mg/m ² από την προηγούμενη δόση, μετά την ανάκαμψη.
Εάν το ναδίρ WBC < 1.000/μl ή το ναδίρ αιμοπεταλίων < 25.000/μl	Οποιαδήποτε διάρκεια	Μειώστε κατά 4 mg/m ² από την προηγούμενη δόση, μετά την ανάκαμψη.

Θεραπεία συνδυασμού

Η μιτοξαντρόνη έχει χορηγηθεί ως μέρος θεραπείας συνδυασμού. Στο μεταστατικό καρκίνο του μαστού, οι συνδυασμοί της μιτοξαντρόνης με άλλους κυτταροτοξικούς παράγοντες, περιλαμβανομένων των κυκλοφωσφαμίδης και 5-φλουοουρασίλης ή μεθοτρεξάτης και μιτομυκίνης C φάνηκαν να είναι αποτελεσματικοί.

Η μιτοξαντρόνη έχει επίσης χρησιμοποιηθεί σε διάφορους συνδυασμούς για το μη Hodgkin λέμφωμα· ωστόσο, τα δεδομένα επί του παρόντος είναι περιορισμένα και δεν μπορούν να συστηθούν συγκεκριμένα θεραπευτικά σχήματα.

Σε σχήματα συνδυασμού, η μιτοξαντρόνη, σε δόσεις έναρξης που κυμάνθηκαν από 7 με 8 έως 10 με 12 mg/m², ανάλογα με τον συνδυασμό και τη συχνότητα που χρησιμοποιήθηκαν, κατέδειξε αποτελεσματικότητα.

Ενδεικτικά, όταν η μιτοξαντρόνη χρησιμοποιείται σε χημειοθεραπεία συνδυασμού με άλλο μυελοκατασταλτικό παράγοντα, η αρχική δόση μιτοξαντρόνης θα πρέπει να μειώνεται κατά 2 έως 4 mg/m² κάτω από τις δόσεις που συνιστώνται για χρήση ως μονοθεραπεία· η επακόλουθη δοσολογία, όπως παρατίθεται στον παραπάνω πίνακα, εξαρτάται από τον βαθμό και τη διάρκεια της μυελοκαταστολής.

Οξεία μυελογενής λευχαιμία

Μονοθεραπεία σε Υποτροπή

Η συνιστώμενη δοσολογία για επαγωγή της ύφεσης είναι 12 mg/m² επιφάνειας σώματος, χορηγούμενη ως εφάπαξ ενδοφλέβια δόση ημερησίως για πέντε συνεχείς ημέρες (σύνολο 60 mg/m²). Σε κλινικές μελέτες με δοσολογία 12 mg/m² ημερησίως για 5 ημέρες, οι ασθενείς που πέτυχαν πλήρη ύφεση το κατόρθωσαν με τον πρώτο κύκλο εφόδου.

Θεραπεία Συνδυασμού

Για την επαγωγή, η συνιστώμενη δοσολογία είναι 12 mg/m² μιτοξαντρόνης ημερησίως τις Ημέρες 1 έως 3 χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση, και 100 mg/m² κυταραβίνης για 7 ημέρες χορηγούμενη ως συνεχή 24ωρη έγχυση τις Ημέρες 1 έως 7.

Οι περισσότερες πλήρεις υφέσεις θα επιτευχθούν ακολούθως της αρχικής πορείας της θεραπείας εφόδου. Στην περίπτωση ατελούς αντιλευχαιμικής απόκρισης, μπορεί να χορηγηθεί δεύτερος κύκλος εφόδου με

μιτοξαντρόνη χορηγούμενη για 2 ημέρες και κυταραβίνη για 5 ημέρες, χρησιμοποιώντας τα ίδια ημερήσια δοσολογικά επίπεδα. Εάν παρατηρηθεί βαριά ή απειλητική για τη ζωή μη αιματολογική τοξικότητα κατά τον πρώτο κύκλο εφόδου, ο δεύτερος κύκλος εφόδου θα πρέπει να ανασταλεί μέχρι να αποδράμει η τοξικότητα.

Η θεραπεία σταθεροποίησης, η οποία χρησιμοποιήθηκε σε δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες πολυκεντρικές δοκιμές, συνίσταται από μιτοξαντρόνη 12 mg/m² χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση ημερησίως τις Ημέρες 1 και 2, και κυταραβίνη, 100 mg/m² για 5 ημέρες χορηγούμενη ως συνεχή 24ωρη έγχυση τις Ημέρες 1 έως 5. Ο πρώτος κύκλος χορηγήθηκε περίπου 6 εβδομάδες μετά τον τελικό κύκλο εφόδου· ο δεύτερος χορηγήθηκε γενικά 4 εβδομάδες μετά τον πρώτο.

Ένας κύκλος μιτοξαντρόνης 6 mg/m² χορηγούμενης ως ενδοφλέβια ώση (bolus), ετοποσίδης 80 mg/m² χορηγούμενης ενδοφλεβίως για χρονικό διάστημα 1 ώρας, και κυταραβίνης (Ara-C) 1 g/m² χορηγούμενης ενδοφλεβίως για χρονικό διάστημα 6 ωρών ημερησίως για 6 ημέρες (MEC) έδειξε αντιλευχαιμική δραστηριότητα ως θεραπεία διάσωσης για ανθεκτική ΟΜΛ.

Θεραπεία βλαστικής κρίσης σε (χρόνια) μυελογενή λευχαιμία.

Θεραπεία εφάπαξ δόσης σε υποτροπή

Η συνιστώμενη δοσολογία σε υποτροπή είναι 10 έως 12 mg/m² επιφάνειας σώματος χορηγούμενη ως εφάπαξ ενδοφλέβια δόση ημερησίως για 5 συνεχείς ημέρες (σύνολο 50 έως 60 mg/m²).

Προχωρημένος εννυχοάντοχος καρκίνος του προστάτη

Βάσει των δεδομένων από δύο συγκριτικές δοκιμές μιτοξαντρόνης και κορτικοστεροειδών έναντι κορτικοστεροειδών μόνο, η συνιστώμενη δοσολογία της μιτοξαντρόνης είναι 12 έως 14 mg/m² χορηγούμενη ως βραχεία ενδοφλέβια έγχυση κάθε 21 ημέρες, σε συνδυασμό με χαμηλές από του στόματος δόσεις κορτικοστεροειδών.

Ασθενείς με καρκίνο που έλαβαν αθροιστικές δόσεις 140 mg/m² είτε ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες είχαν αθροιστική πιθανότητα 2,6% για εμφάνιση κλινικής συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Για τον λόγο αυτό, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για ενδείξεις καρδιακής τοξικότητας και να ερωτώνται για συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας πριν από την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Σκλήρυνση κατά Πλάκας

Η θεραπεία με μιτοξαντρόνη θα πρέπει να χορηγείται υπό την επίβλεψη ενός γιατρού με εμπειρία στη χρήση κυτταροτοξικών χημειοθεραπευτικών παραγόντων για τη θεραπεία της σκλήρυνσης κατά πλάκας.

Αυτή η θεραπεία θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο μετά από αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου, ιδιαίτερος σχετικά με τους αιματολογικούς και καρδιακούς κινδύνους (βλ. παράγραφο 4.4).

Η θεραπεία δεν θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη αγωγή με μιτοξαντρόνη.

Η συνιστώμενη δοσολογία της μιτοξαντρόνης είναι συνήθως 12 mg/m² επιφάνειας σώματος χορηγούμενη ως βραχείας διάρκειας (περίπου 5 έως 15 λεπτά) ενδοφλέβια έγχυση που μπορεί να επαναληφθεί κάθε 1-3 μήνες. Η μέγιστη δια βίου αθροιστική δόση δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 72 mg/m² (βλ. παράγραφο 5.1).

Εάν η μιτοξαντρόνη χορηγηθεί επαναλαμβανόμενα, οι προσαρμογές της δοσολογίας θα πρέπει να καθοδηγούνται από τον βαθμό και τη διάρκεια της καταστολής του μυελού των οστών.

Διαφορικός λευκοκυτταρικός τύπος εντός 21 ημερών μετά από την έγχυση μιτοξαντρόνης

Σημεία και συμπτώματα λοίμωξης και διαφορικός λευκοκυτταρικός τύπος με βαθμό 3 κατά ΠΟΥ: ακόλουθη δόση 10 mg/m²

Σημεία και συμπτώματα λοίμωξης και διαφορικός λευκοκυτταρικός τύπος με βαθμό 4 κατά ΠΟΥ: ακόλουθη δόση 8 mg/m²

Διαφορικός λευκοκυτταρικός τύπος 7 ημέρες πριν από την έγχυση μιτοξαντρονής
Σημεία και συμπτώματα λοίμωξης και διαφορικός λευκοκυτταρικός τύπος με βαθμό 1 κατά ΠΟΥ: ακόλουθη δόση 9 mg/m²
Σημεία και συμπτώματα λοίμωξης και διαφορικός λευκοκυτταρικός τύπος με βαθμό 2 κατά ΠΟΥ: ακόλουθη δόση 6 mg/m²
Σημεία και συμπτώματα λοίμωξης και διαφορικός λευκοκυτταρικός τύπος με βαθμό 3 έως 4 κατά ΠΟΥ: διακοπή της θεραπείας

Σε περίπτωση εκδήλωσης μη αιματολογικών τοξικοτήτων βαθμού 2 έως 3 κατά ΠΟΥ, η επόμενη δόση θα πρέπει να προσαρμοστεί στα 10 mg/m², ενώ σε περίπτωση μη αιματολογικής τοξικότητας βαθμού 4 η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Γενικά, η επιλογή της δόσης για έναν ηλικιωμένο ασθενή θα πρέπει να ξεκινάει στο χαμηλότερο όριο του δοσολογικού εύρους, λόγω της μεγαλύτερης συχνότητας μειωμένης ηπατικής, νεφρικής ή καρδιακής λειτουργίας, και συνυπάρχουσων νόσων ή θεραπείας με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Νεφρική Δυσλειτουργία

Η ασφάλεια της μιτοξαντρονής σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία δεν έχει τεκμηριωθεί. Η μιτοξαντρονή θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή.

Ηπατική Δυσλειτουργία

Η ασφάλεια της μιτοξαντρονής σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια δεν έχει τεκμηριωθεί. Για ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης καθώς η κάθαρση της μιτοξαντρονής μειώνεται λόγω της ηπατικής δυσλειτουργίας. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να μπορούν να γίνουν συστάσεις προσαρμογής της δόσης. Οι εργαστηριακές μετρήσεις δεν μπορούν να προβλέψουν την κάθαρση της δραστικής ουσίας και τις προσαρμογές της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός Πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχει συναφής χρήση της μιτοξαντρονής στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Τρόπος χορήγησης

Το πυκνό διάλυμα Novantrone θα πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση μόνο.

Το πυκνό διάλυμα Novantrone θα πρέπει να εγχύεται αργά σε ελεύθερης ροής ενδοφλέβια έγχυση ισότονου φυσιολογικού ορού ή διαλύματος γλυκόζης 5% για χρονικό διάστημα όχι μικρότερο από 3 έως 5 λεπτά. Ο σωλήνας θα πρέπει να εισαχθεί κατά προτίμηση σε μεγάλη φλέβα. Αν είναι δυνατόν, αποφύγετε φλέβες πάνω από αρθρώσεις ή σε άκρα με μειωμένη φλεβική ή λεμφική παροχέτευση.

Το πυκνό διάλυμα Novantrone μπορεί επίσης να χορηγηθεί ως βραχείας διάρκειας έγχυση (15 έως 30 λεπτά) αραιωμένο σε 50 έως 100 ml ισότονου φυσιολογικού ορού ή διάλυμα γλυκόζης 5%.

Το πυκνό διάλυμα Novantrone δεν πρέπει να χορηγείται υποδόρια, ενδομυϊκά ή ενδοαρτηριακά. Μπορεί να προκληθεί βαριά τοπική ιστική βλάβη εάν υπάρξει εξαγγείωση κατά τη χορήγηση. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει επίσης να χορηγείται με ενδορραχιαία ένεση.

Εάν παρουσιαστούν οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα εξαγγείωσης, όπως καύσος, πόνος, κνησμός, ερύθημα, οίδημα, κυανός δυσχρωματισμός, ή εξέλκωση, η χορήγηση θα πρέπει να διακοπεί αμέσως (βλ. παράγραφο 4.4).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1, περιλαμβανομένων των θειωδών που μπορεί να παραχθούν κατά την παρασκευή μιτοξαντρόνης.

Η μιτοξαντρόνη αντενδείκνυται σε θηλάζουσες γυναίκες (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).

Η μιτοξαντρόνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στη θεραπεία σκλήρυνσης κατά πλάκας σε έγκυες γυναίκες (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος
Η μιτοξαντρόνη θα πρέπει να χορηγείται αργά σε ελεύθερης ροής ενδοφλέβια έγχυση. Η μιτοξαντρόνη δεν πρέπει να χορηγείται υποδόρια, ενδομυϊκά ή ενδοαρτηριακά. Υπάρχουν αναφορές τοπικής/περιοχικής νευροπάθειας, ενίοτε μη αναστρέψιμης, μετά από ενδοαρτηριακή ένεση. Μπορεί να συμβεί βαριά τοπική ιστική βλάβη εάν υπάρξει εξαγγείωση κατά τη χορήγηση. Έως σήμερα, μόνο μεμονωμένες περιπτώσεις βαριών τοπικών αντιδράσεων (νεκρώσεων) έχουν περιγραφεί λόγω εξαγγείωσης. Η μιτοξαντρόνη δεν πρέπει να χορηγείται με ενδορραχιαία ένεση. Η ενδορραχιαία χορήγηση μπορεί να προκαλέσει βαρύ τραυματισμό με μη αναστρέψιμα επακόλουθα. Υπάρχουν αναφορές νευροπάθειας και νευροτοξικότητας, τόσο κεντρικής όσο και περιφερικής, μετά από ενδορραχιαία ένεση. Αυτές οι αναφορές περιλαμβάνουν σπασμούς που οδήγησαν σε κώμα και βαριά νευρολογικά επακόλουθα, καθώς και παράλυση με δυσλειτουργία εντέρου και ουροδόχου κύστης.

Καρδιακή λειτουργία

Τοξικότητα στο μυοκάρδιο, η οποία εκδηλώνεται στην πιο βαριά της μορφή με δυνητικά μη αναστρέψιμη και θανατηφόρο συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚΑ), μπορεί να συμβεί είτε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μιτοξαντρόνη, ή μήνες έως χρόνια μετά τη λήξη της θεραπείας. Αυτός ο κίνδυνος αυξάνει με την αθροιστική δόση. Ασθενείς με καρκίνο που έλαβαν αθροιστικές δόσεις 140 mg/m² είτε ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες είχαν αθροιστική πιθανότητα 2,6% για κλινική συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Σε συγκριτικές ογκολογικές δοκιμές, το συνολικό αθροιστικό ποσοστό πιθανότητας μετρίου ή μεγάλου βαθμού μείωσης του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας σε αυτή τη δόση ήταν 13%.

Ενεργή ή λανθάνουσα καρδιαγγειακή νόσος, προηγούμενη ή ταυτόχρονη ακτινοθεραπεία στην περιοχή του μεσοθωρακίου/περικαρδίου, προηγούμενη θεραπεία με άλλες ανθρακυκλίνες ή ανθρασενεδιόνες ή ταυτόχρονη χρήση άλλων καρδιοτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο καρδιακής τοξικότητας. Πριν από τη χορήγηση της αρχικής δόσης μιτοξαντρόνης σε ασθενείς με καρκίνο, συνιστάται αξιολόγηση του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) με ηχοκαρδιογράφημα ή ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία (MUGA). Η καρδιακή λειτουργία για ασθενείς με καρκίνο θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Συνιστάται αξιολόγηση του LVEF σε τακτικά διαστήματα και/ή εάν εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Καρδιοτοξικότητα μπορεί να εμφανιστεί οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μιτοξαντρόνη και ο κίνδυνος αυξάνει με την αθροιστική δόση. Καρδιοτοξικότητα με τη μιτοξαντρόνη μπορεί να συμβεί σε χαμηλότερες αθροιστικές δόσεις ανεξαρτήτως της παρουσίας παραγόντων καρδιακού κινδύνου.

Λόγω του πιθανού κινδύνου καρδιολογικών επιδράσεων σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε θεραπεία με νταουνоруμπικίνη ή δοξορουβικίνη, η σχέση οφέλους-κινδύνου της θεραπείας με μιτοξαντρόνη σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να αξιολογείται πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Οξεία συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να παρουσιαστεί περιστασιακά σε ασθενείς υπό θεραπεία με μιτοξαντρόνη για οξεία μυελογενή λευχαιμία.

Αυτό έχει αναφερθεί επίσης σε ασθενείς με ΣΚΠ υπό θεραπεία με μιτοξαντρόνη. Αλλαγές στην καρδιακή λειτουργία μπορεί να παρουσιαστούν σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας που λαμβάνουν θεραπεία με μιτοξαντρόνη. Συνιστάται αξιολόγηση του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) με ηχοκαρδιογράφημα ή ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία (MUGA) πριν από τη χορήγηση της αρχικής δόσης

μιτοξαντρόνης και πριν από κάθε δόση σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας και ετησίως για έως 5 χρόνια μετά τη λήξη της θεραπείας. Καρδιοτοξικότητα μπορεί να εμφανιστεί οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μιτοξαντρόνη, και ο κίνδυνος αυξάνει με την αθροιστική δόση.

Καρδιοτοξικότητα με τη μιτοξαντρόνη μπορεί να συμβεί σε χαμηλότερες αθροιστικές δόσεις, ανεξαρτήτως της παρουσίας παραγόντων καρδιακού κινδύνου. Κατά κανόνα, οι ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας δεν θα πρέπει να λαμβάνουν δια βίου αθροιστική δόση υψηλότερη από 72 mg/m². Η μιτοξαντρόνη δεν θα πρέπει κανονικά να χορηγείται σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας, με είτε LVEF < 50% ή κλινικά σημαντική μείωση του LVEF.

Καταστολή του μυελού των οστών

Η θεραπεία με μιτοξαντρόνη θα πρέπει να συνοδεύεται από στενή και συχνή παρακολούθηση των αιματολογικών και βιοχημικών εργαστηριακών παραμέτρων, καθώς και από συχνή παρακολούθηση του ασθενή. Γενική εξέταση αίματος, συμπεριλαμβανομένων των αιμοπεταλίων θα πρέπει να πραγματοποιείται πριν από τη χορήγηση της αρχικής δόσης μιτοξαντρόνης, 10 ημέρες μετά τη χορήγηση και πριν από κάθε ακόλουθη έγχυση, καθώς και στην περίπτωση εμφάνισης σημείων και συμπτωμάτων λοίμωξης. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τους κινδύνους, τα συμπτώματα και τα σημεία οξείας λευχαιμίας και να παροτρύνονται να αναζητήσουν ιατρική συμβουλή εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα ακόμα και εάν έχει παρέλθει η χρονική περίοδος των πέντε ετών.

Η μυελοκαταστολή μπορεί να είναι βαρύτερης μορφής και παρατεταμένη σε ασθενείς με κακή γενική κατάσταση ή που έχουν υποβληθεί προηγουμένως σε χημειοθεραπεία και/ή ακτινοθεραπεία.

Εκτός από τη θεραπεία οξείας μυελογενούς λευχαιμίας, η θεραπεία με μιτοξαντρόνη γενικά δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με αρχικούς αριθμούς ουδετερόφιλων κάτω από 1.500 κύτταρα/mm³. Συνιστάται η διενέργεια συχνών μετρήσεων του αριθμού των κυττάρων του περιφερικού αίματος σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν μιτοξαντρόνη για την παρακολούθηση της εμφάνισης καταστολής του μυελού των οστών, κυρίως ουδετεροπενίας, η οποία μπορεί να είναι βαριά και να καταλήξει σε λοίμωξη.

Όταν η μιτοξαντρόνη χρησιμοποιείται σε υψηλές δόσεις (> 14 mg/m²/ημέρα x 3 ημέρες), όπως ενδείκνυται για τη θεραπεία της λευχαιμίας, θα προκύψει βαριά μυελοκαταστολή.

Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται για τη διασφάλιση της πλήρους αιματολογικής ανάκαμψης πριν από τη χορήγηση της θεραπείας συντήρησης (εάν χρησιμοποιείται αυτή η θεραπεία) και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης. Η μιτοξαντρόνη, χορηγούμενη σε οποιαδήποτε δόση, μπορεί να προκαλέσει μυελοκαταστολή.

Δευτεροπαθής οξεία μυελογενής λευχαιμία και μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο

Οι αναστολές της τοποϊσομεράσης II, συμπεριλαμβανομένης της μιτοξαντρόνης, όταν χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία ή ιδιαίτερα ταυτόχρονα με άλλους αντινεοπλασματικούς παράγοντες και/ή ακτινοθεραπεία, έχουν συσχετιστεί με την ανάπτυξη Οξείας Μυελογενούς Λευχαιμίας ή Μυελοδυσπλαστικού Συνδρόμου. Λόγω του κινδύνου εμφάνισης δευτεροπαθών κακοηθειών, η σχέση οφέλους-κινδύνου της θεραπείας με μιτοξαντρόνη θα πρέπει να αξιολογείται πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Χρήση μετά από άλλες ειδικές για τη ΣΚΠ θεραπείες

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μιτοξαντρόνης δεν έχουν μελετηθεί μετά από θεραπεία με ναταλίζουμάμπη, φινγκολιμόδη, αλεμτουζουμάμπη, διμεθυλοφουμαρικό ή τεριφλουνομίδη.

Μη μεταστατικός καρκίνος του μαστού

Λόγω της απουσίας επαρκών δεδομένων αποτελεσματικότητας στην επικουρική θεραπεία του καρκίνου του μαστού και λαμβάνοντας υπόψη τον αυξημένο κίνδυνο για λευχαιμία, η μιτοξαντρόνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο για μεταστατικό καρκίνο του μαστού.

Λοιμώξεις

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

Εμβολιασμός

Η ανοσοποίηση με εμβόλια ζώντων ιών (π.χ. εμβολιασμός για κίτρινο πυρετό) αυξάνει τον κίνδυνο λοίμωξης και άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως γαγγραινώδη (προοδευτική) δαμαλίτιδα και γενικευμένη δαμαλίτιδα, σε ασθενείς με μειωμένη ανοσοεπάρκεια, όπως συμβαίνει κατά τη θεραπεία με μιτοξαντρόνη. Ως εκ τούτου, τα εμβόλια ζώντων ιών δεν θα πρέπει να χορηγούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Συνιστάται η χρήση εμβολίων ζώντων ιών με προσοχή μετά τη διακοπή της χημειοθεραπείας και ο εμβολιασμός να μην γίνεται προτού παρέλθουν 3 μήνες μετά την τελευταία δόση χημειοθεραπείας (βλ. παράγραφο 4.5).

Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Η μιτοξαντρόνη είναι γονοτοξική και θεωρείται δυνητικό τερατογόνο για τον άνθρωπο. Επομένως, θα πρέπει να συνιστάται στους άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία να μην τεκνοποιήσουν και να χρησιμοποιούν αντισυλληπτικά μέτρα κατά τη διάρκεια και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη θεραπεία. Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης θα πρέπει να έχουν αρνητική δοκιμασία κύησης πριν από κάθε δόση και να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως 4 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Θηλασμός

Η μιτοξαντρόνη έχει ανιχνευτεί στο μητρικό γάλα για έως ένα μήνα μετά την τελευταία χορήγηση. Λόγω της πιθανότητας πρόκλησης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε βρέφη από τη μιτοξαντρόνη, ο θηλασμός αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3) και θα πρέπει να διακόπτεται πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Γονιμότητα

Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης θα πρέπει να ενημερώνονται για τον αυξημένο κίνδυνο παροδικής ή εμμένουσας αμηνόρροιας (βλέπε παράγραφο 4.6).

Μεταλλαξιογένεση και καρκινογόνος δράση

Η μιτοξαντρόνη βρέθηκε να είναι μεταλλαξιογόνος σε συστήματα δοκιμασιών βακτηρίων και θηλαστικών, καθώς και *in vivo* σε επίμυες. Η δραστική ουσία είναι καρκινογόνος σε πειραματόζωα σε δόσεις μικρότερες από την προτεινόμενη κλινική δόση. Ως εκ τούτου, η μιτοξαντρόνη έχει τη δυνατότητα καρκινογόνου δράσης στον άνθρωπο.

Σύνδρομο λύσης όγκου

Περιπτώσεις συνδρόμου λύσης όγκου αναφέρθηκαν με τη χρήση της μιτοξαντρόνης. Θα πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα του ουρικού οξέος, των ηλεκτρολυτών και της ουρίας.

Δυσχρωματισμός ούρων και άλλων ιστών

Η μιτοξαντρόνη μπορεί να προκαλέσει κυανοπράσινο χρωματισμό των ούρων για 24 ώρες μετά από τη χορήγηση και οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι αυτό είναι αναμενόμενο κατά τη θεραπεία. Μπορεί επίσης να εμφανιστεί κυανός δυσχρωματισμός του σκληρού χιτώνα των οφθαλμών, του δέρματος και των νυχιών.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ο συνδυασμός μιτοξαντρόνης με δυνητικά καρδιοτοξικές δραστικές ουσίες (π.χ. ανθρακυκλίνες) αυξάνει τον κίνδυνο καρδιοτοξικότητας.

Οι αναστολείς της τοποϊσομεράσης II, συμπεριλαμβανομένης της μιτοξαντρόνης, όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με άλλους αντινεοπλασματικούς παράγοντες κα/ή ακτινοθεραπεία, έχουν συσχετιστεί με την ανάπτυξη Οξείας Μυελογενούς Λευχαιμίας (ΟΜΛ) ή Μυελοδυσπλαστικού Συνδρόμου (ΜΔΣ) (βλ. παράγραφο 4.8).

Η μιτοξαντρόνη προκαλεί μυελοκαταστολή ως επακόλουθο της φαρμακολογικής της δράσης. Η μυελοκαταστολή μπορεί να αυξηθεί όταν αυτή χρησιμοποιείται σε χημειοθεραπεία συνδυασμού με άλλον μυελοκατασταλτικό παράγοντα, όπως για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού.

Ο συνδυασμός μιτοξαντρόνης με άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο υπερβολικής ανοσοκαταστολής και λεμφοϋπερπλαστικού συνδρόμου.

Η ανοσοποίηση με εμβόλια ζώντων ιών (π.χ. εμβολιασμός για κίτρινο πυρετό) αυξάνει τον κίνδυνο λοίμωξης και άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως γαγγραινώδη δαμαλίτιδα και γενικευμένη δαμαλίτιδα, σε ασθενείς με μειωμένη ανοσοεπάρκεια, όπως συμβαίνει κατά τη θεραπεία με μιτοξαντρόνη. Ως εκ τούτου, τα εμβόλια ζώντων ιών δεν θα πρέπει να χορηγούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Συνιστάται η χρήση εμβολίων ζώντων ιών με προσοχή μετά τη διακοπή της χημειοθεραπείας και ο εμβολιασμός να μην γίνεται προτού παρέλθουν 3 μήνες μετά την τελευταία δόση χημειοθεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Ο συνδυασμός ανταγωνιστών βιταμίνης K και κυτταροτοξικών παραγόντων μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Σε ασθενείς που λαμβάνουν από στόματος αντιπηκτική θεραπεία, η αναλογία χρόνου προθρομβίνης ή INR θα πρέπει να παρακολουθείται στενά με την προσθήκη και διακοπή της θεραπείας με μιτοξαντρόνη και θα πρέπει να επαναξιολογείται συχνότερα κατά την ταυτόχρονη θεραπεία. Προσαρμογές της δόσης του αντιπηκτικού παράγοντα μπορεί να απαιτούνται για τη διατήρηση του επιθυμητού επιπέδου αντιπηκτικής δράσης.

Η μιτοξαντρόνη έχει καταδειχθεί ότι είναι υπόστρωμα για την πρωτεΐνη-μεταφορέα BCRP in vitro. Οι αναστολές του μεταφορέα BCRP (π.χ. ελτρομβοπάγη, γεφιτινίμη) μπορεί να προκαλέσουν αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα. Σε μια φαρμακοκινητική μελέτη σε παιδιά με πρωτοπαθή (de novo) οξεία μυελογενή λευχαιμία, η συγχορήγηση κυκλοσπορίνης οδήγησε σε 42% μείωση της κάθαρσης της μιτοξαντρόνης. Οι επαγωγείς του μεταφορέα BCRP θα μπορούσαν δυνητικά να μειώσουν την έκθεση στη μιτοξαντρόνη.

Η μιτοξαντρόνη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στη χολή και στα ούρα, αλλά δεν είναι γνωστό εάν οι μεταβολικές ή απεκκριτικές οδοί είναι κορέσιμες, μπορεί να ανασταλούν ή να επαχθούν, ή εάν η μιτοξαντρόνη και οι μεταβολίτες της εισέρχονται στην εντεροηπατική κυκλοφορία (βλ. παράγραφο 5.2).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Η μιτοξαντρόνη είναι γονοτοξική και θεωρείται δυνητικό τερατογόνο για τον άνθρωπο. Επομένως, θα πρέπει να συνιστάται στους άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία να μην τεκνοποιήσουν και να χρησιμοποιούν αντισυλληπτικά μέτρα κατά τη διάρκεια και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη θεραπεία. Πρέπει να συνιστάται στις γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης να αποφύγουν να μείνουν έγκυες· θα πρέπει να έχουν αρνητική δοκιμασία κύησης πριν από κάθε δόση και να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως 4 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Κύηση

Διατίθενται πολύ περιορισμένα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση μιτοξαντρόνης σε έγκυες γυναίκες. Η μιτοξαντρόνη δεν ήταν τερατογόνος σε μελέτες σε ζώα σε δόσεις μικρότερες από την έκθεση στον άνθρωπο αλλά προκάλεσε αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Η μιτοξαντρόνη θεωρείται δυνητικό τερατογόνο για τον άνθρωπο λόγω του μηχανισμού δράσης της και τις επιδράσεις στην ανάπτυξη που καταδείχθηκαν από παρόμοιους φαρμακευτικούς παράγοντες. Για τον λόγο αυτό, η χρήση μιτοξαντρόνης για τη θεραπεία ΣΚΠ αντενδείκνυται σε έγκυες γυναίκες (βλέπε παράγραφο 4.3). Όταν χρησιμοποιείται για θεραπεία σε άλλες ενδείξεις, η μιτοξαντρόνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης και ιδιαιτέρως κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης. Σε κάθε μεμονωμένη περίπτωση, το όφελος από τη θεραπεία πρέπει να σταθμίζεται έναντι του δυνητικού κινδύνου για το έμβρυο. Εάν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν χρησιμοποιείται κατά την κύηση ή εάν η ασθενής μείνει έγκυος κατά τη λήψη μιτοξαντρόνης, η ασθενής θα πρέπει να ενημερωθεί για τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο και θα πρέπει να παρέχεται γενετική συμβουλευτική.

Θηλασμός

Η μιτοξαντρόνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα και ανιχνεύεται στο μητρικό γάλα για έως ένα μήνα μετά την τελευταία χορήγηση. Λόγω της πιθανότητας πρόκλησης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στα βρέφη

από τη μιτοξαντρόνη, ο θηλασμός αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3) και θα πρέπει να διακόπτεται πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Γονιμότητα

Οι γυναίκες που υποβάλλονται σε θεραπεία με μιτοξαντρόνη διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο παροδικής ή εμμένουσας αμηνόρροιας και επομένως θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η συντήρηση γαμετών πριν από τη θεραπεία. Δεν διατίθενται δεδομένα για τους άνδρες, ωστόσο ατροφία των ορχικών σωληναρίων και μειωμένος αριθμός σπερματοζωαρίων παρατηρήθηκαν σε ζώα (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η μιτοξαντρόνη έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Σύγχυση και κόπωση μπορεί να εμφανιστούν, μετά τη χορήγηση μιτοξαντρόνης (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες της μιτοξαντρόνης είναι η τοξικότητα στο μυοκάρδιο και η μυελοκαταστολή. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της μιτοξαντρόνης (που εμφανίζονται σε περισσότερους από 1 στους 10 ασθενείς) είναι αναιμία, λευκοπενία, ουδετεροπενία, λοιμώξεις, αμηνόρροια, αλωπεκία, ναυτία και έμετος.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπο μορφή πίνακα

Ο παρακάτω πίνακας βασίζεται σε δεδομένα ασφάλειας που προκύπτουν από κλινικές δοκιμές και αυθόρμητες αναφορές σε ογκολογικές ενδείξεις και από κλινικές δοκιμές, μετεγκριτικές μελέτες ασφάλειας και αυθόρμητες αναφορές για ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για σκλήρυνση κατά πλάκας. Οι συχνότητες ορίζονται σύμφωνα με την παρακάτω σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Συχνότητα	Ογκολογία	Σκλήρυνση κατά πλάκας
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		
Πολύ συχνές	Λοίμωξη (συμπεριλαμβανομένης θανατηφόρου έκβασης)	Λοίμωξη (συμπεριλαμβανομένης θανατηφόρου έκβασης) Λοίμωξη του ουροποιητικού Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού
Όχι συχνές	Λοίμωξη του ουροποιητικού Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού Σηψαιμία Ευκαιριακές λοιμώξεις	Πνευμονία Σηψαιμία Ευκαιριακές λοιμώξεις
Σπάνιες	Πνευμονία	
Καλοήγη και κακοήγη νεοπλασμάτα (συμπεριλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)		
Όχι συχνές	Οξεία μυελογενής λευχαιμία, μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο,	Οξεία μυελογενής λευχαιμία, μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο,

Συχνότητα	Ογκολογία	Σκλήρυνση κατά πλάκας
	οξεία λευχαιμία	οξεία λευχαιμία
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		
Πολύ συχνές	Αναιμία Ουδετεροπενία Λευκοπενία	
Συχνές	Θρομβοπενία Κοκκιοκυτταροπενία	Αναιμία Λευκοπενία Κοκκιοκυτταροπενία Μη φυσιολογικός αριθμός λευκοκυττάρων
Όχι συχνές	Μυελοκαταστολή Καταστολή του μυελού των οστών Μη φυσιολογικός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων	Καταστολή του μυελού των οστών Μυελοκαταστολή Θρομβοπενία Ουδετεροπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		
Όχι συχνές	Αναφυλαξία/αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις (συμπεριλαμβανομένης καταπληξίας)	Αναφυλαξία/αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις (συμπεριλαμβανομένης καταπληξίας)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		
Συχνές	Ανορεξία	
Όχι συχνές	Διακυμάνσεις του βάρους Σύνδρομο λύσης όγκου*	Ανορεξία Διακυμάνσεις του βάρους
* Οξεία Τ και Β λεμφοβλαστική λευχαιμία και μη Hodgkin λεμφώματα (NHL) σχετίζονται συχνότερα με ΣΛΟ		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		
Συχνές	Λήθαργος	Κεφαλαλγία
Όχι συχνές	Άγχος Σύγχυση Κεφαλαλγία Παραίσθησία	Άγχος Σύγχυση Παραίσθησία Λήθαργος
Οφθαλμικές διαταραχές		
Όχι συχνές	Δυσχρωματισμός του σκληρού	Δυσχρωματισμός του σκληρού
Καρδιακές διαταραχές		
Συχνές	Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια Έμφραγμα του μυοκαρδίου (συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων συμβάντων)	Αρρυθμία Μη φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα Μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας

Συχνότητα	Ογκολογία	Σκλήρυνση κατά πλάκας
Όχι συχνές	Αρρυθμία Φλεβοκομβική βραδυκαρδία Μη φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα Μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας	Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια Καρδιομυοπάθεια Φλεβοκομβική βραδυκαρδία Έμφραγμα του μυοκαρδίου (συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων συμβάντων)
Σπάνιες	Καρδιοπάθεια	
Αγγειακές διαταραχές		
Όχι συχνές	Μώλωπες Αιμορραγία Υπόταση	Μώλωπες Αιμορραγία Υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		
Συχνές	Δύσπνοια	
Όχι συχνές		Δύσπνοια
Διαταραχές του γαστρεντερικού		
Πολύ συχνές	Ναυτία Έμετος	Ναυτία
Συχνές	Δυσκοιλιότητα Διάρροια Στοματίτιδα	Δυσκοιλιότητα Διάρροια Στοματίτιδα Έμετος
Όχι συχνές	Κοιλιακό άλγος Γαστρεντερική αιμορραγία Φλεγμονή των βλεννογόνων Παγκρεατίτιδα	Κοιλιακό άλγος Γαστρεντερική αιμορραγία Φλεγμονή των βλεννογόνων Παγκρεατίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		
Συχνές		Αυξημένα επίπεδα ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης
Όχι συχνές	Ηπατοτοξικότητα Αυξημένα επίπεδα ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης	Ηπατοτοξικότητα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		
Πολύ συχνές	Αλωπεκία	Αλωπεκία
Όχι συχνές	Ερύθημα Διαταραχές ονύχων Εξάνθημα Δυσχρωματισμός δέρματος Ιστική νέκρωση (μετά από	Διαταραχές ονύχων Εξάνθημα Δυσχρωματισμός δέρματος Ιστική νέκρωση (μετά από εξαγγείωση)

Συχνότητα	Ογκολογία	Σκλήρυνση κατά πλάκας
	εξαγγείωση)	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		
Όχι συχνές	Αυξημένη κρεατινίνη ορού Αυξημένα επίπεδα αζώτου ουρίας αίματος Νεφροπάθεια τοξικής αιτιολογίας Δυσχρωματισμός ούρων	Αυξημένη κρεατινίνη ορού Αυξημένα επίπεδα αζώτου ουρίας αίματος Νεφροπάθεια τοξικής αιτιολογίας Δυσχρωματισμός ούρων
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		
Πολύ συχνές		Αμηνόρροια*
Όχι συχνές	Αμηνόρροια	
* Η αμηνόρροια μπορεί να είναι παρατεταμένη και μπορεί να συνάδει με πρόωρη εμμηνόπαυση		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		
Συχνές	Εξασθένιση Κόπωση Πυρεξία	
Όχι συχνές	Οίδημα Εξαγγείωση* Δυσγευσία	Εξασθένιση Κόπωση Οίδημα Πυρεξία Εξαγγείωση* Αιφνίδιος θάνατος**
* Έχει αναφερθεί εξαγγείωση στο σημείο της έγχυσης, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε ερύθημα, οίδημα, άλγος, καύσο και/ή κυανό δυσχρωματισμό του δέρματος. Η εξαγγείωση μπορεί να οδηγήσει σε νέκρωση ιστού και επακόλουθη ανάγκη χειρουργικού καθαρισμού και μεταμόσχευσης δέρματος. Έχει αναφερθεί επίσης φλεβίτιδα στη θέση της έγχυσης. ** Η αιτιολογική σχέση με τη χορήγηση μιτοξαντρόνης δεν είναι βέβαιη.		

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Τοξικότητα στο μυοκάρδιο, η οποία εκδηλώνεται στην πιο βαριά μορφή της με δυνητικά μη αναστρέψιμη και θανατηφόρο συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚΑ), μπορεί να συμβεί είτε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μιτοξαντρόνη ή μήνες έως χρόνια μετά τη λήξη της θεραπείας. Αυτός ο κίνδυνος αυξάνει με την αθροιστική δόση. Σε κλινικές δοκιμές, ασθενείς με καρκίνο που έλαβαν αθροιστικές δόσεις 140 mg/m² είτε ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες είχαν αθροιστική πιθανότητα 2,6% για κλινική συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

Η μυελοκαταστολή είναι μια δοσοπεριοριστική ανεπιθύμητη ενέργεια της μιτοξαντρόνης. Η μυελοκαταστολή μπορεί να είναι πιο έντονη και μεγαλύτερης διάρκειας σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία. Σε μια κλινική δοκιμή σε ασθενείς με οξεία λευχαιμία, σημαντική ανοσοκαταστολή συνέβη σε όλους τους ασθενείς στους οποίους δόθηκε θεραπεία με μιτοξαντρόνη. Μεταξύ των 80 ενταχθέντων ασθενών, οι διάμεσες τιμές για τον χαμηλότερο αριθμό λευκοκυττάρων και τον χαμηλότερο αριθμό αιμοπεταλίων ήταν 400/μl (βαθμός 4 κατά ΠΟΥ) και 9.500/μl (βαθμός 4 κατά ΠΟΥ), αντίστοιχα. Η αιματολογική τοξικότητα είναι δύσκολο να αξιολογηθεί σε οξεία

λευχαιμία διότι οι συμβατικές παράμετροι αξιολόγησης της καταστολής του μυελού των οστών, όπως οι αριθμοί λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων συγχέονται από την υποκατάσταση του μυελού με λευχαιμικά κύτταρα.

Πληθυσμός με σκλήρυνση κατά πλάκας

Αιματολογική τοξικότητα

Μετά από κάθε χορήγηση μπορεί να συμβεί ουδετεροπενία. Αυτή είναι γενικά μια παροδική ουδετεροπενία με τον χαμηλότερο αριθμό λευκοκυττάρων να παρατηρείται την ημέρα 10 μετά την έγχυση και να αποκαθίσταται περίπου την ημέρα 20. Μπορεί να παρατηρηθεί επίσης αναστρέψιμη θρομβοκυτοπενία. Οι αιματολογικές παράμετροι θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά (βλ. παράγραφο 4.4).

Έχουν αναφερθεί θανατηφόρες περιπτώσεις Οξείας Μυελογενούς Λευχαιμίας (ΟΜΛ) (βλ. παράγραφο 4.4).

Καρδιοτοξικότητα

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις παθολογικών ευρημάτων στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ). Έχουν επίσης αναφερθεί περιπτώσεις συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας με κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) < 50 % (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η θεραπεία με μιτοξαντρόνη δεν συνιστάται στον παιδιατρικό πληθυσμό. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει κανένα γνωστό ειδικό αντίδοτο για τη μιτοξαντρόνη. Έχουν αναφερθεί περιστατικά ακούσιας υπερδοσολογίας. Τέσσερις ασθενείς που έλαβαν 140 έως 180 mg/m² ως εφάπαξ bolus ένεση απεβίωσαν ως αποτέλεσμα βαριάς λευκοπενίας με λοίμωξη. Αιματολογική υποστήριξη και αντιμικροβιακή θεραπεία μπορεί να απαιτούνται κατά τη διάρκεια παρατεταμένων περιόδων βαριάς μυελοκαταστολής.

Μολονότι δεν έχουν μελετηθεί ασθενείς με βαριά νεφρική ανεπάρκεια, η μιτοξαντρόνη δεσμεύεται εκτεταμένα στους ιστούς και είναι απίθανο να μετριάζεται η θεραπευτική της δράση ή η τοξικότητά της μέσω περιτοναϊκής κάθαρσης ή αιμοκάθαρσης.

Μπορεί να παρατηρηθεί αιμοποιητική, γαστρεντερική, ηπατική ή νεφρική τοξικότητα, ανάλογα με τη χορηγούμενη δοσολογία και τη φυσική κατάσταση του ασθενούς. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, Ανθρακυκλίνες και σχετικές ουσίες, κωδικός ATC: L01DB07

Μηχανισμός δράσης

Η μιτοξαντρόνη, ένας παράγοντας που αντιδρά με το DNA ο οποίος παρεμβάλλεται στο δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ (DNA) με δεσμούς υδρογόνου, δημιουργεί χιασμούς και διασπάσεις των αλύσεων.

Η μιτοξαντρόνη επίσης αλληλεπιδρά με το ριβονουκλεϊκό οξύ (RNA) και είναι ένας 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 υποδεικνύει έλλειψη εξειδίκευσης φάσης κυτταρικού κύκλου και δράση έναντι ταχέως πολλαπλασιαζόμενων και βραδέως αναπτυσσόμενων νεοπλασμάτων. Η μιτοξαντρόνη σταματά τον κυτταρικό κύκλο στη φάση G2, οδηγώντας σε μια αύξηση του κυτταρικού RNA και πολυπλοειδία.

Η μιτοξαντρόνη έχει φανεί *in vitro* ότι αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των B κυττάρων, T κυττάρων και μακροφάγων και μειώνει την αντιγονοπαρουσίαση, καθώς και την έκκριση της ιντερφερόνης γάμμα, του παράγοντα νέκρωσης όγκων-α και της ιντερλευκίνης-2.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η μιτοξαντρόνη, ένα συνθετικό παράγωγο ανθρακενεδιόνης, είναι ένας τεκμηριωμένος κυτταροτοξικός, αντινεοπλασματικός παράγοντας. Η θεραπευτική της αποτελεσματικότητα έχει αναφερθεί σε πολυάριθμες κακοήθειες. Ο πιθανολογούμενος μηχανισμός δράσης της σε ΣΚΠ είναι η ανοσοκαταστολή.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η θεραπεία με μιτοξαντρόνη 12 έως 14 mg/m² ήταν αποτελεσματική στη θεραπεία διάφορων καρκίνων. Αυτή η δοσολογία χορηγείται σε κύκλους 21 ημερών, για θεραπεία εφόδου σε ΟΜΑ κατά τη διάρκεια τριών διαδοχικών ημερών, για θεραπεία συντήρησης κατά τη διάρκεια δύο ημερών. Η μιτοξαντρόνη είναι ενεργή όταν χορηγείται ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλους αντικαρκινικούς παράγοντες ή κορτικοστεροειδή.

Η μιτοξαντρόνη σε συνδυασμό με άλλες κυτταροστατικές δραστικές ουσίες είναι αποτελεσματική στη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του μαστού, καθώς επίσης και σε ασθενείς που απέτυχαν να ανταποκριθούν σε επικουρική θεραπεία με ένα σχήμα που περιέχει ανθρακυκλίνη.

Η μιτοξαντρόνη σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή βελτιώνει τον έλεγχο του πόνου και την ποιότητα ζωής σε ασθενείς με προχωρημένο ευνουχοάντοχο καρκίνο του προστάτη, χωρίς καμία βελτίωση στη συνολική επιβίωση. Η μιτοξαντρόνη σε συνδυασμό με κυταραβίνη ως αρχική θεραπεία εφόδου είναι τουλάχιστον εξίσου αποτελεσματική για την επαγωγή ύφεσης με τους συνδυασμούς νταουνορουμικίνης σε ενήλικες ασθενείς με μη προθεραπευμένη ΟΜΑ. Η μιτοξαντρόνη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα κυτταροστατικά φαρμακευτικά προϊόντα επιδεικνύει αντικειμενική ανταπόκριση σε ασθενείς με διάφορους τύπους NHL. Η μακροπρόθεσμη χρησιμότητα της μιτοξαντρόνης περιορίζεται από την ανακύπτουσα αντίσταση του καρκίνου που τελικά μπορεί να οδηγήσει σε θανατηφόρο έκβαση όταν χρησιμοποιείται ως θεραπεία τελευταίας γραμμής.

Η θεραπεία με μιτοξαντρόνη 12 mg/m² χορηγούμενη κάθε τρεις μήνες υπερείχε έναντι των 5 mg/m² και του εικονικού φαρμάκου σε μία κλινική μελέτη σε υψηλής φλεγμονώδους διεργασίας και ενεργότητας σκλήρυνση κατά πλάκας. Παρατηρήθηκε μείωση στην επιδείνωση της νευρολογικής αναπηρίας και τη συχνότητα των κλινικών υποτροπών. Στις διάφορες μελέτες σε σκλήρυνση κατά πλάκας, η αποτελεσματική αθροιστική δόση κυμάνθηκε από 36 mg/m² έως 120 mg/m². Οι εφάπαξ δόσεις κυμάνθηκαν από 5 έως 12 mg/m², ενώ τα μεσοδιαστήματα χορήγησης δόσης κυμάνθηκαν από μία φορά τον μήνα έως μία φορά κάθε 3 μήνες. Επίσης το χρονικό διάστημα στο οποίο χορηγήθηκε η αθροιστική δόση κυμάνθηκε από 3 έως 24 μήνες. Ωστόσο, η καρδιοτοξικότητα αυξάνει με τις αθροιστικές δόσεις. Μια αθροιστική δόση των 72 mg/m² εξακολουθεί να είναι αποτελεσματική και σχετίζεται με μικρότερη καρδιοτοξικότητα συγκριτικά με τις υψηλότερες αθροιστικές δόσεις. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας δεν θα πρέπει να λαμβάνουν δια βίου αθροιστική δόση υψηλότερη από 72 mg/m².

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η φαρμακοκινητική της μιτοξαντρόνης σε ασθενείς μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση μπορεί να χαρακτηριστεί από ένα μοντέλο τριών διαμερισμάτων. Σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν 15-90 mg/m², υπάρχει μια γραμμική σχέση μεταξύ της δόσης και της περιοχής κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης (AUC). Η συσσώρευση στο πλάσμα της δραστικής ουσίας δεν ήταν εμφανής όταν η μιτοξαντρόνη χορηγήθηκε είτε ημερησίως για πέντε ημέρες, είτε ως εφάπαξ δόση κάθε τρεις εβδομάδες.

Κατανομή

Η κατανομή στους ιστούς είναι εκτεταμένη: ο όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση υπερβαίνει τα 1.000 L/m². Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα μειώνονται ταχέως κατά τις πρώτες δύο ώρες και βραδέως ακολούθως. Η μιτοξαντρόνη δεσμεύεται κατά 78 % σε πρωτεΐνες του πλάσματος. Το δεσμευμένο κλάσμα είναι ανεξάρτητο από τη συγκέντρωση και δεν επηρεάζεται από την παρουσία φαινοτοΐνης, δοξορουβικίνης, μεθοτρεξάτης, πρεδνιζόνης, πρεδνιζολόνης, ηπαρίνης ή ασπιρίνης. Η μιτοξαντρόνη δεν διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Η κατανομή στους όρχεις είναι σχετικά χαμηλή.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Οι οδοί που οδηγούν στον μεταβολισμό της μιτοξαντρόνης δεν έχουν διευκρινιστεί. Η μιτοξαντρόνη απεκκρίνεται βραδέως στα ούρα και τα κόπρανα είτε ως αμετάβλητη δραστική ουσία ή ως ανενεργοί μεταβολίτες. Σε μελέτες σε ανθρώπους, μόνο το 10 % και το 18 % της δόσης ανακτήθηκε στα ούρα και τα κόπρανα αντίστοιχα, είτε ως δραστική ουσία ή ως μεταβολίτης κατά την περίοδο 5 ημερών μετά τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος. Από την ποσότητα που ανακτήθηκε στα ούρα, το 65 % ήταν αμετάβλητη δραστική ουσία. Το υπόλοιπο 35 % αποτελείτο από παράγωγα μονοκαρβοξυλικού και δικαρβοξυλικού οξέος και τα συζευγμένα γλυκουρονίδια τους.

Πολλές από τις τιμές ημίσειας ζωής που έχουν αναφερθεί για τη φάση αποβολής είναι μεταξύ 10 και 40 ωρών, αλλά διάφοροι άλλοι συγγραφείς αναφέρουν πολύ μεγαλύτερες τιμές μεταξύ 7 και 12 ημερών. Οι διαφορές στις εκτιμήσεις μπορεί να οφείλονται στη διαθεσιμότητα δεδομένων σε όψιμα χρονικά σημεία μετά τη δόση, στη στάθμιση των δεδομένων και στην ευαισθησία των μεθόδων.

Ειδικοί πληθυσμοί

Η κάθαρση της μιτοξαντρόνης μπορεί να μειωθεί σε περίπτωση ηπατικής δυσλειτουργίας.

Δεν φαίνεται να υπάρχουν σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της μιτοξαντρόνης μεταξύ ηλικιωμένων και νεότερων ενήλικων ασθενών. Η επίδραση του γένους, της φυλής και της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της μιτοξαντρόνης δεν είναι γνωστή.

Η φαρμακοκινητική της μιτοξαντρόνης στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν είναι γνωστή.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες τοξικότητας εφάπαξ και επαναλαμβανόμενων δόσεων πραγματοποιήθηκαν σε ποντικούς, επίμυες, σκύλους, κονίκλους και πιθήκους. Το αιμοποιητικό σύστημα ήταν το κύριο όργανο-στόχος τοξικότητας παρουσιάζοντας μυελοκαταστολή. Η καρδιά, οι νεφροί, ο γαστρεντερικός σωλήνας και οι όρχεις ήταν πρόσθετοι στόχοι. Παρατηρήθηκαν ατροφία των σωληναρίων των όρχεων και μειωμένος αριθμός σπερματοζωαρίων.

Η μιτοξαντρόνη ήταν μεταλλαξιογόνος και κλαστογενής σε όλα τα συστήματα δοκιμής *in vitro* και σε επίμυες *in vivo*. Καρκινογόνες δράσεις παρατηρήθηκαν σε επίμυες και σε αρσενικά ποντίκια. Η θεραπεία σε κυοφορούντες επίμυες κατά τη διάρκεια της περιόδου οργανογένεσης της κύησης σχετίστηκε με καθυστέρηση της εμβρυϊκής ανάπτυξης σε δόσεις > 0,01 φορές τη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο σε βάση mg/m². Όταν κυοφορούντες κόνικλοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία κατά την οργανογένεση, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης πρόωρου τοκετού σε δόσεις > 0,01 φορές τη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο σε βάση mg/m². Δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις σε αυτές τις μελέτες αλλά οι μέγιστες δόσεις που δοκιμάστηκαν ήταν πολύ χαμηλότερες από τη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο (0,02 και 0,05 φορές σε επίμυες και κονίκλους, αντίστοιχα, σε βάση mg/m²). Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην ανάπτυξη των κουταβιών ή στη γονιμότητα στη μελέτη δύο γενεών σε επίμυες.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.2 Ασυμβατότητες

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.3 Διάρκεια ζωής

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλ. Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

{Όνομα και διεύθυνση}

{Τηλέφωνο}

{Φαξ}

{E-mail}

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: {ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: {ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

{ΜΜ/ΕΕΕΕ}

{ΗΗ/ΜΜ/ΕΕΕΕ}

{ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. και στον διαδικτυακό τόπο του {ονομασία του Εθνικού Οργανισμού του Κράτους Μέλους (σύνδεσμος)}.

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Novantrone και σχετιζόμενες ονομασίες (βλ. Παράρτημα Ι) 2 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
[Βλ. Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Μιτοξαντρόνη
[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.
[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλ. Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

{Όνομα και διεύθυνση}

{Τηλέφωνο}

{Φαξ}

{E-mail}

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

<Δεν εφαρμόζεται.>

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

<Δεν εφαρμόζεται.>

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ
ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Novantrone και σχετιζόμενες ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 2 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή
διαλύματος προς έγχυση
[Βλ. Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]
Μιτοξαντρόνη
Ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Novantrone και σχετιζόμενες ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 2 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

[Βλ. Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]
Μιτοξαντρόνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Novantrone και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Novantrone
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Novantrone
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Novantrone
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Novantrone και ποια είναι η χρήση του

Το Novantrone περιέχει τη δραστική ουσία μιτοξαντρόνη. Το Novantrone ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που είναι γνωστά ως αντινεοπλασματικά ή αντικαρκινικά φάρμακα. Επίσης ανήκει σε μια υποκατηγορία των αντικαρκινικών φαρμάκων που ονομάζονται ανθρακυκλίνες. Το Novantrone αποτρέπει την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων, με αποτέλεσμα τελικά τον θάνατο αυτών. Το φάρμακο επίσης καταστέλλει το ανοσοποιητικό σύστημα και χρησιμοποιείται λόγω αυτής της δράσης του για τη θεραπεία μιας ειδικής μορφής της σκλήρυνσης κατά πλάκας, όταν δεν υπάρχουν εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές.

Το Novantrone χρησιμοποιείται για τη θεραπεία:

- προχωρημένου σταδίου (μεταστατικής μορφής) καρκίνου του μαστού·
- μιας μορφής καρκίνου των λεμφαδένων (μη Hodgkin λέμφωμα)·
- ενός καρκίνου του αίματος στον οποίο ο μυελός των οστών (ο σπογγώδης ιστός εντός των μεγάλων οστών) παράγει πάρα πολλά λευκοκύτταρα (οξεία μυελογενής λευχαιμία)·
- ενός καρκίνου των λευκοκυττάρων (χρόνια μυελογενής λευχαιμία) σε ένα στάδιο κατά το οποίο είναι δύσκολο να ελεγχθεί ο αριθμός των λευκοκυττάρων (βλαστική κρίση). Το Novantrone χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα σε αυτή την ένδειξη·
- πόνος που προκαλείται από καρκίνο του προστάτη σε προχωρημένο στάδιο του καρκίνου του προστάτη σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή·
- υψηλής ενεργότητας υποτροπιάζουσα σκλήρυνση κατά πλάκας που σχετίζεται με ταχέως εξελισσόμενη αναπηρία, όταν δεν υπάρχουν εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές (βλ. παραγράφους 2 και 3).

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Novantrone

Μην χρησιμοποιήσετε το Novantrone:

- σε περίπτωση αλλεργίας στη μιτοξαντρόνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (βλ. παράγραφο 6)·
- σε περίπτωση αλλεργίας στα θειώδη·
- εάν έχετε μια μορφή άσθματος (βρογχικό άσθμα) με αλλεργία στα θειώδη·
- εάν θηλάζετε (βλ. παράγραφο «κύηση και θηλασμός»).

Για χρήση ως θεραπεία της σκλήρυνσης κατά πλάκας:

- εάν είστε έγκυος

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Το Novantrone θα πρέπει να χορηγείται υπό την επίβλεψη ενός γιατρού με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών φαρμάκων που είναι τοξικά για τα κύτταρά σας (κυτταροτοξικοί χημειοθεραπευτικοί παράγοντες).

Το Novantrone θα πρέπει να χορηγείται αργά σε ελεύθερης ροής έγχυση μέσα στη φλέβα.

Το Novantrone δεν πρέπει να χορηγείται κάτω από το δέρμα (υποδόρια), σε ένα μυ (ενδομυϊκά), ή μέσα στην αρτηρία (ενδοαρτηριακά). Μπορεί να προκληθεί βαριά τοπική ιστική βλάβη εάν υπάρξει διαρροή του Novantrone στον περιβάλλοντα ιστό (εξαγγείωση) κατά τη χορήγηση.

Το Novantrone δεν πρέπει επίσης να εγχυθεί εντός του χώρου κάτω από τον εγκέφαλο ή τον νωτιαίο μυελό (ενδορραχιαία ένεση), διότι αυτό μπορεί να οδηγήσει σε βαρύ τραυματισμό με μόνιμη βλάβη.

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Novantrone:

- εάν έχετε ηπατικά προβλήματα
- εάν έχετε νεφρικά προβλήματα
- εάν έχετε χρησιμοποιήσει το Novantrone στο παρελθόν
- εάν η καρδιά σας δεν λειτουργεί καλά
- εάν είχατε υποβληθεί σε προηγούμενη ακτινοθεραπεία του θώρακα
- εάν χρησιμοποιείτε ήδη άλλα φάρμακα που επηρεάζουν την καρδιά σας
- εάν είχατε υποβληθεί σε προηγούμενες θεραπείες με ανθρακυκλίνες ή ανθρακενεδιόνες, όπως νταουνορουμπικίνη ή δοξορουβικίνη
- εάν ο μυελός των οστών σας δεν λειτουργεί καλά (έχει κατασταλεί) ή η υγεία σας είναι γενικά σε κακή κατάσταση
- εάν έχετε λοίμωξη. Αυτή η λοίμωξη θα πρέπει να θεραπευτεί πριν από τη λήψη του Novantrone
- εάν σχεδιάζετε έναν εμβολιασμό ή ανοσοποίηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι εμβολιασμοί και οι ανοσοποιήσεις μπορεί να μην λειτουργούν κατά τη θεραπεία με το Novantrone και για 3 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας
- εάν είστε έγκυος ή εάν εσείς και ο/η σύντροφός σας προσπαθείτε να τεκνοποιήσετε
- εάν θηλάζετε. Θα πρέπει να διακόψετε τον θηλασμό πριν πάρετε το Novantrone.

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας αμέσως εάν έχετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω σημεία ή συμπτώματα κατά τη θεραπεία με το Novantrone:

- πυρετό, λοιμώξεις, ανεξήγητη αιμορραγία ή μελάνιασμα, αδυναμία και εύκολη κόπωση
- δύσπνοια (περιλαμβανομένης της νυχτερινής δύσπνοιας), βήχα, κατακράτηση υγρών (οίδημα) στους αστραγάλους ή τα πόδια, φτερούγισμα της καρδιάς (ακανόνιστος καρδιακός παλμός). Αυτό μπορεί να συμβεί είτε κατά τη διάρκεια ή μήνες έως χρόνια μετά τη θεραπεία με το Novantrone.

Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να προσαρμόσει τη θεραπεία σας ή να διακόψει το Novantrone προσωρινά ή μόνιμα.

Εξετάσεις αίματος πριν και κατά τη θεραπεία με το Novantrone

Το Novantrone μπορεί να επηρεάσει τον αριθμό των κυττάρων του αίματός σας. Πριν ξεκινήσετε το Novantrone και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ο γιατρός σας θα σας κάνει μια εξέταση αίματος για τη μέτρηση του αριθμού των κυττάρων του αίματός σας. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιεί εξετάσεις αίματος συχνότερα, κατά τις οποίες θα παρακολουθεί ιδιαίτερα τον αριθμό των λευκοκυττάρων (ουδετερόφιλα λευκοκύτταρα) στο αίμα σας:

- εάν έχετε χαμηλό αριθμό ενός ειδικού τύπου λευκοκυττάρων (ουδετερόφιλα) (κάτω από 1.500 κύτταρα/mm³)

- εάν χρησιμοποιείτε το Novantrone σε υψηλές δόσεις (>14 mg/m² την ημέρα x 3 ημέρες).

Εξετάσεις καρδιακής λειτουργίας πριν και κατά τη θεραπεία με το Novantrone

Το Novantrone μπορεί να προκαλέσει βλάβη στην καρδιά σας και να προκαλέσει μια επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας σας ή σε σοβαρότερες περιπτώσεις καρδιακή ανεπάρκεια. Θα είστε περισσότερο επιρρεπείς σε αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες εάν λάβετε υψηλότερες δόσεις του Novantrone ή:

- εάν η καρδιά σας δεν λειτουργεί καλά
- εάν είχατε υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία του θώρακα με ακτινοβολία
- εάν χρησιμοποιείτε ήδη άλλα φάρμακα που επηρεάζουν την καρδιά σας
- εάν είχατε λάβει προηγούμενες θεραπείες με ανθρακυκλίνες ή ανθρακενεδιόνες, όπως νταουνορουμπικίνη ή δοξορουβικίνη.

Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις καρδιακής λειτουργίας πριν ξεκινήσετε το Novantrone και σε τακτικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εάν λαμβάνετε το Novantrone για τη θεραπεία της σκλήρυνσης κατά πλάκας, ο γιατρός σας θα εξετάσει την καρδιακή λειτουργία σας πριν από την έναρξη της θεραπείας, πριν από κάθε επόμενη δόση και ετησίως για έως 5 χρόνια μετά το τέλος της θεραπείας.

Οξεία μυελογενής λευχαιμία (ΟΜΛ) και Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο

Μια ομάδα αντικαρκινικών φαρμάκων (αναστολείς τοποϊσομεράσης II), περιλαμβανομένου του Novantrone, μπορεί να προκαλέσει τις ακόλουθες νόσους όταν χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία αλλά ιδιαιτέρως σε συνδυασμό με άλλη χημειοθεραπεία ή και ακτινοθεραπεία:

- καρκίνο των λευκοκυττάρων (οξεία μυελογενή λευχαιμία, ΟΜΛ)
- μια διαταραχή του μυελού των οστών που προκαλεί την παραγωγή κυττάρων του αίματος με ανώμαλο σχήμα και οδηγεί σε λευχαιμία (μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο)

Δυσχρωματισμός ούρων και άλλων ιστών

Η μιτοξαντρόνη μπορεί να προκαλέσει κυανοπράσινο χρωματισμό των ούρων για 24 ώρες μετά από τη χορήγηση. Μπορεί επίσης να εμφανιστεί κυανός δυσχρωματισμός του σκληρού χιτώνα των ματιών, του δέρματος και των νυχιών σας.

Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Οι άνδρες δεν πρέπει να τεκνοποιήσουν και πρέπει να χρησιμοποιούν αντισυλληπτικά μέτρα κατά τη διάρκεια και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη θεραπεία. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει έχουν αρνητική δοκιμασία κύησης πριν από κάθε δόση και να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως 4 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Εάν αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης ή εάν μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, ενημερώστε τον γιατρό σας, διότι ενδέχεται να υπάρχουν κίνδυνοι για το έμβρυο.

Γονιμότητα

Αυτό το φάρμακο μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για παροδική ή εμμένουσα απουσία εμμήνου ρύσης (αμηνόρροια) σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία.

Παιδιά και έφηβοι

Υπάρχει μικρή εμπειρία σε παιδιά και εφήβους.

Μη δίνετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά και εφήβους από τη γέννηση έως την ηλικία των 18 ετών, διότι η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιά και εφήβους δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Άλλα φάρμακα και Novantrone

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα. Είναι πολύ σημαντικό να αναφέρετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα.

Φάρμακα που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών με το Novantrone:

- Φάρμακα που μπορούν να προκαλέσουν βλάβη στην καρδιά σας (π.χ. ανθρακυκλίνες).
- Φάρμακα που καταστέλλουν την παραγωγή αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων του μυελού των οστών (μυελοκατασταλτικοί παράγοντες)
- Φάρμακα που καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα (ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες)

- Αντιβιταμίνη Κ, ιδιαιτέρως εάν λαμβάνετε το Novantrone επειδή έχετε καρκίνο.
- Αναστολείς της τοποϊσομεράσης II (μια ομάδα αντικαρκινικών φαρμάκων που περιλαμβάνουν τη μιτοξαντρόνη) σε συνδυασμό με άλλη χημειοθεραπεία και/ή ακτινοθεραπεία. Αυτά μπορούν να προκαλέσουν:
 - ο καρκίνο των λευκοκυττάρων (οξεία μυελογενή λευχαιμία, ΟΜΛ)·
 - ο μια διαταραχή του μυελού των οστών που προκαλεί την παραγωγή κυττάρων αίματος με ανώμαλο σχήμα και οδηγεί σε λευχαιμία (μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο) .

Ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν δεν είστε σίγουρος/-η εάν το φάρμακό σας είναι ένα από τα φάρμακα που αναγράφονται παραπάνω.

Αυτά τα φάρμακα θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή ή μπορεί να χρειαστεί να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το Novantrone. Εάν παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά, ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να συνταγογραφήσει ένα εναλλακτικό φάρμακο για εσάς.

Θα πρέπει επίσης να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε ήδη το Novantrone και σας συνταγογραφηθεί ένα νέο φάρμακο που δεν έχετε ήδη πάρει ταυτόχρονα με το Novantrone.

Οι εμβολιασμοί και οι ανοσοποιήσεις (προστασία έναντι των ουσιών εμβολιασμού) μπορεί να μην λειτουργούν κατά τη θεραπεία με το Novantrone και για τρεις μήνες μετά το τέλος της θεραπείας.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Κύηση

Το Novantrone μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο αγέννητο παιδί σας. Επομένως θα πρέπει να αποφύγετε να μείνετε έγκυος. Το Novantrone δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί κατά την εγκυμοσύνη για τη θεραπεία της σκλήρυνσης κατά πλάκας (ειδικά στους πρώτους τρεις μήνες της κύησης).

Εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Novantrone, πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας αμέσως και να σταματήσετε τη θεραπεία με το Novantrone.

Θα πρέπει να αποφύγετε να μείνετε έγκυος. Οι άνδρες πρέπει να χρησιμοποιούν μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης θα πρέπει να έχουν αρνητική δοκιμασία κύησης πριν από κάθε δόση και να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη για τουλάχιστον 4 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας με το Novantrone.

Θηλασμός

Το Novantrone απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα και μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στο βρέφος σας. Κατά τη διάρκεια της χρήσης μιτοξαντρόνης και για έως ένα μήνα μετά την τελευταία χορήγηση δεν πρέπει να θηλάζετε.

Γονιμότητα

Η Novantrone μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για παροδική ή εμμένουσα απουσία εμμήνου ρύσης (αμηνόρροια) σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία. Επομένως θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος στο μέλλον· μπορεί να χρειαστεί να κατανυχθούν τα ωάρια σας. Για τους άνδρες, δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Ωστόσο, σε αρσενικά ζώα, παρατηρήθηκε βλάβη στους όρχεις και μειωμένος αριθμός σπερματοζωαρίων.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Novantrone έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Αυτή προκαλείται από δυνητικές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως σύγχυση και αίσθηση κόπωσης (βλ. παράγραφο 4).

Εάν πάσχετε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες, μην οδηγήσετε οχήματα και/ή μην χρησιμοποιήσετε μηχανήματα.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Novantrone

Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Novantrone θα πρέπει να σας χορηγείται υπό την επίβλεψη ενός γιατρού με εμπειρία στη χρήση κυτταροτοξικών χημειοθεραπευτικών παραγόντων. Θα πρέπει πάντοτε να χορηγείται ως μια ενδοφλέβια έγχυση (μέσα σε μια φλέβα) και θα πρέπει πάντοτε να αραιώνεται πριν από τη χορήγηση. Το υγρό έγχυσης μπορεί να διαρρεύσει έξω από τη φλέβα μέσα στον ιστό (εξαγγείωση). Εάν αυτό συμβεί, η έγχυση πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει ξανά σε άλλη φλέβα. Θα πρέπει να αποφύγετε την επαφή με το Novantrone, ειδικά στο δέρμα, τις βλεννογόνους μεμβράνες (υγρές σωματικές επιφάνειες όπως το επιθήλιο του στόματος) και τα μάτια. Η εξατομικευμένη δόση του Novantrone υπολογίζεται από τον γιατρό σας. Η συνιστώμενη δόση βασίζεται στην επιφάνεια του σώματός σας που υπολογίζεται σε τετραγωνικά μέτρα (m^2) χρησιμοποιώντας το ύψος και το βάρος σας. Επιπρόσθετα το αίμα σας θα εξετάζεται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η δοσολογία του φαρμάκου θα προσαρμόζεται ανάλογα με τα αποτελέσματα αυτών των εξετάσεων.

Η συνήθης δόση είναι:

Μεταστατικός καρκίνος του μαστού, μη Hodgkin λέμφωμα

Εάν το Novantrone χρησιμοποιείται μόνο του:

Η συνιστώμενη αρχική δοσολογία του Novantrone είναι $14 \text{ mg}/m^2$ επιφάνειας σώματος, χορηγούμενη ως εφάπαξ ενδοφλέβια δόση, η οποία μπορεί να επαναλαμβάνεται σε μεσοδιαστήματα 21 ημερών, εάν οι τιμές του αίματός σας έχουν επανέλθει σε αποδεκτά επίπεδα.

Μικρότερη αρχική δόση ($12 \text{ mg}/m^2$ ή λιγότερο) συνιστάται σε ασθενείς με χαμηλές εφεδρείες μυελού των οστών, π.χ. λόγω προηγούμενης χημειοθεραπείας ή κακής γενικής κατάστασης.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει με ακρίβεια ποια είναι η επόμενη δοσολογία που χρειάζεστε.

Για τους επόμενους κύκλους, μπορεί συνήθως να επαναληφθεί η προηγούμενη δόση εάν οι αριθμοί των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων έχουν επανέλθει στα φυσιολογικά επίπεδα μετά από 21 ημέρες.

Θεραπεία συνδυασμού (εάν χρησιμοποιείται με άλλους παράγοντες)

Το Novantrone έχει χορηγηθεί ως μέρος θεραπείας συνδυασμού. Στον μεταστατικό καρκίνο του μαστού, οι συνδυασμοί του Novantrone με άλλους κυτταροτοξικούς παράγοντες, περιλαμβανομένων των κυκλοφωσφαμίδης και 5-φλουοουρακίλης ή μεθοτρεξάτης και μιτομυκίνης C φάνηκαν να είναι αποτελεσματικοί.

Το Novantrone έχει επίσης χρησιμοποιηθεί σε διάφορους συνδυασμούς για μη Hodgkin λέμφωμα· ωστόσο, τα δεδομένα επί του παρόντος είναι περιορισμένα και δεν μπορούν να συσταθούν συγκεκριμένα θεραπευτικά σχήματα.

Ενδεικτικά, όταν το Novantrone χρησιμοποιείται σε χημειοθεραπεία συνδυασμού, η αρχική δόση του Novantrone θα πρέπει να μειώνεται κατά $2-4 \text{ mg}/m^2$ κάτω από τις δόσεις που συνιστώνται όταν το Novantrone χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία.

Οξεία μυελογενής λευχαιμία:

Εάν χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία για υποτροπή (επιστροφή του καρκίνου)

Η συνιστώμενη δοσολογία για επαγωγή της ύφεσης είναι $12 \text{ mg}/m^2$ επιφάνειας σώματος, χορηγούμενη ως εφάπαξ ενδοφλέβια δόση ημερησίως για πέντε συνεχείς ημέρες (σύνολο $60 \text{ mg}/m^2$ ανά 5 ημέρες).

Εάν χρησιμοποιείται με άλλους παράγοντες έναντι του καρκίνου:

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει με ακρίβεια ποια είναι η δοσολογία που χρειάζεστε. Αυτή η δόση θα πρέπει να προσαρμόζεται εάν:

- Ο συνδυασμός φαρμάκων μειώνει την παραγωγή λευκοκυττάρων και ερυθροκυττάρων, καθώς και αιμοπεταλίων στον μυελό των οστών σας περισσότερο από όταν το Novantrone χρησιμοποιείται μόνο του·
- Εάν έχετε σοβαρά ηπατικά ή νεφρικά προβλήματα.

Θεραπεία βλαστικής κρίσης σε (χρόνια) μυελογενή λευχαιμία.

Εάν χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία για υποτροπή

Η συνιστώμενη δοσολογία σε υποτροπή είναι 10 έως 12 mg/m² επιφάνειας σώματος χορηγούμενη ως εφάπαξ ενδοφλέβια δόση ημερησίως για 5 συνεχείς ημέρες (σύνολο 50 έως 60 mg/m²).

Προχωρημένος εννυχόαντοχος καρκίνος του προστάτη

Η συνιστώμενη δοσολογία του Novantrone είναι 12 έως 14 mg/m² χορηγούμενη ως βραχεία ενδοφλέβια έγχυση κάθε 21 ημέρες, σε συνδυασμό με χαμηλές από του στόματος δόσεις κορτικοστεροειδών (ορμονικά φάρμακα που καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σύστημα).

Σκλήρυνση κατά Πλάκας

Η θεραπεία με το Novantrone θα πρέπει να χορηγείται υπό την επίβλεψη ενός γιατρού με εμπειρία στη χρήση κυτταροτοξικών χημειοθεραπευτικών παραγόντων για τη θεραπεία της σκλήρυνσης κατά πλάκας.

Η συνιστώμενη δοσολογία της μιτοξαντρόνης είναι συνήθως 12 mg/m² επιφάνειας σώματος χορηγούμενη ως βραχείας διάρκειας (περίπου 5 έως 15 λεπτά) ενδοφλέβια έγχυση που μπορεί να επαναλαμβάνεται κάθε 1 έως 3 μήνες. Η μέγιστη δια βίου αθροιστική δόση δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 72 mg/m².

Εάν η μιτοξαντρόνη χορηγηθεί επαναλαμβανόμενα, οι προσαρμογές της δοσολογίας θα πρέπει να καθοδηγούνται από τον βαθμό και τη διάρκεια της μείωσης του αριθμού των λευκοκυττάρων και των ερυθροκυττάρων, καθώς και των αιμοπεταλίων στο αίμα σας.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν δόσεις στο χαμηλότερο όριο του δοσολογικού εύρους, λόγω της πιθανότητας μειωμένης ηπατικής, νεφρικής ή καρδιακής λειτουργίας και των πιθανών παθήσεων ή θεραπειών με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι βλάβη στην καρδιά (τοξικότητα στο μυοκάρδιο) και μυελοκαταστολή (μειωμένη δραστηριότητα του μυελού των οστών).

Μερικές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές

Εάν συμβεί οτιδήποτε από τα παρακάτω, ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως:

- Εάν το δέρμα σας γίνει χλωμό και αισθάνεστε αδυναμία ή εμφανίσετε ξαφνική δύσπνοια, αυτό μπορεί να αποτελεί σημείο μείωσης των ερυθροκυττάρων.
- Ασυνήθιστοι μώλωπες ή αιμορραγία, όπως αιμόπτυση, αίμα στον έμετο ή τα ούρα σας ή μαύρα κόπρανα (πιθανό σημείο μείωσης αιμοπεταλίων).
- Νέες ή επιδεινούμενες αναπνευστικές δυσκολίες.
- Θωρακικός πόνος, λαχάνιασμα, αλλαγές στον καρδιακό παλμό (γρήγορος ή αργός), κατακράτηση υγρών (πρήξιμο) στους αστραγάλους ή τα κάτω άκρα (δυναμικά σημεία ή συμπτώματα καρδιακών προβλημάτων).
- Βαρύ κνησμός εξάνθημα (πομφοί), πρήξιμο χεριών, ποδιών, αστραγάλων, προσώπου, χειλέων, στόματος ή λαιμού (που μπορεί να προκαλεί δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή), ή εάν αισθάνεστε ότι πρόκειται να λιποθυμίσετε, αυτά μπορεί να αποτελούν σημεία βαριάς αλλεργικής αντίδρασης.
- Πυρετός ή λοιμώξεις.

Για ασθενείς υπό θεραπεία για καρκίνο:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν πάνω από 1 στους 10 ανθρώπους)

- Λοιμώξεις.

- Χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων που μπορεί να προκαλέσει μια αίσθηση κόπωσης και δύσπνοιας (αναιμία). Μπορεί να χρειαστείτε μετάγγιση αίματος.
- Χαμηλός αριθμός συγκεκριμένων λευκοκυττάρων (ουδετερόφιλα και λευκοκύτταρα)
- Ναυτία (αίσθημα αδιαθεσίας).
- Έμετος (αδιαθεσία).
- Τριχόπτωση.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στους 10 ανθρώπους)

- Χαμηλό επίπεδο αιμοπεταλίων – που μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία ή μώλωπες.
- Χαμηλός αριθμός συγκεκριμένων λευκοκυττάρων (κοκκιοκύτταρα).
- Απώλεια όρεξης.
- Κόπωση, αδυναμία και απώλεια ενέργειας.
- Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (βαριά πάθηση όπου η καρδιά δεν μπορεί πλέον να αντλήσει επαρκή ποσότητα αίματος).
- Καρδιακή προσβολή.
- Δύσπνοια.
- Δυσκοιλιότητα.
- Διάρροια.
- Φλεγμονή στόματος και χειλέων.
- Πυρετός.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στους 100 ανθρώπους)

- Μειωμένη δράση του μυελού των οστών. Ο μυελός των οστών σας μπορεί να κατασταλεί σε μεγαλύτερο βαθμό ή να κατασταλεί για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα εάν έχετε υποβληθεί σε χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία.
- Ανεπαρκής παραγωγή αιμοκυττάρων στον μυελό των οστών (ανεπάρκεια του μυελού των οστών).
- Μη φυσιολογικός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων.
- Βαριά αλλεργική αντίδραση (αναφυλακτική αντίδραση, συμπεριλαμβανομένης αναφυλακτικής καταληξίας) – μπορεί να εμφανίσετε ξαφνικό κνησμό/εξάνθημα (πομφούς), πρήξιμο χεριών, ποδιών, αστραγάλων, προσώπου, χειλέων, στόματος ή λαιμού που μπορεί να προκαλέσουν δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή και μπορεί να αισθανθείτε ότι πρόκειται να λιποθυμίσετε).
- Λοιμώξεις των ανώτερων αεραγωγών.
- Λοιμώξεις του ουροποιητικού.
- Δηλητηρίαση του αίματος (σηψαιμία).
- Λοιμώξεις που προκαλούνται από μικροοργανισμούς που συνήθως δεν προκαλούν νόσους σε υγιές ανοσοποιητικό σύστημα (ευκαιριακές λοιμώξεις).
- Καρκίνος των λευκοκυττάρων (οξεία μυελογενής λευχαιμία (ΟΜΛ)).
- Ανωμαλία του μυελού των οστών που προκαλεί τον σχηματισμό παθολογικών κυττάρων αίματος και οδηγεί σε λευχαιμία (μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (ΜΔΣ)).
- Αλλαγές στο βάρος.
- Μεταβολικές διαταραχές (σύνδρομο λύσης όγκου).
- Άγχος.
- Σύγχυση.
- Κεφαλαλγία.
- Αίσθηση μυρμηγκιάσματος.
- Ακανόνιστος καρδιακός παλμός ή επιβράδυνση καρδιακού παλμού.
- Μη φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα.
- Μείωση του όγκου του αίματος που μπορεί να αντλήσει η αριστερή κοιλία, χωρίς συμπτώματα.
- Μώλωπες.
- Βαριά αιμορραγία.
- Χαμηλή αρτηριακή πίεση.
- Κοιλιακός πόνος.
- Αιμορραγία από το στομάχι ή το έντερο, που μπορεί να περιλαμβάνει αίμα στον έμετο, αιμορραγία κατά την κένωση των εντέρων ή μαύρα πρισσώδη κόπρανα.
- Φλεγμονή των βλεννογόνων.
- Φλεγμονή του παγκρέατος.
- Ανωμαλίες του ήπατος.

- Φλεγμονές του δέρματος (ερύθημα).
- Ανωμαλίες των νυχιών (π.χ. αποκόλληση του νυχιού από την κοίτη του, αλλαγές στην υφή και τη δομή του νυχιού).
- Εξάνθημα.
- Αλλαγές στο χρώμα του λευκού των ματιών.
- Δυσχρωματισμός δέρματος.
- Διαρροή υγρού στον περιβάλλοντα ιστό (εξαγγείωση):
 - ο Κοκκίνισμα (ερύθημα).
 - ο Πρήξιμο.
 - ο Πόνος.
 - ο Αίσθηση καύσου και/ή δυσχρωματισμό του δέρματος.
 - ο Θάνατος των ιστικών κυττάρων που μπορεί να οδηγήσει στην ανάγκη αφαίρεσης νεκρών κυττάρων και μεταμόσχευσης δέρματος.
- Μη φυσιολογικά αποτελέσματα εξετάσεων αίματος για τον έλεγχο των ηπατικών και νεφρικών λειτουργιών (αυξημένα επίπεδα ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης, αυξημένη συγκέντρωση αζώτου ουρίας του αίματος).
- Βλάβη στους νεφρούς, η οποία προκαλεί πρήξιμο και αδυναμία (νεφροπάθεια).
- Δυσχρωματισμός ούρων.
- Μη φυσιολογική απουσία εμμήνου ρύσης (αμηνόρροια).
- Πρήξιμο (οίδημα).
- Διαταραχές της γεύσης.

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στους 1.000 ανθρώπους)

- Φλεγμονή των πνευμόνων (πνευμονία).
- Βλάβες στον καρδιακό μυ που τον εμποδίζουν να αντλεί κανονικά (μυοκαρδιοπάθεια).

Για ασθενείς υπό θεραπεία για σκλήρυνση κατά πλάκας:

Πολύ Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν πάνω από 1 στους 10 ανθρώπους)

- Λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων λοιμώξεων των ανώτερων αεραγωγών και της ουροφόρου οδού.
- Ναυτία (αίσθημα αδιαθεσίας).
- Τριχόπτωση.
- Μη φυσιολογική απουσία εμμήνου ρύσης (αμηνόρροια).

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στους 10 ανθρώπους)

- Χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων που μπορεί να προκαλέσει μια αίσθηση κόπωσης και δύσπνοια (αναιμία). Μπορεί να χρειαστείτε μετάγγιση αίματος.
- Χαμηλός αριθμός συγκεκριμένων λευκοκυττάρων (κοκκιοκύτταρα και λευκοκύτταρα).
- Δυσκοιλιότητα.
- Έμετος (αδιαθεσία).
- Διάρροια.
- Φλεγμονή στόματος και χειλέων.
- Μη φυσιολογικός αριθμός λευκοκυττάρων.
- Κεφαλαλγία.
- Ακανόνιστος καρδιακός παλμός.
- Μη φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα.
- Μείωση του όγκου του αίματος που μπορεί να αντλήσει η αριστερή κοιλία, χωρίς συμπτώματα.
- Μη φυσιολογικά αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος για τον έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας (αυξημένα επίπεδα ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης).

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στους 100 ανθρώπους)

- Φλεγμονή των πνευμόνων (πνευμονία).
- Δηλητηρίαση του αίματος (σηψαιμία).
- Λοιμώξεις που προκαλούνται από μικροοργανισμούς που συνήθως δεν προκαλούν νόσους σε υγιές ανοσοποιητικό σύστημα (ευκαιριακές λοιμώξεις).
- Καρκίνος των λευκοκυττάρων (οξεία μυελογενής λευχαιμία (ΟΜΛ)).

- Ανωμαλία του μυελού των οστών που προκαλεί τον σχηματισμό παθολογικών κυττάρων αίματος και οδηγεί σε λευχαιμία (μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (ΜΔΣ)).
- Ανεπαρκής παραγωγή αιμοκυττάρων στον μυελό των οστών (ανεπάρκεια του μυελού των οστών).
- Μειωμένη δραστηριότητα του μυελού των οστών. Ο μυελός των οστών σας μπορεί να κατασταλεί σε μεγαλύτερο βαθμό ή να κατασταλεί για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα εάν έχετε υποβληθεί σε χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία.
- Χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων – που μπορεί να προκαλέσουν αιμορραγία ή μώλωπες.
- Χαμηλός αριθμός συγκεκριμένων λευκοκυττάρων (ουδετερόφιλα).
- Βαριά αλλεργική αντίδραση (αναφυλακτική αντίδραση, συμπεριλαμβανομένης αναφυλακτικής καταπληξίας) – μπορεί να εμφανίσετε ξαφνικό κνησμόδες εξάνθημα (πομφούς), πρήξιμο χεριών, ποδιών, αστραγάλων, προσώπου, χειλέων, στόματος ή λαιμού, που μπορεί να προκαλέσουν δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή, και μπορεί να αισθανθείτε ότι πρόκειται να λιποθυμίσετε).
- Απώλεια όρεξης.
- Αλλαγές στο βάρος.
- Άγχος.
- Σύγχυση.
- Αίσθηση μυρμηγκιάσματος.
- Κόπωση, αίσθηση αδυναμίας και απώλεια ενέργειας.
- Βαριά πάθηση όπου η καρδιά δεν μπορεί πλέον να αντλήσει επαρκή ποσότητα αίματος (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια).
- Βλάβες στον καρδιακό μυ που τον εμποδίζουν να αντλεί κανονικά (καρδιομυοπάθεια).
- Επιβράδυνση καρδιακού παλμού.
- Καρδιακή προσβολή.
- Ασυνήθιστοι μώλωπες.
- Βαριά αιμορραγία.
- Χαμηλή αρτηριακή πίεση.
- Δύσπνοια.
- Κοιλιακός πόνος.
- Αιμορραγία από το στομάχι ή το έντερο, που μπορεί να περιλαμβάνει αίμα στον έμετο, αιμορραγία κατά την κένωση των εντέρων ή μαύρα πισσώδη κόπρανα.
- Φλεγμονή των βλεννογόνων.
- Φλεγμονή του παγκρέατος.
- Ανωμαλίες του ήπατος.
- Ανωμαλίες των νυχιών (π.χ. αποκόλληση του νυχιού από την κοίτη του, αλλαγές στην υφή και τη δομή του νυχιού).
- Εξάνθημα.
- Αλλαγές στο χρώμα του λευκού των ματιών.
- Δυσχρωματισμός δέρματος.
- Διαρροή υγρού στον γύρω ιστό (εξαγγείωση):
 - ο Κοκκίνισμα (ερύθημα).
 - ο Πρήξιμο.
 - ο Πόνος.
 - ο Αίσθηση καύσου και/ή δυσχρωματισμός του δέρματος.
 - ο Θάνατος των ιστικών κυττάρων που μπορεί να οδηγήσει στην ανάγκη αφαίρεσης νεκρών κυττάρων και μεταμόσχευσης δέρματος.
- Μη φυσιολογικά αποτελέσματα εξετάσεων του αίματος για τον έλεγχο των ηπατικών και νεφρικών λειτουργιών (αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης και αυξημένη συγκέντρωση αζώτου ουρίας του αίματος).
- Βλάβη στους νεφρούς, η οποία προκαλεί πρήξιμο και αδυναμία (νεφροπάθεια).
- Δυσχρωματισμός ούρων.
- Πρήξιμο (οίδημα).
- Πυρετός.
- Αιφνίδιος θάνατος.

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στους 1.000 ανθρώπους)

Καμία

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Novantrone

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Novantrone

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Εμφάνιση του Novantrone και περιεχόμενα της συσκευασίας

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

[Βλ. Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

{Όνομα και διεύθυνση}

{Τηλέφωνο}

{Φαξ}

{E-mail}

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας στα Κράτη μέλη του ΕΟΧ υπό τις ακόλουθες ονομασίες:

[Βλ. Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {μήνας ΕΕΕΕ}

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu> <και στο δικτυακό τόπο του {ονομασία του Εθνικού Οργανισμού του Κράτους Μέλους (σύνδεσμος)}.