

Bilag III

Produktresumé, etikettering og indlægsseddel

Bemærk:

Dette produktresumé, denne etikettering og indlægsseddel er resultatet af den referralprocedure, som denne kommissionsbeslutning angår.

Hvis det er hensigtsmæssigt, kan produktoplysningerne efterfølgende blive opdateret af medlemsstaternes myndigheder i samarbejde med referencemedlemsstaten, i overensstemmelse med de procedurer, der er fastlagt i kapitel 4, afsnit III i direktiv 2001/83/EF.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Novantrone og relaterede navne (se bilag I) 2 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
[Se bilag I - udfyldes nationalt]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml i hætteglas indeholder 2 mg mitoxantron (som hydrochlorid).

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

[Udfyldes nationalt]

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

[Udfyldes nationalt]

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Mitoxantron er indiceret til behandling af metastatisk brystcancer.

Mitoxantron er indiceret til behandling af non-Hodgkin-lymfom.

Mitoxantron er indiceret til behandling af akut myeloid leukæmi (AML) hos voksne.

Mitoxantron i et kombinationsregime er indiceret til remissions-induktionsbehandling af blastkrisen i kronisk myeloid leukæmi.

Mitoxantron er i kombination med kortikosteroider indiceret til palliativ behandling (f.eks. smertelindring) i forbindelse med fremskreden, kastratresistent prostatacancer.

Mitoxantron er indiceret til behandling af patienter med højaktiv recidiverende dissemineret sclerose i forbindelse med hurtigt udviklende handicap, hvor der ikke findes alternative terapeutiske muligheder (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Mitoxantron skal indgives under supervision af en læge med erfaring i anvendelse af cytotoxiske kemoterapeutika.

Metastatisk brystcancer, non-Hodgkin-lymfom

Monoterapi

Den anbefalede begyndelsesdosis af mitoxantron, anvendt som monoterapi, er 14 mg/m² kropsareal, indgivet som en enkelt intravenøs dosis, der kan gentages med 21 dages intervaller. En lavere begyndelsesdosis (12

mg/m² eller mindre) anbefales til patienter med utilstrækkelige knoglemarvsreserver, f.eks. på grund af tidligere kemoterapi eller dårlig almentilstand.

Dosisændring og tidspunkt for efterfølgende dosis skal afgøres ved klinisk vurdering afhængigt af graden af myelosuppression og dens varighed. Ved efterfølgende behandlingsforløb kan den tidligere dosis sædvanligvis gentages, hvis antallet af hvide blodlegemer og blodplader er vendt tilbage til normale niveauer efter 21 dage.

Følgende tabel foreslås som vejledning til dosisjustering i behandlingen af metastatisk brystcancer og non-Hodgkin-lymfom i overensstemmelse med hæmatologisk nadir (der sædvanligvis forekommer ca. 10 dage efter dosering).

Nadir for hvide blodlegemer (WBC) og blodlegemer	Tid til restitution	Efterfølgende dosis
Hvis WBC-nadir > 1.500 µl og blodplade-nadir > 50.000 µl	Restitution ≤ 21 dage	Gentag tidligere dosis
Hvis WBC-nadir > 1.500 µl og blodplade-nadir > 50.000 µl	Restitution > 21 dage	Udskyd dosering indtil restitution, gentag derefter tidligere dosis.
Hvis WBC-nadir < 1.500 µl eller blodplade-nadir < 50.000 µl	Uanset varighed	Efter restitution nedsættes dosis med 2 mg/m ² i forhold til tidligere dosis.
Hvis WBC-nadir < 1.000 µl eller blodplade-nadir < 25.000 µl	Uanset varighed	Efter restitution nedsættes dosis med 4 mg/m ² i forhold til dosis.

Kombinationsterapi

Mitoxantron er blevet givet som del af kombinationsterapi. Ved metastatisk brystcancer er det påvist, at kombinationer af mitoxantron med andre cytotoxiske præparater, herunder cyclophosphamid og 5-fluoruracil eller methotrexat og mitomycin C er effektive.

Mitoxantron er også blevet anvendt i forskellige kombinationer til non-Hodgkin-lymfom; data er dog begrænsede i øjeblikket, og specifikke regimer kan ikke anbefales.

I kombinationsregimer har mitoxantron vist effektivitet ved startdoser fra 7-8 til 10-12 mg/m², afhængigt af kombinationen og den anvendte doseringshyppighed.

Når mitoxantron anvendes i kombinationskemoterapi med et andet myelosuppressivt præparat, bør begyndelsesdosis af mitoxantron vejledende reduceres med 2-4 mg/m² under de anbefalede doser ved monoterapi; efterfølgende dosering afhænger som skitseret i tabellen ovenfor af graden af myelosuppression og dens varighed.

Akut myeloid leukæmi

Monoterapi ved relaps

Den anbefalede dosis til induktion af remission er 12 mg/m² kropsareal, indgivet som en enkelt intravenøs dosis dagligt i 5 på hinanden følgende dage (i alt 60 mg/m²). Patienter, der opnåede fuldstændig remission i kliniske studier ved en dosis på 12 mg/m² dagligt i 5 dage, opnåede den som resultat af det første induktionsforløb.

Kombinationsterapi

Til induktion er den anbefalede dosis 12 mg/m² mitoxantron som intravenøs infusion dagligt på dag 1 til 3 og 100 mg/m² cytarabin som kontinuerlig 24-timers infusion i 7 dage på dag 1 til 7.

De fleste fuldstændige remissioner vil forekomme efter det første induktionsforløb. I tilfælde af et ufuldstændigt respons kan et nyt induktionsforløb gives med mitoxantron i 2 dage og cytarabin i 5 dage med anvendelse af de samme daglige dosisniveauer. Hvis der observeres svær eller livstruende ikke-hæmatologisk toksicitet under det første induktionsforløb, skal det andet induktionsforløb først gives, når toksiciteten er ophørt.

Konsolideringsterapi, som blev anvendt i to store randomiserede multicenterforsøg, består af mitoxantron 12 mg/m² som intravenøs infusion dagligt på dag 1 og 2 og cytarabin 100 mg/m² som kontinuerlig 24-timers infusion i 5 dage på dag 1 til 5. Det første forløb blev givet ca. 6 uger efter det afsluttede induktionsforløb; det andet forløb blev generelt givet 4 uger efter det første.

Et enkelt forløb med mitoxantron 6 mg/m² intravenøs (i.v.) bolus, etoposid 80 mg/m² intravenøst over 1 time og cytarabin (Ara-C) 1 g/m² intravenøst over 6 timer dagligt i 6 dage (MEC) viste antileukæmisk aktivitet som salvage-terapi ved refraktær AML.

Behandling af blastkrisen i (kronisk) myeloid leukæmi

Monoterapi ved relaps

Den anbefalede dosis ved relaps er 10-12 mg/m² kropsareal som en enkelt intravenøs dosis dagligt i 5 på hinanden følgende dage (i alt 50-60 mg/m²).

Fremskreden kastratresistent prostatacancer

Baseret på data fra to komparative forsøg med mitoxantron plus kortikosteroider *versus* kortikosteroider alene er den anbefalede dosis mitoxantron 12-14 mg/m² som en kortvarig intravenøs infusion hver 21. dag, i kombination med lave orale kortikosteroiddoser.

Cancerpatienter, der fik kumulerede doser på 140 mg/m² enten alene eller i kombination med andre kemoterapeutika, havde en kumuleret 2,6 % sandsynlighed for klinisk kongestivt hjertesvigt. Derfor bør patienterne overvåges for tegn på kardial toksicitet og udspørges om symptomer på hjertesvigt før behandlingsstart og under behandlingen.

Dissemineret sklerose

Behandling med mitoxantron skal administreres under supervision af en læge med erfaring i anvendelse af cytotoxiske kemoterapeutika til behandling af dissemineret sklerose.

Denne behandling bør kun anvendes efter vurdering af benefit/risk-forholdet, specielt vedrørende de hæmatologiske og kardiale risici (se pkt. 4.4).

Behandlingen må ikke påbegyndes hos patienter, der tidligere er blevet behandlet med mitoxantron.

Den anbefalede dosis mitoxantron er normalt 12 mg/m² kropsoverflade som en kortvarig (ca. 5 til 15 minutter) intravenøs infusion, der kan gentages for hver 1.-3. måned. Den maksimale kumulerede livstidsdosis bør ikke overstige 72 mg/m² (se pkt. 5.1).

Hvis mitoxantron indgives flere gange, bør dosisjustering styres af graden af knoglemarvssuppression og dens varighed.

Differentialtælling inden for 21 dage efter mitoxantroninfusion

Tegn og symptomer på infektion og differential blodtælling med WHO-grad 3: efterfølgende dosis 10 mg/m²

Tegn og symptomer på infektion og differential blodtælling med WHO-grad 4: efterfølgende dosis 8 mg/m²

Differential blodtælling 7 dage før mitoxantroninfusion

Tegn og symptomer på infektion og differential blodtælling med WHO-grad 1: efterfølgende dosis 9 mg/m²

Tegn og symptomer på infektion og differential blodtælling med WHO-grad 2: efterfølgende dosis 6 mg/m²

Tegn og symptomer på infektion og differential blodtælling med WHO-grad 3-4: seponér behandlingen

I tilfælde af ikke-hæmatologiske toksiciteter af WHO-grad 2-3 skal den efterfølgende dosis reguleres til 10 mg/m²; i tilfælde af ikke-hæmatologisk toksicitet af grad 4 skal behandlingen seponeres.

Specielle populationer

Ældre personer

I almindelighed skal dosering til en ældre patient initieres i den lave ende af dosisintervallet og afspejle den større hyppighed af nedsat lever-, nyre- og hjertefunktion og af samtidig sygdom eller behandling med andre lægemidler.

Nedsat nyrefunktion

Mitoxantrons sikkerhed hos patienter med nedsat nyrefunktion er ikke klarlagt. Mitoxantron skal anvendes med forsigtighed.

Nedsat leverfunktion

Mitoxantrons sikkerhed hos patienter med nedsat leverfunktion er ikke klarlagt. For patienter med nedsat leverfunktion kan dosisjustering blive nødvendig, fordi clearance af mitoxantron reduceres ved nedsat leverfunktion. Der er kun utilstrækkelige data, der ikke muliggør anbefalinger for dosisjustering. Laboratoriemåling kan ikke forudsige clearance af det aktive stof eller dosisjusteringer (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter er ikke blevet klarlagt. Der er ingen relevant anvendelse af mitoxantron hos den pædiatriske population.

Administration

Novantronekoncentrat må kun indgives som intravenøs infusion.

Novantronekoncentrat skal injiceres langsomt i en fritløbende infusion af isoton natriumchlorid- eller 5 % glucoseinfusionsvæske over en periode på mindst 3 til 5 minutter. Kanylen skal fortrinsvis indsættes i en stor vene. Såvidt muligt undgås vener over led eller i ekstremiteter med kompromitteret vene- eller lymfedrænage.

Novantronekoncentrat kan også indgives som kortvarig infusion (15-30 minutter) fortyndet i 50-100 ml isoton natriumchlorid- eller 5 % glucoseinfusionsvæske.

Novantronekoncentrat må ikke indgives subkutant, intramuskulært eller intraarterielt. Svær, lokal vævsskade kan forekomme, hvis der forekommer ekstravasation under indgivelsen. Lægemidlet må ikke indgives ved intratekal injektion.

Hvis der er forekommet tegn eller symptomer på ekstravasation, herunder en brændende fornemmelse, smerter, pruritus, erytem, hævelse, blå misfarvning eller ulceration, skal infusionen straks standses (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1, herunder sulfitter, der kan blive dannet under fremstillingen af mitoxantron.

Mitoxantron er kontraindiceret til kvinder, der ammer (se pkt. 4.4 og 4.6).

Mitoxantron må ikke anvendes til behandling af dissemineret sklerose hos gravide kvinder (se pkt. 4.4 og 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet

Mitoxantron skal injiceres langsomt i en fritløbende intravenøs infusion. Novantrone må ikke indgives subkutant, intramuskulært eller intraarterielt. Der har været indberetninger om lokal/regional neuropati, hvoraf nogle irreversible, efter intraartiel injektion. Svær lokal vævsskade kan forekomme, hvis der forekommer ekstravasation under indgivelsen. Indtil nu er der kun beskrevet isolerede tilfælde af svære lokale reaktioner (nekroser) på grund af ekstravasation. Mitoxantron må ikke indgives ved intratekal

injektion. Intratekal administration kan medføre svære skader med permanente sequælae. Der har været indberetninger om neuropati og neurotoksicitet, både central og perifer, efter intratekal injektion. Disse indberetninger har omfattet krampeanfald, der medførte koma og svære, neurologiske sequælae, samt paralyse med nedsat tarm- og blærefunktion.

Hjerte

Myokardietoksicitet i den sværeste form med potentielt irreversibelt og dødeligt kongestivt hjertesvigt (CHF) kan forekomme enten under behandlingen med mitoxantron eller måneder til år efter afsluttet behandling. Denne risiko øges med kumulativ dosis. Cancerpatienter, der fik kumulerede doser på 140 mg/m² enten alene eller i kombination med andre kemoterapeutika, havde en kumulativ 2,6 % sandsynlighed for klinisk kongestivt hjertesvigt. I komparative onkologiforsøg var den totale kumulative sandsynlighedsrate for moderate eller svære fald i LVEF ved denne dosis 13 %.

Aktiv eller latent kardiovaskulær sygdom, tidligere eller samtidig strålebehandling på det mediastinale/perikardiale område, tidligere behandling med andre antracycliner eller antracendioner eller samtidig anvendelse af andre kardiotoxiske lægemidler kan øge risikoen for kardiotoxicitet. Vurdering af venstre ventrikels uddrivningsfraktion (LVEF) ved hjælp af ekkokardiogram eller MUGA (*multiple gated data acquisition*) anbefales før administration af første mitoxantrondosis til cancerpatienter. Cancerpatienters kardiiale funktion skal monitoreres nøje under behandlingen. LVEF-vurdering anbefales med regelmæssige intervaller, og/eller hvis der opstår tegn eller symptomer på kongestivt hjertesvigt. Kardiotoxicitet kan forekomme på ethvert tidspunkt under mitoxantronbehandling, og risikoen øges med kumulativ dosis. Kardiotoxicitet med mitoxantron kan forekomme ved lavere kumulerede doser, uanset om der er kardiiale risikofaktorer til stede eller ej.

På grund af den mulige fare ved kardiiale effekter hos patienter, der tidligere er blevet behandlet med daunorubicin eller doxorubicin, skal benefit/risk-forholdet ved mitoxantronbehandling hos sådanne patienter bestemmes, før behandlingen påbegyndes.

Akut kongestivt hjertesvigt kan undertiden forekomme hos patienter, der er behandlet med mitoxantron for akut myeloid leukæmi.

Dette er også blevet indberettet for MS-patienter, der er behandlet med mitoxantron. Funktionelle, kardiiale ændringer kan forekomme hos patienter med dissemineret sklerose, som er behandlet med mitoxantron. Vurdering af venstre ventrikels uddrivningsfraktion (LVEF) ved hjælp af ekkokardiogram eller MUGA anbefales før behandlingsstart af mitoxantron og før hver dosis til patienter med dissemineret sklerose og årligt i op til 5 år efter behandlingens afslutning. Kardiotoxicitet kan forekomme på ethvert tidspunkt under mitoxantronbehandling, og risikoen øges med kumulativ dosis. Kardiotoxicitet med mitoxantron kan forekomme ved lavere kumulerede doser, uanset om der er kardiiale risikofaktorer til stede eller ej. Sædvanligvis bør den maksimale (livslange) kumulative dosis til patienter med dissemineret sklerose ikke overstige 72 mg/m². Generelt må mitoxantron ikke indgives til patienter med dissemineret sklerose med enten LVEF < 50 % eller en klinisk signifikant reduktion i LVEF.

Knoglemarvssuppression

Behandling med mitoxantron skal ledsages af tæt og hyppig monitorering af hæmatologiske og kemiske laboratorieparametre samt af hyppig patientovervågning. Fuldstændig blodtælling, herunder af blodplader, skal foretages før administration af initialdosis af mitoxantron, 10 dage efter indgivelse og før hver efterfølgende infusion samt i tilfælde af, at der optræder tegn og symptomer på infektion. Patienterne skal informeres om risici, symptomer og tegn på akut leukæmi samt informeres om at søge læge, hvis et eller flere af disse symptomer skulle forekomme, også efter at 5-års perioden er forløbet.

Myelosuppression kan være sværere og mere langvarig hos patienter med dårlig almentilstand og patienter, der tidligere har fået kemoterapi og/eller strålebehandling.

Undtagen ved behandling af akut myeloid leukæmi må mitoxantron generelt ikke gives til patienter med neutrofilital under 1.500 celler/mm³ ved *baseline*. Det anbefales at foretage hyppig tælling af perifere

blodceller på alle patienter, der får mitoxantron, for at monitorere for forekomst af knoglemarvssuppression, især af neutropeni, som kan være alvorlig og resultere i infektion.

Når mitoxantron anvendes i høje doser (> 14 mg/m²/dag i 3 dage), f.eks. indiceret ved behandling af leukæmi, vil svær myelosuppression forekomme.

Speciel omhu skal udøves for, at sikre fuld hæmatologisk restitution før konsolideringsbehandling startes (hvis denne behandling anvendes), og patienterne skal monitoreres tæt i denne fase. Uanset dosis kan mitoxantron forårsage myelosuppression.

Sekundær akut myeloid leukæmi og myelodysplastisk syndrom

Topoisomerase II-inhibitorer, herunder mitoxantron, er, når de anvendes som monoterapi eller i særdeleshed i kombination med andre antineoplastiske præparater og/eller strålebehandling, blevet forbundet med udviklingen af akut myeloid leukæmi eller myelodysplastisk syndrom. På grund af risikoen for udvikling af sekundære maligniteter skal benefit/risk-forholdet ved mitoxantronbehandling bestemmes, før behandlingen påbegyndes.

Anvendelse efter andre MS-specifikke behandlinger

Mitoxantrons sikkerhed og virkning er ikke blevet undersøgt efter behandling med natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, dimethylfumarat eller teriflunomid.

Ikke-metastatisk brystcancer

I fravær af tilstrækkelige virkningsdata ved adjuvansbehandling af brystcancer og til at redegøre for den øgede risiko for leukæmi må mitoxantron kun anvendes ved metastatisk brystcancer.

Infektioner

Patienter, der får immunsuppressiva som mitoxantron, har et nedsat immunologisk respons på infektion. Systemiske infektioner skal behandles samtidigt med eller umiddelbart før påbegyndelse af mitoxantronbehandling.

Vaccination

Immunisering med levende virus-vacciner (f.eks. gul feber-vaccination) øger risikoen for infektion og andre bivirkninger, såsom vaccinia gangrenosa og vaccinia generalisata, hos patienter med nedsat immunforsvar, f.eks. under behandling med mitoxantron. Derfor må patienterne ikke vaccineres med levende virus-vacciner under behandlingen. Der tilrådes forsigtighed ved vaccination med levende virus-vacciner efter ophør af kemoterapi og først vaccinere mindst 3 måneder efter sidste dosis kemoterapi (se pkt. 4.5).

Prævention hos mænd og kvinder

Mitoxantron er genotoksisk og anses for at have potentiel human teratogen effekt. Derfor skal mænd tilrådes ikke at besvange en kvinde under behandlingen og at anvende prævention under og mindst 6 måneder efter behandlingen. Kvinder i den fertile alder skal have en negativ graviditetstest før hver dosis samt anvende effektiv prævention under behandlingen og i mindst 4 måneder efter behandlingens ophør.

Amning

Mitoxantron er blevet påvist i brystmælk i op til en måned efter sidste indgivelse. På grund af de potentielt alvorlige bivirkninger hos småbørn fra mitoxantron er amning kontraindiceret (se pkt. 4.3) og skal ophøre før behandlingsstart.

Fertilitet

Kvinder i den fertile alder skal informeres om øget risiko for forbigående eller vedvarende amenore (se pkt. 4.6).

Mutagenicitet og karcinogenicitet

Mitoxantron blev påvist at være mutagen i bakterie- og pattedyrstestsystemer samt *in vivo* hos rotter. Det aktive stof var karcinogent hos forsøgsdyr ved doser under den anbefalede kliniske dosis. Derfor er mitoxantron potentielt karcinogent hos mennesker.

Tumor lysis-syndrom (TLS)

Der blev indberettet tilfælde af tumor lysis-syndrom ved anvendelse af mitoxantron. Urinsyre-, elektrolyt- og urea-niveauer skal monitoreres.

Farveændring af urin og væv

Mitoxantron kan forårsage en blågrøn farvning af urinen i 24 timer efter indgivelse, og patienterne skal informeres om at forvente dette under behandlingen. Blålig farvning af sclera, hud og negle kan også forekomme.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Kombination af mitoxantron med potentielt kardiotoxiske aktive stoffer (f.eks. antracykliner) øger risikoen for kardiotoxicitet.

Topoisomerase II-inhibitorer, herunder mitoxantron, er, når de anvendes samtidigt med andre antineoplastiske præparater og/eller strålebehandling, blevet forbundet med udvikling af akut myeloid leukæmi (AML) eller myelodysplastisk syndrom (MDS) (se pkt. 4.8).

Mitoxantron forårsager myelosuppression som en udvidelse af dets farmakologiske virkning. Myelosuppression kan forstærkes, når mitoxantron anvendes i kombinationskemoterapi med et andet myelosuppressivt præparat, f.eks. ved behandling af brystcancer.

Kombination af mitoxantron med andre immunsuppressiva kan øge risikoen for overdreven immundepression og lymfoproliferativt syndrom.

Immunisering med levende virus-vacciner (f.eks. gul feber-vaccination) øger risikoen for infektion og andre bivirkninger, såsom vaccinia gangrenosa og vaccinia generalisata, hos patienter med nedsat immunforsvar, f.eks. under behandling med mitoxantron. Derfor må patienterne ikke vaccineres med levende virus-vacciner under behandlingen. Der tilrådes forsigtighed ved vaccination med levende virus-vacciner efter ophør af kemoterapi og først vaccinere mindst 3 måneder efter sidste dosis kemoterapi (se pkt. 4.5).

Kombination af vitamin K-antagonister og cytotoxiske præparater kan resultere i en øget risiko for blødning. Hos patienter, der får orale antikoagulantia, skal protrombintid-forholdet eller INR nøje monitoreres ved tilføjelse og seponering af mitoxantron og skal revurderes hyppigere under sideløbende terapi. Justering af antikoagulansdosis kan være nødvendig for at opretholde det ønskede antikoagulationsniveau.

Det er blevet påvist, at mitoxantron er substrat for BCRP-transportproteinet *in vitro*. Hæmmere af BCRP-transportproteinet (f.eks. eltrombopag, gefitinib) kan resultere i øget biotilgængelighed. I et farmakokinetisk studie hos børn med *de novo* akut myeloid leukæmi resulterede samtidig behandling med ciclosporin i et fald i mitoxantron-clearance på 42 %. Induktorer af BCRP-transportproteinet kan potentielt nedsætte mitoxantroneksponeringen.

Mitoxantron og dets metabolitter udskilles i galde og urin, men det er ikke kendt, om de metaboliske eller ekskretoriske eliminationsveje kan mættes, kan hæmmes eller induceres, eller om mitoxantron og dets metabolitter undergår enterohepatisk cirkulation (se pkt. 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Prævention hos mænd og kvinder

Mitoxantron er genotoksisk og anses for at have potentiel human teratogen effekt. Derfor skal mænd tilrådes ikke at besvange en kvinde under behandlingen og at anvende prævention under og mindst 6 måneder efter

behandlingen. Kvinder i den fertile alder skal have en negativ graviditetstest før hver dosis samt anvende effektiv prævention under behandlingen og i mindst 4 måneder efter behandlingens ophør.

Graviditet

Der er meget begrænsede data fra anvendelse af mitoxantron til gravide kvinder. Mitoxantron var ikke teratogent i dyrestudier ved doser under human eksponering, men forårsagede reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Mitoxantron betragtes som et potentielt humant teratogen på grund af dets virkningsmekanisme og de virkninger på udviklingen, der er påvist ved beslægtede præparater. Derfor er anvendelse af mitoxantron til behandling af MS kontraindiceret hos gravide kvinder (se pkt. 4.3). Ved andre indikationer må mitoxantron ikke indgives under graviditet, specielt ikke i første trimester. I hvert enkelt tilfælde skal fordelene ved behandling vejes op mod den mulige risiko for fosteret. Hvis dette lægemiddel anvendes under graviditet, eller hvis patienten bliver gravid, mens hun er i behandling med mitoxantron, skal hun informeres om den potentielle risiko for fosteret, og der bør ydes genetisk rådgivning.

Amning

Mitoxantron udskilles i brystmælk og er blevet påvist i mælk i op til en måned efter sidste indgivelse. På grund af de potentielt alvorlige bivirkninger hos småbørn fra mitoxantron er amning kontraindiceret (se pkt. 4.3) og skal ophøre før behandlingsstart.

Fertilitet

Kvinder, der behandles med mitoxantron, har en øget risiko for forbigående eller vedvarende amenore, og derfor bør opbevaring af ægceller overvejes før behandling. Hos mænd findes ingen tilgængelige data, men tubulær atrofi i testes og reducerede spermatal blev observeret hos dyr (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Mitoxantron påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Konfusion og træthed kan forekomme efter indgivelse af mitoxantron (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De alvorligste bivirkninger ved mitoxantron er myokardietoksicitet og myelosuppression. De almindeligste bivirkninger ved mitoxantron (set hos flere end 1 patient ud af 10) er anæmi, leukopeni, neutropeni, infektioner, amenore, alopeci, kvalme og opkastning.

Tabel over bivirkninger

Tabellen nedenfor er baseret på sikkerhedsdata fra kliniske forsøg og spontane indberetninger ved onkologiske indikationer og fra kliniske forsøg, sikkerhedsstudier efter godkendelse og spontane indberetninger fra patienter behandlet for dissemineret sklerose. Hyppighederne er defineret i overensstemmelse med følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1,000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10,000$ til $< 1/1,000$), meget sjælden ($< 1/10,000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Hyppighed	Onkologisk indikation	Dissemineret sklerose
<i>Infektioner og infestationer</i>		
Meget almindelig	Infektion (herunder med dødelig udgang)	Infektion (herunder med dødelig udgang) Urinvejsinfektion Øvre luftvejsinfektion

Hypighed	Onkologisk indikation	Dissemineret sklerose
Ikke almindelig	Urinvejsinfektion Øvre luftvejsinfektion Sepsis Opportunistiske infektioner	Lungebetændelse Sepsis Opportunistiske infektioner
Sjælden	Pneumoni	
Benigne og maligne neoplasmer (herunder cyster og polypper)		
Ikke almindelig	Akut myeloid leukæmi, myelodysplastisk syndrom, akut leukæmi	Akut myeloid leukæmi, myelodysplastisk syndrom, akut leukæmi
Blod og lymfesystem		
Meget almindelig	Anæmi Neutropeni Leukopeni	
Almindelig	Trombocytopeni Granulocytopeni	Anæmi Leukopeni Granulocytopeni Abnorme leukocytal
Ikke almindelig	Myelosuppression Knoglemarvssvigt Abnorme leukocytal	Knoglemarvssvigt Myelosuppression Trombocytopeni Neutropeni
Immunsystem		
Ikke almindelig	Anafylaksi/anafylaktoide reaktioner (herunder shock)	Anafylaksi/anafylaktoide reaktioner (herunder shock)
Metabolisme og ernæring		
Almindelig	Anoreksi	
Ikke almindelig	Vægtfluktuationer Tumor lysis-syndrom*	Anoreksi Vægtfluktuationer
* Akut T- og B-lymfoblastisk leukæmi og non-Hodgkin-lymfomer (NHL) er oftest associeret med TLS		
Nervesystem		
Almindelig	Letargi	Hovedpine
Ikke almindelig	Angst Konfusion Hovedpine Paræstesi	Angst Konfusion Paræstesi Letargi
Øjne		

Hyppeghed	Onkologisk indikation	Dissemineret sklerose
Ikke almindelig	Skleral misfarvning	Skleral misfarvning
Hjerte		
Almindelig	Kongestivt hjertesvigt Myokardieinfarkt (herunder med dødelig udgang)	Arytmi Abnormt elektrokardiogram Nedsat venstre ventrikel uddrivningsfraktion
Ikke almindelig	Arytmi Sinusbradykardi Abnormt elektrokardiogram Nedsat venstre ventrikel uddrivningsfraktion	Kongestivt hjertesvigt Kardiomyopati Sinusbradykardi Myokardieinfarkt (herunder med dødelig udgang)
Sjælden	Kardiomyopati	
Karsystem		
Ikke almindelig	Kontusion Hæmoragi Hypotension	Kontusion Hæmoragi Hypotension
Luftveje, thorax og mediastinum		
Almindelig	Dyspnø	
Ikke almindelig		Dyspnø
Tarmsystem		
Meget almindelig	Kvalme Opkastning	Kvalme
Almindelig	Obstipation Diarré Stomatitis	Obstipation Diarré Stomatitis Opkastning
Ikke almindelig	Abdominalmerter Gastrointestinal hæmoragi Mucosainflammation Pankreatitis	Abdominalmerter Gastrointestinal hæmoragi Mucosainflammation Pankreatitis
Hepatobiliærsystem		
Almindelig		Forhøjet aspartataminotransferase
Ikke almindelig	Hepatotoksicitet Forhøjet aspartataminotransferase	Hepatotoksicitet
Hud og subkutane væv		
Meget almindelig	Alopeci	Alopeci

Hyppeghed	Onkologisk indikation	Dissemineret sklerose
Ikke almindelig	Erytem Neglesygdom Udslæt Misfarvning af hud Vævsnekrose (efter ekstravasation)	Neglesygdom Udslæt Misfarvning af hud Vævsnekrose (efter ekstravasation)
Nyrer og urinveje		
Ikke almindelig	Forhøjet serumkreatinin Forhøjet blodureanitrogen Toksisk nefropati Farveændring af urin	Forhøjet serumkreatinin Forhøjet blodureanitrogen Toksisk nefropati Farveændring af urin
Det reproduktive system og mammae		
Meget almindelig		Amenore*
Ikke almindelig	Amenore	
* Amenore kan være forlænget og kan svare til præmatur menopause		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		
Almindelig	Asteni Træthed Pyreksi	
Ikke almindelig	Ødem Ekstravasation* Dysgeusi	Astheni Træthed Ødem Pyreksi Ekstravasation* Pludselig død**
* Der er blevet indberettet ekstravasation på infusionsstedet, som kan resultere i erytem, hævelse, smerter, brændende fornemmelse og/eller blåfarvning af huden. Ekstravasation kan resultere i vævsnekrose med efterfølgende behov for <i>débridement</i> og hudtransplantation. Der er også blevet indberettet flebitis på infusionsstedet.		
** Den kausale sammenhæng med administration af mitoxantron er usikker.		

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Myokardietoksicitet i den sværeste form med potentielt irreversibelt og dødeligt kongestivt hjertesvigt (CHF) kan forekomme enten under behandlingen med mitoxantron eller måneder til år efter afsluttet behandling. Denne risiko øges med den kumulative dosis. Cancerpatienter, der i kliniske forsøg fik kumulerede doser på 140 mg/m² enten alene eller i kombination med andre kemoterapeutika, havde en kumulativ 2,6 % sandsynlighed for klinisk kongestivt hjertesvigt.

Myelosuppression er en dosisbegrænsende bivirkning ved mitoxantron. Myelosuppression kan være mere udtalt og længerevarende hos patienter, der tidligere har fået kemoterapi eller strålebehandling. I et klinisk forsøg med patienter med akut leukæmi forekom signifikant myelosuppression hos alle patienter, der fik mitoxantron. Blandt de 80 indrullerede patienter var medianværdierne for laveste leukocyt- og trombocytalt henholdsvis 400/µl (WHO-grad 4) og 9,500/µl (WHO-grad 4). Hæmatologisk toksicitet er vanskelig at

vurdere ved akut leukæmi, fordi traditionelle parametre for knoglemarvsdepression, såsom leukocyt- og trombocytal, bliver påvirket af udskiftning af cellerne i knoglemarven med leukæmiceller.

Population med dissemineret sklerose

Hæmatologisk toksicitet

Neutropeni kan forekomme efter hver administration. Neutropeni er generelt forbigående med den laveste leukocytælling på dag 10 efter infusion og restitution omkring dag 20. Reversibel trombocytopeni kan også observeres. Hæmatologiske parametre skal monitoreres regelmæssigt (se pkt. 4.4).

Dødelige tilfælde af akut myeloid leukæmi (AML) er blevet indberettet (se pkt. 4.4).

Kardiotoksicitet

Tilfælde af EKG-anomalier er blevet indberettet. Tilfælde af kongestivt hjertesvigt med LVEF < 50 % er også blevet indberettet (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Behandling med mitoxantron anbefales ikke i den pædiatriske population. Sikkerhed og virkning er ikke klarlagt.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen kendt specifik antidot mod mitoxantron. Utsigtet overdosering er blevet indberettet. Fire patienter, der fik 140 til 180 mg/m² som en enkelt bolusinjektion, døde som følge af svær leukopeni med infektion. Hæmatologisk støtte og antimikrobiel terapi kan være nødvendig i langvarige perioder med svær myelosuppression.

Mitoxantron er i udstrakt grad vævsbundet, og selv om patienter med svært nyresvigt ikke er blevet undersøgt, er det usandsynligt, at den terapeutiske virkning eller toksicitet kan nedsættes ved peritonealdialyse eller hæmodialyse.

Toksicitet på hæmatopoiese, mave-tarm, lever og nyrer kan ses, afhængigt af den givne dosis og patientens fysiske tilstand. I tilfælde af overdosering skal patienten overvåges tæt. Behandlingen skal være symptomatisk og understøttende.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske præparater, antracykliner og beslægtede stoffer
ATC-kode: L01DB07

Virkningsmekanisme

Mitoxantron er et DNA-reaktivt stof, der indføres i deoxyribonukleinsyre (DNA) ved hydrogenbinding og forårsager tværbindinger og brud på strengen. Mitoxantron vekselvirker også med ribonukleinsyre (RNA) og er en potent hæmmer af topoisomerase II, et enzym, der er ansvarligt for udfoldning og reparation af beskadiget DNA. Det har en cytocid virkning på både prolifererende og ikke-prolifererende dyrkede humane celler, hvilket antyder mangel på cellecyklusfase-specificitet og aktivitet mod hurtigt prolifererende og

langsomtvoksende neoplasmer. Mitoxantron blokerer cellecyklussen i G2-fasen, hvilket fører til en vækst af celle-RNA og polyploidi.

Det er blevet påvist *in vitro*, at mitoxantron hæmmer B-celle-, T-celle- og makrofagproliferation og svækker antigenpræsentation samt sekretionen af interferon-gamma, tumornekrosefaktor-alfa og interleukin-2.

Farmakodynamisk virkning

Mitoxantron, der er et syntetisk antracendion-derivat, er et dokumenteret cytotoxisk antineoplastisk stof. Der er rapporteret terapeutisk virkning ved talrige maligniteter. Den formodede virkningsmekanisme ved MS er immunsuppression.

Klinisk virkning og sikkerhed

Behandling med mitoxantron 12-14 mg/m² var effektiv i behandlingen af forskellige cancertyper. Denne dosis gives i 21-dages cykler til induktionsterapi ved AML i 3 konsekutive dage og til konsolideringsterapi i 2 dage. Mitoxantron er aktivt, når det gives alene eller i kombination med andre cancerpræparater eller kortikosteroider.

Mitoxantron i kombination med andre cytostatiske stoffer er effektivt til behandling af metastatisk brystcancer, også hos patienter, hvor adjuverende terapi med et antracyklinholdigt regime er mislykket.

Mitoxantron kombineret med kortikosteroider forbedrer smertekontrol og livskvalitet hos patienter med fremskreden kastratresistent prostatacancer uden nogen forbedring i den samlede overlevelse. Mitoxantron kombineret med cytarabin som initial induktionsbehandling er i det mindste lige så effektivt til at fremkalde remission hos voksne patienter med tidligere ubehandlet AML som kombinationer med daunorubicin. Mitoxantron alene eller kombineret med andre cytostatiske lægemidler udviser objektivt respons hos patienter med flere typer NHL. Mitoxantrons nytte på langt sigt er begrænset af nytilkommet cancerresistens, der ultimativt kan resultere i dødelig udgang, hvis det anvendes som sidste-linje-terapi.

Behandling med mitoxantron 12 mg/m² indgivet hver tredje måned var superior i forhold til 5 mg/m² og placebo i et klinisk studie med højaktiv inflammatorisk aktiv MS. Der blev observeret en reduktion i forværring af neurologisk handicap og hyppighed af kliniske relapser. I adskillige studier hos patienter med dissemineret sklerose spændte den effektive kumulative dosis fra 36 mg/m² til 120 mg/m². Enkeltdoser spændte fra 5 til 12 mg/m², dosisintervaller fra en gang pr. måned til en gang pr. 3 måneder. Tidsintervallet, som den kumulative dosis blev givet over, spændte fra 3 til 24 måneder. Kardiotoksicitet øges imidlertid med kumulerede doser. En kumulativ dosis på 72 mg/m² er stadig effektiv og forbundet med mindre kardiotoksicitet end højere kumulerede doser. Derfor bør patienter med dissemineret sklerose højst have en kumulativ livstidsdosis på 72 mg/m².

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter er ikke klarlagt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter indgivelse af en intravenøs enkeltdosis til patienter kan mitoxantrons farmakokinetik karakteriseres ved en tre-kompartimentmodel. Hos patienter, der får 15-90 mg/m², er der et lineært forhold mellem dosis og arealet under tid-koncentration-kurven (AUC). Akkumulation af aktivt stof i plasma forekom tilsyneladende ikke, når mitoxantron blev indgivet enten dagligt i fem dage eller som en enkeltdosis hver tredje uge.

Fordeling

Fordeling til væv er ekstensiv: fordelingsvolumen ved *steady state* overstiger 1000 l/m². Plasmakoncentrationen aftager hurtigt i løbet af de første to timer og derefter langsomt. Mitoxantron er 78 % bundet til plasmaproteiner. Den bundne fraktion er koncentrationsuafhængig og påvirkes ikke af tilstedeværelse af phenytoin, doxorubicin, methotrexat, prednison, prednisolon, heparin eller acetylsalicylsyre. Mitoxantron passerer ikke blod/hjerne-barrieren. Fordeling til testes er relativt lav.

Biotransformation og elimination

Metaboliseringsvejene for mitoxantron er ikke blevet belyst. Mitoxantron udskilles langsom i urin og fæces som enten uomdannet aktivt stof eller som inaktive metabolitter. I humane studier blev kun 10 % og 18 % af dosen genfundet i henholdsvis urin og fæces som enten aktivt stof eller metabolit i løbet af 5-dages-perioden efter indgivelse af lægemidlet. Af det genfundne i urinen var 65 % uomdannet aktivt stof. De resterende 35 % bestod af monocarboxyl- og dicarboxylsyrederivater og deres glukuronidkonjugater.

Mange af de rapporterede halveringstider for eliminationsfasen ligger mellem 10 og 40 timer, men flere andre forfattere har rapporteret meget længere værdier på mellem 7 og 12 dage. Forskelle i estimaterne kan skyldes tilgængelighed af data på sene tidspunkter efter dosering, vægtning af data og analysefølsomhed.

Specielle populationer

Mitoxantron-clearance kan blive reduceret ved nedsat leverfunktion.

Der synes ikke at være relevante forskelle i mitoxantrons farmakokinetik hos ældre og unge voksne patienter. Indvirkning fra køn, race og nedsat nyrefunktion på mitoxantrons farmakokinetik kendes ikke. Mitoxantrons farmakokinetik i den pædiatriske population kendes ikke.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Studier af toksicitet efter enkeltdosis og gentagne doser blev gennemført hos mus, rotte, kaniner og abe. Det hæmatopoietiske system var det primære målorgan for toksicitet og udviste myelosuppression. Hjerter, nyrer, mave-tarm-kanal og testes var yderligere målorganer. Tubulær atrofi i testes og reduceret spermtal blev observeret.

Mitoxantron var mutagen og klastogen i alle *in vitro* testsystemer og hos rotter *in vivo*. Karcinogene effekter blev iagttaget hos rotter og hanmus. Behandling af drægtige rotter i organogeneseperioden blev forbundet med forsinket fostervækst ved doser > 0,01 gange den anbefalede humane dosis på mg/m²-basis. Når drægtige kaniner blev behandlet i organogeneseperioden, blev der observeret en øget forekomst af præmatur fødsel ved doser > 0,01 gange den anbefalede humane dosis på mg/m²-basis. Der blev ikke observeret teratogene virkninger i disse studier, men de maksimale doser, der blev testet, var langt under den anbefalede humane dosis (0,02 og 0,05 gange hos hhv. rotter og kaniner på mg/m²-basis). Der blev ikke observeret indvirkning på afkommets udvikling og fertilitet i to-generationsstudiet hos rotter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

[Udfyldes nationalt]

6.2 Uforligeligheder

[Udfyldes nationalt]

6.3 Opbevaringstid

[Udfyldes nationalt]

6.4 Særlige opbevaringsforhold

[Udfyldes nationalt]

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

[Udfyldes nationalt]

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I - udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

Tlf: +(Tlfnr.)

Fax: +(Faxnr.)

{e-mail}

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: {DD måned ÅÅÅÅ}

Dato for seneste fornyelse: {DD måned ÅÅÅÅ}

[Udfyldes nationalt]

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{MM/ÅÅÅÅ}

{DD/MM/ÅÅÅÅ}

{DD måned ÅÅÅÅ}

[Udfyldes nationalt]

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Novantrone og relaterede navne (se bilag I) 2 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
[Se bilag I - udfyldes nationalt]

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Mitoxantron
[Udfyldes nationalt]

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

[Udfyldes nationalt]

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.
[Udfyldes nationalt]

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.
[Udfyldes nationalt]

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

[Udfyldes nationalt]

8. UDLØBSDATO

[Udfyldes nationalt]

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

[Udfyldes nationalt]

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

[Udfyldes nationalt]

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I - udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

Tlf: +(Tlfnr.)

Fax: +(Faxnr.)

{e-mail}

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

[Udfyldes nationalt]

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

[Udfyldes nationalt]

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

[Udfyldes nationalt]

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Novantrone og relaterede navne (se bilag I) 2 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

[Se bilag I - udfyldes nationalt]

Mitoxantron

Intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

[Udfyldes nationalt]

3. UDLØBSDATO

[Udfyldes nationalt]

4. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

[Udfyldes nationalt]

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

[Udfyldes nationalt]

6. ANDET

[Udfyldes nationalt]

INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Novantrone og relaterede navne (se bilag I) 2 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

[Se bilag I - udfyldes nationalt]

Mitoxantron

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.
- .

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Novantrone
3. Sådan skal du bruge Novantrone
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Novantrone indeholder det aktive stof mitoxantron. Novantrone tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes antineoplastiske lægemidler eller cancer-lægemidler. Det tilhører også en undergruppe af cancer-lægemidler, der kaldes antracykliner. Novantrone forhindrer cancerceller i at vokse, hvilket resulterer i, at de måske dør. Lægemidlet undertrykker også immunsystemet og bruges på grund af denne virkning til at behandle en speciel form for dissemineret sklerose, når der ikke er andre behandlingsmuligheder.

Novantrone bruges i behandlingen af:

- Fremskredet stadium af brystkræft (metastaser).
- En form for kræft i lymfeknuderne (non-Hodgkin-lymfom).
- Blodkræft, hvor knoglemarven (det svampeagtige væv i de store knogler) producerer for mange hvide blodlegemer (akut myeloid leukæmi).
- Kræft i de hvide blodlegemer (kronisk myeloid leukæmi) i et stadium, hvor det er vanskeligt at kontrollere antallet af hvide blodlegemer (blastkrise). Novantrone bruges i kombination med andre lægemidler ved denne indikation.
- Smerter forårsaget af prostatakræft i et fremskredet stadium i kombination med kortikosteroider.
- Højaktiv tilbagevendende dissemineret sklerose i forbindelse med hastig udvikling af handicap, hvor der ikke findes andre behandlingsmuligheder (se afsnit 2 og 3).

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Novantrone

Brug ikke Novantrone:

- - hvis du er allergisk over for mitoxantron eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i afsnit 6).
- - hvis du er allergisk over for sulfit.
- - hvis du har en form for astma (bronkial astma) sammen med sulfit-allergi.
- - hvis du ammer (se afsnittet "Graviditet og amning").

Ved behandling af dissemineret sklerose:

- - hvis du er gravid.

Advarsler og forsigtighedsregler

Novantrone skal indgives under tilsyn af en læge, der har erfaring med brug af kræftmedicin, der er giftig for dine celler (cytotoksiske kemoterapipræparater).

Novantrone skal indgives ved langsom og fritløbende infusion i en vene.

Novantrone må ikke indgives under huden (subkutant), i en muskel (intramuskulært) eller i en arterie (intra-arterielt). Svær lokal vævsskade kan forekomme, hvis Novantrone lækker ud i det omgivende væv (ekstravasation) under indgivelsen.

Novantrone må heller ikke indsprøjtes i hulrummet under hjernen eller i rygsøjlen (intratekal injektion), da det kan resultere i svær skade med permanent funktionsnedsættelse.

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du bruger Novantrone.

- - hvis du har leverproblemer.
- - hvis du har nyreproblemer.
- - hvis du har brugt Novantrone før.
- - hvis du har problemet med hjertet.
- - hvis du tidligere har fået strålebehandling af brystet.
- - hvis du bruger anden medicin, der påvirker hjertet.
- - hvis du tidligere har fået behandlinger med antracykliner, f.eks. daunorubicin eller doxorubicin.
- - hvis din knoglemarv ikke virker godt (nedsat funktion), eller hvis du generelt har et dårligt helbred.
- - hvis du har en infektion. Denne infektion skal behandles, før du bruger Novantrone.
- - hvis du planlægger en vaccination eller immunisering under behandlingen. Vaccinationer og immuniseringer virker måske ikke under behandling med Novantrone og i 3 måneder efter, behandlingen er afsluttet.
- - hvis du er gravid, eller hvis du og din partner forsøger at blive gravid.
- - hvis du ammer. Du skal stoppe med at amme, før du bruger Novantrone.

Fortæl det straks til lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får et eller flere af følgende tegn eller symptomer under behandlingen med Novantrone:

- Feber, infektioner, uforklarlig blødning eller blå mærker, svækkelse og let udmattelse;
- Åndenød (herunder åndenød om natten), hoste, væskeophobning (hævelse) i ankler eller ben, hjerteflimmer (uregelmæssig hjerterytme). Dette kan forekomme enten under behandlingen eller måneder til år efter, behandlingen med Novantrone er afsluttet.

Lægen skal måske regulere behandlingen eller standse behandlingen med Novantrone midlertidigt eller permanent.

Blodprøver før og under behandling med Novantrone

Novantrone kan påvirke dine blodtal. Før du starter med Novantrone og under behandlingen, vil lægen tage en blodprøve for at tælle antallet af blodceller. Lægen vil oftere tage blodprøver, hvor han specielt overvåger antallet af hvide blodlegemer (neutrofile leukocytter) i blodet, hvis

- du har et lavt antal af en specifik type hvide blodlegemer (neutrofiler) (under 1.500 celler/mm³).
- du bruger Novantrone i høje doser (>14 mg pr. kvadratmeter legemsoverflade pr. dag i 3 dage).

Undersøgelse af hjertefunktionen før og under behandling med Novantrone

Novantrone kan skade hjertet og forringe hjertefunktionen eller i alvorligere tilfælde give hjertesvigt. Du har større risiko for disse bivirkninger, hvis du bruger høje doser af Novantrone, eller:

- - hvis dit hjerte arbejder dårligt.
- - hvis du tidligere har fået strålebehandling af brystet.
- - hvis du bruger anden medicin, der påvirker hjertet.
- - hvis du tidligere har fået behandlinger med antracykliner eller antracendioner, f.eks. daunorubicin eller doxorubicin.

Lægen vil undersøge din hjertefunktion, før du starter behandling med Novantrone, og regelmæssigt under behandlingen. Hvis du får Novantrone til behandling af dissemineret sklerose, vil lægen undersøge hjertefunktionen før behandlingens start, før hver efterfølgende dosis og årligt i op til 5 år efter, behandlingen er afsluttet.

Akut myeloid leukæmi og myelodysplastisk syndrom

En gruppe kræftmedicin (topoisomerase II-hæmmere), herunder Novantrone, kan give følgende sygdomme, når de bruges alene, men især, når de bruges i kombination med anden kemoterapi og/eller strålebehandling:

- Kræft i hvide blodlegemer (akut myeloid leukæmi, AML).
- En knoglemarvssygdom, der giver unormalt formede blodceller og resulterer i leukæmi (myelodysplastisk syndrom).

Farveændring af urin og væv

Mitoxantron kan forårsage en blågrøn farvning af urinen i 24 timer efter indgivelse. Blålig farvning af det hvide i øjnene og af hud og negle kan også forekomme.

Prævention hos mænd og kvinder

Mænd må ikke besvange en kvinde og skal anvende prævention under og i mindst 6 måneder efter, behandlingen er afsluttet. Kvinder i den fødedygtige alder skal have en negativ graviditetstest før hver dosis og bruge effektiv prævention under behandlingen og i mindst 4 måneder efter, behandlingen er afsluttet. Hvis denne medicin bruges under graviditet, eller hvis du bliver gravid, mens du bruger denne medicin, skal du fortælle det til lægen, da der kan være en risiko for fostret.

Frugtbarhed

Denne medicin kan øge risikoen for forbigående eller vedvarende udeblivelse af menstruationen (amenore) hos kvinder i den fødedygtige alder.

Børn og unge

Der er kun begrænset erfaring hos børn og unge.

Denne medicin må ikke gives til børn og unge fra fødslen og op til 18 år, da sikkerheden og virkningen hos børn og unge ikke er blevet dokumenteret.

Brug af anden medicin sammen med Novantrone

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Det er især vigtigt, at du nævner et hvilket som helst af følgende lægemidler.

Lægemidler, der sammen med Novantrone kan øge risikoen for bivirkninger:

- Lægemidler, der kan skade hjertet (f.eks. antracykliner)
- Lægemidler, der undertrykker knoglemarvens produktion af blodceller og blodplader (myelosuppressive stoffer)
- Lægemidler, der undertrykker dit immunsystem (immunsuppressive stoffer)
- Vitamin K-antagonister, især hvis du tager Novantrone, fordi du har kræft.
- Topoisomerase II-hæmmere (en gruppe kræftlægemidler, herunder mitoxantron) i kombination med anden kemoterapi og/eller strålebehandling. Dette kan forårsage:
 - Kræft i hvide blodlegemer (akut myeloid leukæmi, AML).
 - En knoglemarvssygdom, der giver unormalt formede blodceller og resulterer i leukæmi (myelodysplastisk syndrom).

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis du ikke er sikker på, om din medicin er en af dem, der er anført på listen ovenfor.

Disse lægemidler skal bruges med forsigtighed eller skal måske undgås under behandling med Novantrone. Hvis du bruger et eller flere af disse, vil lægen måske ordinere en anden medicin til dig.

Du skal også fortælle det til lægen, hvis du allerede bruger Novantrone, og du har fået ordineret et nyt lægemiddel, som du ikke tidligere har taget samtidigt med Novantrone.

Vaccinationer og immunisering (beskyttelse mod vaccine-stofferne) virker måske ikke under behandling med Novantrone og i 3 måneder efter, behandlingen er afsluttet.

Graviditet, amning and frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Graviditet

Novantrone kan skade dit ufødte barn. Derfor skal du undgå at blive gravid. Novantrone må ikke bruges under graviditet til behandling af dissemineret sklerose (specielt ikke i de første tre måneder af graviditeten). Hvis du bliver gravid under behandlingen med Novantrone, skal du straks fortælle det til lægen og standse behandlingen med Novantrone.

Du skal undgå at blive gravid. Mænd skal bruge en effektiv præventionsmetode under behandlingen og i mindst 6 måneder efter, behandlingen er afsluttet. Kvinder i den fødedygtige alder skal have en negativ graviditetstest før hver dosis samt bruge effektiv prævention i mindst 4 måneder efter, behandlingen med Novantrone er afsluttet.

Amning

Novantrone udskilles i brystmælk og kan give alvorlige bivirkninger hos dit barn. Du må ikke amme, mens du bruger mitoxantron og i op til en måned efter sidste dosis.

Frugtbarhed

Novantrone kan øge risikoen for forbigående eller vedvarende udeblivelse af menstruationen (amenore) hos kvinder i den fødedygtige alder. Du skal derfor tale med din læge, hvis du planlægger at blive gravid i fremtiden; der skal måske udtages og nedfryses æg. Der foreligger ingen data for mænd. Hos dyrehanner er der imidlertid blevet observeret skade på testiklerne og nedsat spermtal.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Novantrone har en mindre virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner på grund af bivirkninger som f.eks. forvirring eller træthed (se afsnit 4).

Hvis du lider af disse bivirkninger, må du ikke føre motorkøretøj og/eller betjene maskiner.

3. Sådan skal du bruge Novantrone

Dosering og administration

Du vil få Novantrone under tilsyn af en læge, der har erfaring med brug af cytotoxiske kemoterapipreparater. Det skal altid gives som en intravenøs infusion (i en vene) og skal altid fortyndes først. Infusionsvæsken kan lække fra venen ud i vævet (ekstravasation). Hvis det sker, skal infusionen standses og genstartes i en anden vene. Du skal undgå kontakt med Novantrone, især med hud, slimhinder (fugtige overflader i kroppen, f.eks. mundens inderside) og øjne. Den individuelle dosis af Novantrone beregnes af lægen. Den anbefalede dosis er baseret på kroppens overfladeareal, som beregnes i kvadratmeter (m²) ud fra din højde og vægt. Endvidere vil dit blod blive undersøgt regelmæssigt under behandlingen, og dosen vil blive reguleret i overensstemmelse med resultaterne af disse prøver.

Den sædvanlige dosis er:

Metastatisk brystkræft, non-Hodgkin-lymfom

Hvis Novantrone bruges alene:

Den anbefalede begyndelsesdosis af Novantrone er 14 mg/m² kropsareal, indgivet som en enkelt intravenøs dosis, der kan gentages med intervaller på 21 dage, hvis dine blodværdier er vendt tilbage til acceptable niveauer.

En lavere begyndelsesdosis (12 mg/m² eller mindre) anbefales til patienter med utilstrækkelige knoglemarvsreserver, f.eks. på grund af tidligere kemoterapi eller dårlig almentilstand.

Lægen vil afgøre, præcist hvilken efterfølgende dosis du skal have.

Ved efterfølgende behandlingsforløb kan den tidligere dosis sædvanligvis gentages, hvis tallene for de hvide blodlegemer og blodplader er vendt tilbage til normale niveauer efter 21 dage.

Kombinationsbehandling (anvendt sammen med andre præparater)

Novantrone er blevet givet som del af en kombinationsbehandling. Ved metastatisk brystkræft er det påvist, at kombination af Novantrone med andre cytotoksiske præparater, herunder cyclophosphamid og 5-fluoruracil eller methotrexat og mitomycin C er effektive.

Novantrone er også blevet anvendt i forskellige kombinationer til non-Hodgkin-lymfom; data er dog i øjeblikket begrænsede, og specifikke regimer kan ikke anbefales.

Når Novantrone anvendes i kombinationskemoterapi med et andet myelosuppressivt præparat, bør begyndelsesdosis af Novantrone vejledende reduceres med 2-4 mg/m² i forhold til de anbefalede doser, når Novantrone bruges alene.

Akut myeloid leukæmi:

Hvis det bruges alene ved tilbagefald (kræften er kommet tilbage):

Den anbefalede dosis til induktion af remission er 12 mg/m² kropsareal, indgivet som en enkelt intravenøs dosis dagligt i 5 på hinanden følgende dage (i alt 60 mg/m² i løbet af 5 dage).

Hvis det bruges sammen med andre præparater mod kræft:

Lægen vil afgøre, præcist hvilken dosis du skal have. Denne dosis kan blive reguleret, hvis:

- kombinationen af lægemidler reducerer produktionen af hvide og røde blodlegeme samt blodplader i knoglemarven mere end Novantrone brugt alene.
- hvis du har alvorlige lever- eller nyreproblemer.

Behandling af blastkrisen i (kronisk) myeloid leukæmi

Hvis det bruges alene ved tilbagefald

Den anbefalede dosis ved tilbagefald er 10-12 mg/m² kropsareal, indgivet som en enkelt intravenøs dosis dagligt i 5 på hinanden følgende dage (i alt 50-60 mg/m²).

Fremskreden kastrat-resistent prostatakræft

Den anbefalede dosis Novantrone er 12-14 mg/m², givet som en kortvarig intravenøs infusion hver 21. dag, kombineret med lave orale doser kortikosteroid (hormonale lægemidler, der undertrykker immunsystemet).

Dissemineret sklerose

Novantrone skal indgives under tilsyn af en læge, der har erfaring med brug af cytotoksiske kemoterapipreparater til behandling af dissemineret sklerose.

Den anbefalede dosis mitoxantron er normalt 12 mg/m² kropsoverflade, indgivet som en kortvarig (ca. 5 til 15 minutter) intravenøs infusion, der kan gentages for hver 1-3 måneder. Den maksimale kumulative (samlede) livstidsdosis bør ikke overstige 72 mg/m².

Hvis mitoxantron indgives flere gange, bør dosisregulering styres af reduktionen i antal hvide og røde blodlegemer samt blodplader i blodet.

Ældre personer

Ældre personer bør få doser i den lave ende af doseringsintervallet på grund af mulig nedsat funktion af lever, nyrer eller hjerte og af mulig sygdom eller behandling med andre lægemidler.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De alvorligste bivirkninger er skade på hjertet (myokardietoksicitet) og myelosuppression (nedsat funktion af knoglemarven).

Nogle bivirkninger kan være alvorlige

Kontakt lægen øjeblikkeligt, hvis du får en eller flere af følgende bivirkninger:

- Hvis huden bliver bleg, og du føler dig svag eller oplever pludselig åndenød, kan det være tegn på et nedsat antal røde blodlegemer
- Usædvanlige blå mærker eller blødning, hvis du f.eks. hoster blod, har blod i afføring eller urin eller sort afføring (muligt tegn på nedsat antal blodplader)
- Nyt eller tiltagende åndedrætsbesvær
- Brystmerter, åndenød, ændringer i hjerterytme (hurtig eller langsom), væskeophobning (hævelse) i ankler eller ben (mulige tegn eller symptomer på hjerteproblemer)
- Svære, kløende udslæt (nældefeber), hævelse af hænder, fødder, ankler, ansigt, læber, mund eller svælg (som kan give synke- eller åndedrætsbesvær), eller hvis du føler, at du skal besvime, kan det være tegn på en alvorlig allergisk reaktion
- Feber eller infektioner

For patienter i behandling for kræft:

Meget almindelig (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer)

- Infektioner
- Lavt antal røde blodlegemer, som kan give en følelse af træthed og åndenød (anæmi). Det kan blive nødvendigt med en blodtransfusion
- Lavt antal af specielle hvide blodlegemer (neutrofiler og leukocytter)
- Kvalme
- Opkastning
- Hårtab

Almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- Lavt antal blodplader – kan give blødning eller blå mærker
- Lavt antal af specielle hvide blodlegemer (granulocytter)
- Appetitløshed
- Træthed, svækkelse og mangel på energi
- Kongestivt hjertesvigt (alvorlig tilstand, hvor hjertet ikke længere kan pumpe tilstrækkeligt blod)
- Hjerteanfald
- Stakåndethed
- Forstoppelse
- Diarré
- Betændelse i mund og på læber
- Feber

Ikke almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- Nedsat funktion af knoglemarven. Knoglemarven kan være mere undertrykt eller blive undertrykt i en længere periode, hvis du tidligere har fået kemoterapi eller strålebehandling
- Utilstrækkelig produktion af blodceller i knoglemarven (knoglemarvssvigt)
- Unormalt antal hvide blodlegemer
- Svær, allergisk reaktion (anafylaktisk reaktion, herunder anafylaktisk shock) – du kan pludseligt få kløende udslæt (nældefeber), hævelse af hænder, fødder, ankler, ansigt, læber, mund eller svælg, som kan give synke- eller åndedrætsbesvær, eller du kan føle, at du skal besvime
- Infektioner i de øvre luftveje
- Urinvejsinfektioner
- Blodforgiftning (sepsis)
- Infektioner forårsaget af mikroorganismer, som normalt ikke giver sygdomme ved et sundt immunsystem (opportunistiske infektioner)
- Kræft i hvide blodlegemer (akut myeloid leukæmi, AML)

- Unormal knoglemarv, der forårsager dannelse af unormale blodceller, hvilket resulterer i leukæmi (myelodisplastisk syndrom, MDS)
- Ændringer i vægt
- Forstyrrelser i biokemiske processer (tumor lysis-syndrom)
- Angst
- Forvirring
- Hovedpine
- Snurrende fornemmelse
- Uregelmæssig hjerterytme eller langsom hjerterytme (puls)
- Unormalt elektrokardiogram
- Reduktion af det blodvolumen, som venstre forkammer kan pumpe. Du har ingen symptomer
- Blå mærker
- Kraftig blødning
- Lavt blodtryk
- Mavesmerter
- Blødning i mave eller tarm, måske blod i opkast, blødning i forbindelse med afføring eller sort, tjæreagtig afføring
- Betændelse i slimhinder
- Betændelse i bugspytkirtlen
- Unormal leverfunktion
- Rødme af huden (erytem)
- Negleabnormiteter (f.eks. løsning af neglen fra underlaget, ændringer i negleoverflade og neglestruktur)
- Udslæt
- Farveændring i det hvide i øjnene
- Misfarvning af huden
- Læk af væske ud i det omgivende væv (ekstravasation):
 - o Rødme (erytem)
 - o Hævelse
 - o Smerter
 - o Brændende fornemmelse og/eller misfarvning i huden
 - o Vævscelledød, som kan gøre det nødvendigt at fjerne døde celler og foretage hudtransplantation
- Unormale resultater af blodprøver for lever- og nyrefunktion (forhøjede aspartat-aminotrasferaser, forhøjet kreatinin og carbamid-nitrogen i blodet)
- Nyreskader, der giver hævelse og svækkelse (nefropati)
- Farveændring af urinen
- Unormal udeblivelse af menstruation (amenore)
- Hævelse (ødem)
- Smagsforstyrrelser

Sjælden (kan påvirke op til 1 ud af 1000 personer)

- Lungebetændelse (pneumoni)
- Skader på hjertemusklen, som forhindrer hjertet i at pumpe korrekt (kardiomyopati)

For patienter i behandling for dissemineret sklerose:

Meget almindelig (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer)

- Infektioner, herunder infektioner i de øvre luftveje og urinvejene
- Kvalme
- Hårtab
- Unormal udeblivelse af menstruation (amenore)

Almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- Lavt antal røde blodlegemer, som kan give en følelse af træthed og åndenød (anæmi). Det kan blive nødvendigt med en blodtransfusion

- Lavt antal af specielle hvide blodlegemer (granulocytter og leukocytter)
- Forstoppelse
- Opkastning
- Diarré
- Betændelse i mund og på læber
- Unormalt antal hvide blodlegemer
- Hovedpine
- Uregelmæssig hjerterytme (puls)
- Unormalt elektrokardiogram
- Reduktion af det blodvolumen, som venstre forkammer kan pumpe. Du har ingen symptomer
- Unormale resultater af blodprøver for leverfunktion (forhøjet aspartat-aminotrasferase)

Ikke almindelig (kan påvirke flere end 1 ud af 100 personer)

- Lungebetændelse (pneumoni)
- Blodforgiftning (sepsis)
- Infektioner forårsaget af mikroorganismer, som normalt ikke giver sygdomme ved et sundt immunsystem (opportunistiske infektioner)
- Kræft i hvide blodlegemer (akut myeloid leukæmi, AML)
- Unormal knoglemarv, der forårsager dannelse af unormale blodceller, hvilket resulterer i leukæmi (myelodisplastisk syndrom, MDS)
- Utilstrækkelig produktion af blodceller i knoglemarven (knoglemarvsvigt)
- Nedsat funktion af knoglemarven. Knoglemarven kan være mere undertrykt eller blive undertrykt i en længere periode, hvis du har fået kemoterapi eller strålebehandling
- Lavt antal blodplader - som kan give blødning eller blå mærker
- Lavt antal af specielle hvide blodlegemer (neutrofile)
- Svær, allergisk reaktion (anafylaktisk reaktion, herunder anafylaktisk shock) – du kan pludseligt få kløende udslæt (nældefeber), hævelse af hænder, fødder, ankler, ansigt, læber, mund eller svælg, som kan give synke- eller åndedrætsbesvær, eller du kan føle, at du skal besvime
- Appetitløshed
- Ændringer i vægt
- Angst
- Forvirring
- Snurrende fornemmelse
- Træthed, mathedsfornemmelse og ingen energi
- Alvorlig tilstand, hvor hjertet ikke længere kan pumpe tilstrækkeligt blod (kongestivt hjertesvigt)
- Skader på hjertemusklen, som forhindrer den i at pumpe korrekt (kardiomyopati)
- Langsom hjerterytme
- Hjerteranfald
- Unormale blå mærker
- Kraftig blødning
- Lavt blodtryk
- Stakåndethed
- Mavesmerter
- Blødning i mave eller tarm, måske blod i opkast, blødning ved tømning af tarmen eller sort, tjæreagtig afføring
- Betændelse i slimhinder
- Betændelse i bugspytkirtlen
- Abnormiteter i leveren
- Negleabnormiteter (f.eks. løsning af neglen fra underlaget, ændringer i negleoverflade og -struktur)
- Udslæt
- Farveændring i det hvide i øjnene
- Misfarvning af huden
- Læk af væske ud i det omgivende væv (ekstravasation):
 - o Rødme (erythem)
 - o Hævelse
 - o Smerter
 - o Brændende fornemmelse og/eller misfarvning i huden

- Vævsцelledød, som kan gøre det nødvendigt at fjerne døde celler og foretage hudtransplantation
- Unormale resultater af blodprøver, der kontrollerer lever- og nyrefunktioner (forhøjede creatinin- og urinkvælstofkoncentration i blodet)
- Nyreskader, der giver hævelse og svækkelse (nefropati)
- Farveændring af urin
- Hævelse (ødem)
- Feber
- Pludselig død

Sjældnen (kan påvirke mere end 1 ud af 1000 personer)

Ingen

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også bivirkninger, der ikke er nævnt her. Du kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

[Udfyldes nationalt]

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Novantrone indeholder:

[Udfyldes nationalt]

Udseende og pakningsstørrelser

[Udfyldes nationalt]

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

[Se bilag I - udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

Tlf: +(Tlfnr.)

Fax: +(Faxnr.)

{e-mail}

Dette lægemiddel er godkendt i medlemsstaterne af EØS under følgende navne:

[Se bilag I - udfyldes nationalt]

Denne indlægsseddel blev senest ændret {måned ÅÅÅÅ}.

[Udfyldes nationalt]

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.