

Priloga III

Povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo

Opomba:

Ta povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo so rezultat postopka predložitve, na katerega se nanaša odločitev Komisije.

Pristojne oblasti države članice lahko informacije o zdravilu pozneje posodobijo ob sodelovanju referenčne države članice, če je to potrebno, skladno s postopki, določenimi v 4. poglavju naslova III Direktive 2001/83/ES.

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Novatrone in povezana imena (glej Prilogo I) 2 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje [glejte Prilogo I - izpolni država članica]

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml vsebuje 2 mg mitoksantrona (v obliki klorida).

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Za celotni seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1. [izpolni država članica]

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje [izpolni država članica]

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Mitoksantron je indiciran za zdravljenje metastatskega raka dojke.

Mitoksantron je indiciran za zdravljenje ne-Hodgkinovega limfoma.

Mitoksantron je indiciran za zdravljenje akutne mieloične levkemije (AML) pri odraslih.

Mitoksantron je v kombiniranih režimih indiciran za zdravljenje z indukcijo remisije blastne krize pri kronični mieloični levkemiji.

Mitoksantron je v kombinaciji s kortikosteroidi indiciran za lajšanje simptomov, npr. bolečin, povezanih z napredovalim rakom prostate, ki se ni odzval na kastracijo.

Mitoksantron je indiciran za zdravljenje bolnikov z zelo aktivno recidivno multiplo sklerozo, povezano s hitro razvijajočo se invalidnostjo, ko ni drugih možnosti zdravljenja (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Mitoksantron je treba dajati pod nadzorom zdravnika, izkušenega v uporabi citotoksičnih kemoterapevtikov.

Metastatski rak dojke, ne-Hodgkinov limfom

Zdravljenje z eno učinkovino

Priporočeni začetni odmerek mitoksantrona kot edine učinkovine je 14 mg/m² telesne površine, dan v enkratnem intravenskem odmerku, ki se ga lahko ponovi v 21-dnevnih presledkih. Nižji začetni odmerek (12 mg/m² ali manj) se priporoča pri bolnikih s pomanjkljivimi rezervami kostnega mozga, npr. zaradi kemoterapije ali slabega splošnega stanja.

Prilagajanje odmerjanja in čas nadaljnega odmerka je treba določiti na podlagi klinične ocene, odvisno od stopnje in trajanja mielosupresije. V naslednjih ciklih se predhodni odmerek običajno lahko ponovi, če se je število belih krvnih celic in trombocitov po 21 dneh vrnilo na normalno raven.

Spodnja tabela vsebuje predloge kot smernice prilagajanja odmerkov pri zdravljenju metastatskega raka dojke in ne-Hodgkinovega limfoma glede na hematološko najnižjo raven (ki se običajno pojavi približno 10 dni po dajanju).

Najnižja raven belih krvnih celic in trombocitov	Čas do okrevanja	Nadaljnji odmerki
Če je najnižja raven belih krvnih celic > 1.500 μ l in trombocitov > 50.000 μ l	Izboljšanje \leq 21 dni	Ponovite predhodni odmerek
Če je najnižja raven belih krvnih celic > 1.500 μ l in trombocitov > 50.000 μ l	Izboljšanje > 21 dni	Ne dajajte do izboljšanja, potem ponovite predhodni odmerek.
Če je najnižja raven belih krvnih celic < 1.500 μ l ali trombocitov < 50.000 μ l	Ne glede na trajanje	Predhodni odmerek zmanjšajte za 2 mg/m ² , po izboljšanju.
Če je najnižja raven belih krvnih celic < 1.000 μ l ali trombocitov < 25.000 μ l	Ne glede na trajanje	Predhodni odmerek zmanjšajte za 4 mg/m ² , po izboljšanju.

Kombinirano zdravljenje

Mitoksantron so uporabljali pri kombiniranem zdravljenju. Pri metastatskem raku dojke so se kombinacije mitoksantrona z drugimi citotoksičnimi učinkovinami, vključno s ciklofosfamidom in 5-fluorouracilom ali metotreksatom in mitomicinom C, izkazale za učinkovite.

Mitoksantron se uporablja tudi v različnih kombinacijah za ne-Hodgkinov limfom; vendar so podatki trenutno omejeni, zato posebnega režima ni mogoče priporočiti.

Pri kombiniranem zdravljenju se je mitoksantron, v začetnem odmerku v razponu od 7 do 8 do 10 do 12 mg/m², odvisno od kombinacije in pogostosti uporabe, izkazal za učinkovitega.

Kot vodilo naj velja: ko se mitoksantron uporablja v kombinirani kemoterapiji z drugim mielosupresivnim sredstvom, je treba začetni odmerek mitoksantrona zmanjšati za 2 do 4 mg/m² pod priporočeni odmerek za uporabo samo ene učinkovine; naknadno dajanje, kot je prikazano v zgornji tabeli, je odvisno od stopnje in trajanja mielosupresije.

Akutna mieloična levkemija

Zdravljenje z eno učinkovino pri relapsu

Priporočeni odmerek za indukcijo remisije je 12 mg/m² telesne površine, dan v enkratnem intravenskem odmerku 5 dni zaporedoma (skupaj 60 mg/m²). V kliničnih študijah z odmerkom 12 mg/m² vsak dan 5 dni je bila pri bolnikih, ki so dosegli popolno remisijo, ta rezultat prvega kroga indukcijskega zdravljenja.

Kombinirano zdravljenje

Za indukcijo je priporočeni odmerek 12 mg/m² mitoksantrona na dan od 1. do 3. dne v obliki intravenske infuzije in 100 mg/m² citarabina 7 dni v obliki stalne 24-urne infuzije od 1. do 7. dne.

Večina popolnih remisij se bo zgodila po prvem krogu indukcijskega zdravljenja. V primeru nepopolnega antilevkemičnega odziva se lahko da drugi indukcijski krog zdravljenja z mitoksantronom, dajanim 2 dni, in citarabinom, dajani 5 dni, in sicer v enakih dnevni odmerkih. Če je v prvem indukcijskem krogu zdravljenja opaziti hudo ali smrtno nevarno nehematološko toksičnost, je treba z drugim krogom indukcijskega zdravljenja počakati, dokler toksičnost ne mine.

Konsolidacijsko zdravljenje, ki so ga uporabili v dveh velikih naključnih multicentričnih raziskavah, obsega 12 mg/m² mitoksantrona na dan od 1. do 2. dne v obliki intravenske infuzije in 100 mg/m² citarabina 5 dni v

obliki stalne 24-urne infuzije od 1. do 5. dne. Prvi krog zdravljenja so dali približno 6 tednov po zadnjem krogu indukcijskega zdravljenja; drugi je bil običajno 4 tedne po prvem.

En sam krog zdravljenja s 6 mg/m² mitoksantrona z intravenskim (i.v.) bolusom, z 80 mg/m² etopozida intravensko za obdobje 1 ure in z 1 g/m² citarabina (Ara-C) intravensko za obdobje 6 ur na dan 6 dni (MEC) je pokazal protilevkemično delovanje kot reševalno zdravljenje za refraktno AML.

Zdravljenje blastne krize pri (kronični) mieloični levkemiji

Zdravljenje z enim odmerkom pri relapsu

Priporočeni odmerek pri relapsu je 10 do 12 mg/m² telesne površine, dan v enkratnem intravenskem odmerku 5 dni zaporedoma (skupaj 50 do 60 mg/m²).

Napredovali rak prostate, ki se ni odzval na kastracijo

Na podlagi podatkov iz dveh primerjalnih raziskav mitoksantrona plus kortikosteroidov v primerjavi s samimi kortikosteroidi znaša priporočeni odmerek mitoksantrona 12 do 14 mg/m² v obliki kratke intravenske infuzije vsakih 21 dni, v kombinaciji z nizkimi peroralnimi odmerki kortikosteroidov.

Rakavi bolniki, ki so prejeli kumulativne odmerke 140 mg/m² bodisi samostojno bodisi v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki, so beležili 2,6 % kumulativne verjetnosti klinično kongestivnega srčnega popuščanja. Zato je treba biti pri bolnikih pozoren na znake srčne toksičnosti in jih spraševati o simptomih srčnega popuščanja pred začetkom zdravljenja in med njim.

Multipla skleroza

Mitoksantron je treba dajati pod nadzorom zdravnika, izkušenega v uporabi citotoksičnih kemoterapevtikov za zdravljenje multiple skleroze.

To zdravljenje se lahko uvede le po oceni koristi in tveganj, zlasti hematoloških tveganj in tveganj za srce (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenja se ne sme začeti pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni z mitoksantronom.

Priporočeni odmerek mitoksantrona je običajno 12 mg/m² telesne površine, dan v obliki kratke (približno 5 do 15 minut) intravenske infuzije, ki se lahko ponovi vsakih 1 do 3 mesece. Najvišji kumulativni odmerek v celem življenju ne sme preseči 72 mg/m² (glejte poglavje 5.1).

Če mitoksantron dajemo večkrat, je treba dajanje po obsegu in trajanju prilagajati glede na supresijo kostnega mozga.

Diferencialna krvna slika v 21 dneh po infuziji mitoksantrona

Znaki in simptomi okužbe ter diferencialna krvna slika skladno s 3. stopnjo po SZO: naslednji odmerek 10 mg/m²

Znaki in simptomi okužbe ter diferencialna krvna slika skladno s 4. stopnjo po SZO: naslednji odmerek 8 mg/m²

Diferencialna krvna slika 7 dni pred infuzijo mitoksantrona

Znaki in simptomi okužbe ter diferencialna krvna slika skladno s 1. stopnjo po SZO: naslednji odmerek 9 mg/m²

Znaki in simptomi okužbe ter diferencialna krvna slika skladno s 2. stopnjo po SZO: naslednji odmerek 6 mg/m²

Znaki in simptomi okužbe ter diferencialna krvna slika skladno s 3. do 4. stopnjo po SZO: prekinitve zdravljenja

V primeru nehematološke toksičnosti 2. do 3. stopnje po SZO je treba naslednji odmerek prilagoditi na 10 mg/m², v primeru nehematološke toksičnosti 4. stopnje pa je treba zdravljenje prekiniti.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Običajno je treba odmerek za starejše bolnike določiti pri spodnji meji zaradi pogostejšega zmanjšanja delovanja jeter, ledvic ali srčne funkcije ter sočasnih bolezni ali zdravljenj z drugimi zdravili.

Okvara ledvic

Varnost mitoksantrona pri bolnikih z okvaro ledvic ni ugotovljena. Mitoksantron je treba uporabljati zelo previdno.

Okvara jeter

Varnost mitoksantrona pri bolnikih z okvaro jeter ni ugotovljena. Pri bolnikih z okvaro jeter je morda potrebna prilagoditev odmerka, saj je očistek mitoksantrona manjši zaradi okvare jeter. Ni dovolj podatkov, da bi bilo mogoče podati priporočila za prilagajanje odmerkov. Na podlagi laboratorijskih meritev ni mogoče predvideti očistka zdravilne učinkovine in prilagajanja odmerkov (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost pri pediatričnih bolnikih nista bili dokazani. Mitoksantron ni namenjen za uporabo pri pediatrični populaciji.

Način uporabe

Koncentrat zdravila Novantrone je treba dajati le v obliki intravenske infuzije.

Koncentrat zdravila Novantrone je treba počasi injicirati v prosto tekočo intravensko infuzijo izotonične fiziološke raztopine ali 5-odstotne raztopine glukoze v obdobju, ki ni krajše od 3 do 5 minut. Cevko je treba po možnosti vstaviti v veliko veno. Če je mogoče, se izogibajte žilam v sklepah ali okončinah z ogroženimi venami ali z limfno drenažo.

Koncentrat zdravila Novantrone je prav tako mogoče dajati v obliki kratkih infuzij (15 do 30 minut), razredčenega v 50 do 100 ml fiziološke raztopine ali 5-odstotne raztopine glukoze.

Koncentrata zdravila Novantrone se ne sme dajati subkutano, intramuskularno ali intraarterijsko. V primeru ekstravazacije med dajanjem lahko pride do hudih lokalnih poškodb tkiva. Zdravila se prav tako ne sme dajati z intratekalno injekcijo.

Če se pojavi kakršen koli znak ali simptom ekstravazacije, vključno s pekočo ali drugo bolečino, srbenjem, eritemom, oteklino, modro obarvanostjo ali razjedo, je treba dajanje takoj prekiniti (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, vključno s sulfiti, ki lahko nastanejo med proizvodnjo mitoksantrona.

Mitoksantron je kontraindiciran pri doječih ženskah (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Mitoksantron se ne sme uporabljati pri zdravljenju multiple skleroze pri nosečnicah (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

4.4 Posebna opozorila in varnostni ukrepi

Previdnostni ukrepi so nujni pred ravnanjem z zdravilom in dajanjem zdravila

Mitoksantron je treba počasi injicirati v prosto tekočo intravensko infuzijo. Mitoksantrona se ne sme dajati subkutano, intramuskularno ali intraarterijsko. Obstajajo poročila o lokalni/regionalni nevropatiji, tudi z nepovratnimi posledicami, zaradi intraarterijskega injiciranja. V primeru ekstravazacije med dajanjem lahko pride do hudih lokalnih poškodb tkiva. Do danes so znani le posamezni primeri hude lokalne reakcije (nekroza) zaradi ekstravazacije. Mitoksantrona se prav tako ne sme dajati z intratekalnim injiciranjem.

Intratekalno dajanje lahko povzroči hude poškodbe s trajnimi posledicami. Obstajajo poročila o nevropatiji in nevrotoksičnosti, tako centralni kot periferni, zaradi intratekalnega injiciranja. Ta poročila obsegajo epileptične napade, ki vodijo v komo, in hude nevrološke posledice ter paralizo z disfunkcijo črevesja in sečnega mehurja.

Srčna funkcija

Miokardna toksičnost, ki se v najhujši obliki kaže z morebitno nepopravljivim in smrtnim kongestivnim srčnim popuščanjem, se lahko pojavi bodisi med zdravljenjem z mitoksantronom ali več mesecev ali let po koncu zdravljenja. Tveganje se povečuje s kumulativnim odmerkom. Rakavi bolniki, ki so prejeli kumulativne odmerke 140 mg/m^2 bodisi samostojno bodisi v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki, so beležili 2,6 % kumulativne verjetnosti klinično kongestivnega srčnega popuščanja. V primerjalnih onkoloških raziskavah je pri tem odmerku skupna kumulativna stopnja verjetnosti za zmerno ali resno zmanjšanje LVEF znašala 13 %.

Aktivna ali mirujoča kardiovaskularna bolezen, predhodno ali sočasno obsevanje mediastinalnega/perikardnega območja, predhodno zdravljenje z drugimi antraciklini ali antracendioni ali sočasna uporaba drugih kardiotoksičnih zdravil lahko povečajo tveganje toksičnosti za srce. Ocena iztisne frakcije levega ventrikla (LVEF) z ehokardiogramom ali multiplo proženo radionuklidno angiografijo (MUGA) je priporočljiva pred dajanjem začetnega odmerka mitoksantrona pri bolnikih z rakom. Srčno funkcijo pri bolnikih z rakom je treba med zdravljenjem skrbno spremljati. Ocena LVEF se priporoča v rednih časovnih presledkih in/ali pri znakih ali simptomih razvoja kongestivnega srčnega popuščanja. Kardiotoksičnost lahko pojavi kadar koli med zdravljenjem z mitoksantronom, tveganje pa se povečuje s kumulativnim odmerkom. Srčna toksičnost z mitoksantronom se lahko pojavi pri nižjih kumulativnih odmerkih ne glede na to, ali so prisotni dejavniki tveganja.

Zaradi morebitnih nevarnih posledic za srce pri bolnikih, predhodno zdravljenih z daunorubicinom ali doksorubicinom, je treba razmerje med koristmi in tveganostjo zdravljenja z mitoksantronom pri takšnih bolnikih določiti pred začetkom zdravljenja.

Akutno kongestivno srčno popuščanje se lahko občasno pojavi pri bolnikih, zdravljenih z mitoksantronom zaradi akutne mieloične levkemije.

O tem so poročali tudi pri bolnikih z multiplo sklerozo, zdravljenih z mitoksantronom. Funkcionalne spremembe na srcu se lahko pojavijo pri bolnikih z multiplo sklerozo, zdravljenih z mitoksantronom. Ocena iztisne frakcije levega ventrikla (LVEF) z ehokardiogramom ali multiplo proženo radionuklidno angiografijo (MUGA) je priporočljiva pred dajanjem začetnega odmerka mitoksantrona in pred vsakim dajanjem pri bolnikih z multiplo sklerozo in vsako leto do 5 let po koncu zdravljenja. Kardiotoksičnost lahko pojavi kadar koli med zdravljenjem z mitoksantronom, tveganje pa se povečuje s kumulativnim odmerkom. Srčna toksičnost z mitoksantronom se lahko pojavi pri nižjih kumulativnih odmerkih ne glede na to, ali so prisotni dejavniki tveganja. Običajno bolniki z multiplo sklerozo v celem življenju ne smejo prejeti kumulativnega odmerka, večjega od 72 mg/m^2 . Mitoksantrona praviloma ne smejo prejemati bolniki z multiplo sklerozo, ki imajo bodisi $\text{LVEF} < 50 \%$ ali klinično pomembno zmanjšanje LVEF.

Supresija kostnega mozga

Zdravljenje z mitoksantronom mora spremljati natančno in pogosto spremljanje hematoloških in kemijskih laboratorijskih parametrov, kot tudi pogosto opazovanje s strani bolnika. Popolno krvno sliko, vključno s trombociti, je treba pridobiti pred dajanjem začetnega odmerka mitoksantrona, 10 dni po dajanju in pred vsako naslednjo infuzijo ter v primeru pojava znakov in simptomov okužbe. Bolnike je treba poučiti o tveganjih, simptomih in znakih akutne levkemije ter jim naročiti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo takšni simptomi, tudi po petih letih.

Mielosupresija je lahko hujša in dolgotrajnejša pri bolnikih v slabem splošnem stanju ali pred kemoterapijo in/ali radioterapijo.

Razen za zdravljenje akutne mieloične levkemije se mitoksantrona praviloma ne sme dajati bolnikom z izhodišnim številom nevtrofilcev manj kot 1.500 celic/mm^3 . Priporočljivo je pogosto spremljanje periferne

krvne slike pri vseh bolnikih, ki prejemajo mitoksantron, z namenom nadzorovanja pojava supresije kostnega mozga, predvsem nevtropenije, ki je lahko huda in povzroči okužbo.

Ko se mitoksantron uporablja v visokih odmerkih ($> 14 \text{ mg/m}^2/\text{d} \times 3 \text{ dni}$), kot je indicirano za zdravljenje levkemije, se pojavi huda mielosupresija.

Posebno pozornost je treba nameniti zagotavljanju popolnega hematološkega okrevanja, preden se začne konsolidacijsko zdravljenje (če je to zdravljenje načrtovano), in bolnike je v tej fazi treba skrbno spremljati. Mitoksantron v katerem koli odmerku lahko povzroči mielosupresijo.

Sekundarna akutna mieloična levkemija in mielodisplastični sindrom

Zaviralci topoizomerase II, vključno z mitoksantronom, so v primeru monoterapije ali sočasne uporabe z drugimi antineoplastiki in/ali obsevanjem povezane z razvojem akutne mieloične levkemije ali mielodisplastičnega sindroma. Zaradi tveganja za razvoj sekundarnih malignomov je treba razmerje med koristmi in tveganostjo zdravljenja z mitoksantronom določiti pred začetkom zdravljenja.

Uporaba po drugih zdravljenjih, specifičnih za multiplo sklerozo

Varnost in učinkovitost mitoksantrona po zdravljenju z natalizumabom, fingolimodom, alemtuzumabom, dimetilfumaratom ali teriflunomidom še ni raziskana.

Nemetastatski rak dojke

Zaradi pomanjkanja zadostnih podatkov o učinkovitosti pri adjuvantnem zdravljenju raka dojke in povečanega tveganja za levkemijo se sme mitoksantron uporabljati samo v primeru metastatskega raka dojke.

Okužbe

Bolniki, ki prejemajo imunosupresivna zdravila, kot je mitoksantron, beležijo zmanjšan imunski odziv na okužbo. Sistemske okužbe je treba zdraviti sočasno z začetkom zdravljenja z mitoksantronom ali tik pred njim.

Cepljenje

Pri bolnikih z zmanjšano imunokompetenco, na primer med zdravljenjem z mitoksantronom, imunizacija z živim cepivom (npr. proti rumeni mrzlici) povečuje tveganje za okužbo in druge neželene učinke, kot so vaccinia gangrenosum in generalizirana vakcinija. Zato se živa cepiva med zdravljenjem ne smejo uporabljati. Po koncu kemoterapije je živa cepiva priporočljivo uporabljati previdno in cepiti ne prej kot 3 mesece po zadnjem odmerku kemoterapije (glejte poglavje 4.5).

Kontracepcija pri moških in ženskah

Mitoksantron je genotoksičen in velja za potencialno teratogenega pri ljudeh. Zato je treba moškemu, ki se zdravi, odsvetovati spočetje otroka ter svetovati uporabo kontracepcije med zdravljenjem in vsaj 6 mesecev po njem. Ženske v rodni dobi morajo imeti negativen test nosečnosti pred vsakim odmerkom ter uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in vsaj še 4 mesece po koncu zdravljenja.

Dojenje

Mitoksantron je bil zaznan v materinem mleku še en mesec po zadnjem odmerku. Zaradi možnosti resnih neželenih učinkov pri dojenčkih zaradi mitoksantrona je dojenje kontraindicirano (glejte poglavje 4.3) in ga je treba prekiniti pred začetkom zdravljenja.

Plodnost

Ženske v rodni dobi je treba seznaniti s povečanim tveganjem za prehodno ali trajno amenorejo (glejte poglavje 4.6).

Mutagenost in rakotvornost

Za mitoksantron je ugotovljeno, da je mutagen v testnih sistemih bakterij in sesalcev, kot tudi *in vivo* pri podganah. Zdravilna učinkovina je rakotvorna pri poskusnih živalih pri odmerkih, nižjih od predlaganih kliničnih odmerkov. Zato je mitoksantron potencialno rakotvoren pri človeku.

Sindrom tumorske lize

Pri uporabi mitoksantrona so zabeleženi primeri sindroma tumorske lize. Spremljati je treba raven sečne kisline, elektrolitov in sečnine.

Obarvanje urina in drugih tkiv

Mitoksantron lahko povzroči modro-zelena obarvanost urina 24 ur po dajanju in bolnike je treba opozoriti, naj to med zdravljenjem pričakujejo. Lahko se pojavi tudi modrikasta obarvanost beločnice, kože in nohtov.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in ostale oblike interakcij

Kombiniranje mitoksantrona s potencialno kardiotoksičnimi zdravilnimi učinkovinami (npr. antraciklini) poveča tveganje za srčno toksičnost.

Zaviralci topoizomeraze II, vključno z mitoksantronom, so v primeru sočasne uporabe z drugimi antineoplastiki in/ali obsevanjem povezani z razvojem akutne mieloične levkemije ali mielodisplastičnega sindroma (glejte poglavje 4.8).

Mitoksantron povzroča mielosupresijo kot posledico njegovega farmakološkega delovanja. Mielosupresija se lahko poveča pri uporabi v kombinaciji s kemoterapijo z drugo mielosupresivno učinkovino, kot v primeru zdravljenja raka dojke.

Kombinacija mitoksantrona in drugih imunosupresivnih zdravil lahko poveča tveganje za prekomerno imunosupresijo in limfoproliferativni sindrom.

Pri bolnikih z zmanjšano imunokompetenco, na primer med zdravljenjem z mitoksantronom, imunizacija z živim cepivom (npr. proti rumeni mrzlici) povečuje tveganje za okužbo in druge neželene učinke, kot so vaccinia gangrenosum in generalizirana vakcinija. Zato se živa cepiva med zdravljenjem ne smejo uporabljati. Po koncu kemoterapije je živa cepiva priporočljivo uporabljati previdno in cepiti ne prej kot 3 mesece po zadnjem odmerku kemoterapije (glejte poglavje 4.4).

Kombinacija antagonistov vitamina K in citotoksičnih zdravil lahko povzroči povečano tveganje za krvavitve. Pri bolnikih, ki se zdravijo s peroralnimi antikoagulantmi, je treba skrbno spremljati protrombinski čas ali mednarodno normalizirano razmerje (INR) ob dodajanju in prekinitvi zdravljenja z mitoksantronom ter ga med sočasnim zdravljenjem pogosteje ponovno oceniti. Za ohranitev želene ravni antikoagulantov bo morda treba prilagoditi odmere antikoagulantov .

Mitoksantron je dokazano substrat za prenašalca proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP - *breast cancer resistance protein*) *in vitro*. Zaviralci prenašalca BCRP (npr. eltrombopag, gefitinib) lahko povzročijo povečano biološko uporabnost. V farmakokinetični študiji pri otrocih z *de novo* akutno mieloično levkemijo je sočasna uporaba ciklosporina povzročila za 42 % manjši očistek mitoksantrona. Induktorji prenašalca BCRP lahko zmanjšajo izpostavljenost mitoksantrona.

Mitoksantron in njegovi presnovki se izločajo z žolčem in urinom, vendar ni znano, ali lahko na poti presnove in izločanja pride do nasičenja oziroma ali sta poti zavrti ali inducirani, ter ali mitoksantron in njegovi presnovki vstopajo v enterohepatični obtok (glejte poglavje 5.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kontracepcija pri moških in ženskah

Mitoksantron je genotoksičen in velja za potencialno teratogenega pri ljudeh. Zato je treba moškemu, ki se zdravi, odsvetovati spočetje otroka ter svetovati uporabo kontracepcije med zdravljenjem in vsaj 6 mesecev po njem. Ženskam v rodni dobi je treba odsvetovati zanositev; morajo imeti negativen test nosečnosti pred vsakim odmerkom ter uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in vsaj še 4 mesece po koncu zdravljenja.

Nosečnost

Podatkov o uporabi mitoksantrona pri nosečnicah je zelo malo. Mitoksantron ni bil teratogen pri raziskavah na živalih pri odmerkih, nižjih od tistih, ki so jim izpostavljeni ljudje, vendar je škodljivo vplival na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Mitoksantron zaradi svojega mehanizma delovanja in vpliva na razvoj, kot je bil dokazan pri sorodnih učinkovinah, velja za potencialno teratogenega za ljudi. Zato je uporaba mitoksantrona pri zdravljenju MS kontraindicirana za nosečnice (glejte poglavje 4.3). Pri zdravljenju drugih indikacij naj se mitoksantron ne uporablja med nosečnostjo, zlasti v prvem trimesečju. V vsakem posameznem primeru je treba koristiti zdravljenja pretehtati glede na možno tveganje za plod. Če se to zdravilo uporablja med nosečnostjo ali če bolnica zanosi med jemanjem mitoksantrona, jo je treba obvestiti o možnem tveganju za plod in ji zagotoviti genetsko svetovanje.

Dojenje

Mitoksantron se izloča v materino mleko je bil v njem zaznan še en mesec po zadnjem odmerku. Zaradi možnosti resnih neželenih učinkov pri dojenčkih zaradi mitoksantrona je dojenje kontraindicirano (glejte poglavje 4.3) in ga je treba prekiniti pred začetkom zdravljenja.

Plodnost

Za ženske, ki se zdravijo z mitoksantronom, velja povečano tveganje za prehodno ali trajno amenorejo, zato naj pred zdravljenjem razmislijo o shranitvi spolnih celic. Pri moških ni na voljo nobenih podatkov, vendar sta bila pri živalih ugotovljena tubularna atrofija testisov in manjše število spermijev (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Mitoksantron nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Po prejemu odmerka mitoksantrona se lahko pojavita zmedenost in utrujenost (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najresnejša neželena stranska učinka mitoksantrona sta miokardna toksičnost in mielosupresija.

Najpogostejši neželeni učinki mitoksantrona (opaženi pri več kot 1 bolniku od 10) so anemija, levkopenija, nevtropenija, okužbe, amenoreja, alopecija, slabost in bruhanje.

Tabelarni seznam neželenih učinkov

Spodnja tabela temelji na podatkih o varnosti, ki izhajajo iz kliničnih raziskav in spontanah poročil o onkoloških indikatorjih, ter iz kliničnih raziskav, študij o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja in spontanah poročil o bolnikih, zdravljenih zaradi multiple skleroze. Pogostnost je bila določena skladno z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni (od $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Pogostnost	Onkologija	Multipla skleroza
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>		
Zelo pogosti	Okužba (vključno s smrtnim izidom)	Okužba (vključno s smrtnim izidom) Okužba sečil Okužba zgornjih dihal
Občasni	Okužba sečil Okužba zgornjih dihal Sepsa Opportunistična okužba	Pljučnica Sepsa Opportunistična okužba

Pogostnost	Onkologija	Multipla skleroza
Redki	Pljučnica.	
<i>Benigne in maligne neoplazme (vključno s cistami in polipi)</i>		
Občasni	Akutna mieloična levkemija mielodisplastični sindrom, akutna levkemija	Akutna mieloična levkemija, mielodisplastični sindrom, akutna levkemija
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>		
Zelo pogosti	Anemija Nevtropenija Levkopenija	
Pogosti	Trombocitopenija Granulocitopenija	Anemija Levkopenija Granulocitopenija Nenormalno število belih krvnih celic
Občasni	Mielosupresija Odpoved kostnega mozga Nenormalno število belih krvnih celic	Odpoved kostnega mozga Mielosupresija Trombocitopenija Nevtropenija
<i>Bolezni imunskega sistema</i>		
Občasni	Anafilaksija/anafilaktoidne reakcije (vključno s šokom)	Anafilaksija/anafilaktoidne reakcije (vključno s šokom)
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>		
Pogosti	Anoreksija	
Občasni	Nihanja v telesni masi Sindrom tumorske lize*	Anoreksija Nihanja v telesni masi
* Akutna limfoblastna levkemija T in B ter ne-Hodgkinovi limfomi so najpogosteje povezani s sindromom tumorske lize.		
<i>Bolezni živčevja</i>		
Pogosti	Letargija	Glavobol
Občasni	Tesnoba Zmedenost Glavobol Parestezija	Tesnoba Zmedenost Parestezija Letargija
<i>Očesne bolezni</i>		
Občasni	Obarvanje beločnic	Obarvanje beločnic
<i>Srčne bolezni</i>		
Pogosti	Kongestivno srčno popuščanje Miokardni infarkt (vključno s	Aritmija Nenormalen elektrokardiogram

Pogostnost	Onkologija	Multipla skleroza
	smrtnim izidom)	Zmanjšanje iztisne frakcije levega ventrikla
Občasni	Aritmija Sinusna bradikardija Nenormalen elektrokardiogram Zmanjšanje iztisne frakcije levega ventrikla	Kongestivno srčno popuščanje Kardiomiopatija Sinusna bradikardija Miokardni infarkt (vključno s smrtnim izidom)
Redki	Kardiomiopatija	
Žilne bolezni		
Občasni	Kontuzija Krvavitev Hipotenzija	Kontuzija Krvavitev Hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		
Pogosti	Dispneja	
Občasni		Dispneja
Bolezni prebavil		
Zelo pogosti	Slabost Bruhanje	Slabost
Pogosti	Zaprteje Driska Stomatitis	Zaprteje Driska Stomatitis Bruhanje
Občasni	Bolečine v trebuhu Krvavitev iz prebavil Vnetje sluznice Pankreatitis	Bolečine v trebuhu Krvavitev iz prebavil Vnetje sluznice Pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		
Pogosti		Povišane vrednosti aspartat aminotransferaze
Občasni	Hepatotoksičnost Povišane vrednosti aspartat aminotransferaz	Hepatotoksičnost
Bolezni kože in podkožja		
Zelo pogosti	Alopecija	Alopecija
Občasni	Eritem Bolezni nohtov Izpuščaj Obarvanje kože Nekroza tkiva (po	Bolezni nohtov Izpuščaj Obarvanje kože Nekroza tkiva (po ekstravazaciji)

Pogostnost	Onkologija	Multipla skleroza
	ekstravazaciji)	
<i>Bolezni sečil</i>		
Občasni	Zvišane vrednosti kreatinina v serumu Zvišane vrednosti dušika sečnine v krvi Toksična nefropatija Obarvanje urina	Zvišane vrednosti kreatinina v serumu Povišane vrednosti dušika sečnine v krvi Toksična nefropatija Obarvanje urina
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>		
Zelo pogosti		Amenoreja*
Občasni	Amenoreja	
* Amenoreja je lahko dolgotrajna in povezana s prezgodnjo menopavzo.		
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>		
Pogosti	Astenija Utrujenost Pireksija	
Občasni	Edem Ekstravazacija* Disgevizija	Astenija Utrujenost Edem Pireksija Ekstravazacija* Nenadna smrt**
* Opažene so bile ekstravazacije na mestu infuzije, ki lahko povzročijo eritem, otekline, bolečine, pekoč občutek in/ali modro obarvanost kože. Ekstravazacija lahko povzroči nekrozo tkiva s posledično potrebo po odstranitvi odmrlega tkiva in presaditvi kože. Opažen je bil tudi flebitis na mestu infuzije.		
** Vzročna povezanost z dajanjem mitoksantrona ni gotova.		

Opis izbranih neželenih učinkov

Miokardna toksičnost, ki se v najhujši obliki kaže z morebitno nepopravljivim in smrtnim kongestivnim srčnim popuščanjem, se lahko pojavi bodisi med zdravljenjem z mitoksantronom ali več mesecev ali let po koncu zdravljenja. Tveganje se povečuje s kumulativnim odmerkom. V kliničnih raziskavah so pri rakavih bolnikih, ki so prejeli kumulativne odmerke 140 mg/m² bodisi samostojno bodisi v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki, beležili 2,6 % kumulativne verjetnosti kliničnega kongestivnega srčnega popuščanja.

Mielosupresija je neželen učinek mitoksantrona, ki omejuje odmerek. Mielosupresija je lahko izrazitejša in dolgotrajnejša pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo ali radioterapijo. V kliničnih raziskavah z bolniki z akutno levkemijo se je pomembna mielosupresija pojavila pri vseh osebah, zdravljenih z mitoksantronom. Med 80 vključenimi bolniki so mediane vrednosti za najnižje število belih krvnih celic in trombocitov znašale 400/μl (4. stopnja po SZO) oz. 9,500/μl (4. stopnja po SZO). Hematološko toksičnost je pri akutni levkemiji težko oceniti, ker so tradicionalni parametri depresije kostnega mozga, kot je število belih krvnih celic in trombocitov, zamegljeni zaradi zamenjave mozga z levkemičnimi celicami.

Bolniki z multiplo sklerozo

Hematološka toksičnost

Nevtropenija se lahko pojavi po vsakem dajanju. Na splošno gre za prehodno nevtropenijo z najnižjim številom levkocitov na 10. dan po infuziji in z okrevanjem okoli 20. dneva. Opažena je tudi reverzibilna trombocitopenija. Hematološke parametre je treba redno spremljati (glejte poglavje 4.4).

Poročali so o smrtnih primerih zaradi akutne mieloične levkemije (glejte poglavje 4.4).

Srčna toksičnost

Poročali so o primerih nepravilnosti na EKG. Poročali so tudi o primerih kongestivnega srčnega popuščanja z iztisno frakcijo levega ventrikla (LVEF) < 50 % (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Zdravljenje pediatrične populacije z mitoksantronom ni priporočljivo. Varnost in učinkovitost nista bili dokazani.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva poročanje o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila, **in sicer nacionalnemu centru za poročanje, navedenem v Prilogi V.**

4.9 Preveliko odmerjanje

Za mitoksantron ni znan specifičen antidot. Poročali so o nezgodnih prevelikih odmerkih. Štirje bolniki, ki so prejeli 140 do 180 mg/m² v obliki enkratne bolusne injekcije, so umrli zaradi hude levkopenije z okužbo. V daljših obdobjih hude mielosupresije sta lahko potrebna hematološka podpora in protimikrobno zdravljenje.

Čeprav niso preučevali bolnikov s hudo ledvično odpovedjo, se mitoksantron v veliki meri veže na tkivo in ni verjetno, da bi peritonealna dializa ali hemodializa ublažili učinek zdravljenja ali toksičnost.

Lahko se pojavijo hematopoetska, gastrointestinalna, jetrna ali ledvična toksičnost, odvisno od odmerka in fizičnega stanja bolnika. V primerih prevelikega odmerka je treba bolnike skrbno spremljati. Zdravljenje mora biti simptomatsko in podporno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), antraciklinski antibiotiki in sorodne učinkovine

Oznaka ATC: L01DB07

Mehanizem delovanja

Mitoksantron, učinkovina, ki reagira z DNK, tako da se vrine v deoksiribonukleinsko kislino (DNK) prek vodikovih vezi, povzroča navzkrižne povezave in prelome verig. Mitoksantron posega tudi v ribonukleinsko kislino (RNK) in je močan zaviralec topoizomeraze II, encima, odgovornega za odvijanje in popravilo poškodovanega DNK. Ima citocidno delovanje na deleče in nedeleče se človeške celice v kulturi, kar kaže na pomanjkanje specifičnosti za fazo celičnega cikla in na aktivnost tako proti hitro delečim se kot počasi rastočim novotvorbam. Mitoksantron zavira cikel celic v fazi G2, kar vodi v povečanje količine celične RNA in poliploidije.

Mitoksantron *in vitro* zavira celice B in T ter proliferacijo makrofagov ter poslabša sposobnost antigenske prezentacije kot tudi izločanje interferona gama, tumorskega nekroznega faktorja alfa in interlevkina-2.

Farmakodinamični učinki

Mitoksantron, sintetični derivat antracena, je uveljavljeno citotoksično, antineoplastično sredstvo. O njegovih zdravilnih učinkih so poročali v primerih številnih malignih bolezni. Njegov domnevni mehanizem delovanja pri MS je imunosupresija.

Klinična učinkovitost in varnost

Zdravljenje z 12 do 14 mg/m² mitoksantrona je bilo učinkovito pri zdravljenju različnih vrst raka. Ta odmerek je bil dan v 21-dnevnih ciklih, pri indukcijskem zdravljenju AML v treh zaporednih dneh, za konsolidacijsko zdravljenje tekom dveh dni. Mitoksantron deluje samostojno ali v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku ali kortikosteroidi.

Mitoksantron je v kombinaciji z drugimi citostatičnimi zdravilnimi učinkovinami učinkovit pri zdravljenju metastatskega raka dojke, tudi pri bolnikih, pri katerih adjuvantno zdravljenje z antraciklinskim režimom ni bilo uspešno.

Mitoksantron v kombinaciji s kortikosteroidi izboljšuje nadzor bolečine in kakovost življenja pri bolnikih z napredovalim rakom prostate, ki se ni odzval na kastracijo, brez kakršnih koli izboljšav v preživetju. Mitoksantron je v kombinaciji s citarabinom v obliki začetnega indukcijskega zdravljenja vsaj tako učinkovit za indukcijo remisije kot kombinacije z daunorubicinom pri odraslih bolnikih s predhodno nezdravljeno AML. Mitoksantron sam ali v kombinaciji z drugimi citostatičnimi zdravili kaže objektivni odziv pri bolnikih z več vrstami ne-Hodgkinovih limfomov. Dolgoročno uporabnost mitoksantrona omejuje pojav odpornosti raka, ki se lahko konča s smrtnim izidom, kadar se uporablja kot zdravilo zadnje izbire.

Zdravljenje z 12 mg/m² mitoksantrona vsake tri mesece je bilo boljše od 5 mg/m² in placeba v eni klinični študiji z visoko aktivno vnetno MS. Opaženo je bilo zmanjšanje poslabšanja nevrološke prizadetosti in pogostnosti kliničnih relapsov. V več raziskavah pri multipli sklerozi je bil učinkoviti kumulativni odmerek v razponu od 36 mg/m² do 120 mg/m². Posamični odmerki so se gibali od 5 do 12 mg/m², intervali dajanj pa od 1-krat na mesec do 1-krat na 3 mesece. Tudi časovni potek, v katerem je bilo dano zdravilo, je bil v razponu od 3 do 24 mesecev. Vendar se tveganje za kardiotoksičnost povečuje s kumulativnim odmerkom. Kumulativni odmerek 72 mg/m² je še vedno učinkovit in povezan z manjšo kardiotoksičnostjo kot višji kumulativni odmerki. Tako običajno bolniki z multiplo sklerozo v celem življenju ne smejo prejeti kumulativnega odmerka, večjega od 72 mg/m².

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost pri pediatričnih bolnikih nista bili dokazani.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Farmakokinetiko mitoksantrona pri bolnikih po intravenskem enkratnem odmerku lahko opišemo po tridelnem modelu. Pri bolnikih, ki so prejeli odmerek 15 do 90 mg/m², obstaja linearno razmerje med odmerkom in površino pod krivuljo koncentracije. Akumulacije učinkovine v plazmi niso opazili, ko so mitoksantron dajali ali vsakodnevno pet dni ali v enkratnem odmerku vsake tri tedne.

Porazdelitev

Porazdelitev v tkiva je obsežna: porazdelitveni volumen v stanju ravnovesja presega 1.000 l/m². Plazemske koncentracije se hitro zmanjšujejo v prvih dveh urah, potem pa se zmanjšujejo počasi. Mitoksantron v 78 % veže na beljakovine v plazmi. Vezava ni odvisna od koncentracije in nanjo ne vpliva prisotnost fenitoina, doksorubicina, metotreksata, prednizona, prednizolona, heparina ali acetilsalicilne kisline. Mitoksantron ne prehaja skozi krvno-možgansko pregrado. Distribucija v testise je relativno nizka.

Biotransformacija in izločanje

Poti presnove mitoksantrona niso pojasnjene. Mitoksantron se izloča počasi z urinom in blatom bodisi kot nespremenjena zdravilna učinkovina bodisi kot neaktivni presnovki. V študijah pri ljudeh so v 5-dnevnem

obdobju po dajanju zdravila našli le 10 % odmerka v urinu in 18 % v blatu, bodisi v obliki zdravilne učinkovine ali presnovkov. Od materiala v urinu je bilo 65 % nespremenjene zdravilne učinkovine. Preostalih 35 % so sestavljali derivati monokarboksilne in dikarboksilne kisline ter njihovih glukuronidnih konjugatov.

Številni avtorji študij so poročali o razpolovni dobi faze izločanja med 10 in 40 urami, medtem ko je več drugih poročalo o veliko daljši razpolovni dobi 7 do 12 dni. Razlog za razlike v ocenah so lahko razpoložljivost podatkov kasneje po prejetih odmerkih, presoja podatkov in občutljivost analiz.

Posebne skupine bolnikov

Očistek mitoksantrona je lahko manjši zaradi okvare jeter.

Ni opaziti pomembnih razlik v farmakokinetiki mitoksantrona med starejšimi in mlajšimi odraslimi bolniki.

Učinek spola, rase in okvare ledvic na farmakokinetiko mitoksantrona ni znan.

Farmakokinetika mitoksantrona pri pediatrični populaciji ni znana.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije toksičnosti po enkratnih in ponavljajočih odmerkih so bile opravljene na miših, podganah, psih, kuncih in opicah. Hematopoetski sistem je bil primarni tarčni organ toksičnosti, kar se odraža z mielosupresijo. Srce, ledvice, prebavila in moda so bili dodatne tarče. Ugotovljena je bila tubularna atrofija testisov in manjše število spermijev.

Mitoksantron je bil mutagen in klastogen v vseh testnih sistemih *in vitro* ter pri podganah *in vivo*. Rakotvorni učinki so bili opaženi pri podganah in mišjih samcih. Dajanje zdravila brejim podganam v obdobju organogeneze je pokazalo zaostajanje rasti ploda pri odmerkih > 0,01-kratnika priporočenega odmerka za človeka na osnovi mg/m². Dajanje zdravila brejim kunčjim samicam v obdobju organogeneze je pokazalo incidenco prezgodnjega poroda pri odmerkih > 0,01-kratnika priporočenega odmerka za človeka na osnovi mg/m². V teh študijah ni bilo opaziti teratogenih učinkov, vendar so bili največji preizkušeni odmerki nižji od priporočenega odmerka za človeka (0,02- in 0,05-kratnik pri podganah in kuncih oziroma na osnovi mg/m²). Učinkov na razvoj mladičev ali plodnost v študijah dveh generacij podgan niso ugotovili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1. Seznam pomožnih snovi

[izpolni država članica]

6.2 Inkompatibilnosti

[izpolni država članica]

6.3 Rok uporabnosti

[izpolni država članica]

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

[izpolni država članica]

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

[izpolni država članica]

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[glejte Prilogo I - izpolni država članica]

{Ime in naslov}

{Tel.}

{Faks}

{E-pošta}

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[izpolni država članica]

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: {dan mesec leto}

Datum zadnjega podaljšanja: {dan mesec leto}

[izpolni država članica]

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

{mesec leto}

{dan mesec leto}

{dan mesec leto}

[izpolni država članica]

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/> in na spletni strani {ime agencije v državi članici (povezava)}.

OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Novatrone in z njim povezana imena (glej Prilogo I) koncentrat 2 mg/ml za raztopino za infundiranje
[glejte Prilogo I - izpolni država članica]

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

mitoksantron
[izpolni država članica]

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

[izpolni država članica]

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
[izpolni država članica]

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Shranjujte nedosegljivo otrokom!
[izpolni država članica]

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

[izpolni država članica]

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

[izpolni država članica]

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

[izpolni država članica]

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

[izpolni država članica]

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[glejte Prilogo I - izpolni država članica]

{Ime in naslov}

{Tel.}

{Faks}

{E-pošta}

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

[izpolni država članica]

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

[izpolni država članica]

15. NAVODILA ZA UPORABO

[izpolni država članica]

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

[izpolni država članica]

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

<Navedba smiselno ni potrebna.>

18. EDINSTVENA OZNAKA –V BERLJIVI OBLIKI

< Navedba smiselno ni potrebna.>

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Novatrone in z njim povezana imena (glej Prilogo I) koncentrat 2 mg/ml za raztopino za infundiranje
[glejte Prilogo I - izpolni država članica]
mitoksantron
intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

[izpolni država članica]

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

[izpolni država članica]

4. ŠTEVILKA SERIJE

[izpolni država članica]

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

[izpolni država članica]

6. DRUGI PODATKI

[izpolni država članica]

NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Novatrone in povezana imena (glejte Prilogo I) koncentrat 2 mg/ml za raztopino za infundiranje [glejte Prilogo I - izpolni država članica] mitoksantron

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke.

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebujejo ta navodila

1. Kaj je zdravilo Novantrone in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Novantrone
3. Kako uporabljati zdravilo Novantrone
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Novantrone
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Novantrone in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Novantrone vsebuje zdravilno učinkovino mitoksantron. Zdravilo Novantrone spada v skupino zdravil, znanih kot antineoplastična zdravila ali zdravila proti raku. Prav tako spada v podskupino zdravil proti raku, imenovanih antraciklini. Zdravilo Novantrone rakavim celicam preprečuje rast, zaradi česar na koncu umrejo. Zdravilo zavira tudi imunski sistem in se zaradi tega učinka uporablja za zdravljenje posebne oblike multiple skleroze, kadar ni druge možnosti zdravljenja.

Zdravilo Novantrone se uporablja za zdravljenje:

- napredovalega (metastatske oblike) raka dojke,
- oblike raka na bezgavkah (ne-Hodgkinov limfom),
- krvnega raka, pri katerem kostni mozeg (gobasto tkivo znotraj velikih kosti) proizvaja preveč belih krvnih celic (akutna mieloidna levkemija),
- raka belih krvnih celic (kronična mieloična levkemija) v fazi, v kateri je težko nadzorovati število belih krvnih celic (blastna kriza). Zdravilo Novantrone se pri tem uporablja v kombinaciji z drugimi zdravili,
- bolečin zaradi raka prostate v poznejši fazi raka, v kombinaciji s kortikosteroidi,
- zelo aktivne recidivne multiple skleroze, povezane s hitro razvijajočo se invalidnostjo, ko ni drugih možnosti zdravljenja (glejte poglavji 2 in 3).

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Novantrone

Ne uporabljajte zdravila Novantrone:

- če ste alergični na mitoksantron ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če ste alergični na sulfite,
- če imate obliko astme (bronhialna astma) z alergijo na sulfite,
- če dojite (glejte poglavje Nosečnost in dojenje).

Za zdravljenje multiple skleroze:

- če ste noseči.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Novantrone boste prejeli pod nadzorom zdravnika, izkušenega v uporabi zdravil za zdravljenje raka, ki so toksična za celice (citotoksični kemoterapevtiki).

Zdravilo Novantrone je treba počasi injicirati v prosto tekočo intravensko infuzijo.

Zdravilo Novantrone se ne sme dajati pod kožo (subkutano), v mišico (intramuskularno) ali v arterijo (intraarterijsko). V primeru uhajanja zdravila Novantrone iz žile (ekstravazacije) med dajanjem lahko pride do hudih poškodb okoliškega tkiva.

Zdravilo Novantrone se prav tako ne sme injicirati v prostor pod možgani ali v hrbtenjačo (intratekalno injiciranje), saj to lahko povzroči hude poškodbe s trajnimi okvarami.

Pred uporabo zdravila Novantrone se posvetujte s svojim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če imate težave z jetri,
- če imate težave z ledvicami,
- če ste pred tem že prejeli zdravilo Novantrone,
- če imate težave z delovanjem srca,
- če ste bili pred tem na obsevanju predela prsnega koša,
- če že uporabljate druga zdravila, ki vplivajo na srce,
- če ste se že prej zdravili z antraciklini ali antracenedioni, kot sta daunorubicin ali doksorubicin,
- če vaš kostni mozeg ne deluje dobro (depresija kostnega mozga) ali če ste na splošno slabega zdravja,
- če imate okužbo. To morate zdraviti, preden začnete jemati zdravilo Novantrone,
- če načrtujete cepljenje in imunizacijo med zdravljenjem. Cepljenje in imunizacija morda ne bosta učinkovita med zdravljenjem z zdravilom Novantrone in 3 mesece po koncu zdravljenja,
- če ste noseči ali če s partnerjem poskušata zanositi,
- če dojite. Pred jemanjem zdravila Novantrone morate prenehati dojiti.

Posvetujte se s svojim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če med jemanjem zdravila Novantrone opazite kateri koli spodaj navedeni neželeni učinek:

- zvišana telesna temperatura, okužbe, nepojasnjena krvavitev ali podplutbe, šibkost in hitra utrujenost,
- zadihanost (vključno s težkim dihanjem ponoči), kašelj, zadrževanje tekočine (otekanje) v gležnjih ali nogah, atrijska fibrilacija (nepravilen srčni utrip). To se lahko zgodi bodisi med zdravljenjem ali več mesecev in let po zdravljenju z zdravilom Novantrone.

Zdravnik bo morda moral prilagoditi vaše zdravljenje z zdravilom Novantrone ali ga začasno ali trajno ustaviti.

Krvni testi pred in med zdravljenjem z zdravilom Novantrone

Zdravilo Novantrone lahko vpliva na število krvnih celic. Preden začnete jemati zdravilo Novantrone in med zdravljenjem bo zdravnik opravil krvne teste, da bi preveril število krvnih celic. Vaš zdravnik bo pogosteje opravljal krvne preiskave, v katerih bo zlasti spremljal število belih krvnih celic (nevtrofilnih levkocitov):

- če imate majhno število specifičnih belih krvnih celic (nevtrofilcev) (manj kot 1.500 celic/mm³),
- če jemljete zdravilo Novantrone v velikih odmerkih (> 14 mg/m² na dan x 3 dni).

Testi srčne funkcije pred in med zdravljenjem z zdravilom Novantrone

Zdravilo Novantrone lahko poškoduje vaše srce in povzroči poslabšanje vaše srčne funkcije ter v hujših primerih srčno popuščanje. Bolj ste nagnjeni k neželenim učinkom, če jemljete večje odmerke zdravila Novantrone ali:

- če imate težave z delovanjem srca,
- če ste bili pred tem na obsevanju predela prsnega koša,
- če že uporabljate druga zdravila, ki vplivajo na srce,
- če ste se že prej zdravili z antraciklini ali antracenedioni, kot sta daunorubicin ali doksorubicin.

Vaš zdravnik bo opravljal teste delovanja srca preden se začnete zdraviti z zdravilom Novantrone in v rednih časovnih presledkih med zdravljenjem. Če jemljete zdravilo Novantrone za zdravljenje multiple skleroze, bo vaš zdravnik opravljal teste delovanja srca pred začetkom zdravljenja, pred vsakim nadaljnjim odmerkom in vsako leto do 5 let po koncu zdravljenja.

Akutna mieloična levkemija (AML) in mielodisplastični sindrom

Skupina zdravil proti raku (zaviralci topoizomerase II), vključno z zdravilom Novantrone, lahko povzroči naslednje bolezni, kadar se uporablja samostojno, zlasti pa v kombinaciji z drugo kemoterapijo in/ali obsevanje:

- rak belih krvnih celic (akutna mieloidna levkemija; AML),
- bolezen kostnega mozga, ki povzroča neobičajno oblikovane krvne celice in povzroča levkemijo (mielodisplastični sindrom).

Obarvanje urina in drugih tkiv

Mitoksantron lahko povzroči modro-zeleno obarvanost urina 24 ur po dajanju. Lahko se pojavi tudi modrikasta obarvanost oči, kože in nohtov.

Kontracepcija pri moških in ženskah

Moški ne sme spočeti otroka in mora uporabljati kontracepcijo med zdravljenjem in vsaj 6 mesecev po njem. Ženske v rodni dobi morajo imeti negativen test nosečnosti pred vsakim odmerkom ter uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in vsaj še 4 mesece po koncu zdravljenja. Če se to zdravilo jemlje med nosečnostjo ali če zanosite med jemanjem tega zdravila, obvestite svojega zdravnika, saj je zdravilo lahko nevarno za plod.

Plodnost

To zdravilo lahko poveča tveganje za začasno ali trajno odsotnost menstruacije (amenoreja) pri ženskah v rodni dobi.

Otroci in mladostniki

Izkušenj z zdravljenjem otrok in mladostnikov je malo.

Ne dajajte tega zdravila otrokom in mladostnikom od rojstva do 18. leta starosti, saj varnost in učinkovitost pri otrocih in mladostnikih nista bili dokazani.

Druga zdravila in zdravilo Novantrone

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zlasti je pomembno, da omenite katero koli izmed naslednjih zdravil.

Zdravila, ki lahko skupaj z zdravilom Novantrone povečajo tveganje za pojav neželenih učinkov:

- zdravila, ki lahko poškodujejo vaše srce (npr. antraciklini),
- zdravila, ki zavirajo nastajanje krvnih celic in krvnih ploščic v kostnem mozgu (mielosupresivne učinkovine),
- zdravila, ki zavirajo imunski sistem (imunosupresivna zdravila),
- antivitamin K, zlasti ob jemanju zdravila Novantrone v primeru raka,
- zaviralci topoizomerase II (skupina zdravil proti raku, vključno z mitoksantronom) v kombinaciji z drugo kemoterapijo in/ali obsevanjem. Ti lahko povzročijo:
 - raka belih krvnih celic (akutno mieloidno levkemijo; AML),
 - bolezen kostnega mozga, ki povzroča neobičajno oblikovane krvne celice in povzroča levkemijo (mielodisplastični sindrom).

Če niste prepričani, ali je vaše zdravilo eno od zgoraj naštetih, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Ta zdravila je treba uporabljati previdno ali se jim izogniti med zdravljenjem z zdravilom Novantrone. Če jemljete katero od teh zdravil, vam bo vaš zdravnik morda moral predpisati drugo zdravilo.

Prav tako morate svojemu zdravniku povedati, če že prejimate zdravilo Novantrone in vam želi predpisati novo zdravilo, ki ga še niste jemali istočasno kot zdravilo Novantrone.

Cepljenje in imunizacija (zaščita pred cepilnimi snovmi) morda ne bosta učinkovita med zdravljenjem z zdravilom Novantrone in še 3 mesece po koncu zdravljenja.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, če menite, da ste noseči, ali če načrtujete nosečnost, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Nosečnost

Zdravilo Novantrone lahko škoduje vašemu nerojenemu otroku. Zato se morate izogniti zanositvi. Zdravilo Novantrone se ne sme uporabljati med nosečnostjo za zdravljenje multiple skleroze (še posebej v prvih treh mesecih nosečnosti).

Če zanosite med zdravljenjem z zdravilom Novantrone, morate o tem nemudoma obvestiti svojega zdravnika in prekiniti zdravljenje z zdravilom Novantrone.

Izogibajte se zanositvi. Moški morajo uporabljati učinkovito metodo kontracepcije med zdravljenjem in še vsaj 6 mesecev po koncu zdravljenja. Ženske v rodni dobi morajo imeti negativen test nosečnosti pred vsakim odmerkom ter uporabljati učinkovito kontracepcijo še vsaj 4 mesece po koncu zdravljenja z zdravilom Novantrone.

Dojenje

Zdravilo Novantrone se izloča v materino mleko in lahko povzroči resne neželene učinke pri vašem otroku. Med uporabo mitoksantrona in še en mesec po zadnjem odmerku ne smete dojiti.

Plodnost

Zdravilo Novantrone lahko poveča tveganje za začasno ali trajno odsotnost menstruacije (amenoreja) pri ženskah v rodni dobi. Zato morate pogovoriti s svojim zdravnikom, če nameravate zanositi v prihodnosti; morda bo treba vaša jajčeca zamrzniti. Podatki za moške niso na voljo. Vendar sta bila pri samcih živali ugotovljena poškodba testisov in manjše število spermijev.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Novantrone ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Tako je zaradi morebitnih neželenih učinkov, kot sta zmedenost ali utrujenost (glejte poglavje 4).

Če trpite zaradi teh neželenih učinkov, ne vozite vozil in/ali ne upravljajte s stroji.

3. Kako uporabljati zdravilo Novantrone

Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Novantrone boste prejemali pod nadzorom zdravnika, izkušenega v uporabi citotoksičnih kemoterapevtikov. Zdravilo mora biti vedno dano v obliki intravenske infuzije (v veno) in pred tem vedno razredčeno. Tekočina infuzije lahko uhaja iz vene v tkivo (ekstravazacija). V tem primeru je treba infuzijo prekiniti in jo namestiti v drugo veno. Izogibajte se stiku z zdravilom Novantrone, zlasti s kožo, sluznico (vlažne površine telesa, kot je ustna sluznica) in očmi. Posamezni odmerek zdravila Novantrone izračuna vaš zdravnik. Priporočeni odmerek je odvisen od vaše telesne površine, ki se izračuna v kvadratnih metrih (m²) z uporabo vaše višine in telesne mase. Poleg tega boste med zdravljenjem redno opravljali krvne teste. Odmerek zdravila se prilagodi v skladu z rezultati teh testov.

Običajni odmerek:

Metastatski rak dojke, ne-Hodgkinov limfom

Če se zdravilo Novantrone uporablja samostojno:

Priporočeni začetni odmerek zdravila Novantrone je 14 mg/m² telesne površine, dan v enkratnem intravenskem odmerku, ki se lahko ponovi v 21-dnevnih presledkih, če so se vaše krvne vrednosti vrnile na sprejemljivo raven.

Nižji začetni odmerek (12 mg/m² ali manj) se priporoča pri bolnikih s nizkimi rezervami kostnega mozga, npr. zaradi kemoterapije ali slabega splošnega stanja.

Zdravnik bo natančno določil, kateri naslednji odmerek potrebujete.

V naslednjih ciklih se predhodni odmerek običajno lahko ponovi, če se je število belih krvnih celic in trombocitov po 21 dneh vrnilo na normalno raven.

Kombinirano zdravljenje (uporaba z drugimi zdravili)

Zdravilo Novantrone se uporablja pri kombiniranem zdravljenju. Pri metastatskem raku dojke so se kombinacije zdravila Novantrone z drugimi citotoksičnimi učinkovinami, vključno s ciklofosfamidom in 5-fluorouracilom ali metotreksatom in mitomicinom C, izkazale za učinkovite.

Zdravilo Novantrone se uporablja tudi v različnih kombinacijah za ne-Hodgkinov limfom; vendar so podatki trenutno omejeni, zato posebnega režima ni mogoče priporočiti.

Kot vodilo naj velja: ko se zdravilo Novantrone uporablja v kombinirani kemoterapiji, je treba začetni odmerek zdravila Novantrone zmanjšati za 2 do 4 mg/m² pod priporočeni odmerek za uporabo zdravila kot samostojne učinkovine.

Akutna mieloična levkemija:

V primeru samostojne uporabe pri ponovitvah raka

Priporočeni odmerek za indukcijo remisije je 12 mg/m² telesne površine, dan v enkratnem intravenskem odmerku 5 dni zaporedoma (skupaj 60 mg/m² v 5 dneh).

Pri uporabi z drugimi zdravili proti raku:

Zdravnik bo natančno določil, kakšen odmerek potrebujete. Odmerek se lahko prilagodi, če:

- kombinacija zdravil zmanjšuje nastajanje belih in rdečih krvnih celic ter krvnih ploščic v kostnem mozgu bolj kot samostojna uporaba zdravila Novantrone,
- če imate resne bolezni jeter ali ledvic.

Zdravljenje blastne krize pri (kronični) mieloični levkemiji

Samostojna uporaba pri ponovitvah raka

Priporočeni odmerek pri relapsu je 10 do 12 mg/m² telesne površine, dan v enkratnem intravenskem odmerku 5 dni zaporedoma (skupaj 50 do 60 mg/m²).

Napredovali rak prostate, ki se ni odzval na kastracijo

Priporočeni odmerek zdravila Novantrone je 12 do 14 mg/m² v obliki kratke intravenske infuzije vsakih 21 dni, v kombinaciji z nizkimi peroralnimi odmerki kortikosteroidov (hormonskih zdravil, ki zavirajo imunski sistem).

Multipla skleroza

Zdravilo Novantrone boste prejemali pod nadzorom zdravnika, izkušenega v uporabi citotoksičnih kemoterapevtikov pri zdravljenju multiple skleroze.

Priporočeni odmerek mitoksantrona je običajno 12 mg/m² telesne površine, dan v obliki kratke (približno 5 do 15 minut) intravenske infuzije, ki se lahko ponovi na 1 do 3 mesece. Največji kumulativni odmerek (v celem življenju) ne sme preseči 72 mg/m².

Če mitoksantron dajemo večkrat, je treba dajanje po obsegu in trajanju prilagajati glede na zmanjšanje števila belih in rdečih krvnih celic ter krvnih ploščic.

Starejši bolniki

Starejši bolniki morajo prejemati odmerek pri spodnji meji razpona odmerkov zaradi morebitnega zmanjšanja delovanja jeter, ledvic ali srčne funkcije ter morebitnih bolezni ali zdravljenj z drugimi zdravili.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Najresnejši neželeni učinki so poškodbe srca (miokardna toksičnost) in mielosupresija (zmanjšana aktivnost kostnega mozga).

Nekateri neželeni učinki so lahko resni

Nemudoma sporočite zdravniku, če se zgodi kar koli od naslednjega:

- vaša koža postane bleda in se počutite šibkega ali nenadoma začnete težko dihati, je to lahko znak zmanjšanja števila rdečih krvnih celic,
- pojavijo se neobičajne modrice ali krvavitve, kot so izkašljevanje krvi, kri v bruhanju ali urinu ali črno blato (potencialni znak zmanjšanja krvnih ploščic),
- novo poslabšanje ali poslabšanje težav z dihanjem,
- bolečine v prsih, zasoplost, spremembe srčnega utripa (hitro ali počasi), zastajanje tekočine (otekanje) v gležnjih ali nogah (morebitni znaki ali simptomi težav s srcem),
- hud srbeč izpuščaj (koprivnica), otekanje dlani, stopal, gležnjev, obraza, ustnic, ust ali žrela (kar lahko povzroči težave pri požiranju ali dihanju), ali če se vam zdi, da boste omedleli, so to lahko znaki hude alergijske reakcije,
- povišana telesna temperatura ali okužbe.

Za bolnike, ki se zdravijo zaradi raka:

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- okužbe,
- nizko število rdečih krvnih celic, ki lahko povzroči občutek utrujenosti in zadihanosti (anemija). v takšnih primerih je potrebna transfuzija krvi,
- nizko število posebnih belih krvnih celic (nevtrofilcev in levkocitov),
- slabost,
- bruhanje,
- izpadanje las.

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov):

- nizko število krvnih ploščic - kar lahko povzroči krvavitve ali modrice,
- nizko število posebnih belih krvnih celic (granulocitov),
- izguba apetita,
- utrujenost, šibkost in pomanjkanje energije,
- kongestivno srčno popuščanje (resno stanje, ko srce ne more več črpati dovolj krvi),
- srčni napad,
- zasoplost,
- zaprtje,
- driska,
- vnetje ust in ustnic,
- zvišana telesna temperatura.

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)

- zmanjšana aktivnost kostnega mozga. Vaš kostni mozeg lahko prizadane impresija tudi za daljše obdobje, če ste podvrženi kemoterapiji ali radioterapiji,
- nezadostna proizvodnja krvnih celic v kostnem mozgu (odpoved kostnega mozga),
- nenormalno število belih krvnih celic,
- huda alergijska reakcija (anafilaktična reakcija, vključno z anafilaktičnim šokom) - lahko pride do nenadnega hudega srbečega izpuščaja (koprivnica), otekanja dlani, stopal, gležnjev, obraza, ustnic, ust ali žrela (kar lahko povzroči težave pri požiranju ali dihanju in občutek, da boste omedleli),
- okužbe zgornjih dihal,
- okužbe sečil,
- zastrupitev krvi (sepsa),

- okužbe, ki jih povzročajo mikroorganizmi in običajno ne povzročajo bolezni pri zdravem imunskem sistemu (priložnostne okužbe),
- rak belih krvnih celic (akutna mieloidna levkemija; AML),
- nenormalnosti kostnega mozga, ki povzročijo nastanek nenormalnih krvnih celic, kar povzroči levkemijo (mielodisplastični sindrom; MDS),
- spremembe v telesni masi,
- presnovne motnje (sindrom tumorske lize),
- tesnoba,
- zmedenost,
- glavobol,
- občutek odrevenelosti,
- nereden ali upočasnjen srčni utrip,
- nenormalen elektrokardiogram,
- zmanjšanje obsega krvi, ki ga lahko črpa levi prekat, brez simptomov,
- pojav modric,
- močne krvavitve,
- nizek krvni tlak,
- bolečine v trebuhu,
- krvavitev v želodcu ali črevesju, kar lahko vključuje kri v bruhanju, krvavitve pri praznjenju črevesja ali črno blato,
- vnetje sluznice,
- vnetje trebušne slinavke,
- nenormalnosti pri jetrih,
- vnetja kože (eritem),
- nenormalnosti pri nohtih (npr. odstopanje nohta od podnohtja, spremembe v teksturi in strukturi),
- izpuščaji,
- spremembe v barvi beločnic,
- obarvanje kože,
- uhajanje tekočine v okoliško tkivo (ekstravazacija),
 - o pordelost (eritem),
 - o otekanje,
 - o bolečina,
 - o pekoč občutek in/ali obarvanje kože,
 - o odmiranje tkivnih celic, kar lahko pripelje do potrebe po odstranitvi odmrlih celic in presaditvi kože,
- nenormalni rezultati krvnih preiskav za preverjanje delovanja jeter in ledvic (povišane vrednosti aspartat aminotransferaze, povišan kreatinin in vrednosti dušika sečnine v krvi),
- poškodbe ledvic, kar povzroči otekanje in šibkost (nefropatija),
- obarvanje urina,
- nenormalen izostanek menstruacije (amenoreja),
- otekanje (edem),
- motnje okusa.

Redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 1 000 bolnikov):

- vnetje pljuč (pljučnica),
- poškodbe srčne mišice, ki ji preprečujejo pravilno črpanje (kardiomiopatija).

Za bolnike, ki se zdravijo zaradi multiple skleroze:

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- okužbe, vključno z okužbami zgornjih dihal in sečil,
- slabost,
- izpadanje las,
- nenormalen izostanek menstruacije (amenoreja).

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov):

- nizko število rdečih krvnih celic, ki lahko povzroči občutek utrujenosti in zadihanosti (anemija). V takšnih primerih je morda potrebna transfuzija krvi,
- nizko število posebnih belih krvnih celic (granulocitov in levkocitov),
- zaprtje,
- bruhanje (slabost),
- driska,
- vnetje ust in ustnic,
- nenormalno število belih krvnih celic,
- glavobol,
- nereden srčni utrip,
- nenormalen elektrokardiogram,
- zmanjšanje obsega krvi, ki ga lahko črpa levi prekat, brez simptomov,
- v primeru nenormalnih rezultatov krvnih preiskav potreba po preverjanju funkcij jeter (povišane vrednosti aspartat aminotransferaz).

Občasni (lahko se pojavijo pri 1 od 100 bolnikov)

- vnetje pljuč (pljučnica),
- zastrupitev krvi (sepsa),
- okužbe, ki jih povzročajo mikroorganizmi in običajno ne povzročajo bolezni pri zdravem imunskem sistemom (priložnostne okužbe),
- rak belih krvnih celic (akutna mieloidna levkemija; AML),
- nenormalnosti kostnega mozga, ki povzročijo nastanek nenormalnih krvnih celic, kar povzroči levkemijo (mielodisplastični sindrom; MDS),
- nezadostna proizvodnja krvnih celic v kostnem mozgu (odpoved kostnega mozga),
- zmanjšana aktivnost kostnega mozga. Vaš kostni mozeg lahko prizadane impresija tudi za daljše obdobje, če ste podvrženi kemoterapiji ali radioterapiji,
- nizka raven krvnih ploščic - kar lahko povzroči krvavitve ali modrice,
- nizko število posebnih belih krvnih celic (nevtrofilcev),
- huda alergijska reakcija (anafilaktična reakcija, vključno z anafilaktičnim šokom) - lahko pride do nenadnega hudega srbečega izpuščaja (koprivnice), otekanja dlani, stopal, gležnjev, obraza, ustnic, ust ali žrela (kar lahko povzroči težave pri požiranju ali dihanju in občutek, da boste omedleli),
- izguba apetita,
- spremembe v telesni masi,
- tesnoba,
- zmedenost,
- občutek odrevenelosti,
- utrujenost, občutek šibkosti in pomanjkanje energije,
- hudo stanje, ko srce ne more več črpati dovolj krvi (kongestivno srčno popuščanje),
- poškodbe srčne mišice, ki ji preprečujejo pravilno črpanje (kardiomiopatija),
- nereden srčni utrip,
- srčni napad,
- nenavadno pojavljanje modric,
- močne krvavitve,
- nizek krvni tlak,
- zasoplost,
- bolečine v trebuhu,
- krvavitev v želodcu ali črevesju, kar lahko vključuje kri v bruhanju, krvavitve pri praznjenju črevesja ali črno blato,
- vnetje sluznice,
- vnetje trebušne slinavke,
- nenormalnosti pri jetrih,
- nenormalnosti pri nohtih (npr. odstopanje nohta od podnohtja, spremembe v teksturi in strukturi),
- izpuščaj,
- spremembe v barvi beločnic,
- obarvanje kože,
- uhajanje tekočine v okoliško tkivo (ekstravazacija),

- pordelost (eritem),
- otekanje,
- bolečina,
- pekoč občutek in/ali razbarvanje kože,
- odmiranje tkivnih celic, kar lahko pripelje do potrebe po odstranitvi odmrlih celic in presaditvi kože,
- nenormalni rezultati krvnih preiskav za preverjanje delovanja jeter in ledvic (povišani kreatinin in vrednosti dušika sečnine v krvi),
- poškodbe ledvic, kar povzroči otekanje in šibkost (nefropatija),
- obarvanje urina,
- otekanje (edem),
- zvišana telesna temperatura,
- nenadna smrt.

Redki (lahko se pojavijo pri 1 od 1 000 bolnikov):

jih ni.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli stranski učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v teh navodilih. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno nacionalnemu centru za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S poročanjem o neželenih učinkih prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Kako shranjevati zdravilo Novantrone

[izpolni država članica]

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

6. Vsebina pakiranja in druge informacije

Kaj vsebuje zdravilo Novantrone

[izpolni država članica]

Izgled zdravila Novantrone in vsebina pakiranja

[izpolni država članica]

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

[glejte Prilogo I - izpolni država članica]

{Ime in naslov}

{Tel.}

{Faks}

{E-pošta}

Zdravilo je v državah članicah EGP pridobilo dovoljenje za promet z naslednjimi imeni:

[glejte Prilogo I - izpolni država članica]

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {mesec leto}.

[izpolni država članica]

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu> in na spletni strani {ime agencije v državi članici (povezava)}.