

Dodatak III.

Sažetak opisa svojstava lijeka, označivanje i uputa o lijeku

Napomena:

Ovaj sažetak opisa svojstava lijeka, označivanje i uputa o lijeku ishod su arbitražnog postupka na koji se odnosi ova odluka Komisije.

Informacije o lijeku mogu biti naknadno ažurirane od strane nadležnih tijela država članica, u dogovoru s referentnom državom članicom, ako je prikladno, u skladu s postupcima navedenima u Poglavlju 4 Glave III Direktive 2001/83/EZ.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Novantrone i pridružena imena (vidjeti Prilog I.) 2 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
[Vidjeti Prilog I. - ispunjava država članica]

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica od 1 ml sadrži 2 mg mitoksantrona (u obliku mitoksantronklorida).

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.
[Ispunjava država članica]

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju
[Ispunjava država članica]

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Mitoksantron je indiciran za liječenje metastatskog raka dojke.

Mitoksantron je indiciran za liječenje ne-Hodgkinovog limfoma.

Mitoksantron je indiciran za liječenje akutne mijeloične leukemije (AML) u odraslih.

Mitoksantron u kombiniranim režimima terapije je indiciran za indukciju remisije u liječenju blastične krize kod kronične mijeloične leukemije.

Mitoksantron je indiciran u kombiniranoj terapiji s kortikosteroidima za palijaciju (npr. ublažavanje boli) povezanu s uznapredovalim rakom prostate rezistentnim na kastraciju.

Mitoksantron je indiciran za liječenje bolesnika s jako aktivnom relapsirajućom multiplom sklerozom povezanom s brzo razvijajućim invaliditetom kada ne postoje alternativne terapijske mogućnosti (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Mitoksantron je potrebno primijeniti pod nadzorom liječnika s iskustvom u primjeni citotoksičnih kemoterapeutika.

Metastatski rak dojke, ne-Hodgkinov limfom

Monoterapija

Preporučeno početno doziranje mitoksantrona primijenjenog u monoterapiji iznosi 14 mg/m² površine tijela, a daje se kao jednokratna intravenska doza, koja se može ponoviti u intervalima od 21 dana. Niže početno doziranje (12 mg/m² ili manje) preporučuje se u bolesnika s neodgovarajućim rezervama koštane srži, npr. zbog prijašnje kemoterapije ili lošeg općeg stanja.

Modifikaciju doze i vrijeme primjene naknadnih doza potrebno je odrediti prema kliničkoj procjeni ovisno o stupnju i trajanju mijelosupresije. Za naknadne cikluse liječenja obično se može ponoviti prijašnja doza ako su se brojevi bijelih krvnih stanica i krvnih pločica vratili na normalne vrijednosti nakon 21 dana.

Sljedeća tablica preporučuje se kao smjernica za prilagodbu doziranja u liječenju metastatskog raka dojke i ne-Hodgkinovog limfoma prema hematološkoj najnižoj vrijednosti (koja se obično javlja oko 10 dana nakon doziranja).

Najniža vrijednost broja bijelih krvnih stanica i broja krvnih pločica	Vrijeme do oporavka	Naknadno doziranje
Ako najniža vrijednost broja bijelih krvnih stanica iznosi > 1500/ μ l i najniža vrijednost broja krvnih pločica > 50 000/ μ l	Oporavak \leq 21 dan	Ponoviti prijašnju dozu
Ako najniža vrijednost broja bijelih krvnih stanica iznosi > 1500 μ l i najniža vrijednost broja krvnih pločica >50 000 μ l	Oporavak > 21 dan	Obustaviti liječenje do oporavka, potom ponoviti prijašnju dozu.
Ako najniža vrijednost broja bijelih krvnih stanica iznosi < 1500 μ l ili najniža vrijednost broja krvnih pločica < 50 000 μ l	Bilo koje vrijeme	Smanjiti za 2 mg/m ² od prijašnje doze, nakon oporavka.
Ako najniža vrijednost broja bijelih krvnih stanica iznosi < 1000 μ l ili najniža vrijednost broja krvnih pločica < 25 000 μ l	Bilo koje vrijeme	Smanjiti za 4 mg/m ² od prijašnje doze, nakon oporavka.

Kombinirana terapija

Mitoksantron se davao kao dio kombinirane terapije. U metastatskom raku dojke pokazale su se učinkovitima kombinacije mitoksantrona s drugim citotoksičnim lijekovima uključujući ciklofosamid i 5-fluorouracil ili metotreksat i mitomicin C.

Mitoksantron se također primijenio u različitim kombinacijama za ne-Hodgkinov limfom; međutim, podaci su trenutno ograničeni te se specifični režimi terapije ne mogu preporučiti.

U kombiniranim režimima terapije mitoksantron je pokazao učinkovitost u početnim dozama u rasponu od 7 do 8 do 10 do 12 mg/m², ovisno o primijenjenoj kombinaciji i učestalosti.

Kao smjernica, kada se mitoksantron primjenjuje u kombiniranoj kemoterapiji s drugim imunosupresivom, potrebno je smanjiti početnu dozu mitoksantrona za 2 do 4 mg/m² ispod doza preporučenih za jednokratnu primjenu lijeka; naknadno doziranje, kao što je navedeno u prethodnoj tablici, ovisi o stupnju i trajanju imunosupresije.

Akutna mijeloična leukemija

Monoterapija u relapsu

Preporučeno doziranje za indukciju remisije iznosi 12 mg/m² površine tijela, koji se dnevno daju kao jednokratna intravenska doza tijekom pet uzastopnih dana (ukupno 60 mg/m²). U kliničkim ispitivanjima s doziranjem od 12 mg/m² dnevno tijekom 5 dana, bolesnici koji su postigli potpunu remisiju, uspjeli su to kao rezultat prvog ciklusa indukcije.

Kombinirana terapija

Za indukciju preporučeno doziranje iznosi 12 mg/m² mitoksantrona dnevno danog kao intravenska infuzija 1. do 3. dana i 100 mg/m² citarabina tijekom 7 dana danog kao kontinuirana 24-satna infuzija 1. do 7. dana.

Najpotpunije remisije pojavit će se nakon početnog ciklusa indukcijske terapije. U slučaju nepotpunog antileukemijskog odgovora smije se primijeniti drugi postupak indukcije s mitoksantronom, danog tijekom 2 dana i citarabinom tijekom 5 dana, primjenjujući iste razine dnevnih doziranja. Ako se tijekom prvog postupka indukcije uoči teška ili po život opasna hematološka toksičnost, potrebno je obustaviti drugi postupak indukcije dok se ne razriješi toksičnost.

Konsolidacijska terapija, koja se primijenila u dva velika randomizirana multicentrična ispitivanja, sastoji se od mitoksantrona 12 mg/m^2 danog kao intravenska infuzija dnevno 1. i 2. dana, te citarabina 100 mg/m^2 danog tijekom 5 dana kao kontinuirana 24-satna infuzija 1. do 5. dana. Prvi ciklus se dao približno 6 tjedana nakon završnog ciklusa indukcije; drugi se uglavnom primijenjivao 4 tjedna nakon prvog.

Jednokratni ciklus mitoksantrona 6 mg/m^2 intravenski (i.v.) kao bolus, etopozida 80 mg/m^2 intravenski tijekom razdoblja od 1 sata i citarabina (Ara-C) 1 mg/m^2 intravenski tijekom razdoblja od 6 sati dnevno tijekom 6 dana (MEC) pokazao je antileukemijsku aktivnost kao terapija spasa u refraktornoj AML.

Liječenje blastične krize u (kroničnoj) mijeloičnoj leukemiji

Terapija jednokratnom dozom u relapsu

Preporučeno doziranje u relapsu iznosi 10 do 12 mg/m^2 tjelesne površine, koje se daje kao jednokratna intravenska doza dnevno tijekom 5 uzastopnih dana (ukupno 50 do 60 mg/m^2).

Uznapredovali rak prostate rezistentan na kastraciju

Na temelju podataka iz dvaju komparativnih ispitivanja mitoksantrona plus kortikosteroidi naspram kortikosteroida u monoterapiji preporučeno doziranje mitoksantrona iznosi 12 do 14 mg/m^2 danih kao kratka intravenska infuzija svakih 21 dan u kombinaciji s niskim oralnim dozama kortikosteroida.

Bolesnici oboljeli od raka koji su primili kumulativne doze od 140 mg/m^2 bilo u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim kemoterapeutičima imali su kumulativnu vjerojatnost od 2,6% za kliničko kongestivno zatajenje srca. Iz tog je razloga prije započinjanja i tijekom trajanja liječenja u bolesnika potrebno pratiti pojavu dokaza kardiotoksičnosti te ih pitati o simptomima zatajenja srca.

Multipla skleroza

Liječenje mitoksantronom potrebno je primijeniti pod nadzorom liječnika koji ima iskustvo u primjeni citotoksičnih kemoterapeutika za liječenje multiple skleroze.

Liječenje se smije primijeniti samo nakon procjene omjera koristi i rizika, naročito u pogledu hematoloških i srčanih rizika (vidjeti dio 4.4).

Liječenje se ne smije započeti u bolesnika koji su prethodno bili liječeni mitoksantronom.

Preporučeno doziranje mitoksantrona obično iznosi 12 mg/m^2 tjelesne površine danog kao kratka (približno 5 do 15 minuta) intravenska infuzija, koja se može ponoviti svaka 1-3 mjeseca. Maksimalna doživotna kumulativna doza ne smije premašiti 72 mg/m^2 (vidjeti dio 5.1).

Ako se mitoksantron primjenjuje u više navrata, potrebno je prilagoditi doziranje prema opsegu i trajanju supresije koštane srži.

Diferencijalna krvna slika unutar 21 dana nakon infuzije mitoksantrona

Znakovi i simptomi infekcije i diferencijalna krvna slika sa stupnjem 3 prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO): nakon doze 10 mg/m^2

Znakovi i simptomi infekcije i diferencijalna krvna slika sa stupnjem 4 prema SZO: nakon doze 8 mg/m^2

Diferencijalna krvna slika 7 dana prije infuzije mitoksantrona

Znakovi i simptomi infekcije i diferencijalna krvna slika sa stupnjem 1 prema SZO: nakon doze 9 mg/m^2

Znakovi i simptomi infekcije i diferencijalna krvna slika sa stupnjem 2 prema SZO: nakon doze 6 mg/m^2

Znakovi i simptomi infekcije i diferencijalna krvna slika sa stupnjem 3 do 4 prema SZO: prekid terapije

U slučaju nehematoloških toksičnosti stupnja 2 do 3 prema SZO potrebno je prilagoditi sljedeću dozu na 10 mg/m², u slučaju nehematološke toksičnosti stupnja 4 potrebno je prekinuti liječenje.

Posebne populacije

Starije osobe

Općenito, u starijeg bolesnika potrebno je započeti s dozom u nižem dijelu raspona doziranja, odražavajući veću učestalost smanjene funkcije jetre, bubrega i srca, te istodobne bolesti ili liječenja drugim lijekovima.

Oštećenje bubrega

Sigurnost mitoksantrona u bolesnika s oštećenjem bubrega nije ustanovljena. Mitoksantron je potrebno koristiti s oprezom.

Oštećenje jetre

Sigurnost mitoksantrona u bolesnika s insuficijencijom jetre nije ustanovljena. Za bolesnike s oštećenjem jetre može biti neophodna prilagodba doze jer je klirens mitoksantrona smanjen uslijed oštećenja jetre. Nema dovoljno podataka koji omogućuju preporuke za prilagodbu doze. Laboratorijska mjerenja ne mogu predvidjeti klirens djelatne tvari i prilagodbe doze (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost u pedijatrijskih bolesnika nije ustanovljena. Nema relevantne primjene mitoksantrona u pedijatrijskoj populaciji.

Način primjene

Novantrone koncentrat je potrebno davati samo intravenskom infuzijom.

Novantrone koncentrat potrebno je sporo injicirati u intravensku infuziju slobodnog protoka izotonične otopine natrijevog klorida ili 5%-tne otopine glukoze tijekom razdoblja od najmanje 3 do 5 minuta. Cijev je potrebno uvesti prvenstveno u veliku venu. Ako je moguće, izbjegavati vene preko zglobova ili u ekstremitetima s kompromitiranom venskom ili limfnom drenažom.

Novantrone koncentrat također se može primijenjivati kao kratka infuzija (15 do 30 minuta) razrijeđen u 50 do 100 ml izotonične otopine natrijevog klorida ili 5%-tne otopine glukoze.

Novantrone koncentrat ne smije se davati supkutano, intramuskularno ili intraarterijski. Teška lokalna oštećenja tkiva mogu se pojaviti u slučaju ekstravazacije tijekom primjene. Ovaj lijek također se ne smije davati intratekalnom injekcijom.

Ako se pojave bilo kakvi znakovi ekstravazacije, uključujući pečenje, bol, pruritus, eritem, oticanje, plave diskoloracije ili ulceraciju, potrebno je odmah prekinuti primjenu (vidjeti dio 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1, uključujući sulfite koji mogu nastati tijekom proizvodnje mitoksantrona.

Mitoksantron je kontraindiciran u žena koje doje (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

Mitoksantron se ne smije primjenjivati za liječenje multiple skleroze u trudnica (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

Mitoksantron je potrebno davati sporo u intravensku infuziju slobodnog protoka. Mitoksantron se ne smije davati supkutano, intramuskularno ili intraarterijski. Prijavljeni su slučajevi lokalne/regionalne neuropatije, neki od njih ireverzibilni, nakon intraarterijske injekcije. Teška lokalna oštećenja tkiva mogu se pojaviti u slučaju ekstrapazacije tijekom primjene. Dosad su opisani samo izolirani slučajevi teških lokalnih reakcija (nekroze) uslijed ekstrapazacije. Mitoksantron se ne smije davati intratekalnom injekcijom. Intratekalna primjena može rezultirati teškom ozljedom s trajnom posljedicom. Prijavljeni su slučajevi neuropatije i neurotoksičnosti, kako centralne tako i periferne, nakon intratekalne injekcije. Ovi izvještaji su uključivali napadaje koji dovode do kome i teške neurološke posljedice te paralizu s poremećenom funkcijom crijeva i mokraćnog mjehura.

Funkcija srca

Miokardijalna toksičnost koja se očituje u svojem najtežem obliku kao potencijalno ireverzibilno kongestivno zatajenje srca sa smrtnim ishodom može se pojaviti ili tijekom terapije mitoksantronom ili mjesecima do godinama nakon završetka terapije. Ovaj se rizik povećava s kumulativnom dozom. Bolesnici oboljeli od raka koji su primili kumulativne doze od 140 mg/m² ili u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim kemoterapeutima imali su kumulativnu vjerojatnost od 2,6% za kliničko kongestivno zatajenje srca. U komparativnim onkološkim ispitivanjima ukupna kumulativna stopa vjerojatnosti za umjerena do teška smanjenja istisne frakcije lijeve klijetke (eng. *left-ventricular ejection fraction*, LVEF) pri ovoj dozi iznosila je 13%.

Aktivna ili latentna kardiovaskularna bolest, ranija ili istodobna radioterapija na medijastinalnom/perikardijalnom predjelu, prethodna terapija s drugim antraciklinima ili antracendionima ili istodobna primjena drugih kardiotoksičnih lijekova može povećati rizik od kardiotoksičnosti. Prije primjene početne doze mitoksantrona u bolesnika oboljelih od raka preporučuje se procjena istisne frakcije lijeve klijetke (LVEF) putem ehokardiograma ili radionuklidne ventrikulografije (eng. *multiple-gated acquisition*, MUGA). Tijekom liječenja potrebno je pažljivo pratiti funkciju srca u bolesnika oboljelih od raka. Preporučuje se procjena LVEF-a u redovitim intervalima i/ili pri pojavi znakova ili simptoma kongestivnog zatajenja srca. Kardiotoksičnost se može pojaviti bilo kad tijekom terapije mitoksantronom, a rizik se povećava s kumulativnom dozom. Kardiotoksičnost pri terapiji mitoksantronom može se pojaviti pri nižim kumulativnim dozama bez obzira jesu li prisutni rizični faktori za srce.

Zbog moguće opasnosti od učinaka na srce u bolesnika koji su prethodno liječeni daunorubicinom ili doksorubicinom, potrebno je prije započinjanja terapije odrediti omjer koristi i rizika za terapiju mitoksantronom u takvih bolesnika.

Akutno kongestivno zatajenje srca može se povremeno pojaviti u bolesnika liječenih mitoksantronom protiv akutne mijeloične leukemije.

To je također prijavljeno za bolesnike liječene mitoksantronom protiv multiple skleroze (MS). Funkcijske promjene srca mogu se pojaviti u bolesnika s multiplom sklerozom koji se liječe mitoksantronom. Procjena istisne frakcije lijeve klijetke (LVEF) pomoću ehokardiograma ili MUGA preporučuje se prije primjene početne doze mitoksantrona i prije svake doze u bolesnika oboljelih od multiple skleroze te svake godine u trajanju do 5 godina po završetku terapije. Kardiotoksičnost se može pojaviti bilo kad tijekom terapije mitoksantronom, a rizik se povećava s kumulativnom dozom. Kardiotoksičnost pri terapiji mitoksantronom može se pojaviti pri nižim kumulativnim dozama bez obzira jesu li prisutni rizični faktori za srce. Obično bolesnici s multiplom sklerozom ne smiju primiti doživotnu kumulativnu dozu veću od 72 mg/m². Mitoksantron se obično ne smije primijeniti u bolesnika s multiplom sklerozom koji imaju LVEF <50% ili klinički značajno smanjenje LVEF-a.

Supresija koštane srži

Nužno je da se tijekom terapije mitoksantronom provodi pažljivo i često praćenje hematoloških i kemijskih laboratorijski parametara kao i često motrenje bolesnika. Kompletnu krvnu sliku, uključujući krvne pločice, potrebno je napraviti prije primjene početne doze mitoksantrona, 10 dana nakon primjene i prije svake

naknadne infuzije te u slučaju pojave znakova i simptoma infekcije. Bolesnike je potrebno obavijestiti o rizicima, simptomima i znakovima akutne leukemije i potaknuti ih da potraže medicinsku pomoć ako se navedeni simptomi pojave čak i po isteku razdoblja od pet godina.

Mijelosupresija može biti teška i prolongirana u bolesnika s lošim općim stanjem ili prije kemoterapije i/ili radioterapije.

Osim za liječenje akutne mijeloične leukemije, terapija mitoksantronom općenito se ne smije davati bolesnicima s početnim brojem neutrofila manjim od 1500 stanica/mm³. Preporučuje se često određivanje broja stanica u perifernoj krvi u svih bolesnika koji primaju mitoksantron kako bi se pratila pojava supresije koštane srži, prvenstveno neutropenije, koja može biti teška i rezultirati infekcijom.

Kada se mitoksantron primjenjuje u velikim dozama (>14 mg/m²/d x 3 dana), kao što je indicirano za liječenje leukemije, pojaviti će se teška mijelosupresija.

Posebnu pažnju je potrebno posvetiti osiguranju potpunog hematološkog oporavka prije provođenja konsolidacijske terapije (ako se ovo liječenje primijeni), a bolesnike je potrebno strogo pratiti tijekom ove faze. Mitoksantron primijenjen u svakoj dozi može uzrokovati mijelosupresiju.

Sekundarna akutna mijeloična leukemija i mijelodisplastični sindrom

Inhibitori topoizomerase II, uključujući mitoksantron, povezani su s razvojem akutne mijeloične leukemije ili mijelodisplastičnog sindroma kada se koriste kao monoterapija ili naročito kada se koriste istodobno s drugim antineoplastičnim lijekovima i/ili radioterapijom. Zbog rizika od razvoja sekundarnih zloćudnih bolesti potrebno je prije započinjanja terapije odrediti omjer koristi i rizika za terapiju mitoksantronom.

Primjena nakon drugih liječenja specifičnih za MS

Sigurnost i djelotvornost mitoksantrona nisu ispitani nakon liječenja natalizumabom, fingolimodom, alemtuzumabom, dimetilfumaratom ili teriflunomidom.

Nemetastatski rak dojke

U odsutnosti dostatnih podataka o djelotvornosti u adjuvantnom liječenju raka dojke i uzimajući u obzir povećani rizik od leukemije, mitoksantron se smije primjenjivati samo za metastatski rak dojke.

Infekcije

Bolesnici koji primaju imunosupresive poput mitoksantrona, imaju smanjeni imunološki odgovor na infekciju. Sistemske infekcije je potrebno liječiti istodobno s ili neposredno prije započinjanja terapije mitoksantronom.

Cijepljenje

Imunizacija cjepivima sa živim virusom (npr. cijepljenje protiv žute groznice) povećava rizik od infekcije i drugih nuspojava poput progresivne vakcinije i generalizirane vakcinije u bolesnika sa smanjenom imunokompetencijom kao što je slučaj tijekom liječenja mitoksantronom. Stoga se tijekom terapije ne smiju primjenjivati cjepiva sa živim virusom. Preporučuje se oprezna primjena cjepiva sa živim virusom nakon prekida kemoterapije i cijepljenje tek 3 mjeseca nakon posljednje doze kemoterapije (vidjeti dio 4.5).

Kontracepcija u muškaraca i žena

Mitoksantron je genotoksičan te se smatra potencijalnim teratogenom za ljude. Stoga je muškarcima koji primaju terapiju potrebno savjetovati da ne začnu dijete i da koriste kontracepcijske mjere tijekom i najmanje 6 mjeseci nakon terapije. Žene u reproduktivnoj dobi trebaju imati negativan test na trudnoću prije svake doze i koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom terapije i najmanje 4 mjeseca nakon prestanka terapije.

Dojenje

Mitoksantron je detektiran u mlijeku liječenih žena u razdoblju do mjesec dana nakon posljednje primjene. Zbog mogućih ozbiljnih nuspojava od mitoksantrona u dojenčadi, dojenje je kontraindicirano (vidjeti dio 4.3) i mora se prekinuti prije započinjanja liječenja.

Plodnost

Potrebno je informirati žene u reproduktivnoj dobi o povećanom riziku od prolazne ili trajne amenoreje (vidjeti dio 4.6).

Mutagenost i kancerogenost

Za mitoksantron je otkriveno da je mutagen u testnim sustavima na bakterijama i stanicama sisavaca, kao i *in vivo* na štakorima. Djelatna tvar je kancerogena u eksperimentalnim životinjama pri dozama nižim od predložene kliničke doze. Stoga mitoksantron ima potencijal biti kancerogen u ljudi.

Sindrom lize tumora

Slučajevi sindroma lize tumora prijavljeni su pri primjeni mitoksantrona. Potrebno je pratiti razine mokraćne kiseline, elektrolita i uree.

Diskoloracija mokraćne i drugih tkiva

Mitoksantron može uzrokovati plavo-zelenu diskoloraciju mokraćne tijekom 24 sata nakon primjene, a bolesnike je potrebno uputiti da to očekuju tijekom terapije. Također se može pojaviti plavkasta diskoloracija bjeloočnice, kože i noktiju.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kombiniranje mitoksantrona s potencijalno kardiotsičnim djelatnim tvarima (npr. antraciklinima) povećava rizik kardiotsičnosti.

Inhibitori topoizomeraze II, uključujući mitoksantron, povezani su s razvojem akutne mijeloične leukemije (AML) ili mijelodisplastičnog sindroma (MDS) kada se koriste istodobno s drugim antineoplastičnim lijekovima i/ili radioterapijom (vidjeti dio 4.8).

Mitoksantron uzrokuje mijelosupresiju kao proširenje njegova farmakološkog djelovanja. Mijelosupresija se može povećati kada se lijek primjenjuje u kombiniranoj kemoterapiji s drugim mijelosupresivnim lijekom kao što se primjenjuju u liječenju raka dojke.

Kombinacija mitoksantrona s drugim imunosupresivnim lijekovima može povećati rizik od izražene imunodepresije i limfoproliferativnog sindroma.

Imunizacija cjepivima sa živim virusom (npr. cijepljenje protiv žute groznice) povećava rizik od infekcije i drugih nuspojava poput progresivne vakcinije i generalizirane vakcinije u bolesnika sa smanjenom imunokompetencijom kao što je slučaj tijekom liječenja mitoksantronom. Stoga se tijekom terapije ne smiju primjenjivati cjepiva sa živim virusom. Preporučuje se oprezna primjena cjepiva sa živim virusom nakon prekida kemoterapije i cijepljenje tek 3 mjeseca nakon posljednje doze kemoterapije (vidjeti dio 4.4).

Kombinacija s antagonistima vitamina K i citotoksičnim lijekovima može rezultirati povećanim rizikom od krvarenja. U bolesnika koji primaju oralnu antikoagulacijsku terapiju potrebno je strogo pratiti omjer protrombinskog vremena ili međunarodni normalizirani omjer (eng. *International Normalized Ratio*, INR) uz dodavanje ili povlačenje liječenja mitoksantronom te je potrebno te parametre češće ponovo ocijeniti tijekom istodobne terapije. Prilagodbe doze antikoagulansa mogu biti neophodne radi održavanja željene razine antikoagulacije.

Pokazano je da je mitoksantron supstrat za prijenosni protein BCRP *in vitro*. Inhibitori prijenosnika BCRP (npr. eltrombopag, gefitinib) mogu rezultirati povećanom bioraspoloživošću. U farmakokinetičkom ispitivanju u djece s *de novo* akutnom mijeloičnom leukemijom istodobna primjena ciklosporina rezultirala je 42%-tnim smanjenjem klirensa mitoksantrona. Induktori prijenosnika BCRP mogli bi potencijalno smanjiti izloženost mitoksantronu.

Mitoksantron i njegovi metaboliti izlučuju se putem žuči i mokraćne, ali nije poznato jesu li metabolički ili ekskretorni putovi zasićeni, mogu li biti inhibirani ili inducirani ili pak da li mitoksantron i njegovi metaboliti prolaze kroz enterohepatičnu cirkulaciju (vidjeti dio 5.2).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija u muškaraca i žena

Mitoksantron je genotoksičan te se smatra potencijalnim teratogenom za ljude. Stoga je muškarcima koji primaju terapiju potrebno savjetovati da ne začnu dijete i da koriste kontracepcijske mjere tijekom i najmanje 6 mjeseci nakon terapije. Ženama u reproduktivnoj dobi mora se savjetovati da izbjegavaju trudnoću; one trebaju imati negativan test na trudnoću prije svake doze i koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom terapije i najmanje 4 mjeseca nakon prestanka terapije.

Trudnoća

Podaci o primjeni mitoksantrona u trudnica su vrlo ograničeni. Mitoksantron nije bio teratogen u ispitivanjima na životinjama pri dozama nižim od izloženosti u ljudi, ali je uzrokovao reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Mitoksantron se smatra potencijalnim teratogenom u ljudi zbog svog mehanizma djelovanja i učinaka na razvoj koje su pokazali slični lijekovi. Iz tog je razloga primjena mitoksantrona za liječenje MS-a kontraindicirana u trudnica (vidjeti dio 4.3). Kada se primjenjuje za liječenje u drugim indikacijama mitoksantron se ne bi smio primjenjivati tijekom trudnoće naročito tijekom prvog tromjesečja trudnoće. U svakom pojedinačnom slučaju mora se odvagnuti korist liječenja naspram mogućeg rizika za fetus. Ako se lijek primjenjuje tijekom trudnoće ili ako bolesnica zatrudni tijekom uzimanja mitoksantrona, bolesnicu je potrebno informirati o potencijalnom riziku za fetus te joj omogućiti genetičko savjetovanje.

Dojenje

Mitoksantron se izlučuje u mlijeko i detektiran je u izdojenom mlijeku u razdoblju do jednog mjesecu nakon posljednje primjene. Zbog mogućih ozbiljnih nuspojava od mitoksantrona u dojenčadi, dojenje je kontraindicirano (vidjeti dio 4.3) i mora se prekinuti prije započinjanja liječenja.

Plodnost

Žene liječene mitoksantronom imaju povećani rizik od prolazne ili trajne amenoreje i stoga je potrebno razmotriti čuvanje gameta prije terapije. U muškaraca nisu dostupni podaci, ali opaženi su tubularna atrofija testisa i smanjeni broj spermija u životinja (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Mitoksantron malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Konfuzija i umor mogu se javiti tijekom primjene mitoksantrona (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najozbiljnije nuspojave mitoksantrona su miokardijalna toksičnost i mijelosupresija. Najčešće nuspojave mitoksantrona (opažene u više od 1 na 10 bolesnika) su anemija, leukopenija, neutropenija, infekcije, amenoreja, alopecija, mučnina i povraćanje.

Tablični popis nuspojava

Tablica u nastavku temelji se na podacima o sigurnosti primjene proisteklim iz kliničkih ispitivanja i spontanijh prijava u onkološkim indikacijama te iz kliničkih ispitivanja, ispitivanja sigurnosti lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet i spontanijh prijava za bolesnike liječene od multiple skleroze. Učestalosti su definirane prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Učestalost	Onkologija	Multipla skleroza
Infekcije i infestacije		
Vrlo često	Infekcija (uključujući smrtni ishod)	Infekcija (uključujući smrtni ishod) Infekcija mokraćnog sustava Infekcija gornjeg dišnog sustava
Manje često	Infekcija mokraćnog sustava Infekcija gornjeg dišnog sustava Sepsa Oportunističke infekcije	Upala pluća Sepsa Oportunističke infekcije
Rijetko	Upala pluća	
Dobročudne i zloćudne novotvorine (uključujući ciste i polipe)		
Manje često	Akutna mijeloična leukemija, mijelodisplastični sindrom, akutna leukemija	Akutna mijeloična leukemija, mijelodisplastični sindrom, akutna leukemija
Poremećaji krvi i limfnog sustava		
Vrlo često	Anemija Neutropenija Leukopenija	
Često	Trombocitopenija Granulocitopenija	Anemija Leukopenija Granulocitopenija Abnormalan broj bijelih krvnih stanica
Manje često	Mijelosupresija Zatajenje koštane srži Abnormalan broj bijelih krvnih stanica	Zatajenje koštane srži Mijelosupresija Trombocitopenija Neutropenija
Poremećaji imunološkog sustava		
Manje često	Anafilaksija/anafilaktička reakcija (uključujući šok)	Anafilaksija/anafilaktička reakcija (uključujući šok)
Poremećaji metabolizma i prehrane		
Često	Anoreksija	
Manje često	Fluktuacije u težini Sindrom lize tumora*	Anoreksija Fluktuacije u težini
* Akutna T i B limfoblastična leukemija i ne-Hodgkinovi limfomi (NHL) najčešće su povezani sa sindromom lize tumora.		
Poremećaji živčanog sustava		

Učestalost	Onkologija	Multipla skleroza
Često	Letargija	Glavobolja
Manje često	Anksioznost Konfuzija Glavobolja Parestezija	Anksioznost Konfuzija Parestezija Letargija
<i>Poremećaji oka</i>		
Manje često	Diskoloracija bjeloočnice	Diskoloracija bjeloočnice
<i>Srčani poremećaji</i>		
Često	Kongestivno zatajenje srca Infarkt miokarda (uključujući smrtnu ishodu)	Aritmija Abnormalan elektrokardiogram Smanjena istisna frakcija lijeve klijetke
Manje često	Aritmija Sinusna bradikardija Abnormalan elektrokardiogram Smanjena istisna frakcija lijeve klijetke	Kongestivno zatajenje srca Kardiomiopatija Sinusna bradikardija Infarkt miokarda (uključujući smrtnu ishodu)
Rijetko	Kardiomiopatija	
<i>Krvožilni poremećaji</i>		
Manje često	Kontuzija Hemoragija Hipotenzija	Kontuzija Hemoragija Hipotenzija
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja</i>		
Često	Dispneja	
Manje često		Dispneja
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>		
Vrlo često	Mučnina Povraćanje	Mučnina
Često	Konstipacija Dijareja Stomatitis	Konstipacija Dijareja Stomatitis Povraćanje
Manje često	Bol u abdomenu Hemoragija probavnog sustava Mukozna upala Pankreatitis	Bol u abdomenu Hemoragija probavnog sustava Mukozna upala Pankreatitis
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>		
Često		Povišene razine aspartat

Učestalost	Onkologija	Multipla skleroza
		aminotransferaze
Manje često	Hepatotoksičnost Povišene razine aspartat aminotransferaze	Hepatotoksičnost
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		
Vrlo često	Alopecija	Alopecija
Manje često	Eritem Poremećaji noktiju Osip Diskoloracija kože Nekroza tkiva (nakon ekstravazacije)	Poremećaji noktiju Osip Diskoloracija kože Nekroza tkiva (nakon ekstravazacije)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		
Manje često	Povišene razine kreatinina u serumu Povišene razine ureje u krvi Toksična nefropatija Diskoloracija urina	Povišene razine kreatinina u serumu Povišene razine ureje u krvi Toksična nefropatija Diskoloracija urina
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		
Vrlo često		Amenoreja*
Manje često	Amenoreja	
* Amenoreja može biti produljena i može biti konzistentna s preuranjenom menopauzom		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		
Često	Astenija Umor Pireksija	
Manje često	Edem Ekstravazacija* Disgeuzija	Astenija Umor Edem Pireksija Ekstravazacija* Iznenadna smrt**
* Prijavljena je ekstravazacija na mjestu infuzije što može rezultirati eritemom, oticanjem, boli, pečenjem i/ili plavom diskoloracijom kože. Ekstravazacija može rezultirati nekrozom tkiva s rezultirajućom potrebom za debridmanom i presađivanjem kože. Flebitis je također prijavljen na mjestu infuzije.		
** Uzročna povezanost s primjenom mitoksantrona nije sigurna.		

Opis odabranih nuspojava

Miokardijalna toksičnost koja se očituje u svojem najtežem obliku kao potencijalno ireverzibilno kongestivno zatajenje srca sa smrtnim ishodom može se pojaviti ili tijekom terapije mitoksantronom ili mjesecima do godinama nakon završetka terapije. Ovaj se rizik povećava s kumulativnom dozom. U kliničkim ispitivanjima bolesnici oboljeli od raka koji su primili kumulativne doze od 140 mg/m² ili u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim kemoterapeutičima imali su kumulativnu vjerojatnost od 2,6% za kliničko kongestivno zatajenje srca.

Mijelosupresija je dozom ograničena nuspojava mitoksantrona. Mijelosupresija može biti izraženija i dugotrajnija u bolesnika koji su prethodno primili kemoterapiju ili radioterapiju. U kliničkom ispitivanju bolesnika s akutnom leukemijom pojavila se značajna mijelosupresija u svih bolesnika kojima je dana terapija mitoksantronom. Između 80 uključenih bolesnika vrijednosti medijana za najniže brojeve bijelih krvnih stanica i krvnih pločica iznosile su 400/μl (stupanj 4 prema SZO) odnosno 9 500/μl (stupanj 4 prema SZO). Hematološka toksičnost teško se procjenjuje u akutnoj leukemiji, jer su tradicionalni parametri depresije koštane srži poput broja bijelih krvnih stanica i krvnih pločica ometani (engl. *confounded*) nadomještanjem srži leukemijskim stanicama.

Populacija s multiplom sklerozom

Hematološka toksičnost

Neutropenija se može pojaviti nakon svake primjene lijeka. Općenito je to prolazna neutropenija s najnižim brojem leukocita na 10. dan nakon infuzije i oporavkom broja oko 20. dana. Reverzibilna trombocitopenija također se može opaziti. Potrebno je redovito pratiti hematološke parametre (vidjeti dio 4.4).

Prijavljeni su smrtni slučajevi akutne mijeloične leukemije (AML) (vidjeti dio 4.4).

Kardiotoksičnost

Prijavljeni su slučajevi anomalija EKG-a. Također su prijavljeni slučajevi kongestivnog zatajenja srca s istisnom frakcijom lijeve klijetke (LVEF) <50% (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Liječenje mitoksantronom ne preporučuje se u pedijatrijskoj populaciji. Sigurnost i djelotvornost primjene nije ustanovljena.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u [Dodatku V](#)**.

4.9 Predoziranje

Ne postoji poznati specifičan antidot za mitoksantron. Prijavljeno je slučajno predoziranje. Četvero bolesnika koji su primili 140 do 180 mg/m² kao jednokratnu bolus injekciju preminuli su kao rezultat teške leukopenije s infekcijom. Tijekom produljenih razdoblja teške mijelosupresije mogu biti potrebne hematološka podrška i antimikrobna terapija.

Iako bolesnici s teškim zatajenjem bubrega nisu ispitivani, mitoksantron se opsežno veže za tkivo te nije vjerojatno da će se terapijski učinak ili toksičnost ublažiti peritonealnom dijalizom ili hemodijalizom.

Može se uočiti hematopoetska, gastrointestinalna, jetrena ili bubrežna toksičnost ovisno o danom doziranju i fizičkom stanju bolesnika. U slučaju predoziranja potrebno je strogo praćenje bolesnika. Liječenje treba biti simptomatsko i suportivno.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastični lijekovi, antraciklini i srodne tvari
ATK oznaka: L01DB07

Mehanizam djelovanja

Mitoksantron, lijek koji reagira s DNK i umeće se u deoksiribonukleinsku kiselinu (DNK) vodikovim vezama uzrokujući unakrsna povezivanja i lomove lanaca. Mitoksantron također interferira s ribonukleinskom kiselinom (RNK) te je potentan inhibitor topoizomeraze II, enzima odgovornog za odmotavanje i popravak oštećene DNK. Ima citocidni učinak kako na proliferirajuće tako i na neproliferirajuće humane stanice u kulturi što sugerira nedostatak specifičnosti za faze staničnog ciklusa i aktivnost protiv brzo proliferirajućih i sporo rastućih neoplazmi. Mitoksantron blokira stanični ciklus u G2-fazi dovodeći do povećanja stanične RNK i poliploidije.

Za mitoksantron je pokazano kako u *in vitro* uvjetima inhibira proliferaciju B stanica, T stanica i makrofaga te narušava predočavanje antigena, kao i lučenje interferona gama, faktora nekroze tumora alfa i interleukina-2.

Farmakodinamički učinci

Mitoksantron, sintetski derivat antracendiona, ustanovljen je citotoksični, antineoplastični lijek. Njegova terapijska djelotvornost prijavljena je u brojnim zloćudnim bolestima. Njegov pretpostavljeni mehanizam djelovanja u MS-u je imunosupresija.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Liječenje mitoksantronom 12 do 14 mg/m² bilo je učinkovito u liječenju različitih rakova. Doziranje se daje u ciklusima od 21 dana, za indukcijsku terapiju u AML-u tijekom tri uzastopna dana, za konsolidacijsku terapiju tijekom dva dana. Mitoksantron je aktivan kada se daje u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim lijekovima protiv raka ili kortikosteroidima.

Mitoksantron u kombinaciji s drugim citostatskim djelatnim tvarima učinkovit je u liječenju metastatskog raka dojke, također u bolesnika u kojih je adjuvantna terapija s režimom koji se sastojao od antraciklin bila neuspješna.

Mitoksantron u kombiniranoj terapiji s kortikosteroidima poboljšava kontrolu boli i kvalitetu života u bolesnika s uznapredovalim rakom prostate rezistentnim na kastraciju bez poboljšanja u ukupnom preživljenju. Mitoksantron u kombiniranoj terapiji s citarabinom kao početnim indukcijskim liječenjem učinkovit je u induciranju remisije barem kao i kombinacije s daunorubicinom u odraslih bolesnika s prethodno neliječenim AML-om. Mitoksantron u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim citostatskim lijekovima pokazuje objektivan odgovor u bolesnika s nekoliko tipova NHL-a. Dugoročna korisnost mitoksantrona ograničena je pojavom rezistencije raka koja u konačnosti može rezultirati smrtnim ishodom kada se lijek koristi kao zadnja terapija.

Liječenje mitoksantronom 12 mg/m² primijenjenim svaka tri mjeseca bilo je superiorno naspram 5 mg/m² i placeba u jednom kliničkom ispitivanju s visoko aktivnom upalnom bolesti MS. Opaženo je smanjenje pogoršanja neurološkog invaliditeta i učestalosti kliničkih relapsa. U nekoliko ispitivanja multiple skleroze učinkovita kumulativna doza kretala se u rasponu od 36 mg/m² do 120 mg/m². Jednokratne doze kretale su se u rasponu od 5 do 12 mg/m², dozni intervali od jednom na mjesec do jednom u 3 mjeseca. Također vremenski tijek tijekom kojeg se davala kumulativna doza kretao se u rasponu od 3 do 24 mjeseca. Međutim, kardiotoksičnost se povećava s kumulativnim dozama. Kumulativna doza od 72 mg/m² još uvijek je učinkovita i povezana s manjom kardiotoksičnošću od većih kumulativnih doza. Stoga, bolesnici s multiplom sklerozom ne smiju primiti doživotnu kumulativnu dozu veću od 72 mg/m².

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost u pedijatrijskih bolesnika nije ustanovljena.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Farmakokinetika mitoksantrona u bolesnika nakon intravenske primjene jednokratne doze može se karakterizirati kao model s tri odjeljka. U bolesnika u kojih je primijenjeno 15-90 mg/m² postoji linearan odnos između doze i površine ispod krivulje koncentracije (AUC). Nakupljanje djelatne tvari u plazmi nije bilo očito kada se mitoksantron primijenio bilo dnevno tijekom pet dana ili kao jednokratna doza svaka tri tjedna.

Distribucija

Distribucija u tkivima je opsežna: volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže premašuje 1000 l/m². Koncentracije u plazmi smanjuje se brzo tijekom prva dva sata, a nakon toga sporije. Za proteine u plazmi vezano je 78% mitoksantrona. Vezani udio je neovisan o koncentraciji i na njega ne utječe prisutnost fenitoina, doksorubicina, metotreksata, prednizona, prednizolona, heparina ili aspirina. Mitoksantron ne prelazi krvno-moždanu barijeru. Distribucija u testise je relativno mala.

Biotransformacija i eliminacija

Putovi koji dovode do metaboliziranja mitoksantrona nisu razjašnjeni. Mitoksantron se sporo izlučuje putem mokraće i fecesa bilo kao nepromijenjena djelatna tvar ili kao neaktivni metaboliti. U ispitivanjima u ljudi samo 10% odnosno 18% doze nađeno je u mokraći odnosno fecesu bilo kao djelatna tvar ili metabolit tijekom razdoblja od 5 dana nakon primjene lijeka. Od materijala nađenog u mokraći 65% je bila nepromijenjena djelatna tvar. Preostalih 35% sastojalo se od derivata monokarboksilatne i dikarboksilatne kiseline i njihovih glukuronidnih konjugata.

Mnoge od prijavljenih vrijednosti poluvijeka za fazu eliminacije iznose između 10 i 40 sati, ali nekoliko drugih autora prijavilo je mnogo dulje vrijednosti između 7 i 12 dana. Razlike u procjenama mogu biti uslijed raspoloživosti podataka u kasnijim vremenima nakon doza, ponderiranja podataka i osjetljivosti testa.

Posebne populacije

Klirens mitoksantrona može biti smanjen zbog oštećenja jetre.

Čini se da ne postoje relevantne razlike u farmakokinetici mitoksantrona između starijih i mladih odraslih bolesnika. Učinak spola, rase i oštećenja bubrega na farmakokinetiku mitoksantrona nije poznata.

Farmakokinetika mitoksantrona u pedijatrijskoj populaciji nije poznata.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja toksičnosti jednokratnih i ponovljenih doza provedene su na miševima, štakorima, kunićima i majmunima. Hematopoetski sustav je bio primarni ciljani organ za toksičnost koji je pokazivao mijelosupresiju. Srce, bubreg, probavni sustav i testisi bili su dodatni ciljevi. Opaženi su tubularna atrofija testisa i smanjeni broj spermija.

Mitoksantron je bio mutagen i klastogen u svim *in vitro* testnim sustavima te u štakora *in vivo*. Kancerogeni učinci vidjeli su se na štakorima i mužjacima miševa. Primjena lijeka na skotnim štakorima tijekom razdoblja organogeneze u gestaciji bila je povezana sa zaostalim fetalnim rastom pri dozama >0,01 puta preporučena doza u ljudi na temelju mg/m². Kada se lijek primijenio na skotnim kunićima tijekom organogeneze, opažena je povećana incidencija prijevremenih okota pri dozama >0,01 puta preporučena doza u ljudi na temelju mg/m². Teratogeni učinci nisu se opazili u ovim ispitivanjima, ali maksimalne doze su bile znatno niže od preporučene doze u ljudi (0,02 odnosno 0,05 puta u štakora odnosno kunića na temelju mg/m²). Nisu opaženi učinci na razvoj mladunčadi ili plodnost u ispitivanju dviju generacija na štakorima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

[Ispunjava država članica]

6.2 Inkompatibilnosti

[Ispunjava država članica]

6.3 Rok valjanosti

[Ispunjava država članica]

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

[Ispunjava država članica]

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

[Ispunjava država članica]

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

[Vidjeti Prilog I - ispunjava država članica]

{Naziv i adresa}

{tel}

{fax}

{e-mail}

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

[Ispunjava država članica]

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: {DD mjesec GGGG}

Datum posljednje obnove odobrenja: {DD mjesec GGGG}

[Ispunjava država članica]

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{MM/GGGG}

{DD/MM/GGGG}

{DD mjesec GGGG}

[Ispunjava država članica]

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici { naziv nadležnog tijela države članice/agencije }.

OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Novantrone i pridružena imena (vidjeti Prilog I.) 2 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
[Vidjeti Prilog I. - ispunjava država članica]

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

mitoksantron
[Ispunjava država članica]

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

[Ispunjava država članica]

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

U venu
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
[Ispunjava država članica]

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.
[Ispunjava država članica]

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

[Ispunjava država članica]

8. ROK VALJANOSTI

[Ispunjava država članica]

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

[Ispunjava država članica]

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

[Ispunjava država članica]

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

[Vidjeti Prilog I. - ispunjava država članica]

{Naziv i adresa}

{tel}

{fax}

{e-mail}

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

[Ispunjava država članica]

13. BROJ SERIJE

[Ispunjava država članica]

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

[Ispunjava država članica]

15. UPUTE ZA UPORABU

[Ispunjava država članica]

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

[Ispunjava država članica]

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

<Nije primjenjivo>

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

<Nije primjenjivo>

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

BOČICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Novantrone i pridružena imena (vidjeti Prilog I.) 2 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
[Vidjeti Prilog I. - ispunjava država članica]
mitoksantron
U venu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

[Ispunjava država članica]

3. ROK VALJANOSTI

[Ispunjava država članica]

4. BROJ SERIJE

[Ispunjava država članica]

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

[Ispunjava država članica]

6. DRUGO

[Ispunjava država članica]

UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Novantrone i pridružena imena (vidjeti Prilog I.) 2 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju [Vidjeti Prilog I. - ispunjava država članica] mitoksantron

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Novantrone i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Novantrone
3. Kako primjenjivati Novantrone
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Novantrone
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Novantrone i za što se koristi

Novantrone sadrži djelatnu tvar mitoksantron. Novantrone spada u skupinu lijekova poznatih kao antineoplastici ili lijekovi protiv raka. On također spada u podskupinu lijekova protiv raka nazvanih antraciklini. Novantrone sprječava rast stanica raka što u konačnici rezultira njihovom smrću. Ovaj lijek također suprimira imunološki sustav te se zbog tog učinka primjenjuje za liječenje specifičnog oblika multiple skleroze kada ne postoje alternativne opcije liječenja.

Novantrone se primjenjuje za liječenje:

- uznapredovalog stadija (metastatskog oblika) raka dojke;
- jednog oblika raka limfnih čvorova (ne-Hodgkinovog limfoma);
- raka krvi u kojem koštana srž (spužvasto tkivo unutar dugih kostiju) stvara previše bijelih krvnih stanica (akutna mijeloična leukemija);
- raka bijelih krvnih stanica (kronične mijeloične leukemije) u stadiju kada se teško kontrolira broj bijelih krvnih stanica (blastična kriza). Novantrone se primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima u ovoj indikaciji;
- bol uzrokovana rakom prostate u uznapredovalom stadiju raka prostate u kombinaciji s kortikosteroidima;
- jako aktivna relapsirajuća multipla skleroza povezana s brzo razvijajućim invaliditetom kada ne postoje alternativne terapijske mogućnosti (vidjeti dijelove 2 i 3).

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Novantrone

Nemojte primjenjivati Novantrone:

- ako ste alergični na mitoksantron ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.);
- ako ste alergični na sulfite;
- ako imate jedan oblik astme (bronhijalnu astmu) uz alergiju na sulfite;
- ako dojite (vidjeti dio „trudnoća i dojenje“).

Za primjenu kao liječenje multiple skleroze:

- ako ste trudni.

Upozorenja i mjere opreza

Novantrone je potrebno primjenjivati pod nadzorom liječnika s iskustvom u primjeni lijekova protiv raka koji su toksični za Vaše stanice (citotoksični kemoterapeutici).

Novantrone je potrebno davati u venu sporom infuzijom uz slobodan protok.

Novantrone se ne smije primjenjivati pod kožu (supkutano), u mišić (intramuskularno) ili u arteriju (intraarterijski). Teška lokalna oštećenja tkiva mogu se pojaviti ako Novantrone istječe u okolno tkivo (ekstravazacija) tijekom primjene.

Novantrone se također ne smije injicirati u prostor ispod mozga ili leđne moždine (intratekalna injekcija), jer to može rezultirati teškom ozljedom s trajnim oštećenjem.

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Novantrone:

- ako imate probleme s jetrom;
- ako imate probleme s bubrezima;
- ako ste ranije primijenili Novantrone;
- ako Vaše srce ne radi dobro;
- ako ste ranije primali terapiju prsišta zračenjem;
- ako već primjenjujete druge lijekove koji utječu na Vaše srce;
- ako ste primali prethodne terapije antraciklinima ili antracendionima, poput daunorubicina ili doksorubicina
- ako Vaša koštana srž ne radi dobro (potisnut je njezin rad) ili ako ste općenito lošeg zdravlja;
- ako imate infekciju. Ovu infekciju je potrebno liječiti prije uzimanja Novantrona;
- ako planirate cijepljenje ili imunizaciju tijekom liječenja; Cijepljenja i imunizacije možda neće djelovati tijekom liječenja Novantronom i tijekom 3 mjeseca nakon završetka liječenja;
- ako ste trudni ili Vi i Vaš partner radite na trudnoći;
- ako dojite. Trebate prestati dojiti prije uzimanja Novantrona.

Odmah obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova ili simptoma tijekom liječenja Novantronom:

- vrućicu, infekcije, neobjašnjeno krvarenje ili nastanak modrica, slabost i lako umaranje;
- nedostatak zraka (uključujući nedostatak zraka noću), kašalj, zadržavanje tekućine (oticanje) u gležnjevima ili nogama, treperenje srca (nepravilni otkucaji srca). To se može pojaviti bilo tijekom ili mjesecima do godinama nakon terapije Novantronom.

Vaš liječnik će možda morati prilagoditi liječenje Novantronom ili ga privremeno ili trajno prekinuti.

Krvne pretrage prije i tijekom liječenja Novantronom

Novantrone može utjecati na Vaše brojeve krvnih stanica. Prije nego započnete te tijekom liječenja Novantronom, Vaš će liječnik napraviti krvne pretrage kako bi odredio broj Vaših krvnih stanica. Vaš će liječnik češće provesti krvne pretrage u kojima će naročito pratiti broj bijelih krvnih stanica (neutrofilnih leukocita) u krvi:

- ako imate mali broj specifične vrste bijelih krvnih stanica (neutrofila) (manje od 1500 stanica/mm³);
- ako primjenjujete Novantrone u velikim dozama (>14 mg/m² na dan x 3 dana).

Pretrage srčanih funkcija prije i tijekom liječenja Novantronom

Novantrone može oštetiti Vaše srce i uzrokovati propadanje srčane funkcije ili u težim slučajevima zatajenje srca. Skloniji ste ovim nuspojavama ako uzimate veće doze Novantrona ili:

- ako Vaše srce ne radi dobro;
- ako ste ranije primali terapiju prsišta zračenjem;
- ako već primjenjujete druge lijekove koji utječu na Vaše srce;
- ako ste primali prethodne terapije antraciklinima ili antracendionima poput daunorubicina ili doksorubicina.

Vaš će liječnik napraviti pretrage srčanih funkcija prije nego započnete terapiju Novantronom i u pravilnim vremanskim razmacima tijekom terapije. Ako primete Novantrone za liječenje multiple skleroze, Vaš će

liječnik ispitati srčanu funkciju prije započinjanja terapije, prije svake naknadne doze i svake godine tijekom 5 godina nakon završetka terapije.

Akutna mijeloična leukemija (AML) i mijelodisplastični sindrom

Skupina lijekova protiv raka (inhibitora topoizomeraze II), uključujući Novantrone može uzrokovati sljedeće bolesti kada se primjenjuju samostalno, ali naročito u kombinaciji s drugim kemoterapijama i/ili terapijom zračenjem:

- rak bijelih krvnih stanica (akutnu mijeloičnu leukemiju, AML)
- poremećaj koštane srži koji uzrokuje nastanak abnormalno oblikovanih krvnih stanica i dovodi do leukemije (mijelodisplastičnog sindroma)

Promjena boje mokraće i drugih tkiva

Mitoksantron može uzrokovati promjenu boje mokraće u plavo-zelenu tijekom 24 sata nakon primjene. Može se također pojaviti promjena boje bjeloočnica, kože i noktiju u plavkastu.

Kontracepcija u muškaraca i žena

Muškarci ne smiju začeti dijete i moraju primijeniti kontracepcijske mjere tijekom i najmanje 6 mjeseci nakon terapije. Žene u reproduktivnoj dobi trebaju imati negativan test na trudnoću prije svake doze i koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom terapije i najmanje 4 mjeseca nakon prestanka terapije. Ako se ovaj lijek primjenjuje tijekom trudnoće ili zatrudnite tijekom uzimanja lijeka, obavijestite svog liječnika, jer mogu postojati rizici za fetus.

Plodnost

Ovaj lijek može povećati rizik od prolaznog ili trajnog izostanka menstruacije (amenoreja) u žena u reproduktivnoj dobi.

Djeca i adolescenti

Postoji malo iskustva u djece i adolescenata.

Nemojte davati ovaj lijek djeci i adolescentima u dobi od rođenja do 18 godina jer sigurnost i djelotvornost u djece i adolescenata nije ustanovljena.

Drugi lijekovi i Novantrone

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove. Naročito je važno da spomenete svaki od sljedećih lijekova.

Lijekovi koji mogu povećati rizik od nuspojava pri primjeni Novantrona:

- lijekovi koji mogu oštetiti Vaše srce (npr. antraciklini)
- lijekovi koji potiskuju proizvodnju krvnih stanica i pločica u koštanoj srži (mijelosupresivne tvari)
- lijekovi koji potiskuju imunološki sustav (imunosupresivni lijekovi)
- antivitamin K, naročito ako uzimate Novantrone jer imate rak.
- inhibitori topoizomeraze II (skupina lijekova protiv raka uključujući mitoksantron) u kombinaciji s drugom kemoterapijom i/ili terapijom zračenjem. Oni mogu uzrokovati:
 - rak bijelih krvnih stanica (akutnu mijeloičnu leukemiju, AML);
 - poremećaj koštane srži koji uzrokuje nastanak abnormalno oblikovanih krvnih stanica i dovodi do leukemije (mijelodisplastičnog sindroma).

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako niste sigurni je li Vaš lijek jedan od prethodno navedenih lijekova.

Ovi se lijekovi trebaju primjenjivati s oprezom ili bi moglo biti potrebno izbjegavati ih tijekom Vašeg liječenja Novantronom. Ako uzimate bilo koji od njih, liječnik Vam može propisati zamjenski lijek.

Također trebati obavijestiti svog liječnika ako već uzimate Novantrone, a propisan Vam je novi lijek koji još niste uzeli u isto vrijeme s Novantronom.

Cijepljenja i imunizacije (zaštita protiv tvari u cjepivu) možda neće djelovati tijekom liječenja Novantronom i tijekom tri mjeseca nakon završetka liječenja.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trudnoća

Novantrone može naštetiti Vašem nerođenom djetetu. Stoga je nužno da izbjegavate trudnoću. Novantrone se tijekom trudnoće ne smije primjenjivati za liječenje multiple skleroze (posebno u prvom tromjesečju trudnoće).

Ako zatrudnite tijekom liječenja Novantronom, odmah morate obavijestiti svog liječnika i prekinuti liječenje Novantronom.

Trebate izbjegavati trudnoću. Muškarci moraju primjenjivati učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i najmanje 6 mjeseci nakon prekida liječenja. Žene u reproduktivnoj dobi trebaju imati negativan test na trudnoću prije svake doze i moraju primjenjivati učinkovitu kontracepciju tijekom najmanje 4 mjeseca nakon prekida liječenja Novantronom.

Dojenje

Novantrone se izlučuje u majčino mlijeko i može uzrokovati ozbiljne nuspojave u Vašeg djeteta. Ne smijete dojiti tijekom primjene mitoksantrona i do jednog mjeseca nakon posljednje primjene.

Plodnost

Novantrone može povećati rizik od prolaznog ili trajnog izostanka menstruacije (amenoreja) u žena u reproduktivnoj dobi. Stoga je nužno da obavijestite svog liječnika ako planirate zatrudnjati u budućnosti; možda će biti potrebno zamrznuti Vaše jajne stanice. Za muškarce nema dostupnih podataka. Međutim, u mužjaka životinja opažena su oštećenja testisa i smanjeni broj spermija.

Upravljanje vozilima i strojevima

Novantrone malo utječe na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. To je uzrokovano mogućim nuspojavama poput smetenosti ili osjećaja umora (vidjeti dio 4).

Ako patite od ovih nuspojava, nemojte upravljati vozilima i/ili raditi sa strojevima.

3. Kako primjenjivati Novantrone

Doziranje i način primjene

Novantrone će Vam se dati pod nadzorom liječnika s iskustvom u primjeni citotoksičnih kemoterapeutika. Lijek se uvijek mora primijeniti kao intravenska infuzija (u venu) i mora se uvijek prije toga razrijediti. Infuzijska tekućina može iscuriti iz vene u tkivo (ekstravazacija). Ako se to dogodi, infuzija se mora zaustaviti i ponovo započeti u drugoj veni. Potrebno je izbjegavati kontakt s Novantronom, naročito s kožom, sluznicama (vlažne površine tijela poput sluznice usta) i očima. Vaš liječnik će izračunati individualnu dozu Novantrona. Preporučena doza temelji se na površini Vašeg tijela, koja se izračuna u kvadratnim metrima (m²) pomoću Vaše visine i težine. Povrh toga, redovito će se ispitivati Vaša krv tijekom liječenja. Doziranje lijeka prilagodit će se u skladu s rezultatima ovih pretraga.

Uobičajena doza je:

Metastatski rak dojke, ne-Hodgkinov limfom

Ako se Novantrone primjenjuje samostalno:

Preporučeno početno doziranje Novantrona iznosi 14 mg/m² površine tijela, a daje se kao jednokratna doza u venu, koja se može ponoviti u intervalima od 21 dana, ako su se Vaše krvne vrijednosti vratile na prihvatljive razine.

Niže početno doziranje (12 mg/m² ili manje) preporučuje se u bolesnika s niskim rezervama koštane srži, npr. zbog prijašnje kemoterapije ili slabog općeg stanja.

Vaš će liječnik precizno odlučiti koje naknadno doziranje trebate.

Za naknadne cikluse obično se može ponoviti prijašnja doza ako su se brojevi bijelih krvnih stanica i krvnih pločica vratili na normalne razine nakon 21 dana.

Kombinirana terapija (primjena s drugim lijekovima)

Novantrone se davao kao dio kombinirane terapije. U metastatskom raku dojke pokazale su se učinkovitima kombinacije Novantrona s drugim citotoksičnim lijekovima uključujući ciklofosamid i 5-fluorouracil ili metotreksat i mitomicin C.

Novantrone se također primijenio u različitim kombinacijama za ne-Hodgkinov limfom; međutim, ti su podaci trenutno ograničeni te se specifični režimi ne mogu preporučiti.

Kao smjernica, kada se Novantrone primjenjuje u kombiniranoj kemoterapiji, potrebno je smanjiti početnu dozu Novantrona za 2-4 mg/m² ispod doza preporučenih za primjenu Novantrona samostalno.

Akutna mijeloična leukemija

Ako se primjenjuje samostalno za rekurenciju (povratak raka)

Preporučeno doziranje za indukciju remisije iznosi 12 mg/m² površine tijela, koji se dnevno daju kao jednokratna doza u venu tijekom pet uzastopnih dana (ukupno 60 mg/m² na 5 dana).

Ako se primjenjuje s drugim lijekovima protiv raka:

Vaš će liječnik odlučiti koje točno doziranje trebate. Doza se može prilagoditi ako:

- Kombinacija lijekova smanjuje proizvodnju bijelih i crvenih krvnih stanica kao i krvnih pločica u Vašoj koštanoj srži više od primjene Novantrona samostalno;
- Ako imate ozbiljnih problema s jetrom ili bubrežima.

Liječenje blastične krize u (kroničnoj) mijeloičnoj leukemiji

Primijenjen samostalno za rekurenciju

Preporučeno doziranje u relapsu iznosi 10 do 12 mg/m² tjelesne površine, koje se daje kao jednokratna intravenska doza dnevno tijekom 5 uzastopnih dana (ukupno 50 do 60 mg/m²).

Uznapredovali rak prostate rezistentan na kastraciju

Preporučeno doziranje Novantrona iznosi 12 do 14 mg/m² danih kao kratka infuzija u venu svakih 21 dan u kombinaciji s niskim oralnim dozama kortikosteroida (hormonalnim lijekovima koji suprimiraju imunološki sustav).

Multipla skleroza

Novantrone će Vam se dati pod nadzorom liječnika s iskustvom u primjeni citotoksičnih kemoterapeutika za liječenje multiple skleroze.

Preporučeno doziranje mitoksantrona obično iznosi 12 mg/m² tjelesne površine, a daje se kao kratka (približno 5 do 15 minuta) infuzija u venu, koja se može ponoviti svakih 1 do 3 mjeseca. Maksimalna doživotna kumulativna doza ne bi smjela premašiti 72 mg/m².

Ako se mitoksantron primjenjuje u više navrata, potrebno je prilagoditi doziranje prema opsegu i trajanju smanjenja broja bijelih i crvenih krvnih stanica kao i krvnih pločica u Vašoj krvi.

Stariji bolesnici

Stariji bolesnici trebaju primiti doze u nižem dijelu raspona doziranja zbog moguće smanjene funkcije jetre, bubrega ili srca te moguće bolesti ili liječenja drugim lijekovima.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Najozbiljnije nuspojave su oštećenje srca (miokardijalna toksičnost) i mijelosupresija (smanjena aktivnost koštane srži).

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne

Odmah obavijestite liječnika ako se dogodi išta od sljedećeg:

- ako Vaša koža postane blijeda i osjećate se slabim ili iskusite iznenadni nedostatak zraka, to može biti znak smanjenog broja crvenih krvnih stanica;
- neuobičajena pojava modrica ili krvarenja, poput iskašljavanja krvi, pojava krvi u povraćenom sadržaju ili mokraći, ili crna stolica (mogući znak smanjenja broja krvnih pločica);
- novo ili pogoršanje otežanog disanja;
- bol u prsištu, nedostatak zraka, promjene u otkucajima srca (brzo ili sporo), zadržavanje tekućine (oticanje) u gležnjevima ili nogama (mogući znakovi ili simptomi srčanih problema);
- teški osip koji svrbi (koprivnjača), oticanje ruku, stopala, gležnjeva, lica, usnica, usta ili grla (što može uzrokovati teškoće s gutanjem ili disanjem) ili ako osjećate kao da ćete se onesvijestiti, to mogu biti znakovi teške alergijske reakcije;
- vrućica ili infekcije.

Za bolesnike koji se liječe protiv raka:

Vrlo često (može se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- Infekcije.
- Nizak broj crvenih krvnih stanica koji može uzrokovati osjećaj umora i nedostatka zraka (anemija). Možda će Vam trebati transfuzija krvi.
- Nizak broj posebnih bijelih krvnih stanica (neutrofila i leukocita).
- Mučnina.
- Povraćanje.
- Gubitak kose.

Često (može se javiti u do 1 na 10 osoba)

- Niska razina krvnih pločica – može uzrokovati krvarenje ili nastanak modrica.
- Nizak broj posebnih bijelih krvnih stanica (granulocita).
- Gubitak apetita.
- Umor, slabost i nedostatak energije.
- Kongestivno zatajenje srca (teško stanje u kojem srce više ne može istiskivati dovoljno krvi).
- Srčani udar.
- Nedostatak zraka.
- Zatvor.
- Proljev.
- Upala usta ili usnica.
- Vrućica.

Manje često (može se javiti u do 1 na 100 osoba)

- Smanjena aktivnost koštane srži. Vaša koštana srž može biti više potisnuta ili potisnuta tijekom duljeg razdoblja ako ste primili kemoterapiju ili terapiju zračenjem.
- Nedostatna proizvodnja krvnih stanica u koštanoj srži (zatajenje koštane srži).
- Abnormalan broj bijelih krvnih stanica.
- Teška alergijska reakcija (anafilaktička reakcija koja uključuje anafilaktički šok) – možete iskusiti iznenadni osip koji svrbi (koprivnjaču), oticanje ruku, stopala, gležnjeva, lica, usnica, usta ili grla, što može uzrokovati teškoće pri gutanju ili disanju te se možete osjećati kao da ćete se onesvijestiti).
- Infekcije gornjih dišnih putova.
- Infekcije mokraćnog sustava.
- Otrovanje krvi (sepsa).
- Infekcije uzrokovane mikroorganizmima koji obično ne uzrokuju bolesti u slučaju zdravog imunološkog sustava (oportunističke infekcije).
- Rak bijelih krvnih stanica (akutna mijeloična leukemija (AML)).

- Abnormalnost koštane srži koja uzrokuje stvaranje abnormalnih krvnih stanica što dovodi do leukemije (mijelodisplastični sindrom (MDS)).
- Promjene u težini.
- Metabolički poremećaji (sindrom lize tumora).
- Tjeskoba.
- Smetenost.
- Glavobolja.
- Osjećaj trnaca.
- Nepravilni otkucaji srca ili usporeni otkucaji srca.
- Abnormalan elektrokardiogram.
- Smanjenje volumena krvi kojeg lijeva klijetka može istisnuti, bez simptoma.
- Nastanak modrica.
- Teško krvarenje.
- Nizak krvni tlak.
- Bol u abdomenu.
- Krvarenje u želucu ili crijevima, to može uključivati povraćanje krvi, krvarenje pri pražnjenju crijeva ili crnu stolicu.
- Mukozna upala.
- Upala gušterače.
- Abnormalnosti jetre.
- Upale kože (eritem).
- Abnormalnosti noktiju (npr. odvajanje nokta od podloge, promjene u teksturi i strukturi nokta).
- Osip.
- Promjene boje bjeloočnice.
- Promjena boje kože.
- Istjecanje tekućine u okolno tkivo (ekstravazacija):
 - o Crvenilo (eritem).
 - o Oticanje.
 - o Bol.
 - o Osjećaj pečenja i/ili promjena boje kože.
 - o Odumiranje tkivnih stanica što može dovesti do potrebe za uklanjanjem mrtvih stanica i transplantacije kože.
- Abnormalni rezultati krvnih pretraga za provjeru jetrenih i bubrežnih funkcija (povećane razine enzima aminotransferaze, povišena koncentracija kreatinina i ureje u krvi).
- Oštećenje bubrega koje uzrokuje oticanje i slabost (nefropatija).
- Promjena boje urina.
- Abnormalna odsutnost menstruacije (amenoreja).
- Oticanje (edem).
- Poremećaji okusa.

Rijetko (može se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- Upala pluća (pneumonija)
- Oštećenja srčanog mišića koja sprječavaju njegov pravilan rad (kardiomiopatija)

Za bolesnike koji se liječe od multiple skleroze:

Vrlo često (može se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- Infekcije, uključujući infekcije gornjih dišnih putova i mokraćnog sustava.
- Mučnina.
- Gubitak kose.
- Abnormalna odsutnost menstruacije (amenoreja).

Često (može se javiti u do 1 na 10 osoba)

- Nizak broj crvenih krvnih stanica koji može uzrokovati osjećaj umora i nedostatka zraka (anemija).
Možda će Vam trebati transfuzija krvi.
- Nizak broj posebnih bijelih krvnih stanica (granulocita i leukocita).

- Zatvor.
- Povraćanje.
- Proljevi.
- Upala usta ili usnica.
- Abnormalan broj bijelih krvnih stanica.
- Glavobolja.
- Nepravilni otkucaji srca.
- Abnormalan elektrokardiogram.
- Smanjenje volumena krvi kojeg lijeva klijetka može istisnuti, bez simptoma.
- Abnormalni rezultati krvnih pretraga za provjeru jetrene funkcije (povećane razine aspartat aminotransferaze).

Manje često (može se javiti u do 1 na 100 osoba)

- Upala pluća (pneumonija).
- Otrovanje krvi (sepsa).
- Infekcije uzrokovane mikroorganizmima koji obično ne uzrokuju bolesti u slučaju zdravog imunološkog sustava (oportunističke infekcije).
- Rak bijelih krvnih stanica (akutna mijeloična leukemija (AML)).
- Abnormalnost koštane srži koja uzrokuje stvaranje abnormalnih krvnih stanica što dovodi do leukemije (mijelodisplastični sindrom (MDS)).
- Nedostatna proizvodnja krvnih stanica u koštanoj srži (zatajenje koštane srži).
- Smanjena aktivnost koštane srži. Vaša koštana srž može biti više potisnuta ili potisnuta tijekom duljeg razdoblja ako ste primili kemoterapiju ili terapiju zračenjem.
- Niska razina krvnih pločica – može uzrokovati krvarenje ili nastanak modrica
- Nizak broj posebnih bijelih krvnih stanica (neutrofila).
- Teška alergijska reakcija (anafilaktička reakcija koja uključuje anafilaktički šok) – možete iskusiti iznenadni osip koji svrbi (koprivnjaču), oticanje ruku, stopala, gležnjeva, lica, usnica, usta ili grla, što može uzrokovati teškoće pri gutanju ili disanju te se možete osjećati kao da ćete se onesvijestiti).
- Gubitak apetita.
- Promjene u težini.
- Tjeskoba.
- Smetenost.
- Osjećaj trnaca.
- Umor, osjećaj slabosti i nedostatak energije.
- Teško stanje u kojem srce više ne može potiskivati dovoljno krvi (kongestivno zatajenje srca).
- Oštećenja srčanog mišića koja sprječavaju njegov pravilan rad (kardiomiopatija).
- Usporeni otkucaji srca.
- Srčani udar.
- Neuobičajeni nastanak modrica.
- Teško krvarenje.
- Nizak krvni tlak.
- Nedostatak zraka.
- Bol u abdomenu.
- Krvarenje u želucu ili crijevima, to može uključivati povraćanje krvi, krvarenje pri pražnjenju crijeva ili crnu stolicu.
- Mukozna upala.
- Upala gušterače.
- Abnormalnosti jetre.
- Abnormalnosti noktiju (npr. odvajanje nokta od podloge, promjene u teksturi i strukturi nokta).
- Osip.
- Promjene boje bjeloočnice.
- Promjena boje kože.
- Istjecanje tekućine u okolno tkivo (ekstravazacija):
 - o Crvenilo (eritem).
 - o Oticanje.
 - o Bol.
 - o Osjećaj pečenja i/ili promjena boje kože.

- Odumiranje tkivnih stanica što može dovesti do potrebe za uklanjanjem mrtvih stanica i transplantacije kože.
- Abnormalni rezultati krvnih pretraga za provjeru jetrenih i bubrežnih funkcija (povišena koncentracija kreatinina i ureje u krvi).
- Oštećenje bubrega koje uzrokuje oticanje i slabost (nefropatija).
- Promjena boje urina.
- Oticanje (edem).
- Vrućica.
- Iznenadna smrt.

Rijetko (može se javiti u do 1 na 1000 osoba)

Nema.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Novantrone

[Ispunjava država članica]

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Novantrone sadrži

[Ispunjava država članica]

Kako Novantrone izgleda i sadržaj pakiranja

[Ispunjava država članica]

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

[Vidjeti Prilog I - ispunjava država članica]

{Naziv i adresa}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Ovaj lijek je odobren u državama članicama Europskog gospodarskog prostora (EGP) pod sljedećim nazivima:

[Vidjeti Prilog I. - ispunjava država članica]

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {mjesec GGGG}.

[Ispunjava država članica]

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici {naziv nadležnog tijela države članice/agencije}