

Příloha III

Souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace

Poznámka:

Tento souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace jsou výsledkem referral procedury, na niž se váže toto rozhodnutí Komise.

Informace o přípravku lze následně dle potřeby aktualizovat prostřednictvím kompetentních orgánů členského státu ve spolupráci s referenčním členským státem a v souladu s postupy stanovenými v kapitole 4 hlavy III směrnice 2001/83/ES.

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Novantrone a související názvy (viz Příloha I) 2 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
[Viz Příloha I – doplní se na národní úrovni]

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna 1ml injekční lahvička obsahuje mitoxantronum 2 mg (jako mitoxantroni dihydrochloridum).

Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem:

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

[Doplní se na národní úrovni]

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok

[Doplní se na národní úrovni]

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Mitoxantron je indikován k léčbě metastazujícího karcinomu prsu.

Mitoxantron je indikován k léčbě non-Hodgkinova lymfomu.

Mitoxantron je indikován k léčbě akutní myeloidní leukemie (AML) u dospělých

Mitoxantron je v kombinovaných režimech indikován k léčbě vedoucí k indukci remise blastické krize u chronické myeloidní leukemie.

Mitoxantron je indikován v kombinaci s kortikosteroidy ke zmírnění obtíží (např. úleva od bolesti) v souvislosti s pokročilým karcinomem prostaty rezistentním vůči kastraci.

Mitoxantron je indikován k léčbě pacientů s vysoce aktivní relabující roztroušenou sklerózou spojenou s rychle se rozvíjejícím postižením, kde neexistují žádné alternativní léčebné možnosti (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Mitoxantron musí být podáván pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s používáním cytotoxických chemoterapeutických přípravků.

Metastazující karcinom prsu, non-Hodgkinův lymfom

Monoterapie

Doporučená počáteční dávka mitoxantronu použitého jako monoterapie je 14 mg/m² plochy povrchu těla podaného jako jednorázová intravenózní dávka, která se může opakovat v 21denních intervalech. Nižší

počáteční dávka (12 mg/m^2 nebo méně) se doporučuje u pacientů s neadekvátní rezervou kostní dřeně, např. kvůli předchozí chemoterapii nebo špatnému celkovému zdravotnímu stavu.

Úpravu dávky a načasování následného dávkování je třeba stanovit na základě klinického úsudku podle stupně a doby trvání myelosuprese. Jestliže se počty lymfocytů a trombocytů vrátí po 21 dnech na normální hladiny, lze u následných cyklů obvykle opakovat předchozí dávku.

Následující tabulku lze použít jako doporučení pro úpravu dávky při léčbě metastazujícího karcinomu prsu a non-Hodgkinova lymfomu podle nejnižších hodnot hematologických parametrů (který obvykle nastává přibližně za 10 dnů po podání dávky).

Nejnižší počty lymfocytů a trombocytů	Doba do zotavení	Následné dávkování
Pokud je nejnižší počet lymfocytů $> 1\,500 \mu\text{l}$ a nejnižší počet trombocytů $> 50\,000 \mu\text{l}$	Zotavení ≤ 21 dnů	Opakujte předchozí dávku
Pokud je nejnižší počet lymfocytů $> 1\,500 \mu\text{l}$ a nejnižší počet trombocytů $> 50\,000 \mu\text{l}$	Zotavení > 21 dnů	Nepodávejte až do zotavení, pak opakujte předchozí dávku.
Pokud je nejnižší počet lymfocytů $< 1\,500 \mu\text{l}$ nebo nejnižší počet trombocytů $< 50\,000 \mu\text{l}$	Jakákoli doba trvání	Snížení o 2 mg/m^2 oproti předchozí dávce, po zotavení.
Pokud je nejnižší počet lymfocytů $< 1\,000 \mu\text{l}$ nebo nejnižší počet trombocytů $< 25\,000 \mu\text{l}$	Jakákoli doba trvání	Snížení o 4 mg/m^2 oproti předchozí dávce, po zotavení.

Kombinovaná terapie

Mitoxantron byl podáván jako součást kombinované terapie. U metastazujícího karcinomu prsu byla prokázána účinnost kombinací mitoxantronu s jinými cytotoxickými přípravky, včetně cyklofosfamidu a fluoruracilu, nebo methotrexátu a mitomycinu C.

Mitoxantron se v různých kombinacích používá také u non-Hodgkinova lymfomu, údaje jsou však v současnosti omezené a nelze doporučit žádné specifické režimy.

Mitoxantron prokázal účinnost v kombinovaných režimech s počátečními dávkami v rozmezí od 7 až 8 do 10 až 12 mg/m^2 v závislosti na použité kombinaci a frekvenci.

Jako vodítko lze uvést, že je-li mitoxantron podáván v kombinované chemoterapii s jiným myelosupresivním přípravkem, je počáteční dávku mitoxantronu třeba snížit o 2 až 4 mg/m^2 oproti dávkám doporučeným při monoterapii; následné dávkování, jak jej naznačuje shora uvedená tabulka, závisí na stupni a době trvání myelosuprese.

Akutní myeloidní leukemie

Monoterapie při relapsu

Doporučená dávka pro indukci remise je 12 mg/m^2 plochy povrchu těla, přípravek je podáván jako jedna intravenózní dávka denně po pět po sobě jdoucích dnů (celkem 60 mg/m^2). V klinických studiích s dávkou 12 mg/m^2 po dobu 5 dnů bylo u pacientů, kteří dosáhli úplné remise, této remise dosaženo prvním cyklem indukční léčby.

Kombinovaná terapie

Pro indukci je doporučena dávka 12 mg/m^2 mitoxantronu denně v 1. až 3. dnu podávaná jako intravenózní infuze a 100 mg/m^2 cytarabinu podávaného po dobu 7 dnů jako nepřetržitá 24hodinová infuze v 1. až 7. den.

Nejúplnějších remisí bude dosaženo po počátečním cyklu indukční léčby. V případě neúplné antileukemické odpovědi může být zahájen druhý indukční cyklus s mitoxantronem podávaným 2 dny a cytarabinem 5 dnů při použití stejných denních dávek. Pokud se během prvního indukčního cyklu objeví závažná nebo život ohrožující nehematologická toxicita, je druhý indukční cyklus třeba odložit do doby, než toxicita odezní.

Konsolidační terapie, která byla použita ve dvou velkých randomizovaných multicentrických klinických studiích, sestává z dávky 12 mg/m² mitoxantronu denně v 1. až 2. dnu podávané intravenózní infuzí a 100 mg/m² cytarabinu podávaného po dobu 5 dnů jako nepřetržitá 24hodinová infuze 1. až 5. den. První cyklus byl podáván přibližně 6 týdnů po posledním indukčním cyklu; druhý byl obvykle podáván 4 týdny po prvním.

Jeden cyklus zahrnující mitoxantron 6 mg/m² jako intravenózní (i.v.) bolus, etoposid 80 mg/m² intravenózně po dobu 1 hodiny a cytarabin (Ara-C) 1 g/m² intravenózně po dobu 6 hodin denně po dobu 6 dnů (MEC) prokázal antileukemickou aktivitu jako záchranná terapie pro refrakterní AML.

Léčba blastické krize u (chronické) myeloidní leukemie

Léčba jedinou dávkou při recidivě

Doporučená dávka při recidivě je 10 až 12 mg/m² plochy povrchu těla, podaná jako jednorázová intravenózní dávka denně během 5 po sobě jdoucích dnů (celkem 50 až 60 mg/m²).

Pokročilý kastročně rezistentní karcinom prostaty

Na základě údajů ze dvou komparativních klinických studií mitoxantronu s kortikosteroidy a kortikosteroidů samotných je doporučená dávka mitoxantronu 12 až 14 mg/m² podaná jako krátká intravenózní infuze každých 21 dnů v kombinaci s nízkými perorálními dávkami kortikosteroidů.

Onkologičtí pacienti, kterým byly podány kumulativní dávky 140 mg/m² buď samotné, nebo v kombinaci s jinými chemoterapeutickými přípravky, měli kumulativní 2,6% pravděpodobnost klinického kongestivního srdečního selhání. Z tohoto důvodu je nutné u pacientů sledovat možné příznaky srdeční toxicity a dotázat se na příznaky srdečního selhání před zahájením léčby a během ní.

Roztroušená skleróza

Léčbu mitoxantronem je třeba podávat pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s používáním cytotoxických chemoterapeutických přípravků v léčbě roztroušené sklerózy.

Tuto léčbu je možné použít pouze po vyhodnocení poměru přínosu a rizika, zvláště s ohledem na hematologická a kardiální rizika (viz bod 4.4).

Léčba nesmí být zahájena u pacientů, kteří již byli dříve léčeni mitoxantronem.

Doporučená dávka mitoxantronu je obvykle 12 mg/m² povrchu těla, podává se jako krátká intravenózní infuze (přibližně od 5 do 15 minut), kterou je možné opakovat každé 1–3 měsíce. Maximální kumulativní dávka za dobu života nesmí překročit 72 mg/m² (viz bod 5.1).

Je-li mitoxantron podáván opakovaně, musí se úpravy dávky řídit rozsahem a dobou trvání útlumu kostní dřeně.

Diferenciální krevní obraz během 21 dnů po infuzi mitoxantronu

Známky a příznaky infekce a diferenciální krevní obraz s 3. stupněm dle WHO: následující dávka 10 mg/m²

Známky a příznaky infekce a diferenciální krevní obraz s 4. stupněm dle WHO: následující dávka 8 mg/m²

Diferenciální krevní obraz 7 dnů před infuzí mitoxantronu

Známky a příznaky infekce a diferenciální krevní obraz s 1. stupněm dle WHO: následující dávka 9 mg/m²

Známky a příznaky infekce a diferenciální krevní obraz s 2. stupněm dle WHO: následující dávka 6 mg/m²

Známky a příznaky infekce a diferenciální krevní obraz s 3. až 4. stupněm dle WHO: vysazení terapie

V případě nehematologických toxicit 2. až 3. stupně WHO je následující dávku třeba upravit na 10 mg/m², v případě nehematologické toxicity 4. stupně je nutné léčbu vysadit.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Výběr dávky pro staršího pacienta má za normálních okolností začínat na spodních hladinách dávkového rozpětí, což odráží častější výskyt snížení jaterní, ledvinové nebo srdeční funkce a souběžného onemocnění nebo léčby jinými léčivými přípravky.

Porucha funkce ledvin

Bezpečnost mitoxantronu u pacientů s poruchou funkce ledvin není známa. Mitoxantron je třeba používat s opatrností.

Porucha funkce jater

Bezpečnost mitoxantronu u pacientů s poruchou funkce jater není známa. U pacientů s poruchou funkce jater může být nezbytné upravit dávku, protože clearance mitoxantronu se kvůli poruše funkce jater sníží. Není k dispozici dostatek údajů, aby bylo možné doporučit úpravu dávky. Laboratorní měření nedokáže předpovědět clearance léčivé látky a úpravy dávek (viz bod 5.2).

Pediatriká populace

Bezpečnost a účinnost u pediatrických pacientů nebyla dosud stanovena. Použití mitoxantronu u pediatrické populace není relevantní.

Způsob podání

Koncentrát přípravku Novantrone lze podávat pouze intravenózní infuzí.

Koncentrát přípravku Novantrone je zapotřebí podat pomalou injekcí do volně tekoucí intravenózní infuze izotonického fyziologického roztoku nebo roztoku 5% glukózy po dobu nejméně 3 až 5 minut. Kanylu je třeba zavést nejlépe do velké cévy. Pokud to bude možné, vyhněte se žilám nad klouby nebo v končetinách s narušeným žilním či lymfatickým odtokem.

Koncentrát přípravku Novantrone lze rovněž podávat jako krátkou infuzi (15 až 30 minut) naředěnou v 50 až 100 ml izotonického fyziologického roztoku nebo 5% roztoku glukózy.

Koncentrát přípravku Novantrone se nesmí podávat subkutánně, intramuskulárně nebo intraarteriálně. Pokud dojde během podání k extravazaci, může dojít k závažnému lokálnímu poškození tkáně. Léčivý přípravek se také nesmí podávat intratekální injekcí.

Pokud se objeví jakékoli známky nebo příznaky extravazace, včetně pálení, bolesti, svědění, erytému, otoku, modrání kůže nebo vzniku vředů, je podávání nutné okamžitě zastavit (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 včetně sířičitanů, které se mohou vytvořit během výroby mitoxantronu.

Mitoxantron je kontraindikován u žen, které kojí (viz bod 4.4 a 4.6).

Mitoxantron se nesmí používat k léčbě roztroušené sklerózy u těhotných žen (viz bod 4.4 a 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Mitoxantron je nutně podávat pomalu do volně tekoucí intravenózní infuze. Mitoxantron se nesmí podávat subkutánně, intramuskulárně nebo intraarteriálně. Po intraarteriální injekci byly hlášeny lokální/regionální neuropatie, některé nevratné. Pokud dojde během podání k extravazaci, může dojít k závažnému lokálnímu poškození tkáně. K dnešnímu dni byly v důsledku extravazace popsány pouze izolované případy závažných lokálních reakcí (nekrózy). Mitoxantron se nesmí podávat intratekální injekcí. Intratekální podání může

způsobit závažné poranění s trvalými následky. Po intratekální injekci byla hlášena neuropatie a neurotoxicita, a to jak centrální, tak periferní. Tato hlášení zahrnují epileptické záchvaty vedoucí ke kómatu a závažným neurologickým následkům a paralýze s dysfunkcí střev a močového měchýře.

Srdeční funkce

Během léčby mitoxantronem, nebo s odstupem několika měsíců až let od jejího ukončení, se může vyskytnout myokardiální toxicita, která se ve své nejzávažnější formě může projevit jako potenciálně nevratné a fatální kongestivní srdeční selhání (CHF). Toto riziko roste s kumulativní dávkou. Onkologičtí pacienti, kterým byly podány kumulativní dávky 140 mg/m^2 buď samotné, nebo v kombinaci s jinými chemoterapeutickými přípravky, měli kumulativní 2,6% pravděpodobnost klinického kongestivního srdečního selhání. Ve srovnávacích onkologických studiích byla celková kumulativní míra pravděpodobnosti středních nebo závažných poklesů LVEF při této dávce 13 %.

Aktivní nebo latentní kardiovaskulární onemocnění, předchozí nebo souběžná radioterapie v mediastinální/perikardiální oblasti, předchozí léčba jinými antracykliny nebo antracendiony, případně souběžné podávání jiných kardiotoxických léčivých přípravků může riziko kardiální toxicity zvýšit. Před podáním počáteční dávky mitoxantronu pacientům s nádorovým onemocněním se doporučuje provést vyšetření ejekční frakce levé komory (LVEF) echokardiogramem nebo radionuklidovou ventrikulografií (MUGA). Během léčby onkologických pacientů je třeba pečlivě sledovat srdeční funkci. Vyšetření LVEF se doporučuje provádět v pravidelných intervalech a/nebo v případě, že se rozvinou známky či příznaky kongestivního srdečního selhání. Kardiotoxicita se může objevit kdykoliv během terapie mitoxantronem a riziko vzrůstá s kumulativní dávkou. Srdeční toxicita se u mitoxantronu může objevit při nižších kumulativních dávkách bez ohledu na to, zda jsou přítomny kardiální rizikové faktory či nikoliv.

Kvůli možnému nebezpečí kardiálních účinků u pacientů již dříve léčených daunorubicinem nebo doxorubicinem je nutné před zahájením terapie stanovit poměr přínosu a rizika terapie mitoxantronem.

Akutní kongestivní srdeční selhání se příležitostně může objevit u pacientů léčených mitoxantronem pro akutní myeloidní leukémii.

To bylo hlášeno i u pacientů s roztroušenou sklerózou léčených mitoxantronem. U pacientů s roztroušenou sklerózou léčených mitoxantronem mohou nastat funkční kardiální změny. Vyšetření ejekční frakce levé komory (LVEF) echokardiogramem nebo radionuklidovou ventrikulografií (MUGA) se doporučuje provádět před podáním počáteční dávky mitoxantronu a před každou dávkou u pacientů s roztroušenou sklerózou a jednou ročně po dobu až 5 let od konce léčby. Kardiotoxicita se může objevit kdykoliv během terapie mitoxantronem a riziko vzrůstá s kumulativní dávkou. Srdeční toxicita se u mitoxantronu může objevit při nižších kumulativních dávkách bez ohledu na to, zda jsou přítomny kardiální rizikové faktory či nikoliv. Pacienti s roztroušenou sklerózou by běžně neměli dostat celoživotní kumulativní dávku vyšší než 72 mg/m^2 . Mitoxantron nemá být běžně podáván pacientům s roztroušenou sklerózou, kteří mají LVEF buď $< 50 \%$, nebo klinicky významné snížení LVEF.

Útlum kostní dřeně

Léčbu mitoxantronem má doprovázet pečlivé a časté sledování hematologických a chemických laboratorních parametrů, stejně jako časté vyšetření pacienta. Úplný krevní obraz včetně trombocytů by měl být získán před podáním počáteční dávky mitoxantronu, 10 dnů po podání a před každou následnou infuzí a v případě, že se rozvinou známky a příznaky infekce. Pacienti mají být informováni o rizicích, příznacích a znamkách akutní leukemie a vyzváni, aby vyhledali lékařskou péči, pokud by se takové příznaky rozvinuly, a to i v případě, že proběhlo pětileté období.

U pacientů v celkově špatném zdravotním stavu nebo po předchozí chemoterapii a/nebo radioterapii může být myelosuprese závažnější a dlouhodobější.

S výjimkou léčby akutní myeloidní leukemie se léčba mitoxantronem obecně nemá podávat pacientům s výchozím počtem neutrofilů nižším než 1500 buněk/mm^3 . Doporučuje se často pořizovat krevní obraz

periferní krve u všech pacientů, kteří dostávají mitoxantron, z důvodu sledování výskytu suprese kostní dřeně, primárně neutropenie, která může být závažná a vést k infekci.

Jestliže se mitoxantron používá ve vysokých dávkách (> 14 mg/m²/d x 3 dny), jak je tomu při léčbě leukemie, vyskytne se závažná myelosuprese.

Zvláštní péči je nutno věnovat zajištění plného hematologického zotavení před podstoupením konsolidační terapie (pokud se tato léčba používá) a pacienty je nutné v této fázi pečlivě sledovat. Mitoxantron podávaný v jakékoliv dávce může způsobit myelosupresi.

Sekundární akutní myeloidní leukemie a myelodysplastický syndrom

Inhibitory topoizomerázy II včetně mitoxantronu, jestliže jsou používány jako monoterapie nebo zvláště souběžně s jinými antineoplastickými přípravky a/nebo radioterapií, jsou spojovány se vznikem akutní myeloidní leukemie nebo myelodysplastického syndromu. Vzhledem k riziku vzniku sekundárních malignit je zapotřebí před zahájením terapie stanovit poměr přínosu a rizika léčby mitoxantronem.

Použití po jiných léčbách specifických pro roztroušenou sklerózu

Bezpečnost a účinnost mitoxantronu po léčbě natalizumabem, fingolimodem, alemtuzumabem, dimethylfumarátem nebo teriflunomidem nebyla studována.

Nemetastazující karcinom prsu

Vzhledem k nedostatku dat o účinnosti při adjuvantní léčbě karcinomu prsu a vzhledem ke zvýšenému riziku leukemie by se mitoxantron měl používat pouze pro metastazující karcinom prsu.

Infekce

Pacienti, kterým jsou podávány imunosupresivní přípravky jako mitoxantron, mají sníženou imunologickou odpověď na infekci. Systémové infekce je zapotřebí léčit souběžně s terapií mitoxantronem, nebo těsně před ní.

Vakcinace

Imunizace vakcínami živých virů (např. očkování proti žluté zimnici) zvyšuje riziko infekce a jiných nežádoucích účinků, jako je vaccinia gangrenosa a generalizovaná vakcinie u pacientů se sníženou imunokompetencí, jak tomu je při léčbě mitoxantronem. Proto se vakcíny s živými viry nemají během léčby podávat. Po ukončení chemoterapie se doporučuje používat vakcíny s živými viry opatrně a očkovat nejdříve za 3 měsíce od poslední dávky chemoterapie (viz bod 4.5).

Antikoncepce u mužů a žen

Mitoxantron je genotoxický a považuje se za potenciální lidský teratogen. Proto jím léčení muži musí být upozorněni, aby během léčby a nejméně 6 měsíců po ní nepočali dítě a používali antikoncepční prostředky. Je nutné, aby ženy ve fertilním věku měly před každou dávkou negativní těhotenský test a během léčby a nejméně 4 měsíce po jejím ukončení používaly účinnou antikoncepci.

Kojení

Mitoxantron byl v mateřském mléce detekován až jeden měsíc od posledního podání. Kvůli potenciálním závažným nežádoucím účinkům mitoxantronu u kojenců je kojení kontraindikováno (viz bod 4.3) a musí se před zahájením léčby ukončit.

Fertilita

Ženy ve fertilním věku je nutno informovat o zvýšeném riziku přechodné nebo trvalé amenorey (viz bod 4.6).

Mutagenita a kancerogenita

Bylo zjištěno, že mitoxantron je v bakteriálních a savčích testovacích systémech i u potkanů in vivo mutagenní. Léčivá látka byla kancerogenní u experimentálních zvířat v dávkách nižších, než je navrhovaná klinická dávka. Proto má mitoxantron potenciál být u člověka kancerogenní.

Syndrom nádorového rozpadu

Při použití mitoxantronu byly hlášeny případy syndromu nádorového rozpadu. Je nutné sledovat hladiny kyseliny močové, elektrolytů a močoviny.

Změna zbarvení moči a jiných tkání

Mitoxantron může po dobu 24 hodin po podání způsobit modrozelené zbarvení moči a pacienty je nutné poučit, že během léčby může k takové změně barvy dojít. Může se rovněž objevit namodralé zbarvení skléry, kůže a nehtů.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kombinace mitoxantronu s potenciálně kardiotoxickými léčivými látkami (např. antracykliny) zvyšuje riziko kardiální toxicity.

Inhibitory topoizomerázy II včetně mitoxantronu, jestliže jsou používány souběžně s jinými antineoplastickými přípravky a/nebo radioterapií, jsou spojovány se vznikem akutní myeloidní leukemie (AML) nebo myelodysplastického syndromu (MDS) (viz bod 4.8).

Mitoxantron v rámci svého farmakologického účinku způsobuje myelosupresi. Myelosuprese se může zvýšit, jestliže je používán v kombinační chemoterapii s jiným myelosupresivním přípravkem, jak je tomu při léčbu karcinomu prsu.

Kombinace mitoxantronu s jinými imunosupresivními přípravky může zvýšit riziko nadměrné imunodeprese a lymfoproliferativního syndromu.

Imunizace vakcínami živých virů (např. očkování proti žluté zimnici) zvyšuje riziko infekce a jiných nežádoucích účinků, jako je vaccinia gangrenosa a generalizovaná vakcínie u pacientů se sníženou imunokompetencí, jak tomu je při léčbě mitoxantronem. Proto se vakcíny s živými viry nemají během léčby podávat. Po ukončení chemoterapie se doporučuje používat vakcíny s živými viry opatrně a očkovat nejdříve za 3 měsíce od poslední dávky chemoterapie (viz bod 4.4).

Kombinace antagonistů vitamínu K a cytotoxických přípravků může způsobit zvýšené riziko krvácení. U pacientů, kteří užívají perorální antikoagulační terapii, je nutné pečlivě sledovat poměr protrombinového času nebo INR vzhledem k přidání či vysazení léčby mitoxantronem a vyšetření během podávání souběžné terapie opakovat častěji. Zachování požadované úrovně antikoagulace může vyžadovat úpravu dávky antikoagulancia.

Prokázalo se, že mitoxantron je in vitro substrátem pro protein transportéru BCRP. Inhibitory transportéru BCRP (např. eltrombopag, gefitinib) mohou způsobit zvýšenou biologickou dostupnost. Ve farmakokinetické studii u dětí s akutní myeloidní leukémií de novo vedlo společné podávání cyklosporinu k 42% snížení clearance mitoxantronu. Induktory transportéru BCRP potenciálně mohou snížit expozici působení mitoxantronu.

Mitoxantron a jeho metabolity se vylučují do žluči a moči, ale není známo, zda jsou metabolické nebo vylučovací dráhy satureovatelné, zda mohou být inhibovány nebo indukovány, nebo zda mitoxantron a jeho metabolity podstupují enterohepatální cirkulaci (viz bod 5.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce u mužů a žen

Mitoxantron je genotoxický a považuje se za potenciální lidský teratogen. Proto jím léčení muži musí být upozorněni, aby během léčby a nejméně 6 měsíců po ní nepočali dítě a používali antikoncepční prostředky. Ženy ve fertilním věku musí být upozorněny, že otěhotnění není žádoucí, před každou dávkou musí mít negativní těhotenský test a používat účinnou antikoncepci během léčby a nejméně 4 měsíce po jejím ukončení.

Těhotenství

Údaje o podávání mitoxantronu těhotným ženám jsou velmi omezené. Mitoxantron nebyl teratogenní ve studiích na zvířatech při dávkách pod expozicí u člověka, ale způsoboval reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Předpokládá se, že mitoxantron je vzhledem ke svému mechanismu účinku a vývojovým účinkům prokázaným u podobných přípravků silný lidský teratogen. Z tohoto důvodu je použití mitoxantronu u těhotných žen k léčbě roztroušené sklerózy kontraindikováno (viz bod 4.3). Při použití k léčbě jiných indikací se mitoxantron nemá podávat během těhotenství, a to zvláště během prvního trimestru těhotenství. V každém individuálním případě se přínos léčby musí zvažovat proti případnému riziku pro plod. Pokud bude tento léčivý přípravek použit během těhotenství nebo pokud pacientka otěhotní při užívání mitoxantronu, pacientku je třeba informovat o potenciálním riziku pro plod a je nutné poskytnout genetické poradenství.

Kojení

Mitoxantron je vylučován do mateřského mléka a byl detekován v mateřském mléce až jeden měsíc od posledního podání. Kvůli potenciálním závažným nežádoucím účinkům mitoxantronu u kojenců je kojení kontraindikováno (viz bod 4.3) a musí se před zahájením léčby ukončit.

Fertilita

Ženy léčené mitoxantronem mají zvýšené riziko přechodné či trvalé amenorey, a proto je před léčbou zapotřebí zvážit zachování gamet. U mužů nejsou k dispozici žádné údaje, ale u zvířat byla pozorována tubulární atrofie varlat a snížený počet spermií (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Mitoxantron má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po podání mitoxantronu se může vyskytnout zmatenost a únava (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejzávažnějšími nežádoucími účinky mitoxantronu jsou myokardiální toxicita a myelosuprese. Nejčastějšími nežádoucími účinky mitoxantronu (vyskytují se u více než 1 pacienta z 10) jsou anemie, leukopenie, neutropenie, infekce, amenorea, alopecie, nauzea a zvracení.

Tabulka se seznamem nežádoucích účinků

Následující tabulka vychází z bezpečnostních údajů získaných z klinických studií a spontánních hlášení v rámci onkologických indikací, a údajů z klinických studií, peregistračních bezpečnostních studií a spontánního hlášení u pacientů, u nichž je léčena roztroušená skleróza. Frekvence jsou definovány podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Frekvence	Onkologie	Roztroušená skleróza
<i>Infekce a infestace</i>		
Velmi časté	Infekce (včetně fatálního výsledku)	Infekce (včetně fatálního výsledku) Infekce močových cest Infekce horních cest dýchacích

Frekvence	Onkologie	Roztroušená skleróza
Méně časté	Infekce močových cest Infekce horních cest dýchacích Seps Oportunní infekce	Pneumonie Seps Oportunní infekce
Vzácné	Pneumonie	
Novotvary benigní a maligní (zahrnující cysty a polypy)		
Méně časté	Akutní myeloidní leukemie, myelodysplastický syndrom, akutní leukemie	Akutní myeloidní leukemie, myelodysplastický syndrom, akutní leukemie
Poruchy krve a lymfatického systému		
Velmi časté	Anémie Neutropenie Leukopenie	
Časté	Trombocytopenie Granulocytopenie	Anemie Leukopenie Granulocytopenie Abnormální počet leukocytů
Méně časté	Myelosuprese Selhání kostní dřeně Abnormální počet leukocytů	Selhání kostní dřeně Myelosuprese Trombocytopenie Neutropenie
Poruchy imunitního systému		
Méně časté	Anafylaktické/anafylaktoidní reakce (včetně šoku)	Anafylaktické/anafylaktoidní reakce (včetně šoku)
Poruchy metabolismu a výživy		
Časté	Anorexie	
Méně časté	Odchylky tělesné hmotnosti Syndrom nádorového rozpadu*	Anorexie Odchylky tělesné hmotnosti
* Akutní T a B lymfoblastická leukemie a non-Hodgkinovy lymfomy (NHL) jsou nejčastěji spojovány s TLS		
Poruchy nervového systému		
Časté	Letargie	Bolest hlavy
Méně časté	Úzkost Zmatenost Bolest hlavy Parestezie	Úzkost Zmatenost Parestezie Letargie

Frekvence	Onkologie	Roztroušená skleróza
<i>Poruchy oka</i>		
Méně časté	Změna zbarvení skléry	Změna zbarvení skléry
<i>Srdeční poruchy</i>		
Časté	Kongestivní srdeční selhání Infarkt myokardu (včetně fatálních příhod)	Arytmie Abnormální elektrokardiogram Snížená ejekční frakce levé komory
Méně časté	Arytmie Sinusová bradykardie Abnormální elektrokardiogram Snížená ejekční frakce levé komory	Kongestivní srdeční selhání Kardiomyopatie Sinusová bradykardie Infarkt myokardu (včetně fatálních příhod)
Vzácné	Kardiomyopatie	
<i>Cévní poruchy</i>		
Méně časté	Kontuze Hemoragie Hypotenze	Kontuze Hemoragie Hypotenze
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>		
Časté	Dušnost	
Méně časté		Dušnost
<i>Gastrointestinální poruchy</i>		
Velmi časté	Nauzea Zvracení	Nauzea
Časté	Zácpa Průjem Stomatitida	Zácpa Průjem Stomatitida Zvracení
Méně časté	Bolest břicha Gastrointestinální krvácení Zánět sliznice Pankreatitida	Bolest břicha Gastrointestinální krvácení Zánět sliznice Pankreatitida
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>		
Časté		Zvýšené hladiny aspartátaminotransferázy
Méně časté	Hepatotoxicita Zvýšené hladiny aspartátaminotransferázy	Hepatotoxicita

Frekvence	Onkologie	Roztroušená skleróza
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>		
Velmi časté	Alopecie	Alopecie
Méně časté	Erytém Poruchy nehtů Vyrážka Změna zbarvení kůže Tkáňová nekróza (po extravazaci)	Poruchy nehtů Vyrážka Změna zbarvení kůže Tkáňová nekróza (po extravazaci)
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>		
Méně časté	Zvýšená hladina sérového kreatininu Zvýšené hladiny dusíku močoviny v krvi Toxická nefropatie Změna zbarvení moči	Zvýšená hladina sérového kreatininu Zvýšené hladiny dusíku močoviny v krvi Toxická nefropatie Změna zbarvení moči
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>		
Velmi časté		Amenorea*
Méně časté	Amenorea	
* Amenorea může být prolongovaná a může mít stejné příznaky jako předčasná menopauza		
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>		
Časté	Astenie Únava Pyrexie	
Méně časté	Edém Extravazace* Dysgeuzie	Astenie Únava Edém Pyrexie Extravazace* Náhlé úmrtí**
* Byla hlášena extravazace v místě podání infuze, která může způsobit erytém, otok, bolest, pálení a/nebo modré zbarvení kůže. Extravazace může způsobit tkáňovou nekrózu s následnou potřebou odstranit nekrotickou tkáň a transplantovat pokožku. V místě podání infuze byla také hlášena flebitida.		
** Příčinný vztah k podávání mitoxantronu není jistý.		

Popis vybraných nežádoucích účinků

Během léčby mitoxantronem, nebo s odstupem několika měsíců až let od jejího ukončení, se může vyskytnout myokardiální toxicita, která se ve své nejzávažnější formě může projevit jako potenciálně nevratné a fatální kongestivní srdeční selhání (CHF). Toto riziko roste s kumulativní dávkou. V klinických studiích měli onkologičtí pacienti, kterým byly podány kumulativní dávky 140 mg/m² buď samotné, nebo v

kombinaci s jinými chemoterapeutickými přípravky, kumulativní 2,6% pravděpodobnost klinického kongestivního srdečního selhání.

Myelosuprese je dávkou limitující nežádoucí účinek mitoxantronu. Myelosuprese může být výraznější a trvat déle u pacientů, kterým již v minulosti byla podávána chemoterapie nebo kteří podstoupili radioterapii. V klinickém hodnocení pacientů s akutní leukémií došlo k významné myelosupresi u všech pacientů, kterým byla podávána terapie mitoxantronem. Ve skupině 80 zařazených pacientů byla střední hodnota nejnižšího počtu leukocytů, respektive nejnižšího počtu trombocytů 400/μl (4. stupeň WHO), respektive 9500/μl (4. stupeň WHO). Hematologická toxicita se při akutní leukémii obtížně hodnotí, protože tradiční parametry deprese kostní dřeně, jako je počet leukocytů a počet trombocytů, jsou matoucí kvůli výměně kostní dřeně s leukemickými buňkami.

Populace s roztroušenou sklerózou

Hematologická toxicita

Po každém podání se může objevit neutropenie. Všeobecně jde o přechodnou neutropenii s nejnižším počtem leukocytů v 10. den od infuze a zotavením okolo 20. dne. Byla také pozorována reverzibilní trombocytopenie. Hematologické parametry je zapotřebí sledovat pravidelně (viz bod 4.4).

Byly hlášeny fatální případy akutní myeloidní leukémie (AML) (viz bod 4.4).

Kardiální toxicita

Byly hlášeny případy anomálií EKG. Byly rovněž hlášeny případy kongestivního srdečního selhání s ejekční frakcí levé komory (LVEF) < 50 % (viz bod 4.4).

Pediatriká populace

Léčba mitoxantronem se u pediatriké populace nedoporučuje. Bezpečnost a účinnost nebyla dosud stanovena.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

U mitoxantronu není známé žádné specifické antidotum. Byla hlášena náhodná předávkování. Čtyři pacienti, kteří dostali 140 až 180 mg/m² jako jednorázovou bolusovou injekci, zemřeli v důsledku závažné leukopenie s infekcí. Během prodloužených období závažné myelosuprese může být vyžadována hematologická podpora a antimikrobiální terapie.

Přestože nebyli studováni pacienti se závažným renálním selháním, mitoxantron se ve velkém rozsahu váže na tkáň a je nepravděpodobné, že by se terapeutický účinek nebo toxicita zmírnily peritoneální dialýzou či hemodialýzou.

Může se objevit hematopoetická, gastrointestinální, hepatická nebo renální toxicita v závislosti na podané dávce a fyzickém stavu pacienta. Pokud dojde k předávkování, pacienty je nutné pečlivě sledovat. Léčba má být symptomatická a podpůrná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, antracykliny a příbuzné látky
ATC kód: L01DB07

Mechanismus účinku

Mitoxantron je látka reagující s DNA, která se vmezeří do deoxyribonukleové kyseliny (DNA) prostřednictvím vodíkové vazby a způsobí zesíťování a rozlomení řetězce. Mitoxantron rovněž interferuje s kyselinou ribonukleovou (RNA) a je silným inhibítorem topoizomerázy II, což je enzym odpovědný za despiralizaci a opravu poškozené DNA. Má cytocidní účinek jak na proliferující, tak neproliferující kultivované lidské buňky, což signalizuje nedostatečnou specifitu k určité fázi buněčného cyklu a působení proti rychle proliferujícím a pomalu rostoucím neoplazmatům. Mitoxantron blokuje buněčný cyklus ve fázi G2, což vede ke zvýšení buněčné RNA a polyploidii.

In vitro mitoxantron inhibuje proliferaci B buněk, T buněk a makrofágů a zhoršuje prezentaci antigenu, sekreci interferonu gama, faktoru alfa nádorové nekrózy a interleukinu-2.

Farmakodynamické účinky

Mitoxantron, syntetický derivát antracendionu, je zavedená cytotoxická, cytostatická látka. Byla hlášena jeho terapeutická účinnost u četných malignit. Předpokládaným mechanismem účinku u roztroušené sklerózy je imunosuprese.

Klinická účinnost a bezpečnost

Terapie mitoxantronem v dávce 12 až 14 mg/m² byla účinná léčbě různých karcinomů. Tato dávka se podává v 21denních cyklech, jako indukční terapie u AML během tří po sobě následujících dnů a jako konsolidační terapie během dvou dnů. Mitoxantron je účinný, když se podává samostatně nebo v kombinaci s jinými protinádorovými přípravky či kortikosteroidy.

Mitoxantron v kombinaci s jinými cytostatickými léčivými látkami je účinný při léčbě metastazujícího karcinomu prsu, dále u pacientů, u nichž selhala adjuvantní terapie režimem obsahujícím antracyklin.

Mitoxantron v kombinaci s kortikosteroidy zlepšuje kontrolu bolesti a kvalitu života pacientů s pokročilým kastročně rezistentním karcinomem prostaty bez jakéhokoliv zlepšení celkového přežití. U dospělých pacientů s dosud neléčenou AML je mitoxantron v kombinaci s cytarabinem jakožto počáteční indukční léčba nejméně stejně účinný v indukci remise, jako kombinace s daunorubicinem. Mitoxantron samotný nebo v kombinaci s jinými cytostatickými léčivými přípravky vykazuje objektivní odpověď u pacientů s několika typy NHL. Dlouhodobá užitečnost mitoxantronu je omezena rozvíjející se rezistencí karcinomu, která může v případě, že se používá jako terapie poslední linie, nakonec vést k fatálnímu výsledku.

Léčba mitoxantronem 12 mg/m² podávaným každé tři měsíce byla superiorní vůči 5 mg/m² a placebo v jedné klinické studii s vysoce aktivním zánětlivým onemocněním u aktivní roztroušené sklerózy. Bylo zaznamenáno snížení zhoršování neurologického postižení a frekvence klinických recidiv. V několika studiích u roztroušené sklerózy se efektivní kumulativní dávka pohybovala v rozmezí od 36 mg/m² do 120 mg/m². Jednotlivé dávky se pohybovaly v rozmezí od 5 do 12 mg/m², dávkové intervaly od jednou za měsíc do jednou za 3 měsíce. Rovněž i časový interval, během něž byla podávána kumulativní dávka, se pohyboval od 3 do 24 měsíců. Kardiotoxicita se však s kumulativními dávkami zvyšuje. Kumulativní dávka 72 mg/m² je stále účinná a je spojena s menší kardiotoxicitou než vyšší kumulativní dávky. Pacienti s roztroušenou sklerózou by navíc neměli dostat celoživotní kumulativní dávku vyšší než 72 mg/m².

Pediatriká populace

Bezpečnost a účinnost u pediatrických pacientů nebyla dosud stanovena.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Farmakokinetika mitoxantronu u pacientů po jednodávkovém intravenózním podání může být charakterizována třikompartmentovým modelem. U pacientů, jimž bylo podáno 15–90 mg/m², existuje lineární vztah mezi dávkou a plochou pod křivkou koncentrace (AUC). Akumulace léčivé látky v plazmě

nebyla zjevná ať byl mitoxantron podáván denně po dobu pěti dnů, nebo jako jednorázová dávka jednou za tři týdny.

Distribuce

Distribuce do tkání je rozsáhlá: distribuční objem v ustáleném stavu překračuje 1000 l/m². Plazmatické koncentrace rychle klesají během prvních dvou hodin, poté se pokles zpomaluje. Mitoxantron se ze 78 % váže na plazmatické proteiny. Vázaný podíl nezávisí na koncentraci a není ovlivněn přítomností fenytoinu, doxorubicinu, methotrexátu, prednisonu, prednisolonu, heparinu ani kyseliny acetylsalicylové. Mitoxantron neproniká hematoencefalickou bariérou. Distribuce do varlat je relativně nízká.

Biotransformace a eliminace

Cesty vedoucí k metabolismu mitoxantronu nebyly dosud osvětleny. Mitoxantron se pomalu vylučuje do moči a stolice buď jako nezměněná léčivá látka, nebo jako neaktivní metabolity. Ve studiích u člověka bylo během 5 dnů po podání léčivého přípravku v moči zjištěno 10 % a ve stolici 18 % dávky, a to buď jako léčivá látka, nebo jako metabolit. Z materiálu zjištěného v moči bylo 65 % nezměněná léčivá látka. Zbývajících 35 % bylo tvořeno deriváty monokarboxylové a dikarboxylové kyseliny a jejich glukuronidovými konjugáty.

Mnohé z hlášených hodnot poločasu pro fázi eliminace se pohybují od 10 do 40 hodin, ale někteří jiní autoři uvádí hodnoty mnohem delší, a to od 7 do 12 dnů. Rozdíly v odhadech mohou být způsobeny dostupností údajů v pozdějších časech po podání dávek, vážením dat a citlivostí testů.

Zvláštní populace

Clearance mitoxantronu může být snížena poruchou funkce jater.

Nezdá se, že jsou významné rozdíly ve farmakokinetice mitoxantronu mezi staršími a mladými dospělými pacienty. Účinek pohlaví, rasy a poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku mitoxantronu není znám.

Farmakokinetika mitoxantronu u pediatrické populace není známa.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie jednorázové a opakované toxicity byly prováděny u myši, potkanů, psů, králíků a opic.

Hematopoetický systém byl primárním cílovým orgánem toxicity vykazujícím myelosupresi. Dalšími cíli byly srdce, ledviny, gastrointestinální trakt a varlata. Byla pozorována tubulární atrofie varlat a snížené počty spermií.

Mitoxantron byl mutagenní a klastogenní ve všech systémech testů in vitro a u potkanů in vivo. U potkanů a myších samců byly pozorovány kancerogenní účinky. Léčba březích samic potkanů během období organogeneze při gestaci byla spojena s retardací růstu plodu při dávkách > 0,01násobku doporučené dávky u člověka vyjádřené v mg/m². Při léčbě březích samic králíků během organogeneze byla pozorována zvýšená incidence předčasných porodů při dávkách > 0,01násobku doporučené dávky u člověka vyjádřené v mg/m². V těchto studiích nebyly pozorovány žádné teratogenní účinky, ale maximální testované dávky byly značně pod doporučenou dávkou pro člověka (0,02násobek u potkanů a 0,05násobek u králíků vyjádřeno v mg/m²). Ve dvougenerační studii potkanů nebyly pozorovány žádné účinky na vývoj nebo fertilitu mláďat.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

[Doplní se na národní úrovni]

6.2 Inkompatibility

[Doplní se na národní úrovni]

6.3 Doba použitelnosti

[Doplň se na národní úrovni]

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

[Doplň se na národní úrovni]

6.5 Druh obalu a obsah balení

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

[Doplň se na národní úrovni]

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[Viz Příloha I – doplň se na národní úrovni]

{Název a adresa}

{tel.}

{fax}

{e-mail}

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

[Doplň se na národní úrovni]

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: {DD. měsíc RRRR}

Datum posledního prodloužení registrace: {DD. měsíc RRRR}

[Doplň se na národní úrovni]

10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM/RRRR}

{DD/MM/RRRR}

{DD. měsíc RRRR}

[Doplň se na národní úrovni]

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>, a na webových stránkách {název národní agentury, příslušná webová adresa}.

OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PAPÍROVÁ KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Novantrone a související názvy (viz Příloha I) 2 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
[Viz Příloha I – doplní se na národní úrovni]

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Mitoxantronum
[Doplní se na národní úrovni]

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

[Doplní se na národní úrovni]

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
[Doplní se na národní úrovni]

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.
[Doplní se na národní úrovni]

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

[Doplní se na národní úrovni]

8. POUŽITELNOST

[Doplní se na národní úrovni]

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

[Doplní se na národní úrovni]

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

[Doplní se na národní úrovni]

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[Viz Příloha I – doplní se na národní úrovni]

{Název a adresa}

{tel.}

{fax}

{e-mail}

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[Doplní se na národní úrovni]

13. ČÍSLO ŠARŽE

[Doplní se na národní úrovni]

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[Doplní se na národní úrovni]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

[Doplní se na národní úrovni]

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

[Doplní se na národní úrovni]

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

<Neuplatňuje se.>

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

<Neuplatňuje se.>

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Novantrone a související názvy (viz Příloha I) 2 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

[Viz Příloha I – doplní se na národní úrovni]

Mitoxantronum

Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

[Doplní se na národní úrovni]

3. POUŽITELNOST

[Doplní se na národní úrovni]

4. ČÍSLO ŠARŽE

[Doplní se na národní úrovni]

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

[Doplní se na národní úrovni]

6. JINÉ

[Doplní se na národní úrovni]

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Novantrone a související názvy (viz Příloha I) 2 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok [Viz Příloha I – doplní se na národní úrovni] Mitoxantronum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Novantrone a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Novantrone používat
3. Jak se přípravek Novantrone používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Novantrone uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Novantrone a k čemu se používá

Přípravek Novantrone obsahuje léčivou látku mitoxantron. Přípravek Novantrone patří do skupiny léků známých jako cytostatika nebo protinádorové léky. Rovněž patří do podskupiny protinádorových léků nazývaných antracykliny. Přípravek Novantrone brání nádorovým buňkám v růstu, což vede k tomu, že nakonec zahynou. Tento lék rovněž potlačuje imunitní systém a vzhledem k tomuto účinku se používá k léčbě specifické formy roztroušené sklerózy v situacích, kdy neexistují jiné léčebné možnosti.

Přípravek Novantrone se používá při léčbě:

- pokročilého stadia (metastazující formy) karcinomu prsu;
- určité formy nádoru lymfatických uzlin (non-Hodgkinův lymfom);
- nádorového onemocnění, při němž kostní dřev (houbovitá tkáň uvnitř velkých kostí) produkuje příliš mnoho bílých krvinek (akutní myeloidní leukemie);
- nádorového onemocnění bílých krvinek (chronická myeloidní leukemie) ve stadiu, kdy se počet bílých krvinek obtížně kontroluje (blastická krize). V této indikaci se přípravek Novantrone se používá v kombinaci s jinými léčivými přípravky;
- bolest způsobená karcinomem prostaty v pokročilém stadiu karcinomu prostaty v kombinaci s kortikosteroidy;
- vysoce aktivní relabující (opětovně se vracející) roztroušená skleróza spojená s rychle se rozvíjejícím postižením, kde neexistují žádné alternativní léčebné možnosti (viz bod 2 a 3).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Novantrone používat

Přípravek Novantrone nepoužívejte:

- jestliže jste alergický(á) na mitoxantron nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);
- jestliže jste alergický(á) na siřičitany;
- jestliže máte formu astmatu (průduškové astma) s alergií na siřičitany;
- jestliže kojíte (viz bod „Těhotenství, kojení a plodnost“)

Pro použití jako léčba roztroušené sklerózy:

- pokud jste těhotná

Upozornění a opatření

Přípravek Novantrone musí být podáván pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s používáním léků proti nádorovým onemocněním, které jsou toxické pro buňky (cytotoxické chemoterapeutické látky).

Přípravek Novantrone je nutné podávat pomalou a volně tekoucí infuzí do žíly.

Přípravek Novantrone se nesmí podávat pod kůži (subkutánně), do svalu (intramuskulárně) nebo do tepny (intraarteriálně). Pokud během podání přípravku Novantrone unikne do okolní tkáně (extravazace), může dojít k závažnému lokálnímu poškození tkáně.

Přípravek Novantrone také nesmí být injekčně podán do prostoru pod obaly mozku nebo míchy (intratekální injekce), protože to může způsobit závažné poranění s trvalým poškozením.

Před použitím přípravku Novantrone se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jestliže:

- máte jaterní obtíže,
- máte obtíže s ledvinami,
- jste přípravek Novantrone již dříve používal(a),
- Vaše srdce nepracuje dobře,
- jste dříve podstoupil(a) radioterapii (léčbu ozařováním) hrudníku,
- již užíváte jiné léky, které ovlivňují srdce,
- jste již byl(a) dříve léčen(a) antracykliny nebo antracendiony, jako jsou daunorubicin nebo doxorubicin,
- Vám dobře nefunguje kostní dřeň (je utlumená) nebo pokud je Váš celkový zdravotní stav špatný,
- máte infekci. Tuto infekci je nutné léčit dříve, než budete používat přípravek Novantrone,
- během léčby plánujete očkování nebo imunizaci. Očkování a imunizace nemusí během léčby přípravkem Novantrone a po dobu 3 měsíců od ukončení léčby fungovat,
- jste těhotná nebo se se svým partnerem pokoušíte o těhotenství,
- kojíte. Je třeba, abyste před zahájením používání přípravku Novantrone přestala kojit.

Pokud se u Vás při léčbě přípravkem Novantrone vyskytne kterákoliv z následujících známek nebo příznaků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi:

- horečka, infekce, nevysvětlené krvácení nebo modřiny, slabost a snadná unavitelnost
- dušnost (včetně dušnosti v noci), kašel, otok (zadržování tekutiny) kotníků nebo nohou, velmi rychlá srdeční akce (nepravidelný srdeční tep). K tomu může dojít buď během léčby přípravkem Novantrone, nebo po několika měsících až letech od jejího skončení.

Lékař bude možná muset upravit Vaši léčbu, nebo přípravek Novantrone dočasně či trvale vysadit.

Krevní testy před léčbou přípravkem Novantrone a během ní

Přípravek Novantrone může ovlivnit počty Vašich krvinek (krevní obraz). Dříve než začnete přípravek Novantrone používat a během léčby tímto přípravkem, Vám lékař provede krevní test, aby zjistil kolik máte krvinek. Lékař bude častěji provádět krevní testy, při nichž bude konkrétně sledovat počet bílých krvinek (neutrofilních leukocytů) v krvi:

- pokud máte nízký počet specifického typu bílých krvinek (neutrofilů) (méně než 1500 buněk/mm³).
- pokud používáte přípravek Novantrone ve vysokých dávkách (>14 mg na metr čtvereční za den x 3 dny).

Testy funkce srdce před léčbou přípravkem Novantrone a během ní

Přípravek Novantrone může poškodit Vaše srdce a způsobit zhoršení srdeční funkce, v závažnějších případech i srdeční selhání. K těmto nežádoucím účinkům jste náchylnější, jestliže užíváte vyšší dávky přípravku Novantrone nebo pokud:

- Vaše srdce nepracuje dobře,

- jste dříve podstoupil(a) radioterapii hrudníku,
- již užíváte jiné léky, které ovlivňují Vaše srdce,
- jste již byl(a) dříve léčen(a) antracykliny nebo antracendiony, jako jsou daunorubicin nebo doxorubicin.

Lékař Vám provede testy funkce srdce dříve, než začnete přípravek Novantrone používat, a v pravidelných intervalech během léčby. Pokud budete dostávat přípravek Novantrone k léčbě roztroušené sklerózy, lékař Vám provede test funkce srdce před zahájením léčby, před každou následnou dávkou a jednou za rok až po dobu 5 let od ukončení léčby.

Akutní myeloidní leukemie (AML) a myelodysplastický syndrom

Skupina protinádorových léků (inhibitory topoizomerázy II), včetně přípravku Novantrone, může způsobit následující onemocnění, když se budou používat samostatně, ale zvláště v kombinaci s další chemoterapií a/nebo radioterapií:

- nádorové onemocnění bílých krvinek (akutní myeloidní leukemie, AML)
- poruchu kostní dřeně, která způsobuje vznik abnormálně tvarovaných krvinek a vede k leukemii (myelodysplastický syndrom)

Změna zbarvení moči a jiných tkání

Mitoxantron může po dobu 24 hodin od podání způsobit modrozelené zbarvení moči. Může se rovněž objevit namodralé zbarvení očního bělma, kůže a nehtů.

Antikoncepce u mužů a žen

Muži nesmí počít dítě a mají používat antikoncepční prostředky během léčby a nejméně 6 měsíců po ní. Je nutné, aby ženy ve věku, kdy mohou otěhotnět, měly před každou dávkou negativní těhotenský test a během léčby a nejméně 4 měsíce po jejím ukončení používaly účinnou antikoncepci. Pokud budete tento lék používat během těhotenství nebo pokud otěhotníte během používání tohoto léku, informujte o tom svého lékaře, protože mohou existovat rizika pro plod.

Plodnost

Tento lék může zvyšovat riziko přechodného nebo trvalého vymizení menstruace (amenorea) u žen ve věku, kdy mohou otěhotnět.

Děti a dospívající

S použitím u dětí a dospívajících není dostatek zkušeností.

Nepodávejte tento lék dětem a dospívajícím od narození do 18 let, protože bezpečnost a účinnost u dětí a dospívajících nebyla dosud stanovena.

Další léčivé přípravky a přípravek Novantrone

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které používáte, které jste v nedávné době používal(a) nebo které možná budete používat. Je zvláště důležité, abyste se zmínil(a) o kterémkoliv z následujících léků.

Léky, které mohou zvyšovat riziko nežádoucích účinků přípravku Novantrone:

- Léky, které mohou poškodit Vaše srdce (např. antracykliny).
- Léky, které potlačují tvorbu krvinek a krevních destiček v kostní dřeni (myelosupresivní přípravky).
- Léky, které potlačí Váš imunitní systém (imunosupresivní přípravky).
- Antivitamin K, zvláště pokud používáte přípravek Novantrone kvůli nádorovému onemocnění.
- Inhibitory topoizomerázy II (skupina protinádorových léků včetně mitoxantronu) v kombinaci s další chemoterapií a/nebo radioterapií. Tyto léky mohou způsobit:
 - o nádorové onemocnění bílých krvinek (akutní myeloidní leukemie, AML)
 - o poruchu kostní dřeně, která způsobuje vznik abnormálně tvarovaných krvinek a vede k leukemii (myelodysplastický syndrom)

Pokud si nejste jistý(á), zda Váš lék není jedním z léků uvedených na seznamu výše, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Tyto léky je zapotřebí používat opatrně, případně je možná budete muset během léčby přípravkem Novantrone vysadit. Pokud budete užívat kterýkoliv z nich, lékař Vám možná bude muset předepsat alternativní lék.

V případě, že užíváte přípravek Novantrone a byl Vám předepsán nový lék, který jste dosud neužíval(a), současně s přípravkem Novantrone, měl(a) byste rovněž informovat svého lékaře.

Očkování a imunizace (ochrana proti očkovacím látkám) nemusí během léčby přípravkem Novantrone a po dobu 3 měsíců od ukončení léčby fungovat.

Těhotenství, kojení and plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Těhotenství

Přípravek Novantrone může způsobit poškození Vašeho nenarozeného dítěte. Proto byste neměla otěhotnět. Přípravek Novantrone se nesmí používat během těhotenství k léčbě roztroušené sklerózy (zejména v prvních třech měsících těhotenství).

Pokud otěhotníte během léčby přípravkem Novantrone, musíte to ihned oznámit svému lékaři a léčbu přípravkem Novantrone musíte ukončit.

Neměla byste otěhotnět. Muži musí během léčby a po dobu nejméně 6 měsíců po ukončení léčby používat účinnou metodu antikoncepce. Je nutné, aby ženy ve věku, kdy mohou těhotnět, měly před každou dávkou negativní těhotenský test, a musí používat účinnou antikoncepci nejméně 4 měsíce po ukončení léčby přípravkem Novantrone.

Kojení

Přípravek Novantrone se vylučuje do mateřského mléka a může Vašemu dítěti způsobit závažné nežádoucí účinky. Během používání mitoxantronu a až jeden měsíc po posledním podání nesmíte kojit.

Plodnost

Přípravek Novantrone může u žen ve věku, kdy mohou otěhotnět, zvyšovat riziko přechodného nebo trvalého vymizení menstruace (amenorea). Proto pokud v budoucnosti plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem, možná bude třeba zmrazit Vaše vajíčka. U mužů nejsou dostupné žádné údaje. U samců zvířat však bylo pozorováno poškození varlat a snížený počet spermií.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Novantrone má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Je to způsobeno možnými nežádoucími účinky, jako je zmatenost nebo pocit únavy (viz bod 4).

Pokud budete těmito nežádoucími účinky trpět, neřídte žádné dopravní prostředky a neobsluhujte žádné stroje.

3. Jak se přípravek Novantrone používá

Dávkování a způsob podání

Přípravek Novantrone Vám bude podáván pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s používáním cytotoxických chemoterapeutických přípravků. Musí se vždy podávat jako intravenózní infuze (do žíly) a musí se předtím vždy naředit. Infuzní tekutina může uniknout z žíly do tkáně (extravazace). Pokud k tomu dojde, infuze se musí zastavit a znovu začít v jiné žíle. Chraňte se před stykem s přípravkem Novantrone, zvláště kůži, sliznice (vlhké povrchy těla, například výstelka úst) a oči. Individuální dávku přípravku Novantrone vypočítá Váš lékař. Doporučená dávka je založena po ploše povrchu Vašeho těla, která se vypočítá v metrech čtverečních (m²) podle Vaší výšky a tělesné hmotnosti. Navíc Vám budou pravidelně během léčby prováděny krevní testy. Dávkování léku bude upraveno v souladu s výsledky těchto testů.

Obvyklá dávka je:

Metastazující karcinom prsu, non-Hodgkinův lymfom

Pokud se přípravek Novantrone používá samostatně:

Doporučená počáteční dávka přípravku Novantrone je 14 mg/m² plochy povrchu těla podaného jako jednorázová intravenózní dávka, která se může opakovat v 21denních intervalech, pokud se hodnoty krevních testů vrátí na přijatelné úrovně.

Nižší počáteční dávka (12 mg/m² nebo méně) se doporučuje u pacientů s nízkou rezervou kostní dřeně, např. kvůli předchozí chemoterapii nebo špatnému celkovému zdravotnímu stavu.

Lékař rozhodne o tom, jakou přesně následnou dávku potřebujete.

Jestliže se počty bílých krvinek a krevních destiček vrátí po 21 dnech na normální hladiny, lze u následných cyklů obvykle opakovat předchozí dávku.

Kombinovaná terapie (pokud se používá s jinými přípravky)

Přípravek Novantrone je podáván jako součást kombinované terapie. Bylo prokázáno, že u metastazujícího karcinomu prsu jsou účinné kombinace přípravku Novantrone s jinými cytotoxickými přípravky, včetně cyklofosfamidu a fluoruracilu, nebo methotrexátu a mitomycinu C.

Přípravek Novantrone se také používá v různých kombinacích k léčbě non-Hodgkinova lymfomu, ačkoli v současnosti jsou údaje omezené a nelze doporučit žádné specifické režimy.

Jako vodítko lze uvést, že když se přípravek Novantrone použije v kombinované chemoterapii, počáteční dávka přípravku Novantrone by se měla snížit o 2–4 mg/m² pod dávky doporučené pro použití samostatného přípravku Novantrone.

Akutní myeloidní leukemie:

Pokud se používá samotný při recidivě (návrat nádorového onemocnění)

Doporučená dávka pro indukci remise je 12 mg/m² plochy povrchu těla, přípravek je podán jako jednorázová intravenózní dávka denně po dobu pěti po sobě jdoucích dnů (celkem 60 mg/m² během 5 dnů).

Pokud se používá s jinými přípravky proti nádorovému onemocnění:

Lékař rozhodne o tom, jakou dávku přesně potřebujete. Tato dávka může být upravena jestliže:

- kombinace léků snižuje tvorbu bílých a červených krvinek a stejně tak i krevních destiček v kostní dřeni více, než když se použije přípravek Novantrone samotný,
- máte závažné potíže s játry nebo ledvinami.

Léčba blastické krize u (chronické) myeloidní leukemie

Použitý samotný při recidivě

Doporučená dávka při recidivě je 10 až 12 mg/m² plochy povrchu těla, podaná jako jednorázová intravenózní dávka denně během 5 po sobě jdoucích dnů (celkem 50 až 60 mg/m²).

Pokročilý kastročně rezistentní karcinom prostaty

Doporučená dávka přípravku Novantrone je 12 až 14 mg/m², podaná jako krátká intravenózní infuze každých 21 dnů v kombinaci s nízkými perorálními dávkami kortikosteroidů (hormonální léky, které potlačují imunitní systém, které se užívají ústy).

Roztroušená skleróza

Přípravek Novantrone Vám bude podáván pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s používáním cytotoxických chemoterapeutických přípravků v léčbě roztroušené sklerózy.

Doporučená dávka mitoxantronu je obvykle 12 mg/m² plochy povrchu těla, podává se jako krátká intravenózní infuze (přibližně od 5 do 15 minut), kterou je možné opakovat každé 1 až 3 měsíce. Maximální kumulativní dávka za dobu života nemá překročit 72 mg/m².

Pokud je mitoxantron podáván opakovaně, úpravy dávkování je zapotřebí přizpůsobit podle rozsahu a doby trvání snížení počtu bílých a červených krvinek a rovněž i krevních destiček v krvi.

Starší pacienti

Starší pacienti mají vzhledem ke snížené funkci jater, ledvin nebo srdce a možnému souběžnému onemocnění nebo léčbě jinými léčivými přípravky dostávat dávky na spodních hladinách dávkového rozpětí.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Nejzávažnějšími nežádoucími účinky mitoxantronu jsou poškození srdce (myokardiální toxicita) a myelosuprese (snížená činnost kostní dřeně).

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících stavů, okamžitě informujte svého lékaře:

- Pokud Vám zbledne kůže a budete se cítit slabý(á) nebo budete trpět náhlou dechovou nedostatečností, může to být známkou snížení počtu červených krvinek.
- Neobvyklé modřiny nebo krvácení, jako je vykašlávání krve, krev ve zvracích nebo moči, případně černá stolice (možná známka snížení počtu krevních destiček).
- Nové dýchací obtíže nebo jejich zhoršení.
- Bolest na hrudi, dušnost, změny srdečního tepu (rychlý nebo pomalý) otok (zadržování tekutin) kotníků či nohou (možné známky či příznaky srdečních obtíží).
- Závažná svědivá vyrážka (kopřivka), otok rukou, nohou, kotníků, obličeje, rtů, úst nebo hrdla (což může způsobit obtíže při polykání nebo dýchání), nebo pokud se cítíte na omdlení, může se jednat o známky těžké alergické reakce.
- Horečka nebo infekce.

U pacientů léčených kvůli nádorovému onemocnění:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)

- Infekce.
- Nízký počet červených krvinek, který může vést k pocitu únavy a dechové nedostatečnosti (anemie). Možná budete potřebovat krevní transfuzi.
- Nízký počet speciálních bílých krvinek (neutrofilů a leukocyty).
- Pocit na zvracení (nevolnost).
- Zvracení.
- Vypadávání vlasů.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

- Nízká hladina krevních destiček – což může způsobit krvácení nebo modřiny.
- Nízký počet speciálních bílých krvinek (granulocyty).
- Ztráta chuti k jídlu.
- Únava, slabost a nedostatek energie.
- Městnavé srdeční selhání (závažné onemocnění, kdy srdce nemůže již dále dostatečně pumpovat krev).
- Srdeční příhoda (infarkt myokardu).
- Dechová nedostatečnost.
- Zácpa.
- Průjem.
- Zánět úst a rtů.
- Horečka.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)

- Snížená aktivita kostní dřeně. Kostní dřeň může být více utlumena, nebo být utlumena delší dobu, pokud jste podstoupil(a) chemoterapii nebo radioterapii.
- Nedostatečná tvorba krvinek v kostní dřeni (selhání kostní dřeně).

- Abnormální počet bílých krvinek.
- Závažná alergická reakce (anafylaktická reakce včetně anafylaktického šoku) – můžete mít náhlou svědivou vyrážku (kopřivka), otok rukou, nohou, kotníků, obličeje, rtů, úst nebo hrdla, což může způsobit obtíže při polykání nebo dýchání a můžete mít pocit, že omdlíte).
- Infekce horních cest dýchacích.
- Infekce močových cest.
- Otrava krve (sepsa).
- Infekce způsobené mikroorganismy, které normálně nezpůsobují onemocnění u lidí se zdravým imunitním systémem (oportunní infekce).
- Nádorové onemocnění bílých krvinek (akutní myeloidní leukemie (AML)).
- Abnormalita kostní dřeně, která způsobuje tvorbu abnormálních krvinek vedoucích k leukemii (myelodysplastický syndrom (MDS)).
- Změny tělesné hmotnosti.
- Metabolické poruchy (syndrom nádorového rozpadu).
- Úzkost.
- Zmatenost.
- Bolest hlavy.
- Pocit brnění.
- Nepravidelný srdeční tep nebo zpomalený srdeční tep.
- Abnormální elektrokardiogram.
- Snížení objemu krve, který může levá srdeční komora pumpovat, bez příznaků.
- Modřiny.
- Silné krvácení.
- Nízký krevní tlak.
- Bolest břicha.
- Krvácení do žaludku či střev, včetně krve ve zvracích, krvácení při vyprazdňování střev nebo černé dehtovité stolice.
- Zánět sliznice.
- Zánět slinivky břišní.
- Jaterní abnormality.
- Záněty kůže (erytém).
- Abnormality nehtů (např. oddělení nehtu od nehtového lůžka, změny složení a stavby nehtů).
- Vyrážka.
- Změny barvy očního bělma.
- Změna zbarvení kůže.
- Únik tekutiny do okolní tkáně (extravazace):
 - o Zarudnutí (erytém).
 - o Otok.
 - o Bolest.
 - o Pocit pálení a/nebo změny barvy kůže.
 - o Smrt tkáňových buněk, což může vést k potřebě odstranit mrtvé buňky a provést transplantaci kůže.
- Abnormální výsledky krevních testů při kontrole funkcí jater a ledvin (zvýšené hladiny aspartátaminotransferázy, kreatininu a koncentrace dusíku močoviny v krvi).
- Poškození ledvin způsobující otok a slabost (nephropatie).
- Změna zbarvení moči.
- Abnormální nepřítomnost menstruace (amenorea).
- Otok (edém).
- Poruchy chuti.

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1000 lidí)

- Zánět plic (pneumonie).
- Poškození srdečního svalu, které mu brání řádně pumpovat krev (kardiomyopatie).

U pacientů léčených kvůli roztroušené skleróze:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)

- Infekce včetně infekcí horních cest dýchacích a močových cest.
- Pocit na zvracení (nevolnost).
- Vypadávání vlasů.
- Abnormální nepřítomnost menstruace (amenorea).

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

- Nízký počet červených krvinek, který může vést k pocitu únavy a dechové nedostatečnosti (anemie). Možná budete potřebovat krevní transfuzi.
- Nízký počet speciálních bílých krvinek (granulocyty a leukocyty).
- Zácpa.
- Zvracení.
- Průjem.
- Zánět úst a rtů.
- Abnormální počet bílých krvinek .
- Bolest hlavy.
- Nepravidelný srdeční tep.
- Abnormální elektrokardiogram.
- Snížení objemu krve, který může levá srdeční komora pumpovat, které je bez příznaků.
- Abnormální výsledky krevních testů při kontrole funkcí jater (zvýšené hladiny aspartátaminotransferázy).

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)

- Zánět plic (pneumonie).
- Otrava krve (sepsy).
- Infekce způsobené mikroorganismy, které normálně nezpůsobují onemocnění u lidí se zdravým imunitním systémem (oportunní infekce).
- Nádorové onemocnění bílých krvinek (akutní myeloidní leukemie (AML)).
- Abnormalita kostní dřeně, která způsobuje tvorbu abnormálních krvinek vedoucích k leukemii (myelodysplastický syndrom (MDS)).
- Nedostatečná tvorba krvinek v kostní dřeni (selhání kostní dřeně).
- Snížená aktivita kostní dřeně. Kostní dřeň může být více utlumena, nebo být utlumena delší dobu, pokud jste podstoupil(a) chemoterapii nebo radioterapii.
- Nízká hladina krevních destiček – což může způsobit krvácení nebo modřiny.
- Nízký počet speciálních bílých krvinek (neutrofily).
- Těžká alergická reakce (anafylaktická reakce včetně anafylaktického šoku) – můžete mít náhlou svědivou vyrážku (kopřivka), otok rukou, nohou, kotníků, obličeje, rtů, úst nebo hrdla, což může způsobit obtíže při polykání nebo dýchání a můžete mít pocit, že omdlíte.
- Ztráta chuti k jídlu.
- Změny tělesné hmotnosti.
- Úzkost.
- Zmatenost.
- Pocit brnění.
- Únava, pocit slabosti a že nemáte žádnou energii.
- Závažné onemocnění, kdy srdce nemůže již dále dostatečně pumpovat krev (městnavé srdeční selhání).
- Poškození srdečního svalu, které mu brání řádně pumpovat krev (kardiomyopatie).
- Zpomalený srdeční tep.
- Srdeční příhoda (infarkt myokardu).
- Neobvyklé modřiny.
- Silné krvácení.
- Nízký krevní tlak.
- Dechová nedostatečnost.
- Bolest břicha.
- Krvácení do žaludku či střev, včetně krve ve zvracích, krvácení při vyprazdňování střev nebo černé dehtovité stolice.
- Zánět sliznice.

- Zánět slinivky břišní.
- Jaterní abnormality.
- Abnormality nehtů (např. oddělení nehtu od nehtového lůžka, změny složení a stavby nehtů).
- Vyrážka.
- Změny barvy očního bělma.
- Změna zbarvení kůže.
- Únik tekutiny do okolní tkáně (extravazace):
 - o Zarudnutí (erytém).
 - o Otok.
 - o Bolest.
 - o Pocit pálení a/nebo změny barvy kůže.
 - o Smrt tkáňových buněk, což může vést k potřebě odstranit mrtvé buňky a provést transplantaci kůže.
- Abnormální výsledky krevních testů při kontrole funkcí jater a ledvin (zvýšený kreatinin a koncentrace dusíku močoviny v krvi).
- Poškození ledvin způsobující otok a slabost (nefropatie).
- Změna zbarvení moči.
- Otok (edém).
- Horečka.
- Náhlé úmrtí.

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1000 lidí)

Žádné.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Novantrone uchovávat

[Doplní se na národní úrovni]

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Novantrone obsahuje

[Doplní se na národní úrovni]

Jak přípravek Novantrone vypadá a co obsahuje toto balení

[Doplní se na národní úrovni]

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

[Viz Příloha I – doplní se na národní úrovni]

{Název a adresa}

{tel.}
{fax}
{e-mail}

Tento léčivý přípravek je v členských státech EHP registrován pod těmito názvy:

[Viz Příloha I – doplní se na národní úrovni]

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {měsíc RRRR}.

[Doplní se na národní úrovni]

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách {název národní agentury, příslušná webová adresa}.