

## **Anexo III**

### **Resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo**

Nota:

Este resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo é o resultado do procedimento de arbitragem ao qual diz respeito esta decisão da Comissão.

As informações do produto podem ser posteriormente atualizadas pelas autoridades competentes dos Estados-Membros, em articulação com o Estado-Membro de Referência, se apropriado, de acordo com os procedimentos estabelecidos no Capítulo 4 do Título III da Diretiva 2001/83/EC.

## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Novantrone e nomes associados (ver Anexo I) 2 mg/ml concentrado para solução para perfusão  
[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada 1 ml do frasco para injetáveis contém 2 mg de mitoxantrona (sob a forma de cloridrato).

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.  
[A ser completado nacionalmente]

## 3. FORMAFARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão  
[A ser completado nacionalmente]

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

A mitoxantrona está indicada no tratamento do cancro metastático da mama.

A mitoxantrona está indicada no tratamento do linfoma não Hodgkin.

A mitoxantrona está indicada no tratamento da leucemia mieloide aguda (LMA) em adultos.

A mitoxantrona em regimes combinados está indicada no tratamento de indução da remissão de crises blásticas na leucemia mieloide crónica.

A mitoxantrona em associação com corticosteróides está indicada no tratamento paliativo (por ex. alívio da dor) relacionado com cancro da próstata resistente à castração avançado.

A mitoxantrona está indicada no tratamento de doentes com esclerose múltipla recorrente altamente ativa associada à rápida evolução da incapacidade, para a qual não existe nenhuma opção terapêutica alternativa (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1).

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

A mitoxantrona deve ser administrada sob a supervisão de um médico experiente na utilização de agentes quimioterápicos citotóxicos.

*Cancro metastático da mama, linfoma não Hodgkin*  
Em monoterapia

A dose inicial recomendada de mitoxantrona em monoterapia é de 14 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal, em dose única administrada por via intravenosa, que poderá ser repetida em intervalos de 21 dias. Em doentes com reservas de medula óssea inadequadas, como por exemplo devido a quimioterapia anterior ou condição geral debil, recomenda-se uma dose inicial mais baixa (12 mg/m<sup>2</sup> ou menos).

A modificação da dose e a periodicidade da administração das doses subsequentes deverão ser determinadas de acordo com a avaliação clínica do doente, dependendo do grau e duração da mielossupressão. Em ciclos posteriores, a dose anterior pode normalmente ser repetida se a contagem de leucócitos e plaquetas tiver voltado aos níveis normais após 21 dias.

A tabela seguinte é sugerida como guia de orientação para o ajuste da dose no tratamento do cancro metastático da mama e linfoma nãoHodgkin, de acordo com o nadir hematológico (que ocorre habitualmente 10 dias após a última administração).

Nadir de leucócitos e plaquetas	Tempo para recuperação	Dose subsequente
Se nadir de leucócitos > 1.500 µl e nadir de plaquetas > 50.000 µl	Recuperação ≤ 21 dias	Repetir a dose anterior
Se nadir de leucócitos > 1.500 µl e nadir de plaquetas > 50.000 µl	Recuperação > 21 dias	Esperar até recuperação e, em seguida, repetir a dose anterior.
Se nadir de leucócitos < 1.500 µl ou nadir de plaquetas < 50.000 µl	Qualquer duração	Reduzir a dose anterior em 2 mg/m <sup>2</sup> após recuperação.
Se nadir de leucócitos < 1.000 µl ou nadir de plaquetas < 25.000 µl	Qualquer duração	Reduzir a dose anterior em 4 mg/m <sup>2</sup> após recuperação.

#### Terapêutica combinada

A mitoxantrona tem sido administrada em terapêutica combinada. A associação de mitoxantrona com outros agentes citotóxicos incluindo a ciclofosfamida e 5-fluourouracilo ou metotrexato e mitomicina C, tem demonstrado eficácia no tratamento do cancro metastático da mama.

A mitoxantrona tem também sido utilizada em várias associações no linfoma não Hodgkin, no entanto, os dados são atualmente limitados pelo que não podem ser recomendados regimes específicos.

A mitoxantrona tem demonstrado eficácia em regimes combinados com doses iniciais que variam de 7 a 8 a 10 a 12 mg/m<sup>2</sup>, dependendo da combinação e da frequência utilizadas.

Como guia de orientação, quando a mitoxantrona é utilizada em quimioterapia em combinação com outros agentes mielossuppressores, a dose inicial deve ser reduzida de 2 a 4 mg/m<sup>2</sup> abaixo da dose recomendada quando usada em monoterapia, as doses subsequentes, tal como descrito na tabela acima, dependem do grau e duração da mielossupressão.

#### *Leucemia mieloide aguda*

Em monoterapia na indução da remissão

A dose recomendada para a indução da remissão é de 12 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal, administrada por via intravenosa numa dose única diária, durante 5 dias consecutivos (total de 60 mg/m<sup>2</sup>). Em estudos clínicos com uma dose diária de 12 mg/m<sup>2</sup> por dia, durante 5 dias, os doentes que obtiveram a remissão completa como resultado do primeiro curso de indução.

#### Terapêutica combinada

Para a indução, a dose recomendada é 12 mg/m<sup>2</sup> de mitoxantrona por dia, nos Dias 1 a 3, administrada por perfusão intravenosa e 100 mg/m<sup>2</sup> de citarabina durante 7 dias, administrada por perfusão contínua durante 24 horas, nos Dias 1 a 7.

As remissões mais completas irão ocorrer após o ciclo inicial da terapêutica de indução. No caso de uma resposta incompleta contra a leucemia, pode ser administrado um segundo ciclo de indução com mitoxantrona durante 2 dias e citarabina durante 5 dias, usando as mesmas doses diárias. Se for observada

toxicidade não hematológica grave ou que apresente risco de vida durante o primeiro ciclo de indução, o segundo ciclo de indução deve ser suspenso até que a questão da toxicidade seja resolvida.

A terapêutica de consolidação, que foi usada em dois ensaios multicêntricos, aleatorizados de grande dimensão, consiste em mitoxantrona 12 mg/m<sup>2</sup> por dia administrada por perfusão intravenosa nos Dias 1 e 2 e citarabina, 100 mg/m<sup>2</sup> durante 5 dias, administrada por perfusão contínua durante 24 horas, nos Dias 1 a 5. O primeiro ciclo foi administrado aproximadamente 6 semanas após o ciclo de indução final, e o segundo ciclo foi administrado, de um modo geral, 4 semanas após o primeiro.

Um ciclo único de mitoxantrona 6 mg/m<sup>2</sup> em bólus intravenoso (IV), de etoposido 80 mg/m<sup>2</sup> administrado por via intravenosa durante um período de 1 hora e citarabina (Ara-C) 1 g/m<sup>2</sup> administrado por via intravenosa durante um período de 6 horas por dia durante 6 dias (MEC) demonstrou atividade contra a leucemia tal como terapêutica de resgate para a LMA refratária.

#### *Tratamento de crises blásticas na leucemia mieloide (crónica)*

Em terapêutica de dose única na recidiva

A dose recomendada na recidiva é de 10-12 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal, administrada por via intravenosa numa dose única diária, durante 5 dias consecutivos (total de 50 a 60 mg/m<sup>2</sup>).

#### *Cancro da próstata resistente à castração avançado*

Com base nos dados de dois ensaios comparativos de mitoxantrona e corticosteróides *versus* corticosteróides isoladamente, a dose recomendada de mitoxantrona é 12 a 14 mg/m<sup>2</sup> administrada por perfusão intravenosa de curta duração com intervalos de 21 dias, em associação com doses baixas de corticosteróides orais.

Os doentes com cancro que receberam doses cumulativas de 140 mg/m<sup>2</sup>, tanto em monoterapia como em combinação com outros agentes quimioterápicos apresentavam uma probabilidade cumulativa de 2,6% de insuficiência cardíaca congestiva clínica. Por este motivo, os doentes devem ser monitorizados quanto à existência de evidências de toxicidade cardíaca e questionados sobre a existência de sintomas de insuficiência cardíaca, antes do início e durante o tratamento.

#### *Esclerose múltipla*

O tratamento com mitoxantrona deve ser administrado sob a supervisão de um médico experiente na utilização de agentes quimioterápicos citotóxicos para tratamento da esclerose múltipla.

Este tratamento apenas deve ser usado após avaliação da relação benefício-risco, especialmente relativamente aos riscos hematológicos e cardíacos (ver secção 4.4).

O tratamento não deve ser iniciado em doentes que já foram tratados anteriormente com mitoxantrona.

A dose recomendada de mitoxantrona é geralmente de 12 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal, administrada por perfusão intravenosa de curta duração (aproximadamente 5 a 15 minutos) que pode ser repetida a cada 1-3 meses. A dose cumulativa máxima ao longo da vida não deve exceder 72 mg/m<sup>2</sup> (ver secção 5.1).

Se a mitoxantrona for administrada repetidamente, os ajustes da dose devem ser efetuados com base no grau e duração da supressão da medula óssea.

Hemograma diferencial 21 dias depois da perfusão de mitoxantrona

Sinais de sintomas de infeção e diferencial com grau 3 da OMS: dose seguinte de 10 mg/m<sup>2</sup>

Sinais de sintomas de infeção e hemograma diferencial com grau 4 da OMS: dose seguinte de 8 mg/m<sup>2</sup>

Hemograma diferencial 7 dias antes da perfusão de mitoxantrona

Sinais de sintomas de infeção e hemograma diferencial com grau 1 da OMS: dose seguinte de 9 mg/m<sup>2</sup>

Sinais de sintomas de infeção e hemograma diferencial com grau 2 da OMS: dose seguinte de 6 mg/m<sup>2</sup>

Sinais de sintomas de infeção e hemograma diferencial com grau 3 a 4 da OMS: descontinuação da terapêutica.

No caso de toxicidades não hematológicas de grau 2 a3 da OMS, a dose seguinte deve ser ajustada para 10 mg/m<sup>2</sup>, no caso de toxicidade não hematológica de grau 4, o tratamento deve ser descontinuado.

### Populações especiais

#### *Idosos*

De um modo geral, a seleção da dose para um doente idoso deve ser iniciada com a dose mais baixa do intervalo posológico, refletindo a maior frequência de diminuição das funções hepática, renal ou cardíaca e de doenças concomitantes ou tratamento com outros medicamentos.

#### *Compromisso renal*

A segurança da mitoxantrona em doentes com compromisso renal não foi estabelecida. A mitoxantrona deve ser usada com precaução.

#### *Compromisso hepático*

A segurança da mitoxantrona em doentes com insuficiência hepática não foi estabelecida. Em doentes com compromisso hepático, pode ser necessário um ajuste da dose, uma vez que a depuração da mitoxantrona está reduzida devido ao compromisso hepático. Não existem dados suficientes que permitam recomendações para ajuste da dose. Os resultados laboratoriais não conseguem prever a depuração da substância ativa e os ajustes da dose (ver secção 5.2).

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia em doentes pediátricos não foi estabelecida. Não existe utilização relevante da mitoxantrona na população pediátrica.

### Modo de administração

O concentrado de Novantrone apenas deve ser administrado por perfusão intravenosa.

O concentrado de Novantrone deve ser injetado lentamente numa perfusão intravenosa de fluxo livre com uma solução de cloreto de sódio 0,9% ou glucose 5% durante um período de tempo não inferior a 3 a 5 minutos. O tubo deve ser inserido preferencialmente numa veia de grande calibre. Se possível, deverão evitar-se veias sobre articulações ou em extremidades com drenagem venosa ou linfática comprometida.

O concentrado de Novantrone também pode ser administrado como uma perfusão de curta duração (15 a 30 minutos) diluído numa solução de 50 a 100 ml de cloreto de sódio ou glucose 5%.

O concentrado de Novantrone não deve ser administrado por via subcutânea, intramuscular ou intra-arterial. Podem ocorrer lesões graves nos tecidos do local de perfusão caso ocorra extravasão durante a administração. O medicamento também não deve ser administrado por injeção intratecal.

Se forem observados sinais ou sintomas de extravasão, incluindo ardor, dor, prurido, eritema, tumefacção, alteração da coloração para azul ou ulceração, a administração deve ser parada imediatamente (ver secção 4.4).

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à(s) substância(s) ativa(s) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1, incluindo sulfitos que possam ser produzidos durante o fabrico da mitoxantrona.

A mitoxantrona é contraindicada em mulheres que estejam a amamentar (ver secções 4.4 e 4.6).

A mitoxantrona não deve ser usada no tratamento da esclerose múltipla em mulheres grávidas (ver secções 4.4 e 4.6).

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

A mitoxantrona deve ser administrada lentamente numa perfusão intravenosa de fluxo livre. A mitoxantrona não deve ser administrado por via subcutânea, intramuscular ou intra-arterial. Foi reportada neuropatia local/regional, nalguns casos irreversível, após injeção intra-arterial. Podem ocorrer lesões graves nos tecidos caso ocorra extravasão durante a administração. Atualmente, apenas casos isolados de reações locais graves (necrose) foram descritos devido à extravasão. A mitoxantrona não deve ser administrada por injeção intratecal. Lesões graves com sequelas permanentes podem resultar da administração intratecal. Foi reportada neuropatia e neurotoxicidade, tanto centrais como periféricas, após injeção intratecal. Estas notificações incluíram convulsões levando a coma e sequelas neurológicas graves, e paralisia com disfunção do intestino e da bexiga.

##### *Função cardíaca*

Toxicidade do miocárdio, manifestada na sua forma mais grave por insuficiência cardíaca congestiva (ICC) potencialmente irreversível e fatal, tanto durante o tratamento com mitoxantrona ou meses a anos após conclusão do tratamento. O risco aumenta com a dose cumulativa. Os doentes com cancro que receberam doses cumulativas de  $140 \text{ mg/m}^2$ , tanto em monoterapia como em combinação com outros agentes quimioterápicos tiveram uma probabilidade cumulativa de 2,6% de insuficiência cardíaca congestiva clínica. Em ensaios oncológicos comparativos, a taxa global de probabilidade cumulativa de diminuições moderadas ou graves da FEVE com esta dose foi de 13%.

A doença cardiovascular ativa ou latente, a radioterapia prévia ou concomitante na região mediastinal/pericardial, o tratamento prévio com outras antraciclina ou antracenedionas ou a utilização concomitante de outros medicamentos cardiotoxicos pode aumentar o risco de toxicidade cardíaca. Em doentes com cancro, é recomendada a avaliação da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) por ecocardiograma ou por cintilografia de aquisição com regulação múltipla (MUGA) antes da administração da dose inicial de mitoxantrona. Em doentes com cancro, a função cardíaca deve ser cuidadosamente monitorizada durante o tratamento. É recomendada a avaliação da FEVE a intervalos periódicos e/ou se forem observados sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca congestiva. Pode ocorrer cardiotoxicidade em qualquer momento durante o tratamento com mitoxantrona e o risco aumenta com a dose cumulativa. Pode ocorrer toxicidade cardíaca com mitoxantrona em doses cumulativas mais baixas, existindo ou não fatores de risco cardíaco.

Devido ao possível perigo dos efeitos cardíacos em doentes tratados previamente com daunorubicina ou doxorubicina, a relação benefício-risco do tratamento com mitoxantrona neste doentes deve ser determinada antes de se iniciar o tratamento.

Pode ocorrer ocasionalmente insuficiência cardíaca congestiva aguda em doentes com leucemia mieloide aguda tratados com mitoxantrona.

Esta também foi notificada em doentes com esclerose múltipla tratados com mitoxantrona. Podem ocorrer alterações da função cardíaca em doentes com esclerose múltipla tratados com mitoxantrona. Em doentes com esclerose múltipla, é recomendada a avaliação da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) por ecocardiograma ou MUGA antes da administração da dose inicial de mitoxantrona e antes de cada dose, assim como anualmente até 5 anos após a conclusão do tratamento. Pode ocorrer cardiotoxicidade a qualquer momento durante o tratamento com mitoxantrona e o risco aumenta com a dose cumulativa. Pode ocorrer toxicidade cardíaca com mitoxantrona em doses cumulativas mais baixas, existindo ou não fatores de risco cardíaco. De um modo geral, os doentes com esclerose múltipla não deverão receber uma dose cumulativa ao longo da vida superior a  $72 \text{ mg/m}^2$ . De um modo geral, a mitoxantrona não deve ser administrada a doentes com esclerose múltipla com FEVE < 50% ou com uma redução da FEVE clinicamente significativa.

### *Supressão da medula óssea*

O tratamento com mitoxantrona deve ser acompanhado por uma monitorização cuidadosa e frequente dos parâmetros laboratoriais hematológicos e químicos, assim como de uma observação frequente do doente. Antes da administração da dose inicial de mitoxantrona, 10 dias após a administração, antes de cada perfusão subsequente e no caso de serem observados sinais e sintomas de infeção, deve ser obtido um hemograma completo, incluindo a contagem de plaquetas. Os doentes devem ser informados sobre os riscos, sinais e sintomas de leucemia aguda e instruídos a procurar assistência médica caso algum desses sintoma surja, mesmo após o período de 5 anos ter decorrido.

A mielossupressão pode ser mais grave e prolongada em doentes com um estado geral debil ou submetidos anteriormente a quimioterapia e/ou radioterapia.

Exceto no tratamento da leucemia mieloide aguda, de um modo geral, o tratamento com mitoxantrona não deve ser administrado em doentes com contagens de neutrófilos iniciais inferiores a  $1.500 \text{ células/mm}^3$ . Recomenda-se que sejam efetuadas contagens periódicas das células sanguíneas periféricas em todos os doentes tratados com mitoxantrona, de modo a monitorizar a ocorrência de supressão da medula óssea, primariamente neutropenia, que pode ser grave e resultar em infeção.

Quando a mitoxantrona é usada em doses altas ( $> 14 \text{ mg/m}^2/\text{d} \times 3 \text{ dias}$ ) tal como indicado para o tratamento da leucemia, pode ocorrer mielossupressão grave.

Deve ser tida especial precaução para garantir a total recuperação hematológica antes de efetuar o tratamento de consolidação (se este tratamento for usado) e os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante esta fase. A mitoxantrona administrada em qualquer dose pode causar mielossupressão.

### *Leucemia mieloide aguda secundária e síndrome mielodisplásico*

Os inibidores da topoisomerase II, incluindo a mitoxantrona, quando utilizada em monoterapia ou especialmente quando utilizada concomitantemente com outros agentes antineoplásicos e/ou radioterapia, têm sido associados ao desenvolvimento de leucemia mieloide aguda (LMA) ou síndrome mielodisplásico. Devido ao risco de desenvolvimento de malignidades secundárias, a relação benefício-risco do tratamento com mitoxantrona neste doentes deve ser determinada antes de se iniciar o tratamento.

### *Utilização após outros tratamentos específicos para a esclerose múltipla*

A segurança e eficácia da mitoxantrona não foi estudada após o tratamento com natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, dimetil fumarato ou teriflunomida.

### *Cancro da mama não metastático*

Na ausência de dados de eficácia suficientes no tratamento adjuvante do cancro da mama e considerando o risco aumentado de leucemia, a mitoxantrona apenas deve ser usada no cancro *metastático* da mama.

### *Infeções*

Os doentes tratados com agentes imunossupressores como a mitoxantrona apresentam uma resposta imunológica reduzida às infeções. As infeções sistémicas devem ser tratadas concomitantemente com ou imediatamente antes de se iniciar o tratamento com mitoxantrona.

### *Vacinação*

A imunização com vacinas com vírus vivos (por ex., vacinação contra a febre amarela) aumenta o risco de infeção e outras reações adversas tais como vaccinia gangrenosa e vaccinia generalizada, em doentes com imunocompetência reduzida, tal como durante o tratamento com mitoxantrona. Como tal, as vacinas com vírus vivos não devem ser administradas durante o tratamento. É aconselhável usar vacinas com vírus vivos com precaução após conclusão da quimioterapia, e não efetuar nenhuma vacinação antes de 3 meses após a última dose de quimioterapia (ver secção 4.5).

### *Contraceção em doentes do sexo masculino e feminino*

A mitoxantrona é genotóxica e considerada um potencial teratogénico para os seres humanos. Como tal, os homens sujeitos a tratamento devem ser aconselhados a não engravidar a sua parceira e a usar métodos

contracetivos durante pelos menos 6 meses após o final do tratamento. As mulheres em idade fértil devem ter um teste de gravidez negativo antes da administração de cada dose e deverão usar métodos contracetivos durante e pelo menos 4 meses após o final do tratamento.

#### *Aleitamento*

A mitoxantrona foi detetada no leite materno até 1 mês após a última administração. Devido ao risco potencial de reações adversas graves em crianças, a mitoxantrona é contraindicada durante o aleitamento (ver secção 4.3). O aleitamento deve ser descontinuado antes de se iniciar o tratamento.

#### *Fertilidade*

As mulheres em idade fértil devem ser informadas sobre o risco aumentado de amenorreia transitória ou prolongada (ver secção 4.6).

#### *Mutagenicidade e carcinogenicidade*

A mitoxantrona demonstrou potencial mutagénico nos testes bacterianos e mamíferos *in vivo* em ratos. A substância ativa foi carcinogénica em animais experimentais em doses inferiores à dose clínica proposta. Como tal, a mitoxantrona tem potencial carcinogénico nos seres humanos.

#### *Síndrome de lise tumoral*

Foram notificados casos de síndrome de lise tumoral com a utilização de mitoxantrona. Os níveis de ácido úrico, de eletrólitos e de ureia devem ser monitorizados.

#### *Descoloração da urina e de outros tecidos*

A mitoxantrona pode causar uma coloração azul esverdeada da urina nas 24 horas após administração e os doentes devem ser informados de que tal pode ocorrer durante o tratamento. Também pode ocorrer uma coloração azulada da esclerótida, pele e unhas.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

A combinação de mitoxantrona com substâncias ativas potencialmente cardiotoxicas (por ex., outras antraciclina) aumenta o risco de toxicidade cardíaca.

Os inibidores da topoisomerase II, incluindo a mitoxantrona, quando usados concomitantemente com outros agentes antineoplásicos e/ou radioterapia, têm sido associados ao desenvolvimento de leucemia mieloide aguda (LMA) ou síndrome mielodisplásico (SMD) (ver secção 4.8).

A mitoxantrona causa mielossupressão como extensão da sua ação farmacológica. A mielossupressão pode ser aumentada quando usada na quimioterapia combinada com outro agente mielossupressor, assim como no tratamento do cancro da mama.

A mitoxantrona em combinação com outros agentes mielossupressores pode aumentar o risco de imunodepressão excessiva e síndrome linfoproliferativo.

A imunização com vacinas com vírus vivos (por ex., vacinação contra a febre amarela) aumenta o risco de infeção e outras reações adversas tais como vaccinia gangrenosa e vaccinia generalizada, em doentes com imunocompetência reduzida, tal como durante o tratamento com mitoxantrona. Como tal, as vacinas com vírus vivos não devem ser administradas durante o tratamento. É aconselhável usar vacinas com vírus vivos com precaução após conclusão da quimioterapia, e não efetuar nenhuma vacinação antes de 3 meses após a última dose de quimioterapia (ver secção 4.4).

A associação de antagonistas da vitamina K e agentes citotóxicos pode resultar num risco aumentado de hemorragia. Em doentes a receber tratamento anticoagulante por via oral, o tempo de protrombina ou INR deve ser cuidadosamente monitorizado com a adição ou descontinuação do tratamento com mitoxantrona e deve ser reavaliado mais frequentemente durante o tratamento concomitante. Podem ser necessários ajustes da dose dos anticoagulantes de modo a manter o nível desejado de anticoagulação.

A mitoxantrona demonstrou ser um substrato da proteína do transportador BCRP *in vitro*. Os inibidores do transportador BCRP (por ex., eltrombopag, gefitinib) podem resultar numa biodisponibilidade aumentada. Num estudo farmacocinético efetuado em crianças com leucemia mieloide aguda *de novo*, a co- medicação com ciclosporina resultou numa diminuição da depuração da mitoxantrona de 42%. Os indutores do transportador BCRP podem potencialmente diminuir a exposição à mitoxantrona.

A mitoxantrona e os seus metabolitos são excretados na bÍlis e na urina, mas desconhece-se se as vias metabÓlicas ou excretÓrias são saturÁveis, se podem ser inibidas ou induzidas ou se a mitoxantrona e os seus metabolitos entram na circulação enterohepática (ver secção 5.2).

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Contraceção em doentes do sexo masculino e feminino

A mitoxantrona é genotÓxica e é considerada um potencial teratogénico para os seres humanos. Como tal, os homens em tratamento devem ser aconselhados a não engravidar a sua parceira e a usar métodos contraceptivos durante pelos menos 6 meses após o final do tratamento. As mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a evitar engravidar, devem ter um teste de gravidez negativo antes da administração de cada dose e deverão usar métodos contraceptivos eficazes durante e pelo menos 4 meses após o final do tratamento.

##### Gravidez

Existem dados muito limitados sobre a utilização da mitoxantrona em mulheres grÁvidas. Em estudos em animais, a mitoxantrona não foi teratogénica em doses inferiores à exposição em seres humanos, mas causou toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). A mitoxantrona é considerada um potencial teratogénico nos seres humanos devido ao seu mecanismo de ação e aos efeitos no desenvolvimento demonstrados por agentes relacionados. Por este motivo, a utilização da mitoxantrona no tratamento da esclerose múltipla é contraindicada em mulheres grÁvidas (ver secção 4.3). Quando usada para tratamento noutras indicações, a mitoxantrona não deve ser administrada durante a gravidez, em particular durante o primeiro trimestre de gravidez. Em cada caso individual, o benefício do tratamento deve ser avaliado tendo em consideração o possível risco para o feto. Se o medicamento for utilizado durante a gravidez, ou se a doente engravidar durante o tratamento com mitoxantrona, deve ser informada do risco potencial para o feto e deve ser prestado aconselhamento genético.

##### Aleitamento

A mitoxantrona é excretada no leite materno, tendo sido detetada no leite materno até um mês após a última administração. Devido ao risco potencial de reações adversas graves em lactentes, a mitoxantrona é contraindicada durante o aleitamento (ver secção 4.3) e o aleitamento deve ser descontinuado antes de se iniciar o tratamento.

##### Fertilidade

As mulheres tratadas com mitoxantrona apresentam um rico aumentado de amenorreia transitória ou persistente e, como tal, a conservação dos gÁmetas deve ser considerada antes do tratamento. Nos homens, não existem dados disponÍveis, mas foram observadas em animais atrofia tubular dos testÍculos e contagens reduzidas de espermatozÓides (ver secção 5.3).

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos da mitoxantrona sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Pode ocorrer confusão e fadiga após a administração de mitoxantrona (ver secção 4.8).

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança

Os efeitos secundários mais graves observados com a mitoxantrona são toxicidade do miocárdio e mielossupressão. Os efeitos secundários mais frequentes com a mitoxantrona (observados em mais de 1 em cada 10 doentes) são anemia, leucopenia, neutropenia, infeções, amenorreia, alopecia, náuseas e vômitos.

### Lista tabulada das reações adversas

A tabela abaixo baseia-se nos dados de segurança resultantes de ensaios clínicos e notificações espontâneas em indicações oncológicas e de ensaios clínicos, estudos de segurança pós-autorização e notificações espontâneas de doentes submetidos a tratamento para esclerose múltipla. As frequências são definidas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ), desconhecidos (não podem ser estimados a partir dos dados disponíveis).

<b>Frequência</b>	<b>Oncologia</b>	<b>Esclerose múltipla</b>
<b><i>Infeções e infestações</i></b>		
Muito frequentes	Infeção (incluindo consequência fatal)	Infeção (incluindo consequência fatal) Infeção do trato urinário Infeção das vias aéreas superiores
Pouco frequentes	Infeção do trato urinário Infeção das vias aéreas superiores Septicémia Infeções oportunistas	Pneumonia Septicémia Infeções oportunistas
Raros	Pneumonia	
<b><i>Neoplasias benignas e malignas (incluindo quistos e polipos)</i></b>		
Pouco frequentes	Leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, leucemia aguda	Leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, leucemia aguda
<b><i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i></b>		
Muito frequentes	Anemia Neutropenia Leucopenia	
Frequentes	Trombocitopenia Granulocitopenia	Anemia Leucopenia Granulocitopenia Contagem dos glóbulos brancos anormal
Pouco frequentes	Mielossupressão Insuficiência da medula óssea Contagem dos glóbulos brancos	Insuficiência da medula óssea Mielossupressão Trombocitopenia

<b>Frequência</b>	<b>Oncologia</b>	<b>Esclerose múltipla</b>
	anormal	Neutropenia
<b><i>Doenças do sistema imunitário</i></b>		
Pouco frequentes	Anafilaxia/Reações anafilactóides (incluindo choque)	Anafilaxia/anafilactóides (incluindo choque )
<b><i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i></b>		
Frequentes	Anorexia	
Pouco frequentes	Flutuações de peso Síndrome de lise tumoral*	Anorexia Flutuações de peso
* A leucemia aguda linfoblástica das células T e B e os linfomas não Hodgkin (LNH) são os mais frequentemente associados à SLT		
<b><i>Doenças do sistema nervoso</i></b>		
Frequentes	Letargia	Dores de cabeça
Pouco frequentes	Ansiedade Confusão Cefaleia Parestesia	Ansiedade Confusão Parestesia Letargia
<b><i>Afeções oculares</i></b>		
Pouco frequentes	Descoloração da esclerótida	Descoloração da esclerótida
<b><i>Cardiopatias</i></b>		
Frequentes	Insuficiência cardíaca congestiva Enfarte do miocárdio (incluindo eventos fatais)	Arritmia Eletrocardiograma anormal Fração de ejeção ventricular esquerda diminuída
Pouco frequentes	Arritmia Bradicardia sinusal Eletrocardiograma anormal Fração de ejeção ventricular esquerda diminuída	Insuficiência cardíaca congestiva Cardiomiopatia Bradicardia sinusal Enfarte do miocárdio (incluindo eventos fatais)
Raros	Cardiomiopatia	
<b><i>Vasculopatias</i></b>		
Pouco frequentes	Contusão Hemorragia Hipotensão	Contusão Hemorragia Hipotensão
<b><i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i></b>		
Frequentes	Dispneia	
Pouco frequentes		Dispneia
<b><i>Doenças gastrointestinais</i></b>		

<b>Frequência</b>	<b>Oncologia</b>	<b>Esclerose múltipla</b>
Muito frequentes	Náuseas Vômitos	Náuseas
Frequentes	Obstipação Diarreia Estomatite	Obstipação Diarreia Estomatite Vômitos
Pouco frequentes	Dor abdominal Hemorragia gastrointestinal Inflamação da mucosa Pancreatite	Dor abdominal Hemorragia gastrointestinal Inflamação da mucosa Pancreatite
<b><i>Afeções hepatobiliares</i></b>		
Frequentes		Níveis elevados de aspartataminotransferase
Pouco frequentes	Hepatotoxicidade Níveis elevados de aspartataminotransferase	Hepatotoxicidade
<b><i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i></b>		
Muito frequentes	Alopécia	Alopécia
Pouco frequentes	Eritema Anomalias das unhas Erupções cutâneas Descoloração da pele Necrose dos tecidos (após extravasão)	Anomalias das unhas Erupções cutâneas Descoloração da pele Necrose dos tecidos (após extravasão)
<b><i>Doenças renais e urinárias</i></b>		
Pouco frequentes	Creatinina sérica elevadada Níveis elevados de Azoto ureico no sangue Nefrotoxicidade Descoloração da urina	Creatinina sérica elevada Níveis elevados de Azoto ureico no sangue Nefrotoxicidade Descoloração da urina
<b><i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i></b>		
Muito frequentes		Amenorreia*
Pouco frequentes	Amenorreia	
* A amenorreia pode ser prolongada e pode ser consistente com menopausa prematura		
<b><i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i></b>		
Frequentes	Astenia Fadiga Pirexia	
Pouco frequentes	Edema	Astenia

<b>Frequência</b>	<b>Oncologia</b>	<b>Esclerose múltipla</b>
	Extravasão* Disgeusia	Fadiga Edema Pirexia Extravasão* Morte súbita**
<p>* Foi notificada extravasão no local da perfusão, que pode resultar em eritema, tumefacção, dor, ardor e/ou descoloração azul da pele. A extravasão pode resultar em necrose dos tecidos com necessidade resultante de desbridamento e enxerto de pele. Tamém foi notificada flebite no local da perfusão.</p> <p>** A relação casual com a administração de mitoxantrona é incerta.</p>		

#### Descrição de reações adversas selecionadas

Pode ocorrer toxicidade do miocárdio, manifestada na sua forma mais grave por insuficiência cardíaca congestiva (ICC) potencialmente irreversível e fatal, que pode ocorrer durante o tratamento com mitoxantrona ou meses a anos após conclusão do tratamento. Este risco aumenta com a dose cumulativa. Em ensaios clínicos, os doentes com cancro que receberam doses cumulativas de 140 mg/m<sup>2</sup>, tanto em monoterapia como em combinação com outros agentes quimioterápicos apresentavam uma probabilidade cumulativa de 2,6% de insuficiência cardíaca congestiva clínica.

A mielossupressão é um efeito secundário da mitoxantrona limitado pela dose. A mielossupressão pode ser mais pronunciada e com uma duração maior em doentes que tiverem recebido quimioterapia ou radioterapia previamente. Num ensaio clínico em doentes com leucemia aguda, ocorreu mielossupressão significativa em todos os doentes que receberam tratamento com mitoxantrona. Entre os 80 doentes que participaram no ensaio, os valores medianos da contagem mais baixa de leucócitos e plaquetas foi 400/μl (grau 4 da OMS) e 9,500/μl (grau 4 da OMS), respetivamente. A toxicidade hematológica é difícil de avaliar na leucemia aguda devido aos parâmetros tradicionais da depressão da medula óssea uma vez que as contagens de leucócitos e plaquetas são confundidas pela substituição da medula por células leucémicas.

#### População com esclerose múltipla

##### *Toxicidade hematológica*

Pode ocorrer neutropenia após cada administração. De um modo geral, esta neutropenia é transitória observando-se a contagem de leucócitos mais baixa 10 dias após a perfusão e observando-se recuperação cerca de 20 dias após a perfusão. Também pode ser observada uma trombocitopenia reversível. Os parâmetros hematológicos devem ser monitorizados periodicamente (ver secção 4.4).

Foram notificados casos fatais de leucemia mieloide aguda (LMA) (ver secção 4.4).

##### *Toxicidade cardíaca*

Foram notificados casos de ECG anormais. Também foram notificados casos de insuficiência cardíaca congestiva com fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) < 50 % (ver secção 4.4).

#### População pediátrica

O tratamento com mitoxantrona não é recomendado na população pediátrica. A segurança e eficácia não foi estabelecida.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

### **4.9 Sobredosagem**

Não existe nenhum antídoto específico conhecido para a mitoxantrona. Foram notificados casos de sobredosagem acidental. Quatro doentes a receber uma injeção de bólus único de 140 a 180 mg/m<sup>2</sup> morreram como resultado de leucopenia grave com infeção. Pode ser necessário suporte hematológico e tratamento antimicrobiano durante períodos prolongados de mielossupressão grave.

Embora os doentes com insuficiência renal grave não tenha sido estudados, a mitoxantrona liga-se extensamente aos tecidos e é improvável que o seu efeito terapêutico ou toxicidade seja mitigado por peritoneal ou hemodiálise.

Dependendo da dose administrada e da condição física do doente, pode observar-se toxicidade renal, hepática, gastrointestinal e hemapoética. Nos casos de sobredosagem, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados. O tratamento deve ser sintomático e de suporte.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, antraciclinas e substâncias relacionadas.  
Código ATC: L01DB07

#### Mecanismo de ação

A mitoxantrona, um agente que reage com o ADN que se intercala no ácido desoxirribonucleico (ADN) através de ligações de hidrogénio, provoca ligações cruzadas e quebras na cadeia. A mitoxantrona também interfere com o ácido ribonucleico (ARN) e é um inibidor potente da topoisomerase II, a enzima responsável pelo desenrolamento e reparação do ADN danificado. Tem um efeito citocida tanto na proliferação como na não proliferação de células humanas em cultura, sugerindo a falta de especificidade e atividade da fase do ciclo celular contra neoplasias de proliferação rápida e crescimento lento. A mitoxantrona bloqueia o ciclo celular na fase G2 levando a um aumento do ARN celular e poliploidia.

A mitoxantrona demonstrou inibir, *in vitro*, a proliferação de células B, células T e macrófagos e impedir o aparecimento de antigénios, assim como a secreção de interferão gamma, fator de necrose tumoral alfa e interleucina-2.

#### Efeitos farmacodinâmicos

A mitoxantrona, um derivado sintético da antracenediona, é um citotóxico comprovado e um agente antineoplásico. O seu efeito terapêutico foi reportado em inúmeras malignidades. O seu mecanismo de ação assumido na esclerose múltipla é a imunossupressão.

#### Eficácia e segurança clínicas

O tratamento com mitoxantrona 12 a 14 mg/m<sup>2</sup> foi eficaz no tratamento de vários cancros. Esta dose é administrada em ciclos de 21 dias, durante 3 dias consecutivos na terapêutica de indução na LMA, e durante 2 dias na terapêutica de consolidação. A mitoxantrona é ativa quando administrada em monoterapia ou em combinação com outros agentes anticancerígenos ou corticosteróides.

A mitoxantrona em combinação com outras substâncias ativas citostáticas é eficaz no tratamento do cancro metastático da mama, também em doentes que não tiveram resposta com terapêutica adjuvante com um regime à base de antraciclina.

A mitoxantrona em combinação com corticosteróides melhora o controlo da dor e a qualidade de vida em doentes com cancro da próstata resistente à castração avançado, sem qualquer melhoria na sobrevivência global. A mitoxantrona em associação com citarabina como tratamento de indução inicial e, pelo menos, tão eficaz na indução da remissão como as combinações de daunorubicina em doentes adultos com LMA não tratada previamente. A mitoxantrona em monoterapia ou em combinação com outros medicamentos citostáticos apresenta uma resposta objetiva em doentes com vários tipos de LNH. A utilidade a longo prazo da mitoxantrona é limitada devido ao aparecimento da resistência do cancro, que em última instância pode resultar em consequência fatal quando usada como terapêutica de último recurso.

O tratamento com mitoxantrona 12 mg/m<sup>2</sup> administrada a cada 3 meses foi superior ao tratamento com 5 mg/m<sup>2</sup> e com placebo num estudo clínico em doentes com esclerose múltipla inflamatória altamente ativa. Foi observada uma redução da incapacidade neurológica, agravamento e frequência de recidivas clínicas. Nos vários estudos efetuados na esclerose múltipla, a dose cumulativa efetiva variou entre 36 mg/m<sup>2</sup> e 120 mg/m<sup>2</sup>. As doses únicas variaram entre 5 e 12 mg/m<sup>2</sup>, os intervalos de dose desde 1 vez por mês até 1 vez a cada 3 meses. Adicionalmente, o período de tempo ao longo do qual a dose cumulativa foi administrada variou entre 3 e 24 meses. No entanto, a cardiotoxicidade aumenta com a dose cumulativa. Uma dose cumulativa de 72 mg/m<sup>2</sup> continua a ser eficaz e está associada a uma menor cardiotoxicidade do que doses cumulativas superiores. Contudo, os doentes com esclerose múltipla não deverão receber uma dose cumulativa ao longo da vida superior a 72 mg/m<sup>2</sup>.

#### População pediátrica

A segurança e eficácia em doentes pediátricos não foi estabelecida.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

A farmacocinética da mitoxantrona em doentes após administração intravenosa de uma dose única pode ser caracterizada por um modelo tri-compartimental. Em doentes administrados com 15-90 mg/m<sup>2</sup>, existe uma relação linear entre a dose e a área sob a curva de concentração (AUC). A acumulação plasmática da substância ativa não foi aparente quando a mitoxantrona foi administrada quer diariamente durante 5 dias ou como dose única a cada três semanas.

### Distribuição

A distribuição nos tecidos é extensa: o volume de distribuição estacionário excede 1.000 l/m<sup>2</sup>. As concentrações plasmáticas diminuem rapidamente durante as primeiras duas horas e depois lentamente. A mitoxantrona liga-se 78 % às proteínas plasmáticas. A fração de ligação é independente da concentração e não é afetada pela presença de fenitoína, doxorubicina, metotrexato, prednisona, prednisolona, heparina ou aspirina. A mitoxantrona não atravessa a barreira hemato-encefálica. A distribuição nos testículos é relativamente baixa.

### Biotransformação e eliminação

As vias que levam ao metabolismo da mitoxantrona não foram esclarecidas. A mitoxantrona é excretada lentamente na urina e nas fezes, tanto sob a forma de substância ativa inalterada como sob a forma de metabolitos inativos. Em estudos em seres humanos, apenas 10 % e 18 % da dose foi recuperada na urina e nas fezes respetivamente, tanto sob a forma de substância ativa ou metabolitos, durante um período de 5 dias após administração do medicamento. Do material recuperado na urina, 65 % era substância ativa inalterada. Os restantes 35 % eram constituídos por derivados de ácido monocarboxílico e dicarboxílico e os seus conjugados glucuronídeos.

Muitos dos valores de semi-vida reportados para a fase de eliminação situam-se entre 10 e 40 horas, mas vários outros autores reportaram valores muito mais longos entre 7 e 12 dias. As diferenças nas estimativas

podem ser devidas à disponibilidade de dados em tempos muito além da administração das doses, ao peso dos dados e à sensibilidade dos testes.

#### Populações especiais

A depuração da mitoxantrona pode ser reduzida devido à insuficiência hepática.

Não parecem existir diferenças relevantes na farmacocinética da mitoxantrona entre doentes idosos e jovens adultos. O efeito do género, raça e insuficiência renal na farmacocinética da mitoxantrona é desconhecido.

A farmacocinética da mitoxantrona na população pediátrica é desconhecida.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Foram realizados estudo de toxicidade única e repetida em ratinhos, ratos, cães, coelhos e macacos. O sistema hematopoiético foi o órgão alvo primário da toxicidade apresentando mielossupressão. O coração, o rim, o trato gastrointestinal e os testículos foram alvos adicionais. Foi observada atrofia tubular dos testículos e contagens reduzidas de espermatozóides.

A mitoxantrona foi mutagénica e clastogénica e todos os sistemas *in vitro* e nos ratinhos *in vivo*. Foram observados efeitos carcinogénicos em ratos e ratos macho. O tratamento de ratos fêmeas grávidas durante o período de organogénese da gestação foi associado a atrasos no crescimento fetal com doses > 0,01 vezes a dose recomendada em humanos num base de mg/m<sup>2</sup>. Quando coelhos fêmeas grávidas foram tratadas durante o período de organogénese, foi observado um aumento da incidência de partos prematuros com doses > 0,01 vezes a dose recomendada em humanos num base de mg/m<sup>2</sup>. Não foram observados efeitos teratogénicos neste estudos, mas as doses máximas testadas eram bastantes inferiores à dose recomendada em humanos (0,02 e 0,05 vezes em ratinhos e coelhos, respetivamente, numa base de mg/m<sup>2</sup>). Não foram observados efeitos no desenvolvimento nem na fertilidade das crias no estudo de duas gerações efetuado em ratos.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

[A ser completado nacionalmente]

### **6.2 Incompatibilidades**

[A ser completado nacionalmente]

### **6.3 Prazo de validade**

[A ser completado nacionalmente]

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

[A ser completado nacionalmente]

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

[A ser completado nacionalmente]

### **6.6 Precauções especiais de conservação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

{tel}

{fax}

{e-mail}

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: {DD de mês de AAAA}

Data da última renovação: {DD de mês de AAAA}

[A ser completado nacionalmente]

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

{MM/AAAA}

{DD/MM/AAAA}

{DD de mês de AAAA}

[A ser completado nacionalmente]

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>, e no sítio da internet do(a) {nome da agência (link)}.

## **ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CAIXA DE CARTÃO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Novantrone e nomes associados (ver Anexo I) 2 mg/ml concentrado para solução para perfusão  
[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Mitoxantrona  
[A ser completado nacionalmente]

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

[A ser completado nacionalmente]

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Concentrado para solução para perfusão

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via intravenosa  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
[A ser completado nacionalmente]

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.  
[A ser completado nacionalmente]

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

[A ser completado nacionalmente]

**8. PRAZO DE VALIDADE**

[A ser completado nacionalmente]

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

[A ser completado nacionalmente]

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]  
{Nome e endereço}  
{tel}  
{fax}  
{e-mail}

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

[A ser completado nacionalmente]

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

<Não aplicável>

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

<Não aplicável>

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**FRASCO PARA INJETÁVEIS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Novantrone e nomes associados (ver Anexo I) 2 mg/ml concentrado para solução para perfusão  
[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]  
Mitoxantrona  
Via intravenosa

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**3. PRAZO DE VALIDADE**

[A ser completado nacionalmente]

**4. NÚMERO DO LOTE**

[A ser completado nacionalmente]

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

[A ser completado nacionalmente]

**6. OUTRAS**

[A ser completado nacionalmente]

## **FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Novantrone e nomes associados (ver Anexo I) 2 mg/ml concentrado para solução para perfusão [Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente] Mitoxantrona

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Novantrone e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Novantrone
3. Como utilizar Novantrone
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Novantrone
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Novantrone e para que é utilizado**

Novantrone contém a substância ativa mitoxantrona. Novantrone pertence ao grupo de medicamentos conhecidos como medicamentos antineoplásicos ou anticancerígenos. Também pertence ao subgrupo de medicamentos anticancerígenos denominados antraciclinas. O Novantrone previne o crescimento de células cancerígenas, o que resulta eventualmente na morte destas. O medicamento também suprime o sistema imunitário e é usado devido ao este efeito para tratar uma forma específica da esclerose múltipla quando não existem opções de tratamento alternativas.

O Novantrone está indicado no tratamento de:

- Cancro da mama em fase avançada (forma metastizada);
- Uma forma de cancro dos nódulos linfáticos (linfoma não Hodgkin);
- Um cancro do sangue no qual a medula óssea (o tecido esponjoso dentro dos ossos grandes) produz demasiados glóbulos brancos (leucemia mieloide aguda);
- Um cancro dos glóbulos brancos (leucemia mieloide crónica) numa fase em que é difícil controlar o número de glóbulos brancos (crise blástica). O Novantrone é usado em associação com outros medicamentos nas seguintes indicações;
- Dor causada por cancro da próstata em fase avançada em associação com corticosteróides;
- Esclerose múltipla recorrente altamente ativa associada à rápida evolução da incapacidade, para a qual não existe nenhuma opção terapêutica alternativa (ver secções 2 e 3).

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar Novantrone**

##### **Não utilize Novantrone:**

- se tem alergia à mitoxantrona ou a qualquer outro componente deste medicamento (ver secção 6);
- se tem alergia ao sulfito;
- se tem uma forma de asma (asma brônquica) com alergia ao sulfito;
- se estiver a amamentar (ver secção “gravidez e aleitamento”)

##### Para utilização como tratamento da esclerose múltipla:

- se estiver grávida

#### **Advertências e precauções**

O Novantrone deve ser administrado sob a supervisão de um médico experiente na utilização de medicamentos para o cancro que são tóxicos para as suas células (agentes quimioterápicos citotóxicos). O Novantrone deve ser administrado por perfusão lenta e com fluxo livre na veia.

O Novantrone não deve ser administrado sob a pele (via subcutânea), num músculo (via intramuscular) nem numa artéria (via intra-arterial). Podem ocorrer lesões graves nos tecidos do local de perfusão caso o Novantrone seja derramado (extravasão) para os tecidos circundantes durante a administração.

O Novantrone também não deve ser injetado no espaço sob o cérebro ou na coluna vertebral (injeção intratecal) uma vez que tal pode resultar em lesões graves com deficiência permanente.

#### **Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Novantrone:**

- Se tiver problemas de fígado.
- Se tiver problemas de rins.
- Se já tiver usado Novantrone anteriormente.
- Se o seu coração não funcionar corretamente.
- Se tiver sido submetido a radioterapia no peito anteriormente.
- Se já tiver usado outros medicamentos que afetam o seu coração .
- Se já tiver sido submetido a tratamentos anteriores com antraciclinas ou antracenedionas, tais como daunorubicina ou doxorubicina.
- Se a sua medula óssea não estiver a funcionar corretamente (estiver deprimida) ou se o seu estado de saúde geral estiver debilitado.
- Se tiver uma infeção. Esta infeção deve ser tratada antes de tomar Novantrone.
- Se agendar uma vacinação ou imunização durante o tratamento. As vacinações e imunizações podem não funcionar durante o tratamento com Novantrone e até 3 meses após o final do tratamento.
- Se estiver grávida ou se você e o seu parceiro estiverem a tentar uma gravidez.
- Se estiver a amamentar. Deverá parar de amamentar antes de tomar Novantrone.

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro imediatamente se tiver algum dos seguintes sinais ou sintomas durante o tratamento com Novantrone:

- Febre, infeções, hemorragias ou hematomas sem causa aparente, fraqueza e fadiga rápida.
- Falta de ar (incluindo falta de ar durante a noite), tosse, retenção de líquidos (inchaço) nos tornozelos ou pernas, coração agitado (batimento cardíaco irregular). Isto pode ocorrer tanto durante o tratamento como meses ou anos após o tratamento com Novantrone.

O seu médico poderá necessitar de ajustar o seu tratamento ou parar o tratamento com Novantrone temporária ou permanentemente.

#### **Análises sanguíneas antes e durante o tratamento com Novantrone**

Novantrone pode afetar a contagem das suas células sanguíneas. Antes de iniciar e durante o tratamento com Novantrone, o seu médico irá realizar uma análise sanguínea para contar o número das suas células sanguíneas. O seu médico irá realizar análises sanguíneas mais frequentemente, nas quais irá monitorizar, em particular, o número de glóbulos brancos (neutrófilos, leucócitos) no sangue:

- Se tiver uma contagem baixa de um tipo específico de glóbulos brancos (neutrófilos) (inferior a  $1,500 \text{ células/mm}^3$ ).
- Se usar Novantrone em dose altas ( $>14 \text{ mg/m}^2$ , por dia x 3 dias).

#### **Testes da função cardíaca antes e durante o tratamento com Novantrone**

Novantrone pode danificar o seu coração e causar uma deterioração da sua função cardíaca ou, nos casos mais graves, insuficiência cardíaca. Está mais propenso a estes efeitos secundários se tomar doses altas de Novantrone ou:

- se o seu coração não funcionar corretamente
- se tiver sido submetido a tratamento do peito com radiação

- se já tiver usado outros medicamentos que afetam o seu coração
- se já tiver sido submetido a tratamentos anteriores com antraciclina ou antracenedionas, tais como daunorubicina ou doxorubicina

O seu médico irá efetuar testes da função cardíaca antes de iniciar o tratamento com Novantrone e a intervalos periódicos durante o tratamento. Se receber Novantrone para tratar a esclerose múltipla, o seu médico irá testar a sua função cardíaca antes de iniciar o tratamento, antes de cada dose subsequente e anualmente até 5 anos após o final do tratamento.

### **Leucemia mieloide aguda (LMA) e síndrome mielodisplásico**

Um grupo de medicamentos anticancerígenos (inibidores da topoisomerase II), incluindo o Novantrone, podem causar as seguintes doenças quando usados isoladamente, mas especialmente em associação com quimioterapia e/ou radioterapia:

- cancro dos glóbulos brancos (leucemia mieloide aguda, LMA)
- uma doença da medula óssea que produz células sanguíneas com uma forma anormal e que leva à leucemia (síndrome mielodisplásico)

### **Descoloração da urina e de outros tecidos**

A mitoxantrona pode causar uma coloração azul-esverdeada da urina nas 24 horas após administração. Também pode ocorrer uma coloração azulada da parte branca do olho, da pele e das unhas.

### **Contraceção nos homens e nas mulheres**

Os doentes do sexo masculino não devem engravidar a sua parceira e devem usar métodos contraceptivos durante pelos menos 6 meses após o final do tratamento. As mulheres em idade fértil devem ter um teste de gravidez negativo antes da administração de cada dose e deverão usar métodos contraceptivos durante e pelo menos 4 meses após o final do tratamento. Se este medicamento for usado durante a gravidez ou se engravidar enquanto estiver a tomar este medicamento, informe o seu médico uma vez que podem existir riscos para o feto.

### **Fertilidade**

Este medicamento pode aumentar o risco de ausência de menstruação (amenorreia) transitória ou persistente em mulheres em idade fértil.

### **Crianças e adolescentes**

Existe pouca experiência em crianças e adolescentes.

Não administre este medicamento a crianças e adolescentes, desde o nascimento até aos 18 anos de idade uma vez que a segurança e eficácia em crianças e adolescentes não foi estabelecida.

### **Outros medicamentos e Novantrone**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos. É extremamente importante que informe se está a utilizar algum dos seguintes medicamentos.

Medicamentos que podem aumentar o risco de efeitos secundários com o Novantrone:

- Medicamentos que podem causar danos no seu coração (por ex., antraciclina).
- Medicamentos que suprimem a produção de células sanguíneas e plaquetas pela medula óssea (agentes mielossuppressores).
- Medicamentos que suprimem o seu sistema imunitário (agentes imunossuppressores).
- Antivitamina K, em particular se estiver a tomar Novantrone porque tem cancro.
- Inibidores da topoisomerase II (um grupo de medicamentos anticancerígenos, incluindo a mitoxantrona), em associação com quimioterapia e/ou radioterapia. Estes podem causar:
  - o cancro dos glóbulos brancos (leucemia mieloide aguda, LMA)
  - o uma doença da medula óssea que produz células sanguíneas com uma forma anormal e que leva à leucemia (síndrome mielodisplásico).

Se não tiver a certeza se algum dos seus medicamentos pertence aos medicamentos listados acima, pergunte ao seu médico ou farmacêutico.

Estes medicamentos devem ser usados com precaução ou podem necessitar ser evitados durante o seu tratamento com Novantrone. Se estiver a tomar algum destes medicamentos, o seu médico pode necessitar de lhe receitar um medicamento alternativo.

Também deve informar o seu médico se já estiver a tomar Novantrone e lhe tiver sido receitado um novo medicamento que não tomou anteriormente ao mesmo tempo com o Novantrone.

As vacinações e imunizações (proteção contra as substâncias da vacinação) podem não funcionar durante o tratamento com Novantrone e até 3 meses após o final do tratamento.

### **Gravidez, amamentação and fertilidade**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

#### Gravidez

Novantrone pode causar danos no feto. Como tal, deve evitar engravidar. O Novantrone não deve ser usado durante a gravidez para o tratamento da esclerose múltipla (especialmente, durante os primeiros 3 meses de gravidez).

Se engravidar durante o tratamento com Novantrone, deverá informar o seu médico imediatamente e parar o tratamento com Novantrone.

Deve evitar engravidar. Os doentes do sexo masculino devem usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante, pelo menos, 6 meses após descontinuação do tratamento. As mulheres em idade fértil devem ter um teste de gravidez negativo antes da administração de cada dose e deverão usar métodos contraceptivos eficazes durante, pelo menos, 4 meses depois de pararem de tomar Novantrone.

#### Amamentação

Novantrone é excretado no leite materno e pode causar reações adversas graves no seu bebé. Não deve amamentar enquanto estiver a tomar mitoxantrona e até 1 mês após a última administração.

#### Fertilidade

Novantrone pode aumentar o risco de ausência de menstruação (amenorreia) transitória ou persistente em mulheres em idade fértil. Como tal, deve falar com o seu médico se estiver a planear engravidar no futuro, os seus óvulos poderão necessitar ser congelados. No homem, não existem dados disponíveis. No entanto, em animais macho, foram observados danos nos testículos e contagens reduzidas de espermatozóides.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Novantrone tem um efeito reduzido na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Este é devido aos possíveis efeitos secundários, tais como confusão ou sensação de cansaço (ver secção 4).

Se sentir estes efeitos secundários, não conduza nenhum veículo e/ou não use nenhuma máquina.

## **3. Como utilizar Novantrone**

### **Posologia e modo de administração**

O Novantrone será administrado sob a supervisão de um médico experiente na utilização de agentes quimioterápicos citotóxicos. Deve ser sempre administrado como perfusão intravenosa (numa veia) e deve ser sempre diluído antes. O líquido de perfusão pode derramar da veia para o tecido (extravasão). Se isto ocorrer, a perfusão deve ser interrompida e reiniciada noutra veia. Deve evitar o contacto do Novantrone, especialmente com a pele, membranas mucosas (superfícies corporais húmidas, como o revestimento da boca) e olhos. A dose individual de Novantrone é calculada pelo seu médico. A dose recomendada é baseada na sua superfície corporal, a qual é calculada em metros quadrados (m<sup>2</sup>) utilizando o seu peso e altura. Adicionalmente, o seu sangue será analisado periodicamente durante o tratamento. A dose do medicamento será ajustada em função dos resultados destas análises.

A dose habitual é:

### *Cancro da mama com metásteses, linfoma não Hodgkin*

Se o Novantrone for utilizado isoladamente:

A dose inicial recomendada de Novantrone é de 14 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal, em dose única administrada por via intravenosa, que poderá ser repetida em intervalos de 21 dias, se os seus valores sanguíneos tiverem voltado aos valores aceitáveis.

Em doentes com reservas diminuídas de medula óssea ou em estado debilitado, como por exemplo devido a quimioterapia anterior, recomenda-se uma dose inicial mais baixa (12 mg/m<sup>2</sup> ou menos).

O seu médico irá decidir com precisão qual a dose subsequente de que você necessita.

Em ciclos posteriores, a dose anterior pode normalmente ser repetida se a contagem de leucócitos e plaquetas tiver voltado aos níveis normais após 21 dias.

Terapêutica combinada (se usada com outros agentes)

Novantrone tem sido administrado em terapêutica combinada. A associação de Novantrone com outros agentes citotóxicos incluindo a ciclofosfamida e 5-fluorouracilo ou metotrexato e mitomicina C, tem demonstrado eficácia no tratamento do cancro da mama *com metásteses*.

A capacidade de conduzir e utilizar máquinas também sido usada em várias associações no linfoma não Hodgkin, no entanto, os dados são atualmente limitados pelo que não podem ser recomendados regimes específicos.

Como guia de orientação, quando o Novantrone é utilizado em associação com outros agentes mielossuppressores, a dose inicial deve ser reduzida 2-4 mg/m<sup>2</sup> abaixo da dose recomendada quando utilizado isoladamente.

### *Leucemia mieloide aguda:*

Se utilizado isoladamente para recidivas (regresso do cancro)

A dose inicial recomendada de mitoxantrona em monoterapia é de 12 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal, administrada por via intravenosa numa dose única diária durante 5 dias consecutivos (total de 60 mg/m<sup>2</sup> durante 5 dias).

Se utilizado com outros agentes contra o cancro:

O seu médico irá decidir exatamente qual a dose de que você necessita. Esta dose pode ser ajustada se:

- A associação de medicamentos reduzir a produção de glóbulos brancos e de glóbulos vermelhos, assim como de plaquetas na sua medula óssea, mais do que quando o Novantrone é utilizado isoladamente.
- Se tiver problemas de rins ou de fígado graves.

### *Tratamento de crises blásticas na leucemia mieloide (crónica)*

Utilizado isoladamente para recidivas

A dose recomendada na indução da remissão é de 10-12 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal, administrada por via intravenosa numa dose única diária, durante 5 dias consecutivos (total de 50-60 mg/m<sup>2</sup>).

### *Cancro da próstata resistente à castração avançado*

A dose recomendada de Novantrone é 12-14 mg/m<sup>2</sup> administrado por perfusão intravenosa de curta duração com intervalos de 21 dias, em associação com doses baixas de corticosteróides orais (medicamentos hormonais que suprimem o sistema imunitário).

### *Esclerose múltipla*

Novantrone será administrado sob a supervisão de um médico experiente na utilização de agentes quimioterápicos citotóxicos para tratamento da esclerose múltipla.

A dose recomendada de mitoxantrona é geralmente de 12 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal, administrada por perfusão intravenosa de curta duração (aproximadamente 5 a 15 minutos) que pode ser repetida a cada 1 a 3 meses. A dose cumulativa máxima ao longo da vida não deve exceder 72 mg/m<sup>2</sup>.

Se a mitoxantrona for administrada repetidamente, os ajustes da dose devem ser orientados pelo grau e duração da redução no número de glóbulos brancos e glóbulos vermelhos, assim como de plaquetas no sangue.

### **Doentes idosos**

Os doentes idosos devem receber doses mais baixas do intervalo posológico, devido a possível diminuição das funções hepática, renal ou cardíaca e de possíveis doenças ou tratamentos com outros medicamentos.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os efeitos secundários mais graves observados são danos no coração (toxicidade do miocárdio) e mielossupressão (atividade reduzida da medula óssea).

### **Alguns efeitos secundários podem ser graves**

*Se tiver algum dos seguintes efeitos secundários, informe o seu médico imediatamente:*

- Se a sua pele ficar pálida ou se sentir fraqueza ou falta de ar súbita, isto pode ser sinal de uma redução no número de glóbulos vermelhos.
- Hematomas ou hemorragias involuntárias, como tossir sangue, vômitos ou urina com sangue ou fezes pretas (sinal potencial de redução no número de plaquetas).
- Novas dificuldades respiratórias ou agravamento desta.
- Dor no peito, falta de ar, alterações no batimento cardíaco (rápido ou lento), retenção de líquidos (inchaço) nos tornozelos ou pernas (sinais ou sintomas potenciais de problemas cardíacos).
- Erupção na pele com comichão grave (urticária), inchaço das mãos, pés, tornozelos, cara, lábios, boca ou garganta (que pode causar dificuldades para engolir ou respirar), ou se sentir que está prestes a desmaiar, estes podem ser sinais de uma reação alérgica grave.
- Febre e infeções.

### **Para doentes tratados para o cancro:**

#### **Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)**

- Infeções
- Número baixo de glóbulos vermelhos, o que pode causar sensação de cansaço e falta de ar (anemia). Pode necessitar de uma transfusão de sangue
- Número baixo de glóbulos brancos especiais (neutrófilos e leucócitos)
- Náuseas (sensação de enjoo)
- Vômitos (má disposição)
- Queda de cabelo

#### **Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)**

- Níveis baixos de plaquetas – pode causar hemorragias ou hematomas
- Número baixo de glóbulos brancos especiais (granulócitos)
- Falta de apetite
- Cansaço, fraqueza e falta de energia
- Insuficiência cardíaca congestiva (doença grave na qual o coração já não consegue bombear sangue suficiente)
- Ataque cardíaco
- Falta de ar
- Obstipação
- Diarreia
- Inflamação da boca e dos lábios
- Febre

**Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)**

- Atividade reduzida da medula óssea A sua medula óssea pode estar mais deprimida ou estar deprimida durante um período de tempo mais longo, se tiver sido submetido(a) a quimioterapia ou radioterapia
- Produção insuficiente de células sanguíneas na medula óssea (insuficiência da medula óssea)
- Número anormal de glóbulos brancos
- Reação alérgica grave (reação anafilática, incluindo choque anafilático) - pode sentir uma erupção na pele súbita com comichão (urticária), inchaço das mãos, pés, tornozelos, cara, lábios, boca ou garganta, que pode causar dificuldades para engolir ou respirar, e pode sentir que está prestes a desmaiar
- Infecções das vias aéreas superiores
- Infecções do trato urinário
- Envenenamento do sangue (septicemia)
- Infecções causadas por microorganismos que normalmente não causam doenças quando o sistema imunitário está saudável (infecções oportunistas)
- Cancro dos glóbulos brancos (leucemia mieloide aguda (LMA))
- Anomalia da medula óssea que causam a formação de glóbulos brancos anormais, que levam a leucemia (síndrome mielodisplásico (SMD))
- Alterações do peso
- Distúrbios metabólicos (síndrome de lise tumoral)
- Ansiedade
- Confusão
- Dores de cabeça
- Sensação de formigamento
- Ritmo cardíaco irregular ou lento
- Eletrocardiograma anormal
- Redução do volume de sangue que o ventrículo esquerdo consegue bombear, sem quaisquer sintomas
- Hematomas
- Hemorragias intensas
- Tensão arterial baixa
- Dor abdominal
- Hemorragia no estômago ou intestino, que pode incluir vômito com sangue, hemorragia ao esvaziar o intestino ou fezes pretas
- Inflamação das mucosas
- Inflamação do pâncreas
- Anomalias no fígado
- Inflamações da pele (eritema)
- Anormalidades nas unhas (por ex., descolamento da unha do leito da unha, alterações na textura e estrutura da unha)
- Erupções cutâneas
- Alterações na cor da parte branca do olho
- Descoloração da pele
- Derrame de líquido para o tecido circundante (extravasão):
  - o Vermelhidão (eritema)
  - o Inchaço
  - o Dor
  - o Sensação de ardor e/ou descoloração da pele
  - o A morte das células do tecido pode levar à necessidade de remover as células mortas e a um transplante de pele
- Resultados anormais das análises sanguíneas para verificar as funções do fígado e dos rins (níveis de aspartato aminotransferase elevados, creatinina e concentração de nitrogénio ureico no sangue elevados)
- Danos nos rins, causando inchaço e fraqueza (nefropatia)
- Descoloração da urina
- Ausência anormal de menstruação (amenorreia)
- Inchaço (edema)
- Distúrbios do paladar

**Raros (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas)**

- Inflamação dos pulmões (pneumonia)

- Danos no músculo cardíaco impedindo que este bombeie adequadamente (cardiomiopatia)

### **Para doentes tratados para a esclerose múltipla:**

#### **Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)**

- Infecções, incluindo infecções das vias aéreas superiores e do trato urinário
- Náuseas (sensação de enjoo)
- Queda de cabelo
- Ausência anormal de menstruação (amenorreia)

#### **Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)**

- Número baixo de glóbulos vermelhos, o que pode causar sensação de cansaço e falta de ar (anemia). Pode necessitar de uma transfusão de sangue.
- Número baixo de glóbulos brancos especiais (granulócitos e leucócitos)
- Obstipação
- Vômitos (má disposição)
- Diarreia
- Inflamação da boca e dos lábios
- Número anormal de glóbulos brancos
- Dores de cabeça
- Ritmo cardíaco irregular
- Eletrocardiograma anormal
- Redução do volume de sangue que o ventrículo esquerdo consegue bombear, sem quaisquer sintomas
- Resultados anormais das análises sanguíneas para verificar a função do fígado (níveis de aspartato aminotransferase elevados)

#### **Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)**

- Inflamação dos pulmões (pneumonia)
- Envenenamento do sangue (septicémia)
- Infecções causadas por microorganismos que normalmente não causam doenças quando o sistema imunitário está saudável (infecções oportunistas)
- Cancro dos glóbulos brancos (leucemia mieloide aguda (LMA))
- Uma anomalia da medula óssea que causa a formação anormal de glóbulos brancos, que levam a leucemia (síndrome mielodisplásico (SMD))
- Produção insuficiente de células sanguíneas na medula óssea (insuficiência da medula óssea)
- Atividade reduzida da medula óssea A sua medula óssea pode estar mais deprimida ou estar deprimida durante um período de tempo mais longo, se tiver sido submetido(a) a quimioterapia ou radioterapia
- Níveis baixos de plaquetas – pode causar hemorragias ou hematomas
- Número baixo de glóbulos brancos especiais (neutrófilos)
- Reação alérgica grave (reação anafilática, incluindo choque anafilático) - pode sentir uma erupção na pele súbita com comichão (urticária), inchaço das mãos, pés, tornozelos, cara, lábios, boca ou garganta, que pode causar dificuldades para engolir ou respirar, e pode sentir que está prestes a desmaiar
- Falta de apetite
- Alterações do peso
- Ansiedade
- Confusão
- Sensação de formigueiro
- Cansaço, sensação de fraqueza e falta de energia
- Doença grave na qual o coração já não consegue bombear sangue suficiente (insuficiência cardíaca congestiva)
- Danos no músculo cardíaco impedindo que este bombeie adequadamente (cardiomiopatia)
- Ritmo cardíaco lento
- Ataque cardíaco
- Hematomas involgares
- Hemorragias intensas

- Tensão arterial baixa
- Falta de ar
- Dor abdominal
- Hemorragia no estômago ou intestino, que pode incluir vômito com sangue, hemorragia ao esvaziar o intestino ou fezes pretas
- Inflamação das mucosas
- Inflamação do pâncreas
- Anormalidades no fígado
- Anormalidades nas unhas (por ex., descolamento da unha do leito da unha, alterações na textura e estrutura da unha)
- Erupções na pele
- Alterações na cor da parte branca do olho
- Descoloração da pele
- Derrame de líquido para o tecido circundante (extravasão):
  - o Vermelhidão (eritema)
  - o Inchaço
  - o Dor
  - o Sensação de ardor e/ou descoloração da pele
  - o A morte das células do tecido pode levar à necessidade de remover as células mortas e a um transplante de pele
- Resultados anormais das análises sanguíneas para verificar a função do fígado e dos rins (concentração de creatinina e nitrogénio ureico no sangue elevados)
- Danos nos rins, causando inchaço e fraqueza (nefropatia)
- Descoloração da urina
- Inchaço (edema)
- Febre
- Morte súbita

**Raros (podem afetar até 1 em cada 1 000 pessoas)**

Não existentes

**Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

**5. Como conservar Novantrone**

[A ser completado nacionalmente]

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

**6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

**Qual a composição de Novantrone**

[A ser completado nacionalmente]

**Qual o aspeto de Novantrone e conteúdo da embalagem**

[A ser completado nacionalmente]

## **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

{tel}

{fax}

{e-mail}

**Este medicamento está autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) com os seguintes nomes::**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

**Este folheto foi revisto pela última vez em {mês de AAAA}.**

[A ser completado nacionalmente]

### **Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/e> no sítio da internet do(a) {nome da agência (link)}