

Anexa III

Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul

Notă:

Acest Rezumat al caracteristicilor produsului, această Etichetare și acest Prospect sunt rezultatul procedurii de arbitraj căreia îi corespunde această Decizie a Comisiei.

Informațiile despre medicament pot fi actualizate ulterior de către autoritățile competente din Statele Membre, în colaborare cu Statul Membru de Referință, după caz, conform procedurilor prevăzute în Capitolul 4 al Titlului III din Directiva 2001/83/CE.

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Novantrone și denumirile asociate (vezi Anexa I) 2 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
[Vezi Anexa I - A se completa la nivel național]

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon de 1 ml conține mitoxantronă 2 mg (sub formă de clorhidrat).

Excipient(ti) cu efect cunoscut:

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.
[A se completa la nivel național]

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
[A se completa la nivel național]

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Mitoxantrona este indicată în tratamentul neoplasmului de sân metastatic.

Mitoxantrona este indicată în tratamentul limfomului non-Hodgkin.

Mitoxantrona este indicată în tratamentul leucemiei mieloide acute (LMA) la adulți.

Mitoxantrona în regimuri terapeutice de asociere este indicată în tratamentul de inducere a remisiei clinice în criza blastică din leucemia mieloidă cronică.

Mitoxantrona este indicată, în asociere cu glucocorticoizi, pentru tratamentul paleativ (de exemplu analgezic) al neoplasmului de prostată avansat, rezistent la castrare.

Mitoxantrona este indicată pentru tratamentul pacienților cu scleroză multiplă recurentă, înalt activă, asociată cu dizabilitate cu evoluție rapidă, atunci când nu există opțiuni terapeutice alternative (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Mitoxantrona trebuie administrată sub supravegherea unui medic cu experiență în administrarea medicamentelor chimioterapice citostatice.

Neoplasm de sân metastatic, limfom non-Hodgkin

Monoterapie

Doza inițială recomandată de mitoxantronă utilizată în monoterapie este de 14 mg/m² suprafață corporală, administrată intravenos în doză unică, ce poate fi repetată la intervale de 21 zile. La pacienții cu rezerve inadecvate de măduvă osoasă, de exemplu ca urmare a chimioterapiei anterioare sau stării generale alterate, este recomandată o doză inițială mai mică (12 mg/m² sau mai puțin).

Modificarea dozei și a intervalului de timp până la administrarea dozei următoare trebuie stabilite pe baza aprecierii clinice a gravității și duratei mielosupresiei. Pentru următoarele cicluri de tratament, de obicei se poate repeta doza anterioară în cazul în care numărul leucocitelor și al trombocitelor a revenit la valori normale după 21 zile.

Următorul tabel reprezintă un ghid orientativ privind ajustarea dozei în tratamentul neoplasmului de sân metastatic și al limfomului non-Hodgkin, în funcție de valoarea minimă a celulelor sanguine (care apare de obicei aproximativ 10 zile după dozare).

Numărul minim al leucocitelor și trombocitelor	Timpul necesar revenirii la normal	Doza următoare
Dacă numărul minim de leucocite <input type="checkbox"/> 1500 μ l și numărul minim de trombocite <input type="checkbox"/> 50000 μ l	Revenirea la normal <input checked="" type="checkbox"/> 21 zile	Se repetă doza anterioară
Dacă numărul minim de leucocite <input type="checkbox"/> 1500 μ l și numărul minim de trombocite <input checked="" type="checkbox"/> > 50000 μ l	Revenirea la normal <input checked="" type="checkbox"/> 21 zile	Se face pauză până la normalizare, apoi se repetă doza anterioară.
Dacă numărul minim de leucocite <input type="checkbox"/> 1500 μ l sau numărul minim de trombocite <input type="checkbox"/> 50000 μ l	Orice durată	După normalizare, se scade doza cu 2 mg/m ² față de doza anterioară.
Dacă numărul minim de leucocite <input type="checkbox"/> 1000 μ l sau numărul minim de trombocite <input type="checkbox"/> 25000 μ l	Orice durată	După normalizare, se scade doza cu 4 mg/m ² față de doza anterioară.

Tratamentul de asociere

Mitoxantrona a fost administrată ca parte a tratamentului de asociere. În neoplasmul de sân metastatic, asocierea mitoxantronei cu alte medicamente citotoxice, inclusiv ciclofosfamidă și 5-fluorouracil sau metotrexat și mitomicină C, s-a dovedit a fi eficace.

Mitoxantrona a fost de asemenea administrată în diferite asocieri pentru tratamentul limfomului non-Hodgkin; cu toate acestea, datele disponibile în prezent sunt limitate și nu pot fi recomandate regimuri terapeutice specifice.

În regimuri terapeutice de asociere, mitoxantrona s-a dovedit a fi eficace în doze inițiale cuprinse între 7 - 8 - 10 - 12 mg/m², în funcție de asociere și de frecvența administrării.

Ca regulă generală, atunci când mitoxantrona se administrează în chimioterapie de asociere cu un alt medicament mielosupresor, doza inițială de mitoxantronă trebuie să fie mai mică cu 2-4 mg/m² față de doza recomandată în monoterapie; doza următoare depinde de gradul și durata supresiei medulare, după cum este prezentat în tabelul de mai sus.

Leucemie mieloidă acută

Monoterapie în cazul recăderii

Doza recomandată pentru inducerea remisiei este de 12 mg/m² suprafață corporală, administrată intravenos în doză unică, zilnic, timp de cinci zile consecutive (doză totală 60 mg/m²). În cadrul studiilor clinice cu doze zilnice de 12 mg/m² timp de 5 zile, pacienții au obținut o remisie completă ca rezultat al primului ciclu de inducție.

Tratamentul de asociere

Pentru inducție, doza recomandată de mitoxantronă este de 12 mg/m² zilnic, în Zilele 1 și 3, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, și de citarabină este de 100 mg/m² timp de 7 zile, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă continuă timp de 24 ore, în Zilele 1 și 7.

Remisiile cele mai complete vor apărea după ciclul inițial de tratament de inducție. În cazul unui răspuns antileucemic incomplet, se poate administra un al doilea ciclu de inducție cu mitoxantronă timp de 2 zile și citarabină timp de 5 zile, utilizând aceleași doze zilnice. Dacă în timpul primului ciclu de inducție se constată toxicitate gravă nehematologică, cu risc vital, al doilea ciclu de inducție trebuie administrat numai după dispariția reacțiilor toxice.

Tratamentul de consolidare, care a fost utilizat în două studii clinice multicentrice randomizate, constă în mitoxantronă 12 mg/m^2 , administrată sub formă de perfuzie intravenoasă zilnic, în Zilele 1 și 2, și citarabină 100 mg/m^2 timp de 5 zile, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă continuă timp de 24 ore, în Zilele 1 - 5. Primul ciclu de tratament a fost administrat la aproximativ 6 săptămâni după ciclul de inducție final, al doilea a fost în general administrat la 4 săptămâni după primul.

Un ciclu unic de mitoxantronă 6 mg/m^2 în bolus intravenos (i.v.), etoposidă 80 mg/m^2 intravenos timp de 1 oră și citarabină (Ara-C) 1 g/m^2 intravenos, timp de 6 ore zilnic, pentru 6 zile (MEC) a demonstrat activitate antileucemică ca tratament de salvare în LMA refractară.

Tratamentul crizei blastice în leucemia mieloidă (cronică)

Monoterapie în cazul recăderii

Doza recomandată în cazul recăderii este cuprinsă între 10 și 12 mg/m^2 suprafață corporală, administrată intravenos în doză unică, zilnic, timp de 5 zile consecutive (doză totală de $50 - 60 \text{ mg/m}^2$).

Neoplasm prostatic avansat rezistent la castrare

Pe baza datelor provenite din două studii clinice comparative cu mitoxantronă și glucocorticoizi comparativ cu glucocorticoizi în monoterapie, doza recomandată de mitoxantronă este cuprinsă între 12 și 14 mg/m^2 sub formă de perfuzie intravenoasă pe termen scurt, la intervale de 21 zile, în asociere cu doze orale scăzute de glucocorticoizi.

Pacienții cu neoplasm cărora li s-au administrat doze cumulative de 140 mg/m^2 în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente chimioterapice au o probabilitate cumulativă de $2,6\%$ de dezvoltare a insuficienței cardiace congestive clinice. Din acest motiv, pacienții trebuie monitorizați în vederea detectării cardiotoxicității iar înaintea începerii tratamentului și în timpul acestuia li se vor adresa întrebări cu privire la prezența simptomelor de insuficiență cardiacă.

Scleroză multiplă

Tratamentul cu mitoxantronă trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experiență în administrarea medicamentelor chimioterapice citostatice pentru tratamentul sclerozei multiple.

Acest tratament trebuie utilizat numai după evaluarea raportului risc-beneficiu, în special cu privire la riscurile hematologice și cardiace (vezi pct. 4.4).

Tratamentul nu trebuie început la pacienții tratați anterior cu mitoxantronă.

Doza recomandată de mitoxantronă este de obicei de 12 mg/m^2 suprafață corporală, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă de scurtă durată (aproximativ 5 - 15 minute), care poate fi repetată la interval de 1-3 luni. Doza cumulativă maximă pe parcursul vieții nu trebuie să depășească 72 mg/m^2 (vezi pct. 5.1).

Dacă mitoxantrona se administrează repetat, ajustarea dozelor trebuie coordonată în funcție de gravitatea și durata supresiei medulare osoase.

Formula leucocitară în interval de 21 zile după perfuzia cu mitoxantronă

Semne și simptome de infecție și formula leucocitară de gradul 3 conform clasificării OMS: doza succesivă 10 mg/m^2

Semne și simptome de infecție și formula leucocitară de gradul 4 conform clasificării OMS: doza succesivă 8 mg/m^2

Formula leucocitară cu 7 zile înainte de perfuzia cu mitoxantronă

Semne și simptome de infecție și formula leucocitară de gradul 1 conform clasificării OMS: doza succesivă 9 mg/m²

Semne și simptome de infecție și formula leucocitară de gradul 2 conform clasificării OMS: doza succesivă 6 mg/m²

Semne și simptome de infecție și formula leucocitară de gradul 3 și 4 conform clasificării OMS: întreruperea tratamentului

În cazul apariției toxicității nehematologice de gradul 2 și 3 conform clasificării OMS, doza succesivă trebuie ajustată până la 10 mg/m²; în cazul apariției toxicității nehematologice de gradul 4, tratamentul trebuie întrerupt.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

În general, selecția dozei pentru pacientul vârstnic trebuie începută la extremitatea inferioară a intervalului de dozare, având în vedere frecvența mai mare a tulburărilor funcției hepatice, renale sau cardiace și prezența unor afecțiuni concomitante sau tratamentul cu alte medicamente.

Insuficiență renală

Siguranța mitoxantronei la pacienți cu insuficiență renală nu este stabilită. Mitoxantrona trebuie utilizată cu precauție.

Insuficiență hepatică

Siguranța mitoxantronei la pacienți cu insuficiență hepatică nu este stabilită. La pacienții cu insuficiență hepatică poate fi necesară ajustarea dozei, având în vedere faptul că insuficiența hepatică determină o scădere a clearance-ului mitoxantronei. Nu există date suficiente pentru a se face recomandări privind ajustarea dozei. Datele de laborator nu pot anticipa clearance-ul substanței active și ajustările dozei (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea la copii și adolescenți nu au fost stabilite. Utilizarea mitoxantronei la copii și adolescenți nu este relevantă.

Mod de administrare

Novantrone concentrat trebuie administrat numai prin perfuzie intravenoasă.

Novantrone concentrat trebuie injectat lent într-o perfuzie intravenoasă de soluție salină izotonă sau soluție de glucoză 5%, cu curgere liberă, pe o perioadă de cel puțin 3 - 5 minute. Tubul de perfuzie trebuie introdus de preferință într-un vas mare. Dacă este posibil, se vor evita venele de la nivelul articulațiilor sau extremităților, cu drenaj venos sau limfatic compromis.

Novantrone concentrat poate fi administrat de asemenea sub formă de perfuzie de scurtă durată (15 - 30 minute), diluat în soluție salină izotonă 50 - 100 ml sau în soluție de glucoză 5%.

Novantrone concentrat nu trebuie administrat pe cale subcutanată, intramusculară sau intraarterială. În cazul în care se produce extravazare în timpul administrării, pot apărea leziuni tisulare locale severe. De asemenea, medicamentul nu trebuie administrat prin injecție intratecală.

Administrarea trebuie oprită imediat în cazul în care au apărut orice semne sau simptome de extravazare, inclusiv senzație de arsură, durere, prurit, eritem, umflare, colorație albastră sau ulcerăție (vezi pct. 4.4).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1, inclusiv sulfiți care pot fi produși în timpul fabricării mitoxantronei.

Mitoxantrona este contraindicată la femeile care alăptează (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Mitoxantrona nu trebuie utilizată în tratamentul sclerozei multiple la femeile gravide (vezi pct. 4.4 și 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Mitoxantrona trebuie administrată lent în perfuzie intravenoasă cu curgere liberă. Mitoxantrona nu trebuie administrată pe cale subcutanată, intramusculară sau intraarterială. S-au raportat cazuri de neuropatie locală/regională după injectarea intraarterială. În cazul în care se produce extravazare în timpul administrării, pot apărea leziuni tisulare locale severe. Până în prezent au fost descrise numai cazuri izolate de reacții locale severe (necroze) din cauza extravazării. Mitoxantrona nu trebuie administrată prin injectare intratecală. Administrarea intratecală poate determina leziuni severe cu sechele permanente. Au existat raportări de neuropatie și neurotoxicitate, atât la nivel central cât și periferic, după injectarea intratecală. Aceste raportări au inclus convulsii care au dus la comă și sechele neurologice severe și paralizie cu disfuncții la nivelul intestinului și vezicii urinare.

Funcția cardiacă

Toxicitatea miocardică, manifestată în forma sa cea mai severă prin insuficiență cardiacă congestivă (ICC) potențial ireversibilă și letală, poate apărea fie în timpul tratamentului cu mitoxantronă, fie la luni până la ani după terminarea tratamentului. Acest risc se mărește cu doza cumulativă. Pacienții cu neoplasm cărora li s-au administrat doze cumulative de 140 mg/m² în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente chimioterapice au o probabilitate cumulativă de 2,6% de dezvoltare a insuficienței cardiace congestive clinice. În studiile clinice oncologice comparate, frecvența globală a probabilității cumulative în ceea ce privește scăderea moderată sau severă a FEVS la această doză a fost de 13%.

Boala cardiovasculară activă sau latentă, radioterapia în antecedente sau concomitentă în regiunea mediastinală/pericardică, tratamentul anterior cu alte antraciline sau antracendione sau administrarea concomitentă a altor medicamente cardiotoxice pot crește riscul de toxicitate cardiacă. Înainte de administrarea dozei inițiale de mitoxantronă la pacienții cu neoplasm, se recomandă evaluarea fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) prin ecocardiogramă sau ventriculografie radioizotopică cu achiziție multiplă (MUGA). Funcția cardiacă trebuie monitorizată atent în timpul tratamentului la pacienții cu neoplasm. Se recomandă evaluarea FEVS la intervale periodice și/sau dacă se dezvoltă semne și simptome sugestive de insuficiență cardiacă congestivă. Cardiotoxicitatea poate apărea în orice moment în timpul tratamentului cu mitoxantronă, iar riscul crește odată cu doza cumulativă. Cardiotoxicitatea în timpul administrării mitoxantronei poate apărea la doze cumulative mai mici, indiferent dacă sunt prezenți sau nu factori de risc cardiaci.

Având în vedere pericolul posibil de efecte cardiace la pacienții tratați anterior cu daunorubicină sau doxorubicină, raportul beneficiu-risc al tratamentului cu mitoxantronă la acești pacienți trebuie determinat înainte de începerea tratamentului.

Insuficiența cardiacă congestivă acută poate apărea ocazional la pacienții tratați cu mitoxantronă pentru leucemia mieloidă acută.

Aceasta a fost de asemenea raportată pentru pacienții cu SM tratați cu mitoxantronă. La pacienții cu scleroză multiplă tratați cu mitoxantronă pot apărea modificări cardiace funcționale. Înainte de administrarea dozei inițiale de mitoxantronă și înainte de fiecare doză la pacienții cu scleroză multiplă și anual timp de până la 5 ani după terminarea tratamentului se recomandă evaluarea fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) prin ecocardiogramă sau MUGA. Cardiotoxicitatea poate apărea în orice moment în timpul tratamentului cu mitoxantronă, iar riscul crește odată cu doza cumulativă. Cardiotoxicitatea în timpul administrării mitoxantronei poate apărea la doze cumulative mai mici, indiferent dacă sunt prezenți sau nu factori de risc cardiaci. În mod obișnuit, pacienții cu scleroză multiplă nu trebuie să primească o doză cumulativă pe

parcursul vieții mai mare de 72 mg/m². Mitoxantrona nu trebuie administrată în mod obișnuit la pacienții cu scleroză multiplă care au fie FEVS < 50% fie o reducere semnificativă clinic a FEVS.

Supresia măduvei osoase

Tratamentul cu mitoxantronă trebuie asociat cu monitorizarea strictă și frecventă a parametrilor hematocimici, împreună cu observarea frecventă a pacientului. Hemograma completă, inclusiv numărul de trombocite, trebuie efectuată înainte de administrarea dozei inițiale de mitoxantronă, la 10 zile după administrare și înaintea fiecărei perfuzii succesive și în cazul apariției semnelor și simptomelor de infecție. Pacienții trebuie informați cu privire la riscuri, simptome și semne de leucemie acută și sfătuiți să solicite asistență medicală în cazul în care apar asemenea simptome, chiar dacă a trecut perioada de cinci ani.

Mielosupresia poate fi mai severă și prelungită la pacienții cu stare generală alterată sau cărora li s-a efectuat anterior chimioterapie/radioterapie.

Cu excepția tratamentului pentru leucemia acută mieloidă, tratamentul cu mitoxantronă nu trebuie administrat în general pacienților cu număr de neutrofile mai mic de 1500 celule/mm³ la momentul inițial. Se recomandă efectuarea frecventă a hemogramei la toți pacienții cărora li se administrează mitoxantronă, în vederea monitorizării apariției supresiei măduvei osoase, în principal a neutropeniei, care poate fi severă și poate determina infecție.

Atunci când mitoxantrona se administrează în doze mari (> 14 mg/m²/zi timp de 3 zile), așa cum este indicat în tratamentul leucemiei, va apărea mielosupresie severă.

Se impune o atenție deosebită în asigurarea restabilirii complete a tabloului hematologic înaintea efectuării tratamentului de consolidare (dacă se utilizează acest tratament) iar pacienții trebuie monitorizați strict în timpul acestei faze. Mitoxantrona administrată în orice doză poate provoca mielosupresie.

Leucemie mieloidă acută secundară și sindrom mielodisplazic

S-a raportat apariția leucemiei acute mioide sau a sindromului mielodisplazic atunci când inhibitorii topoizomerazei II, inclusiv mitoxantrona, au fost administrați în monoterapie sau în special în asociere cu alte medicamente citostatice și/sau cu radioterapie. Din cauza riscului de dezvoltare a afecțiunilor maligne secundare, raportul beneficiu-risc al tratamentului cu mitoxantronă trebuie determinat înainte de începerea tratamentului.

Administrarea după alte tratamente specifice SM

Siguranța și eficacitatea mitoxantronei nu au fost studiate după tratamentul cu natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, dimetil fumarat sau teriflunomidă.

Neoplasm de sân nemetastatic

În absența unor date suficiente privind eficacitatea în tratamentul adjuvant al neoplasmului de sân și legat de riscul crescut de leucemie, mitoxantrona trebuie utilizat numai în neoplasmul de sân metastatic.

Infecții

Pacienții cărora li se administrează tratament cu medicamente imunosupresoare cum este mitoxantrona prezintă un răspuns imunologic scăzut la infecții. Infecțiile sistemice trebuie tratate concomitent sau imediat înainte de începerea tratamentului cu mitoxantronă.

Vaccinare

Imunizarea cu vaccinuri cu virusuri vii (de exemplu vaccinarea împotriva febrei galbene) crește riscul de infecție și alte reacții adverse, cum este vaccinia gangrenosă și vaccinia generalizată, la pacienții cu imunocompetență redusă, cum sunt cei cărora li se administrează tratament cu mitoxantronă. Prin urmare, vaccinurile cu virusuri vii nu trebuie administrate în timpul tratamentului. Se recomandă administrarea cu precauție a vaccinurilor cu virusuri vii după oprirea chimioterapiei, iar vaccinarea nu trebuie efectuată mai curând de 3 luni după ultima doză de chimioterapie (vezi pct. 4.5).

Contracepția la bărbați și femei

Mitoxantrona este genotoxic și este considerat ca având potențial teratogen la om. Prin urmare, bărbații cărora li se administrează tratamentul trebuie sfătuiți să evite procreerea și să utilizeze măsuri contraceptive în cursul tratamentului și timp de cel puțin 6 luni după tratament. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să aibă un test de sarcină negativ înainte de administrarea fiecărei doze și să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 4 luni după oprirea tratamentului.

Alăptarea

Mitoxantrona a fost detectată în laptele uman timp de până la o lună după ultima administrare. Din cauza potențialului mitoxantronei de a provoca reacții adverse grave la nou născuți, alăptarea este contraindicată (vezi pct. 4.3) și trebuie întreruptă înainte de începerea tratamentului.

Fertilitatea

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să fie informate cu privire la riscul crescut de amenoree tranzitorie sau persistentă (vezi pct. 4.6).

Mutagenitate și carcinogenitate

S-a demonstrat că mitoxantrona este mutagenă în sisteme de testare la bacterii și mamifere, ca și *in vivo* la șobolani. Substanța activă a fost carcinogenă în experimente la animale, în doze mai mici decât doza clinică propusă. Prin urmare, mitoxantrona are potențial carcinogen la om.

Sindrom de liză tumorală

S-au raportat cazuri de sindrom de liză tumorală la administrarea mitoxantronei. Trebuie monitorizate concentrațiile plasmatiche de acid uric, electroliți și uree.

Modificări ale culorii urinii și altor țesuturi

Mitoxantrona poate produce colorarea albastră-verde a urinii timp de 24 ore după administrare, iar pacienții trebuie avertizați în legătură cu apariția acestui efect în timpul tratamentului. Poate apărea de asemenea colorarea albăstruie a sclerelor, pielii și unghiilor.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Asocierea mitoxantronei cu substanțe active cu potențial cardiotoxic (de exemplu antracicline) crește riscul de toxicitate cardiacă.

S-a raportat apariția leucemiei acute mieloide (LMA) sau a sindromului mielodisplazic (SMD) atunci când inhibitorii topoizomerazei II, inclusiv mitoxantrona, au fost administrați în asociere cu alte medicamente citostatice și/sau cu radioterapie (vezi pct. 4.8).

Mitoxantrona provoacă mielosupresie ca urmare a extinderii acțiunii sale farmacologice. Mielosupresia poate fi crescută atunci când se administrează în chimioterapie de asociere cu alte medicamente imunosupresoare, cum este tratamentul pentru neoplazmul mamar.

Asocierea mitoxantronei cu alte medicamente imunosupresoare poate crește riscul de imunodepresie excesivă și sindromul limfoproliferativ.

Imunizarea cu vaccinuri cu virusuri vii (de exemplu vaccinarea împotriva febrei galbene) crește riscul de infecție și alte reacții adverse, cum este vaccinarea gangrenosă și vaccinarea generalizată, la pacienții cu imunocompetență redusă, cum sunt cei cărora li se administrează tratament cu mitoxantronă. Prin urmare, vaccinurile cu virusuri vii nu trebuie administrate în timpul tratamentului. Se recomandă utilizarea cu prudență a vaccinurilor cu virusuri vii după oprirea administrării chimioterapiei iar vaccinarea nu trebuie efectuată mai curând de 3 luni după ultima doză de chimioterapie (vezi pct. 4.4).

Asocierea antagoniștilor de vitamină K și medicamentelor citotoxice poate duce la un risc crescut de sângerare. La pacienții cărora li se administrează tratament anticoagulant oral, raportul timpului de protrombină sau INR-ul trebuie monitorizat atent în cazul adăugării sau întreruperii tratamentului cu

mitoxantronă și trebuie reevaluat mai frecvent în timpul administrării tratamentului concomitent. Poate fi necesară ajustarea dozei de anticoagulant pentru a se menține nivelul de anticoagulare dorit.

S-a demonstrat că mitoxantrona este un substrat pentru proteina transportoare de BCRP *in vitro*. Inhibitorii transportorului de BCRP (de exemplu eltrombopag, gefitinib) poate determina biodisponibilitate crescută. În cadrul unui studiu farmacocinetic la copii cu leucemie mieloidă acută *de novo*, administrarea concomitentă a ciclosporinei a determinat o scădere cu 42% a clearance-ului mitoxantronei. Inductorii transportorului BCRP pot determina o scădere potențială a expunerii la mitoxantronă.

Mitoxantrona și metaboliții acesteia sunt excretați în bilă și urină dar nu se cunoaște în ce măsură căile metabolice sau excretorii sunt saturabile, pot fi induse sau inhibitate sau dacă mitoxantrona și metaboliții acesteia intră în circulația enterohepatică (vezi pct. 5.2).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Contracepția la bărbați și femei

Mitoxantrona este genotoxic și este considerat ca având potențial teratogen la om. Prin urmare, bărbații cărora li se administrează tratamentul trebuie sfătuiți să evite procreerea și să utilizeze măsuri contraceptive în cursul tratamentului și timp de cel puțin 6 luni după tratament. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să evite sarcina; trebuie să aibă un test de sarcină negativ înainte de administrarea fiecărei doze și să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 4 luni după oprirea tratamentului.

Sarcina

Există date foarte limitate privind administrarea mitoxantronei la femeile gravide. În studii la animale, mitoxantrona nu a fost teratogenă în doze inferioare expunerii la om, dar a provocat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Se consideră că mitoxantrona are potențial teratogen la om din cauza mecanismului său de acțiune și efectelor asupra dezvoltării, demonstrate de medicamente similare. Din acest motiv, administrarea mitoxantronei în tratamentul SM este contraindicată la femeile gravide (vezi pct. 4.3). Atunci când se utilizează în tratamentul altor indicații, mitoxantrona nu trebuie administrată în timpul sarcinii, în special în primul trimestru de sarcină. În fiecare caz în parte, trebuie evaluat beneficiul tratamentului în raport cu riscul potențial pentru făt. Dacă acest medicament este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timp ce i se administrează mitoxantronă, pacienta trebuie informată cu privire la riscul potențial pentru făt și trebuie să aibă la dispoziție consiliere genetică.

Alăptarea

Mitoxantrona se excretă în laptele uman și a fost detectată în laptele uman timp de până la o lună după ultima administrare. Din cauza potențialului mitoxantronei de a provoca reacții adverse grave la nou născuți, alăptarea este contraindicată (vezi pct. 4.3) și trebuie întreruptă înainte de începerea tratamentului.

Fertilitatea

Femeile cărora li se administrează mitoxantronă prezintă risc de amenoree tranzitorie sau persistentă și ca urmare trebuie avută în vedere conservarea gameților înainte de tratament. Nu sunt disponibile date la bărbați, dar la animale au fost observate atrofie tubulară testiculară și reducerea numărului de spermatozoizi (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Mitoxantrona are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În urma administrării mitoxantronei pot apărea confuzie și oboseală (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cele mai grave în cazul administrării mitoxantronei sunt toxicitatea miocardică și mielosupresia. Reacțiile adverse cele mai frecvente în cazul administrării mitoxantronei (observate la mai mult de 1 pacient din 10) sunt: anemie, leucopenie, infecții, amenoree, alopecie, greață și vărsături.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul de mai jos se bazează pe datele referitoare la siguranță, derivate din studii clinice și din raportări spontane în indicații oncologice și din studii clinice, studii privind siguranța post-autorizare și raportări spontane la pacienții cărora li s-a administrat tratament pentru scleroza multiplă. Frecvența este definită conform convenției următoare: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Frecvența	Indicație oncologică	Scleroză multiplă
<i>Infecții și infestări</i>		
Foarte frecvente	Infecție (inclusiv evoluție letală)	Infecție (inclusiv evoluție letală) Infecție a tractului urinar Infecție a tractului respirator superior
Mai puțin frecvente	Infecție a tractului urinar Infecție a tractului respirator superior Sepsis Infecții oportuniste	Pneumonie Sepsis Infecții oportuniste
Rare	Pneumonie	
<i>Neoplasme benigne și maligne (inclusiv chisturi și polipi)</i>		
Mai puțin frecvente	Leucemie mieloidă acută, sindrom mielodisplazic, leucemie acută	Leucemie mieloidă acută, sindrom mielodisplazic, leucemie acută
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>		
Foarte frecvente	Anemie Neutropenie Leucopenie	
Frecvente	Trombocitopenie Granulocitopenie	Anemie Leucopenie Granulocitopenie Număr anormal de leucocite
Mai puțin frecvente	Mielosupresie Insuficiență a măduvei osoase Număr anormal de leucocite	Insuficiență a măduvei osoase Mielosupresie Trombocitopenie Neutropenie

Frecvența	Indicație oncologică	Scleroză multiplă
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>		
Mai puțin frecvente	Anafilaxie/reacții anafilactoide (inclusiv șoc)	Anafilaxie/reacții anafilactoide (inclusiv șoc)
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>		
Frecvente	Anorexie	
Mai puțin frecvente	Fluctuații ponderale Sindrom de liză tumorală*	Anorexie Fluctuații ponderale
* Leucemia limfoblastică acută cu limfocite T și B și limfoamele non-Hodgkin (LNH) sunt cel mai frecvent asociate cu SLT		
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>		
Frecvente	Letargie	Cefalee
Mai puțin frecvente	Anxietate Confuzie Cefalee Parestezie	Anxietate Confuzie Parestezie Letargie
<i>Tulburări oculare</i>		
Mai puțin frecvente	Modificări ale culorii sclerelor	Modificări ale culorii sclerelor
<i>Tulburări cardiace</i>		
Frecvente	Insuficiență cardiacă congestivă Infarct miocardic (inclusiv cu evoluție letală)	Aritmie Anomalii electrocardiografice Scădere a fracției de ejeecție a ventriculului stâng
Mai puțin frecvente	Aritmie Bradycardie sinusală Anomalii electrocardiografice Scădere a fracției de ejeecție a ventriculului stâng	Insuficiență cardiacă congestivă Cardiomiopatie Bradycardie sinusală Infarct miocardic (inclusiv cu evoluție letală)
Rare	Cardiomiopatie	
<i>Tulburări vasculare</i>		
Mai puțin frecvente	Contuzie Hemoragie Hipotensiune arterială	Contuzie Hemoragie Hipotensiune arterială
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>		
Frecvente	Dispnee	
Mai puțin frecvente		Dispnee
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>		
Foarte frecvente	Greață Vărsături	Greață

Frecvența	Indicație oncologică	Scleroză multiplă
Frecvente	Constipație Diaree Stomatită	Constipație Diaree Stomatită Vărsături
Mai puțin frecvente	Durere abdominală Hemoragie gastro-intestinală Inflamație a mucoasei Pancreatită	Durere abdominală Hemoragie gastro-intestinală Inflamație a mucoasei Pancreatită
<i>Tulburări hepatobiliare</i>		
Frecvente		Creștere a concentrațiilor aspartat aminotransferazelor
Mai puțin frecvente	Hepatotoxicitate Creștere a concentrațiilor aspartat aminotransferazelor	Hepatotoxicitate
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>		
Foarte frecvente	Alopecie	Alopecie
Mai puțin frecvente	Eritem Tulburări la nivelul unghiilor Erupție cutanată tranzitorie Modificări ale culorii pielii Necroză tisulară (după extravazare)	Tulburări la nivelul unghiilor Erupție cutanată tranzitorie Modificări ale culorii pielii Necroză tisulară (după extravazare)
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>		
Mai puțin frecvente	Creștere a creatininei plasmatice Concentrații crescute ale azotului uremic Nefrotoxicitate Modificări ale culorii urinei	Creștere a creatininei plasmatice Concentrații crescute ale azotului uremic Nefrotoxicitate Modificări ale culorii urinei
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>		
Foarte frecvente		Amenoree*
Mai puțin frecvente	Amenoree*	
* Amenoreea poate fi prelungită și compatibilă cu menopauza precoce		
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>		
Frecvente	Astenie Fatigabilitate Febră	
Mai puțin frecvente	Edem Extravazare*	Astenie Fatigabilitate

Frecvența	Indicație oncologică	Scleroză multiplă
	Disgeuzie	Edem Febră Extravazare* Moarte neprevăzută**
<p>* A fost raportată extravazare la locul de perfuzie, care poate determina eritem, tumefacție, durere, senzație de arsură și/sau colorarea albăstruie a pielii. Extravazarea poate duce la necroză tisulară, ceea ce poate determina necesitatea debridării și a grefelor de piele. S-a raportat de asemenea flebită la locul de perfuzie.</p> <p>** Nu este sigură relația de cauzalitate cu administrarea mitoxantronei.</p>		

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Toxicitatea miocardică, manifestată în forma sa cea mai severă prin insuficiență cardiacă congestivă (ICC) potențial ireversibilă și letală, poate apărea fie în timpul tratamentului cu mitoxantronă, fie la luni până la ani după terminarea tratamentului. Acest risc se mărește cu doza cumulativă. În cadrul studiilor clinice, pacienții cu neoplasm cărora li s-au administrat doze cumulative de 140 mg/m² în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente chimioterapice, au avut o probabilitate cumulativă de 2,6% de dezvoltare a insuficienței cardiace congestive clinice.

Mielosupresia este o reacție adversă cu limitare de doză a mitoxantronei. Mielosupresia poate fi mai pronunțată și poate dura mai mult timp la pacienții cărora li s-a administrat anterior chimioterapie sau radioterapie. În cadrul studiilor clinice la pacienți cu leucemie acută, mielosupresia semnificativă a apărut la toți pacienții cărora li s-a administrat tratament cu mitoxantronă. Dintre cei 80 pacienți înrolați, valorile mediane ale numărului minim de leucocite și trombocite au fost 400/μl (OMS gradul 4) și, respectiv, 9500/μl (OMS gradul 4). Este dificil de evaluat toxicitatea hematologică în leucemia acută deoarece parametrii clasici privind depresia a măduvei osoase, cum sunt leucocitele și trombocitele, reprezintă factori de confuzie din cauza înlocuirii măduvei cu celule leucemice.

Populația de pacienți cu scleroză multiplă

Toxicitate hematologică

După fiecare administrare poate apărea neutropenie. Aceasta este în general neutropenie tranzitorie, cu un număr minim de leucocite în ziua 10 după perfuzie și revenind la valori normale în jurul zilei 20. Se poate observa de asemenea trombocitopenie tranzitorie. Parametrii hematologici trebuie monitorizați periodic (vezi pct. 4.4).

S-au raportat cazuri letale de leucemie mieloidă acută (LMA) (vezi pct. 4.4).

Toxicitate cardiacă

S-au raportat cazuri de anomalii ECG. De asemenea s-au raportat cazuri de insuficiență cardiacă congestivă cu fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) < 50% (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Tratamentul cu mitoxantronă nu este recomandat la copii și adolescenți. Siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu se cunoaște un antidot specific pentru mitoxantronă. S-au raportat supradozaje accidentale. Patru pacienți cărora li s-au administrat 140 - 180 mg/m² sub formă de injecție unică în bolus au decedat ca rezultat al leucopeniei severe cu infecție. În timpul perioadelor prelungite de mielosupresie severă poate fi necesar un tratament de susținere hematologic și antimicrobian.

Cu toate că nu a fost studiată administrarea medicamentului la pacienții cu insuficiență renală, mitoxantrona este legată în mare măsură în țesuturi și este puțin probabil ca efectul terapeutic sau toxicitatea să fie influențate de dializa peritoneală sau de hemodializă.

Se poate observa toxicitate hematopoietică, gastro-intestinală, hepatică sau renală, în funcție de dozaj și de starea fizică a pacientului. În caz de supradozaj, pacienții trebuie monitorizați strict. Tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antineoplazice; Antraciline și medicamente înrudite
Codul ATC: L01DB07

Mecanism de acțiune

Mitoxantrona, un medicament ADN-reactiv care se intercalează în acidul dezoxiribonucleic (ADN) prin intermediul legăturilor de hidrogen, provoacă legături încrucișate și rupturi ale benzilor. Mitoxantrona interferează de asemenea cu acidul ribonucleic (ARN) și este un inhibitor puternic al topoizomerazei II, o enzimă responsabilă de despiralarea și repararea ADN-ului deteriorat. Aceasta are efect citocid asupra celulelor umane proliferante și neproliferante în cultură, ceea ce indică lipsa specificității de fază a ciclului celular și activitatea împotriva neoplasmelor cu proliferare rapidă și creștere lentă. Mitoxantrona blochează ciclul celular în faza G₂, ceea ce duce la creșterea ARN-ului celular și la poliploidie.

In vitro, s-a demonstrat că mitoxantrona inhibă limfocitele B, T și proliferarea macrofagelor și afectează prezentarea antigenului și secreția de interferon gamma, factor de necroză tumorală alfa și interleuchină 2.

Efecte farmacodinamice

Mitoxantrona, un derivat sintetic de antracendionă, este un medicament antineoplazic binecunoscut prin activitatea citotoxică. Eficacitatea sa terapeutică a fost raportată în numeroase afecțiuni maligne. Se presupune că mecanismul său de acțiune în SM este imunosupresia.

Eficacitate și siguranță clinică

Tratamentul cu mitoxantronă în doză de 12 și 14 mg/m² a fost eficace în diferite forme de neoplasm. Această doză este administrată în cicluri de 21 zile pentru tratamentul de inducție în LMA, timp de trei zile consecutive, pentru tratamentul de consolidare timp de două zile. Mitoxantrona este activă când se administrează în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente antineoplazice sau cu glucocorticoizi.

Mitoxantrona în asociere cu alte substanțe active citostatice este eficace în tratamentul neoplasmului de sân metastatic și, de asemenea, la pacienții la care tratamentul adjuvant cu un regim terapeutic pe bază de antraciline a eșuat.

Mitoxantrona în asociere cu glucocorticoizi ameliorează controlul durerii și calitatea vieții la pacienții cu neoplasm de prostată avansat, rezistent la castrare, fără nicio îmbunătățire în supraviețuirea globală.

Mitoxantrona în asociere cu citarabina ca tratament de inducție inițial este cel puțin la fel de eficace în inducerea remisiei ca și asocierile cu daunorubicină la pacienții adulți cu LMA netratată anterior.

Mitoxantrona în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente citostatice prezintă un răspuns obiectiv la

pacienții cu diferite tipuri de LNH. Utilitatea pe termen lung a mitoxantronei este limitată de apariția neoplasmelor rezistente, care în final determină evoluția letală, atunci când este utilizat ca tratament de ultimă linie.

Tratamentul cu mitoxantronă 12 mg/m² administrată la interval de trei luni a depășit 5 mg/m² și placebo în cadrul unui studiu clinic cu SM inflamatorie înalt activă. S-a observat o diminuare a înrăutățirii gradului de dizabilitate neurologică și a frecvenței recăderilor clinice. În mai multe studii privind scleroza multiplă, doza cumulativă eficientă a fost cuprinsă între 36 mg/m² și 120 mg/m². Dozele unice au fost cuprinse între 5 și 12 mg/m², intervalele dintre doze de la o dată pe lună la o dată la 3 luni. De asemenea, intervalul de timp în care s-a administrat doza cumulativă a fost cuprins între 3 și 24 luni. Cu toate acestea, cardiotoxicitatea crește cu dozele cumulative. O doză cumulativă de 72 mg/m² este încă eficientă și asociată cu mai puțină cardiotoxicitate comparativ cu dozele cumulative mai mari. Prin urmare, pacienții cu scleroză multiplă nu trebuie să primească o doză cumulativă pe parcursul vieții mai mare de 72 mg/m².

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea la copii și adolescenți nu au fost stabilite.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

La pacienții cărora li se administrează o doză unică intravenoasă, farmacocinetica mitoxantronei poate fi caracterizată printr-un model tri-compartimental. La pacienții cărora li s-a administrat o doză cuprinsă între 15 și 90 mg/m², există o relație lineară între doză și aria de sub curba concentrației plasmatice (ASC). Acumularea plasmatică a substanței active nu a fost evidentă atunci când mitoxantrona a fost administrată fie zilnic, timp de cinci zile, fie sub formă de doză unică, la interval de trei săptămâni.

Distribuție

Distribuția către țesuturi este extinsă: volumul de distribuție la starea de echilibru depășește 1000 l/m². Concentrațiile plasmatice scad rapid în primele două ore și lent ulterior. Mitoxantrona este legată în proporție de 78 % de proteinele plasmatice. Frațiunea legată este independentă de concentrație și nu este afectată de prezența fenitoinii, doxorubicinei, metotrexatului, prednisonului, prednisolonului, heparinei sau aspirinei. Mitoxantrona nu traversează bariera hematoencefalică. Distribuția în testiculii este relativ scăzută.

Metabolizare și eliminare

Nu au fost elucidate căile de metabolizare ale mitoxantronei. Mitoxantrona se excretă lent în urină și materii fecale, fie sub formă de substanță activă nemodificată, fie sub formă de metaboliți inactivi. În studiile la om, numai 10 % și 18 % din doză a fost recuperată în urină și, respectiv, în materii fecale, fie sub formă de substanță activă, fie sub formă de metabolit, în perioada de 5 zile după administrarea medicamentului. Din materialul recuperat în urină, 65 % a fost substanță activă nemodificată. Proporția rămasă de 35 % era formată din derivați ai acizilor monocarboxilici și dicarboxilici și glucuronoconjugății acestora.

Multe dintre valorile raportate privind timpii de înjumătățire pentru faza de eliminare sunt cuprinse între 10 și 40 ore, dar alți autori au raportat valori mult mai prelungite, cuprinse între 7 și 12 zile. Este posibil ca diferențele în ceea ce privește valorile estimate să se datoreze disponibilității datelor la momente ulterioare după administrarea dozelor, ponderării datelor și sensibilității datelor.

Grupe speciale de pacienți

Clearance-ul mitoxantronei poate fi scăzut în prezența insuficienței hepatice.

Nu par să existe diferențe semnificative în ceea ce privește farmacocinetica mitoxantronei între pacienții adulți vârstnici și tineri. Nu se cunoaște efectul sexului, rasei și insuficienței renale asupra farmacocineticii mitoxantronei.

Nu se cunoaște farmacocinetica mitoxantronei la copii și adolescenți.

5.3 Date preclinice de siguranță

S-au efectuat studii privind toxicitatea după doze unice și repetate la șoarece, șobolan, câine, iepure și maimuțe. Sistemul hematopoietic a fost organul țintă principal care a demonstrat toxicitatea legată de mielosupresie. Alte organe țintă au fost inima, rinichii, tractul gastro-intestinal și testiculele. S-au observat atrofia tubulară testiculară și reducerea numărului de spermatozoizi.

Mitoxantrona fost mutagenă și clastogenă în toate sisteme de testare *in vitro* și *in vivo* la șobolan. Efectele carcinogene au fost observate la șobolan și la șoarece mascul. Tratamentul femelelor gestante de șoarece în timpul perioadei gestaționale de organogeneză a fost asociat cu retard al creșterii fetale la doze > 0,01 ori față de doza recomandată la om, în funcție de mg/m². Atunci când tratamentul a fost administrat la femele gestante de iepure în timpul organogenezei, s-a observat o frecvență crescută a nașterilor premature la doze > 0,01 ori față de doza recomandată la om, în funcție de mg/m². În aceste studii nu au fost observate efecte teratogene, dar dozele maxime testate erau mult inferioare dozei recomandate la om (de 0,02 ori și de 0,05 ori la șobolan și, respectiv, la iepure, în funcție de mg/m²). Nu au fost observate efecte asupra dezvoltării puilor sau fertilității în cadrul unui studiu privind două generații de șobolan.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

[A se completa la nivel național]

6.2 Incompatibilități

[A se completa la nivel național]

6.3 Perioada de valabilitate

[A se completa la nivel național]

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

[A se completa la nivel național]

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

[A se completa la nivel național]

6.6 Precauții speciale pentru păstrare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I - A se completa la nivel național]

{Nume și adresă}

{telefon}

{fax}

{e-mail}

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: {ZZ luna AAAA}

Data ultimei reînnoiri a autorizației: {ZZ luna AAAA}

[A se completa la nivel național]

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

{ZZ/LL/AAAA}

{ZZ luna AAAA}

[A se completa la nivel național]

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/> și pe site-ul {numele Agenției SM (link)}.

ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Novantrone și denumirile asociate (vezi Anexa I) 2 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
[Vezi Anexa I - A se completa la nivel național]

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Mitoxantronă
[A se completa la nivel național]

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

[A se completa la nivel național]

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă
A se citi prospectul înainte de utilizare.
[A se completa la nivel național]

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.
[A se completa la nivel național]

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

[A se completa la nivel național]

8. DATA DE EXPIRARE

[A se completa la nivel național]

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

[A se completa la nivel național]

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

[A se completa la nivel național]

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I - A se completa la nivel național]

{Nume și adresă}

{telefon}

{fax}

{e-mail}

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

[A se completa la nivel național]

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa la nivel național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

[A se completa la nivel național]

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

[A se completa la nivel național]

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<Nu este cazul>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

<Nu este cazul>

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI
FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Novantrone și denumirile asociate (vezi Anexa I) 2 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
[Vezi Anexa I - A se completa la nivel național]
Mitoxantronă
Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

[A se completa la nivel național]

3. DATA DE EXPIRARE

[[A se completa la nivel național]

4. SERIA DE FABRICAȚIE

[[A se completa la nivel național]

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

[A se completa la nivel național]

6. ALTE INFORMAȚII

[A se completa la nivel național]

PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Novantrone și denumirile asociate (vezi Anexa I) 2 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă [Vezi Anexa I - A se completa la nivel național] Mitoxantronă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Novantrone și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Novantrone
3. Cum să utilizați Novantrone
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Novantrone
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Novantrone și pentru ce se utilizează

Novantrone conține substanța activă mitoxantronă. Aceasta aparține unui grup de medicamente cunoscut sub numele de medicamente antineoplazice sau anticanceroase. Aceasta aparține, de asemenea, unui subgrup de medicamente anticanceroase numit antraciclina. Novantrone previne creșterea celulelor canceroase; din acest motiv, acestea se distrug în cele din urmă. Medicamentul suprimă, de asemenea, sistemul imunitar și se utilizează ca urmare a acestui efect pentru tratamentul unei forme specifice de scleroză multiplă, atunci când nu există opțiuni terapeutice alternative.

Novantrone este utilizat în tratamentul:

- Stadiului avansat (forma metastatică) al cancerului de sân;
- Unei forme de cancer a ganglionilor limfatici (limfom non-Hodgkin);
- Unui cancer al sângelui în care măduva osoasă (țesutul spongios din interiorul oaselor mari) produce prea multe globule albe în sânge (leucemie mieloidă acută);
- Unui cancer al globulelor albe în sânge (leucemie mieloidă cronică), într-un stadiu în care controlul numărului de globule albe în sânge este dificil (criza blastică). Novantrone este administrat în asociere cu alte medicamente în această indicație;
- Durerii provocate de cancerul de prostată în stadiu avansat, în asociere cu glucocorticoizi;
- Sclerozei multiple recurente, înalt activă, asociată cu dizabilitate cu evoluție rapidă, atunci când nu există opțiuni terapeutice alternative (vezi pct. 2 și 3).

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Novantrone

Nu utilizați Novantrone:

- dacă sunteți alergic la mitoxantronă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă sunteți alergic la sulfiți;
- dacă aveți o formă de astm (astm bronșic) cu alergie la sulfiți;
- dacă alăptați (vezi pct. „Sarcina and Alăptarea”)

Pentru tratamentul sclerozei multiple:

- dacă alăptați.

Atenționări și precauții

Novantrone trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experiență în administrarea medicamentelor anticanceroase care au efect toxic asupra celulelor (medicamente chimioterapice citotoxice). Novantrone trebuie administrat prin perfuzie lentă și cu curgere liberă în venă.

Novantrone nu trebuie administrat sub piele (subcutanat), în mușchi (intramuscular), sau în arteră (intra-arterial). În cazul în care Novantrone curge în țesuturile înconjurătoare (extravazare) în timpul administrării, pot apărea leziuni locale severe ale țesuturilor.

De asemenea, Novantrone nu trebuie administrat în spațiul situat sub creier sau măduva spinării (injecție intratecală) deoarece acest lucru poate duce la leziuni severe cu afectare permanentă.

Înainte să utilizați Novantrone, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- Dacă aveți probleme cu ficatul
- Dacă aveți probleme cu rinichii
- Dacă ați utilizat Novantrone anterior
- Dacă inima dumneavoastră nu funcționează bine
- Dacă vi s-a efectuat anterior radioterapie la nivelul pieptului
- Dacă utilizați deja alte medicamente care vă afectează inima
- Dacă vi s-au administrat anterior tratamente cu antracicline sau antracendione, cum sunt daunorubicina sau doxorubicina
- Dacă măduva osoasă nu funcționează bine (este deprimată) sau dacă starea dumneavoastră generală de sănătate este alterată
- Dacă aveți o infecție. Această infecție trebuie tratată înainte să luați Novantrone.
- Dacă aveți intenția de a efectua o vaccinare sau o imunizare în timpul tratamentului. Este posibil ca vaccinările și imunizările să nu aibă efect în timpul tratamentului cu Novantrone și timp de 3 luni după terminarea tratamentului.
- Dacă sunteți gravidă sau dacă dumneavoastră și partenerul dumneavoastră încercați să aveți un copil.
- Dacă alăptați. Trebuie să încetați alăptarea înainte de a lua Novantrone.

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă dezvoltați oricare dintre următoarele semne sau simptome în timpul tratamentului cu Novantrone:

- febră, infecții, sângerări sau vânătăi neașteptate, slăbiciune și oboseală instalată cu ușurință
- dificultăți de respirație (inclusiv dificultăți de respirație pe timpul nopții), tuse, retenție de lichide (umflare) la nivelul gleznelor sau picioarelor, flutter atrial (bătăi neregulate ale inimii). Acestea pot apărea în timpul tratamentului sau după luni sau ani de la tratamentul cu Novantrone.

Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă ajusteze tratamentul sau să oprească temporar sau permanent administrarea Novantrone.

Analize de sânge înainte și în timpul tratamentului cu Novantrone

Novantrone poate afecta numărul celulelor din sângele dumneavoastră. Înainte să începeți tratamentul și în timpul tratamentului cu Novantrone, medicul dumneavoastră vă va efectua o analiză de sânge pentru a verifica numărul de celule din sângele dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va efectua analize de sânge mai frecvent, pentru a monitoriza în mod special numărul de globule albe (granulocite neutrofile) din sânge:

- Dacă aveți un număr mic dintr-un tip specific de globule albe în sânge (neutrofile) (mai puțin de 1500 celule/mm³).
- Dacă utilizați Novantrone în doze crescute (>14 mg pe metru pătrat pe zi timp de 3 zile).

Teste ale funcției cardiace înainte și în timpul tratamentului cu Novantrone

Novantrone poate provoca leziuni ale inimii și deteriorarea funcției inimii sau, în cazuri mai severe, insuficiență cardiacă. Sunteți mai predispuși la aceste reacții adverse dacă luați doze mai mari de Novantrone sau:

- dacă inima dumneavoastră nu funcționează bine
- dacă vi s-a efectuat anterior radioterapie la nivelul pieptului
- dacă utilizați deja alte medicamente care vă afectează inima
- dacă vi s-au administrat anterior tratamente cu antracicline sau antracendione, cum sunt daunorubicina sau doxorubicina

Medicul dumneavoastră vă va efectua teste privind funcțiile inimii înainte de a vă administra Novantrone și la intervale periodice în timpul tratamentului. Dacă vi se administrează Novantrone pentru tratamentul sclerozei multiple, medicul dumneavoastră vă va efectua teste privind funcțiile inimii înainte de a începe tratamentul, înainte de fiecare doză ulterioară și anual timp de până la 5 ani după terminarea tratamentului.

Leucemie mieloidă acută (LMA) și sindrom mielodisplazic

Un grup de medicamente anticanceroase (inhibitori de topoizomerază II), inclusiv Novantrone, poate provoca următoarele afecțiuni atunci când se utilizează în monoterapie, dar în special în asociere cu alte medicamente chimioterapice și/sau cu radioterapie:

- cancer al globulelor albe în sânge (leucemie mieloidă acută, LMA)
- o tulburare a măduvei osoase care determină apariția de celule de formă anormală în sânge și duce la leucemie (sindrom mielodisplazic)

Modificări ale culorii urinei și altor țesuturi

Mitoxantrona poate produce colorarea albastră-verde a urinei timp de 24 ore după administrare. Poate apărea de asemenea colorarea albăstruie a albului ochilor, pielii și unghiilor.

Măsuri contraceptive la bărbați și femei

Bărbații cărora li se administrează tratamentul trebuie să evite procreerea și să utilizeze măsuri contraceptive în cursul tratamentului și timp de cel puțin 6 luni după tratament. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să aibă un test de sarcină negativ înainte de administrarea fiecărei doze și să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 4 luni după oprirea tratamentului. Dacă acest medicament este utilizat în timpul sarcinii sau dacă rămâneți gravidă în timp ce luați acest medicament, informați-vă medicul deoarece pot exista riscuri pentru făt.

Fertilitatea

Acest medicament poate crește riscul de absență tranzitorie sau persistentă a menstruației (amenoree) la femeile aflate la vârsta fertilă.

Copii și adolescenți

Există experiență limitată privind administrarea la copii și adolescenți.

Nu administrați acest medicament la copii și adolescenți de la naștere până la vârsta de 18 ani deoarece siguranța și eficacitatea la copii și adolescenți nu au fost stabilite.

Novantrone împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente. În mod special, este important să menționați oricare dintre următoarele medicamente.

Medicamente care pot crește riscul de reacții adverse în cazul administrării împreună cu Novantrone:

- Medicamente care pot provoca leziuni ale inimii (de exemplu antracicline)
- Medicamente care suprimă producția de celule ale sângelui și trombocite la nivelul măduvei osoase (medicamente mielosupresoare)
- Medicamente care suprimă sistemul imunitar (medicamente imunosupresoare)
- Antivitamina K, în special dacă luați Novantrone deoarece aveți cancer.
- Inhibitori de topoizomerază II (un grup de medicamente anticanceroase care include Novantrone) în asociere cu alte medicamente chimioterapice și/sau cu radioterapie. Acestea pot provoca:
 - o cancer al globulelor albe în sânge (leucemie mieloidă acută, LMA)

- o tulburare a măduvei osoase care determină apariția de celule de formă anormală în sânge și duce la leucemie (sindrom mielodisplazic)

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă nu sunteți sigur dacă medicamentul dumneavoastră face parte dintre medicamentele enumerate mai sus.

Aceste medicamente trebuie utilizate cu grijă sau poate fi necesar să fie evitate în timpul tratamentului cu Novantrone. Dacă luați oricare dintre aceste medicamente, poate fi necesar ca medicul să vă prescrie un alt medicament.

Trebuie să spuneți de asemenea medicului dumneavoastră dacă luați deja Novantrone și vi se prescrie un alt medicament pe care nu l-ați luat în același timp cu Novantrone.

Este posibil ca vaccinările și imunizările (protecția împotriva substanțelor prezente în vaccinuri) să nu aibă efect în timpul tratamentului cu Novantrone și timp de trei luni după terminarea tratamentului.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Sarcina

Novantrone poate provoca leziuni fătului. Prin urmare, trebuie să evitați să rămâneți gravidă. Novantrone nu trebuie utilizat în timpul sarcinii pentru tratamentul sclerozei multiple (în special în primele trei luni de sarcină).

Dacă rămâneți gravidă în timp ce luați Novantrone, trebuie să spuneți imediat medicului și să opriți tratamentul cu Novantrone.

Trebuie să evitați să rămâneți gravidă. Bărbații trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului și timp de cel puțin 6 luni după întreruperea tratamentului. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să aibă un test de sarcină negativ înainte de administrarea fiecărei doze și să utilizeze măsuri contraceptive eficiente timp de cel puțin 4 luni după oprirea tratamentului cu Novantrone.

Alăptarea

Novantrone este secretat în laptele uman și poate provoca reacții adverse grave la sugar. Nu trebuie să alăptați în timp ce luați mitoxantronă și timp de până la o lună după ultima administrare.

Fertilitatea

Novantrone poate crește riscul de absență tranzitorie sau persistentă a menstruației (amenoree) la femeile aflate la vârsta fertilă. Prin urmare, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă în viitor intenționați să rămâneți gravidă, deoarece poate fi necesară congelarea ovulelor dumneavoastră. Nu sunt disponibile date la bărbați. Cu toate acestea, la animale masculine s-au observat leziuni testiculare și scădere a numărului de spermatozoizi.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Novantrone are influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Acestea sunt provocate de reacții adverse posibile, de exemplu confuzia sau senzația de oboseală (vezi pct. 4).

Dacă aveți aceste reacții adverse, nu conduceți vehicule și/sau nu folosiți utilaje.

3. Cum să luați Novantrone

Doze și mod de administrare

Novantrone vă va fi administrat sub supravegherea unui medic cu experiență în administrarea medicamentelor chimioterapice citostatice. Acesta trebuie întotdeauna administrat sub formă de perfuzie intravenoasă (în venă) și trebuie întotdeauna să fie diluat înainte de administrare. Lichidul de perfuzie se poate scurge în afara venei în țesut (extravazare). Dacă se întâmplă acest lucru, perfuzia trebuie oprită și reluată într-o altă venă. Trebuie să evitați contactul cu Novantrone, în special cu pielea, mucoasele

(suprafețele umede ale corpului, de exemplu din interiorul gurii) și ochii. Doza individuală de Novantrone va fi calculată de către medicul dumneavoastră. Doza recomandată este bazată pe suprafața dumneavoastră corporală care este calculată în metri pătrați (m^2) în funcție de înălțimea și greutatea dumneavoastră. În plus, în timpul tratamentului vi se vor efectua periodic analize de sânge. Doza de medicament va fi ajustată în funcție de rezultatele acestor teste.

Doza uzuală este:

Cancer de sân metastatic, limfom non-Hodgkin

Dacă Novantrone este administrat în monoterapie:

Doza inițială recomandată de Novantrone este de 14 mg/m^2 suprafață corporală, administrată intravenos în doză unică, care poate fi repetată la intervale de 21 zile, dacă analizele dumneavoastră de sânge au revenit la valori acceptabile.

La pacienții cu rezerve scăzute de măduvă osoasă, de exemplu ca urmare a chimioterapiei anterioare sau cu stare generală alterată, este recomandată o doză inițială mai mică (12 mg/m^2 sau mai puțin).

Medicul dumneavoastră va decide care este doza ulterioară de care aveți nevoie.

Pentru următoarele cicluri de tratament, de obicei se poate repeta doza anterioară în cazul în care numărul celulelor albe din sânge și al trombocitelor a revenit la valori normale după 21 zile.

Tratamentul asociat (în cazul utilizării împreună cu alte medicamente)

Novantrone a fost administrat ca parte a tratamentului asociat. În cancerul de sân metastatic, asocierea Novantrone cu alte medicamente citotoxice, inclusiv ciclofosamidă și 5-fluorouracil sau metotrexat și mitomicină C, s-a dovedit a fi eficace.

Novantrone a fost, de asemenea, administrat în diferite asocieri pentru tratamentul limfomului non-Hodgkin; cu toate acestea, datele disponibile în prezent sunt limitate și nu pot fi recomandate regimuri terapeutice specifice.

Ca regulă generală, atunci când Novantrone se administrează în chimioterapie în asociere, doza inițială de Novantrone trebuie să fie mai mică cu $2\text{-}4 \text{ mg/m}^2$ față de dozele recomandate de Novantrone atunci când este utilizat în monoterapie.

Leucemia mieloidă acută:

Dacă se utilizează în monoterapie pentru recăderi (revenirea cancerului)

Doza recomandată pentru inducerea remisiei este de 12 mg/m^2 suprafață corporală, administrată intravenos în doză unică, zilnic, timp de cinci zile consecutive (doză totală 60 mg/m^2 pentru 5 zile).

În cazul utilizării împreună cu alte medicamente anticanceroase:

Medicul dumneavoastră va decide care este doza exactă de care aveți nevoie. Poate fi necesară ajustarea acestei doze dacă:

- Asocierea de medicamente reduce producția de celule roșii și albe și de trombocite la nivelul măduvei osoase mai mult decât în cazul administrării Novantrone în monoterapie.
- Dacă aveți probleme grave cu ficatul sau cu rinichii.

Tratamentul crizei blastice în leucemia mieloidă (cronică)

Utilizare în monoterapie pentru recăderi

Doza recomandată în cazul recăderii este de $10\text{-}12 \text{ mg/m}^2$ suprafață corporală, administrată intravenos în doză unică, zilnic, timp de 5 zile consecutive (doză totală de $50\text{-}60 \text{ mg/m}^2$).

Cancer prostatic avansat rezistent la castrare

Doza recomandată de Novantrone este de $12\text{-}14 \text{ mg/m}^2$ sub formă de perfuzie intravenoasă pe termen scurt, la intervale de 21 zile, în asociere cu doze orale scăzute de glucocorticoizi (medicamente hormonale care suprimă activitatea sistemului imunitar).

Scleroză multiplă

Novantrone vă va fi administrat sub supravegherea unui medic cu experiență în administrarea medicamentelor chimioterapice citostatice pentru tratamentul sclerozei multiple.

Doza recomandată de mitoxantronă este de obicei de 12 mg/m² suprafață corporală, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă de scurtă durată (aproximativ 5 - 15 minute), care poate fi repetată la interval de 1-3 luni. Doza cumulativă maximă pe parcursul vieții nu trebuie să depășească 72 mg/m².

Dacă mitoxantrona se administrează repetat, ajustarea dozelor trebuie coordonată în funcție de gravitatea și durata scăderii numărului de celule albe și roșii și de trombocite în sânge.

Pacienți vârstnici

Pacienților vârstnici trebuie să li se administreze doze aflate la limita inferioară a intervalului de dozare, din cauza reducerii funcțiilor ficatului, rinichiului sau inimii și prezenței posibile a unor afecțiuni sau tratamentului cu alte medicamente.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Reacțiile adverse cele mai grave sunt leziunile la nivelul inimii (toxicitatea miocardică) și mielosupresia (reducerea activității măduvei osoase).

Unele reacții adverse pot fi grave

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră în cazul în care are loc oricare dintre următoarele situații:

- Dacă pielea dumneavoastră devine palidă și dacă vă simțiți slăbit sau prezentați dificultăți bruște de respirație, acesta poate fi un semn de scădere a numărului de celule roșii în sânge.
- Vânătași sau sângerare neobișnuită, cum este tuse cu sânge, vărsături sau urinare cu sânge sau scaune de culoare neagră (posibil semn de scădere a numărului de trombocite)
- Dificultăți de respirație nou apărute sau agravate
- Durere în piept, dificultate de respirație, modificări ale bătăilor inimii (rapide sau lente), retenție de lichide (umflare) la nivelul gleznelor sau picioarelor (semne sau simptome posibile de probleme la nivelul inimii)
- Erupecii trecătoare pe piele cu mâncărime (urticarie) severă, umflare la nivelul mâinilor, picioarelor, gleznelor, feței, buzelor, gurii sau gâtului (ceea ce poate provoca dificultăți de înghițire sau respirație), sau aveți senzație de leșin; acestea pot fi semne ale unei reacții alergice severe
- Febră sau infecții

Pentru pacienții cărora li se administrează tratament pentru cancer:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Infecții
- Număr scăzut de globule roșii în sânge, ceea ce poate duce la senzație de oboseală și scurtare a respirației (anemie). Poate fi necesară o transfuzie de sânge
- Număr scăzut de globule albe în sânge (neutrofile și leucocite)
- Greață (senzație de rău)
- Vărsături (stare de rău)
- Cădere a părului

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Număr scăzut de trombocite - ceea ce poate duce la sângerări sau vânătași
- Număr scăzut de anumite globule albe în sânge (granulocite)
- Scădere a apetitului față de alimente
- Oboseală, slăbiciune și lipsă de energie
- Insuficiență cardiacă congestivă (afecțiune severă în care inima nu mai poate pompa suficient sânge)

- Atac de cord
- Dificultăți de respirație
- Constipație
- Diaree
- Inflamație la nivelul gurii și buzelor
- Febră

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Activitate redusă a măduvei osoase. Puteți prezenta deprimare a măduvei osoase mai accentuată sau pe perioade mai lungi de timp dacă vi s-a administrat anterior chimioterapie sau radioterapie
- Producție insuficientă de celule ale sângelui în măduva osoasă (insuficiență a măduvei osoase)
- Număr anormal de globule albe în sânge
- Reacție alergică severă (reacție anafilactică, inclusiv șoc anafilactic) – puteți prezenta erupție trecătoare bruscă pe piele cu mâncărime (urticarie), umflare la nivelul mâinilor, picioarelor, gleznelor, feței, buzelor, gurii sau gâtului, ceea ce poate provoca dificultăți de înghițire sau respirație și puteți avea senzație de leșin)
- Infecții ale căilor aeriene superioare
- Infecții ale tractului urinar
- „Otrăvirea“ sângelui (sepsis)
- Infecții provocate de microorganisme care în mod normal nu provoacă îmbolnăviri în cazul unui sistem imunitar sănătos (infecții oportuniste)
- Cancer al globulelor albe în sânge (leucemie mieloidă acută (LMA))
- Anomalie a măduvei osoase care determină formarea de celule anormale în sânge cu apariția leucemiei (sindrom mielodisplazic (SMD))
- Modificări ale greutateii corpului
- Tulburări metabolice (sindrom de liză tumorală)
- Anxietate
- Confuzie
- Durere de cap
- Senzație de furnicături
- Bătăi neregulate ale inimii sau încetinire a bătăilor inimii
- Anomalii electrocardiografice
- Scădere a volumului de sânge pe care îl poate pompa ventriculul stâng, fără simptome
- Vânătaii
- Sângerare majoră
- Tensiune arterială scăzută
- Durere abdominală
- Sângerare la nivelul stomacului sau intestinului, care poate include vărsături cu sânge, prezență de sânge în scaun sau scaune negre ca smoala
- Inflamație a mucoasei
- Inflamație a pancreasului
- Tulburări la nivelul ficatului
- Inflamație la nivelul pielii (eritem)
- Anomalii la nivelul unghiilor (de exemplu detașarea unghiei din patul unghial, modificări ale texturii și structurii unghiei)
- Erupție trecătoare pe piele
- Modificări de culoare ale albului ochilor
- Modificări ale culorii pielii
- Curgere de lichid în țesuturile din jur (extravazare)
 - o Împroșire (eritem)
 - o Umflături
 - o Durere
 - o Senzație de arsură și/sau modificări de culoare la nivelul pielii
 - o Distrugerii ale celulelor din țesuturi, ceea ce poate duce la necesitatea de a îndepărta celulele moarte și a unui transplant de piele
- Rezultate anormale ale analizelor de sânge pentru controlul funcțiilor ficatului și rinichilor (concentrații crescute ale aspartat aminotransferazei, creatininei și azotului ureic în sânge)

- Leziuni la nivelul rinichilor, ceea ce poate duce la umflături și slăbiciune (nefropatie)
- Modificări ale culorii urinei
- Absența anormală a menstruației (amenoree)
- Umflături (edem)
- Tulburări ale senzației gustului

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- Inflamație la nivelul plămânilor (pneumonie)
- Leziuni ale mușchiului inimii, ceea ce afectează funcția de pompare a acestuia (cardiomiopatie)

Pentru pacienții cărora li se administrează tratament pentru scleroza multiplă:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Infecții, inclusiv infecții ale căilor aeriene superioare și ale tractului urinar
- Greață (senzație de rău)
- Cădere a părului
- Absența anormală a menstruației (amenoree)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Număr scăzut de globule roșii în sânge, ceea ce poate duce la senzație de oboseală și scurtare a respirației (anemie). Poate fi necesară o transfuzie de sânge.
- Număr scăzut al unui tip special de globule albe în sânge (granulocite și leucocite)
- Constipație
- Vărsături (stare de rău)
- Diaree
- Inflamație la nivelul gurii și buzelor
- Număr anormal de globule albe în sânge
- Durere de cap
- Bătăi neregulate ale inimii
- Anomalii electrocardiografice
- Scădere a volumului de sânge pe care îl poate pompa ventriculul stâng, fără simptome
- Rezultate anormale ale analizelor de sânge pentru controlul funcției ficatului (concentrații crescute în sânge ale aspartat aminotransferazei)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Inflamație la nivelul plămânilor (pneumonie)
- „Otrăvirea“ sângelui (sepsis)
- Infecții provocate de microorganisme care în mod normal nu provoacă îmbolnăviri în cazul unui sistem imunitar sănătos (infecții oportuniste)
- Cancer al globulelor albe în sânge (leucemie mieloidă acută (LMA))
- Anomalie a măduvei osoase care determină formarea de celule anormale în sânge cu apariția leucemiei (sindrom mielodisplazic (SMD))
- Producție insuficientă de celule ale sângelui în măduva osoasă (insuficiență a măduvei osoase)
- Activitate redusă a măduvei osoase. Puteți prezenta deprimare a măduvei osoase mai accentuată sau pe perioade mai lungi de timp dacă vi s-a administrat anterior chimioterapie sau radioterapie
- Număr scăzut de trombocite - ceea ce poate duce la sângerări sau vânătăi
- Număr scăzut al unui tip special de globule albe în sânge (neutrofile)
- Reacție alergică severă (reacție anafilactică, inclusiv șoc anafilactic) – puteți prezenta erupție trecătoare bruscă pe piele cu mâncărime (urticarie), umflare la nivelul mâinilor, picioarelor, gleznelor, feței, buzelor, gurii sau gâtului, ceea ce poate provoca dificultăți de înghițire sau respirație și puteți avea senzație de leșin)
- Scădere a apetitului față de alimente
- Modificări ale greutateii corpului
- Anxietate
- Confuzie

- Senzație de furnicături
- Oboseală, senzație de slăbiciune și lipsă de energie
- O afecțiune severă în care inima nu mai poate pompa suficient sânge (insuficiență cardiacă congestivă)
- Leziuni ale mușchiului inimii, ceea ce afectează funcția de pompare a acestuia (cardiomiopatie)
- Încetinire a bătăilor inimii
- Atac de cord
- Vânătași neobișnuite
- Sângerare majoră
- Tensiune arterială scăzută
- Dificultăți de respirație
- Durere abdominală
- Sângerare la nivelul stomacului sau intestinului, care poate include vărsături cu sânge, prezența de sânge în scaun sau scaune negre ca smoala
- Inflamație a mucoasei
- Inflamație a pancreasului
- Tulburări la nivelul ficatului
- Anomalii la nivelul unghiilor (de exemplu detașarea unghiei din patul unghial, modificări ale texturii și structurii unghiei)
- Erupție trecătoare pe piele
- Modificări de culoare ale albului ochilor
- Modificări ale culorii pielii
- Curgere de lichid în țesuturile din jur (extravazare)
 - o Înroșire (eritem)
 - o Umflături
 - o Durere
 - o Senzație de arsură și/sau modificări de culoare la nivelul pielii
 - o Distrugerii ale celulelor din țesuturi, ceea ce poate duce la necesitatea de a îndepărta celulele moarte și a unui transplant de piele
- Rezultate anormale ale analizelor de sânge pentru controlul funcțiilor ficatului și rinichilor (concentrații crescute în sânge ale creatininei și azotului ureic)
- Leziuni la nivelul rinichilor, ceea ce poate duce la umflături și slăbiciune (nefropatie)
- Modificări ale culorii urinei
- Umflături (edem)
- Febră
- Moarte subită

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

Nu există

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V*](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Novantrone

[A se completa la nivel național]

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Novantrone

[A se completa la nivel național]

Cum arată Novantrone și conținutul ambalajului

[A se completa la nivel național]

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

[Vezi Anexa I - A se completa la nivel național]

{Nume și adresă}

{telefon}

{fax}

{e-mail}

Acest medicament este autorizat în Statele Membre ale Spațiului Economic European (SEE) sub următoarele denumiri:

[Vezi Anexa I - A se completa la nivel național]

Acest prospect a fost revizuit în {luna AAAA}.

[A se completa la nivel național]

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>, și pe site-ul {numele Agenției SM (link)}.