

Annexe III

Résumé des caractéristiques du produit, étiquetage et notice

Remarque :

Ces résumé des caractéristiques du produit, étiquetage et notice, sont le résultat de la procédure de renvoi à laquelle se rapporte la décision de la Commission.

L'information sur le produit peut être mise à jour par la suite par les autorités compétentes de l'État membre, en concertation avec l'État membre de référence, le cas échéant, et conformément aux procédures énoncées au Chapitre 4 du Titre 3 de la Directive 2011/83/EC.

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Novantrone et noms associés (voir Annexe I) 2 mg/ml solution à diluer pour perfusion
[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque 1 ml de l'ampoule contient 2 mg de mitoxantrone (sous forme de chlorhydrate).

Excipient(s) à effet notoire:

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.
[A compléter au niveau national]

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion
[A compléter au niveau national]

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

La mitoxantrone est indiquée dans le traitement du cancer du sein métastatique.

La mitoxantrone est indiquée dans le traitement du lymphome non hodgkinien.

La mitoxantrone est indiquée dans le traitement de la leucémie myéloïde aiguë (LMA) chez l'adulte.

La mitoxantrone, en traitement combiné, est indiquée dans le traitement d'induction de la rémission de la crise blastique dans la leucémie myéloïde chronique.

La mitoxantrone est indiquée en association à des corticostéroïdes pour le traitement palliatif (par ex., soulagement de la douleur) lié au cancer avancé de la prostate résistant à la castration.

La mitoxantrone est indiquée dans le traitement des patients atteints de sclérose en plaques récurrente hautement active associée à une invalidité évoluant rapidement lorsqu'aucune alternative thérapeutique n'existe (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La mitoxantrone doit être administrée sous la supervision d'un médecin expérimenté dans l'utilisation d'agents chimiothérapeutiques cytotoxiques.

Cancer du sein métastatique, lymphome non hodgkinien

En monothérapie

La dose initiale recommandée de mitoxantrone, utilisée en monothérapie, est de 14 mg/m² de surface corporelle, administrée en une dose intraveineuse unique pouvant être renouvelée à 21 jours d'intervalle. Une

dose initiale plus faible (12 mg/m² ou moins) est recommandée chez les patients présentant une réserve médullaire inadéquate, par ex. en raison d'une chimiothérapie antérieure ou d'un mauvais état général.

La modification de la posologie et le calendrier des administrations ultérieures seront déterminés par l'évaluation clinique qui se basera sur le degré et la durée de la myélosuppression. Pour les cycles de traitement ultérieurs, la dose précédente peut généralement être répétée si le nombre de globules blancs et de plaquettes est revenu à la normale après 21 jours.

Le tableau suivant propose quelques recommandations quant à l'ajustement posologique, dans le traitement du cancer du sein métastatique et du lymphome non hodgkinien, en fonction du nadir hématologique (qui est généralement atteint 10 jours environ après l'administration).

Nadir des globules blancs et des plaquettes	Délai de récupération	Administration suivante
Si le nadir des globules blancs est > 1.500 µl et le nadir des plaquettes est > 50.000 µl	La récupération est ≤ 21 jours	Répéter la dose antérieure
Si le nadir des globules blancs est > 1.500 µl et le nadir des plaquettes est > 50.000 µl	La récupération est > 21 jours	Attendre jusqu'à la récupération ; ensuite répéter la dose antérieure
Si le nadir des globules blancs est < 1.500 µl ou le nadir des plaquettes est < 50.000 µl	Quelle que soit la durée	Diminuer de 2 mg/m ² par rapport à la dose antérieure, après la récupération.
Si le nadir des globules blancs est < 1.000 µl ou le nadir des plaquettes est < 25.000 µl	Quelle que soit la durée	Diminuer de 4 mg/m ² par rapport à la dose antérieure, après la récupération.

Traitement combiné

La mitoxantrone a été administrée dans le cadre d'un traitement combiné. Dans le cancer du sein métastatique, les associations de la mitoxantrone et d'autres agents cytotoxiques, dont le cyclophosphamide et le 5-fluorouracil ou le méthotrexate et la mitomycine C, se sont révélées efficaces.

La mitoxantrone a également été utilisée dans de nombreuses associations dans le traitement du lymphome non hodgkinien ; toutefois, les données sont actuellement limitées et des schémas spécifiques ne peuvent être recommandés.

Dans les traitements combinés, la mitoxantrone s'est révélée efficace aux doses initiales comprises entre 7 à 8, 8 à 10 et 10 à 12 mg/m², selon l'association et la fréquence utilisée.

En règle générale, lorsque la mitoxantrone est utilisée dans une chimiothérapie combinée avec un autre agent myélosuppresseur, la dose initiale de mitoxantrone doit être réduite de 2 à 4 mg/m² par rapport aux doses recommandées en monothérapie ; le dosage ultérieur, comme détaillé dans le tableau ci-dessus, sera en fonction du degré et de la durée de la myélosuppression.

Leucémie myéloïde aiguë

En monothérapie dans le cadre d'une récurrence

La dose initiale recommandée de mitoxantrone, pour l'induction d'une rémission, est de 12 mg/m² de surface corporelle, administrée en une dose intraveineuse unique par jour pendant cinq jours consécutifs (au total, 60 mg/m²). Dans les études cliniques portant sur une dose de 12 mg/m² par jour pendant 5 jours, les patients qui ont obtenu une rémission complète ont présenté ce résultat après le premier cycle d'induction.

Traitement combiné

Pour une induction, la dose recommandée est de 12 mg/m² de mitoxantrone par jour aux Jours 1 à 3, administrée en perfusion intraveineuse, et de 100 mg/m² de cytarabine pendant 7 jours administrée en perfusion intraveineuse continue de 24 heures aux Jours 1 à 7.

La plupart des rémissions complètes surviendront après le premier cycle de traitement d'induction. Dans le cas d'une réponse anti-leucémique incomplète, un second cycle d'induction peut être proposé en administrant la mitoxantrone pendant 2 jours et la cytarabine pendant 5 jours selon les mêmes niveaux de doses journaliers. Si l'on observe une toxicité non hématologique sévère ou menaçant le pronostic vital durant le premier cycle d'induction, le second cycle d'induction ne doit pas être proposé tant que la toxicité n'est pas résolue.

Le traitement de consolidation utilisé dans deux vastes études multicentriques randomisées consistait en l'administration d'une perfusion de 12 mg/m² de mitoxantrone par jour aux Jours 1 à 2 et de 100 mg/m² de cytarabine pendant 5 jours en perfusion intraveineuse continue de 24 heures aux Jours 1 à 5. Le premier cycle de consolidation était administré environ 6 semaines après le dernier cycle d'induction et le second cycle, généralement 4 semaines après le premier.

Un cycle unique de mitoxantrone 6 mg/m² en bolus intraveineux (IV), d'étoposide 80 mg/m² par voie intraveineuse sur une période de 1 heure, et de cytarabine (Ara-C) 1 g/m² par voie intraveineuse pendant une période de 6 heures par jour pendant 6 jours (MEC) a révélé une activité anti-leucémique salvatrice dans le cas d'une LMC réfractaire.

Traitement de la crise blastique dans la leucémie myéloïde (chronique)

En dose unique dans le cadre d'une récurrence

La dose initiale recommandée, dans le cadre d'une récurrence, est de 10 à 12 mg/m² de surface corporelle, administrée en une dose intraveineuse unique par jour pendant 5 jours consécutifs (au total, 50 à 60 mg/m²).

Cancer avancé de la prostate résistant à la castration

Selon les données issues de deux études comparant la mitoxantrone plus corticostéroïdes et les corticostéroïdes seuls, la dose recommandée de mitoxantrone est de 12 à 14 mg/m² administrée en perfusion intraveineuse courte tous les 21 jours, en association avec de faibles doses de corticostéroïdes par voie orale.

Les patients cancéreux ayant reçu des doses cumulées de 140 mg/m², seules ou en association à d'autres agents chimiothérapeutiques, présentaient un risque cumulé d'insuffisance cardiaque congestive clinique de 2,6%. Pour cette raison, les patients doivent être surveillés afin de déceler tout signe de toxicité cardiaque et ils seront interrogés sur les symptômes d'insuffisance cardiaque avant l'instauration du traitement et pendant celui-ci.

Sclérose en plaques

Le traitement par mitoxantrone doit être administré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans l'utilisation d'agents chimiothérapeutiques cytotoxiques dans le traitement de la sclérose en plaques.

Ce traitement ne doit être utilisé qu'après évaluation des risques et des bénéfices, en particulier les risques hématologiques et cardiaques (voir rubrique 4.4).

Le traitement ne doit pas être instauré chez des patients qui ont déjà été traités par mitoxantrone.

La dose recommandée de mitoxantrone est généralement de 12 mg/m² de surface corporelle, administrée en perfusion intraveineuse de courte durée (environ 5 à 15 minutes) pouvant être répétée tous les 1 à 3 mois. La dose cumulée maximale pendant toute la vie du patient, ne doit pas dépasser 72 mg/m² (voir rubrique 5.1).

Si la mitoxantrone est administrée de manière répétée, les ajustements posologiques doivent être guidés par l'importance et la durée de la myélosuppression.

Numération sanguine différentielle dans les 21 jours qui suivent la perfusion de mitoxantrone

Signes et symptômes d'une infection et numération sanguine différentielle de grade 3 selon l'OMS : dose suivante, 10 mg/m²

Signes et symptômes d'une infection et numération sanguine différentielle de grade 4 selon l'OMS : dose suivante, 8 mg/m²

Numération sanguine différentielle 7 jours avant la perfusion de mitoxantrone

Signes et symptômes d'une infection et numération sanguine différentielle de grade 1 selon l'OMS : dose suivante, 9 mg/m²

Signes et symptômes d'une infection et numération sanguine différentielle de grade 2 selon l'OMS : dose suivante, 6 mg/m²

Signes et symptômes d'une infection et numération sanguine différentielle de grade 3 à 4 selon l'OMS : arrêter le traitement

En cas de toxicité non hématologique de grade 2 à 3 selon l'OMS, la dose suivante doit être ajustée à 10 mg/m² ; en cas de toxicité hématologique de grade 4, le traitement doit être arrêté.

Populations particulières

Patients âgés

En règle générale, pour un patient âgé, le choix de dose initiale se portera sur les doses les plus faibles et tiendra compte de la fréquence accrue de la diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque ainsi que des maladies concomitantes ou du traitement par d'autres médicaments.

Insuffisance rénale

La sécurité de la mitoxantrone chez les patients insuffisants rénaux n'est pas établie. La mitoxantrone doit être utilisée avec prudence.

Insuffisance hépatique

La sécurité de la mitoxantrone chez les patients insuffisants hépatique n'est pas établie. Pour les patients souffrant d'insuffisance hépatique, un ajustement de la dose peut être nécessaire étant donné que la clairance de la mitoxantrone est réduite par l'insuffisance hépatique. Les données sont insuffisantes pour permettre de formuler des recommandations en matière d'ajustement de la dose. Les analyses de laboratoire ne permettent pas de prévoir la clairance de la substance active et des ajustements de la dose (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies. Il n'existe pas d'utilisation justifiée de la mitoxantrone dans la population pédiatrique.

Mode d'administration

La solution à diluer de Novantrone doit être administré uniquement par perfusion intraveineuse.

La solution à diluer de Novantrone doit être injecté lentement dans une perfusion intraveineuse continue de solution saline isotonique ou une solution de glucose à 5% sur une période d'au minimum 3 à 5 minutes. La tubulure doit être insérée de préférence dans une grosse veine. Il convient d'éviter, si possible, les veines au-dessus des articulations ou dans les membres dont le drainage veineux ou lymphatique est compromis.

La solution à diluer de Novantrone peut également être administré en perfusion courte (15 à 30 minutes) diluée dans 50 à 100 ml de solution saline isotonique ou une solution de glucose à 5%.

La solution à diluer de Novantrone ne doit pas être administré par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intra-artérielle. Des lésions tissulaires locales sévères peuvent se produire si une extravasation se produit pendant l'administration. Le médicament ne doit pas non plus être administré par injection intrathécale.

Si des signes ou symptômes d'extravasation sont apparus, notamment une brûlure, une douleur, un prurit, un érythème, un gonflement, une coloration bleue anormale ou une ulcération, l'administration doit être immédiatement interrompue (voir rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, y compris à des sulfites qui peuvent être produits pendant la fabrication de la mitoxantrone.

La mitoxantrone est contre-indiquée chez les femmes qui allaitent (voir rubriques 4.4 et 4.6).

La mitoxantrone ne doit pas être utilisée pour le traitement de la sclérose en plaques chez la femme enceinte (voir rubriques et 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

La mitoxantrone doit être administrée lentement en perfusion intraveineuse continue. La mitoxantrone ne doit pas être administrée par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intra-artérielle. Des cas de neuropathie locale/régionale, dont certains étaient irréversibles, ont été rapportés après une administration intra-artérielle. Des lésions tissulaires locales sévères peuvent se produire si une extravasation se produit pendant l'administration. À ce jour, seuls des cas isolés de réactions locales sévères (nécroses) ont été décrits suite à une extravasation. La mitoxantrone ne doit pas être administrée par injection intrathécale. Une administration intrathécale peut provoquer des lésions sévères avec séquelles permanentes. Des cas de neuropathie et de neurotoxicité, tant centrale que périphérique, ont été rapportés après une injection intrathécale. Il s'agissait notamment de crises convulsives ayant induit un coma et de graves séquelles neurologiques, ainsi que d'une paralysie intestinale et d'un dysfonctionnement de la vessie.

Fonction cardiaque

Une toxicité myocardique, dont la forme la plus sévère est l'insuffisance cardiaque congestive (ICC) potentiellement irréversible et fatale, peut se produire pendant le traitement par mitoxantrone, voire des mois ou des années après la fin du traitement. Ce risque augmente en fonction de la dose cumulée. Les patients cancéreux ayant reçu des doses cumulées de 140 mg/m², seules ou en association à d'autres agents chimiothérapeutiques, présentaient un risque cumulé d'insuffisance cardiaque congestive clinique de 2,6%. Dans des études oncologiques comparatives, le taux de probabilité cumulée global de réduction modérée ou sévère de la FEVG à cette dose était de 13%.

Une maladie cardiovasculaire active ou latente, une radiothérapie antérieure ou concomitante dans la zone médiastinale/péricardique, un traitement antérieur par d'autres anthracyclines ou anthracènediones ou l'utilisation concomitante d'autres médicaments cardiotoxiques peuvent augmenter le risque de toxicité cardiaque. Chez les patients cancéreux, l'évaluation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) par échocardiographie ou scanner MUGA (multiple-gated acquisition) est recommandée avant l'administration de la première dose de mitoxantrone. La fonction cardiaque des patients cancéreux doit être attentivement surveillée pendant le traitement. L'évaluation de la FEVG est recommandée à intervalles réguliers et/ou si des signes ou des symptômes d'insuffisance cardiaque congestive apparaissent. Une cardiotoxicité peut se manifester à tout moment au cours d'un traitement par mitoxantrone, et le risque augmente en fonction de la dose cumulée. Une toxicité cardiaque par mitoxantrone peut apparaître à de faibles doses cumulées, que des facteurs de risque cardiaques soient présents ou non.

Puisque le risque cardiaque existe chez les patients traités antérieurement par daunorubicine ou doxorubicine, le rapport risque-bénéfice d'un traitement par mitoxantrone doit être déterminé chez ces patients avant de débiter le traitement.

Une insuffisance cardiaque congestive aiguë peut occasionnellement se produire chez les patients traités par mitoxantrone pour une leucémie myéloïde aiguë.

Cette possibilité a été également rapportée chez des patients atteints de SEP et traités par mitoxantrone. Des modifications de la fonction cardiaque peuvent se manifester chez des patients atteints de sclérose en plaques et traités par mitoxantrone. Chez les patients souffrant de sclérose en plaques, l'évaluation de la fraction

d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) par échographie ou scanner MUGA (multiple-gated acquisition) est recommandée avant l'administration de la première dose de mixantrone et avant chaque dose, de même que chaque année jusqu'à 5 ans après la fin du traitement. Une cardiotoxicité peut se manifester à tout moment au cours d'un traitement par mitoxantrone, et le risque augmente en fonction de la dose cumulée. Une toxicité cardiaque par mitoxantrone peut apparaître à de faibles doses cumulées, que des facteurs de risque cardiaques soient présents ou non. En règle générale, les patients atteints de sclérose en plaques ne doivent pas recevoir, pendant toute leur vie, une dose cumulée supérieure à 72 mg/m². Généralement, la mitoxantrone ne doit pas être administrée à des patients souffrant de sclérose en plaques qui présentent également soit une FEVG < 50%, soit une réduction cliniquement significative de la FEVG.

Dépression médullaire

Le traitement par mitoxantrone doit s'accompagner d'une surveillance étroite et fréquente des paramètres de laboratoire hématologiques et chimiques ainsi qu'une observation fréquente du patient. Une numération sanguine complète incluant les plaquettes doit être obtenue avant la première administration de mitoxantrone, 10 jours après l'administration et avant chaque perfusion ultérieure, de même qu'en cas de signes et de symptômes d'apparition d'une infection. Les patients doivent être informés des risques, des symptômes et des signes d'une leucémie aiguë et de la nécessité de consulter un médecin si l'un de ces symptômes apparaît, même lorsque la période de cinq ans se sera écoulée.

La myélosuppression peut être plus sévère et plus longue chez les patients dont l'état général est mauvais, ou avant une chimiothérapie et/ou une radiothérapie.

Excepté pour le traitement de la leucémie myéloïde aiguë, un traitement par mitoxantrone ne doit pas être administré à des patients présentant un taux de neutrophiles initial inférieur à 1 500 cellules/mm³. Il est recommandé de contrôler fréquemment la numération sanguine périphérique chez tous les patients traités par mitoxantrone afin de déceler l'apparition d'une dépression médullaire, principalement une neutropénie, qui peut être sévère et entraîner une infection.

Lorsque la mitoxantrone est utilisée à de fortes doses (> 14 mg/m²/j x 3 jours), comme indiqué pour le traitement de la leucémie, elle provoque une dépression médullaire sévère.

Il convient de s'assurer tout particulièrement que la rémission hématologique soit complète avant d'entreprendre le traitement de consolidation (si ce traitement est utilisé) et de surveiller étroitement les patients pendant cette phase. Quelle que soit la dose à laquelle la mitoxantrone est administrée, elle peut provoquer une dépression médullaire.

Leucémie myéloïde aiguë et syndrome myéloblastique secondaires

Lorsqu'ils sont utilisés en monothérapie ou en particulier avec d'autres agents antinéoplasiques et/ou une radiothérapie, les inhibiteurs de la topoisomérase II, notamment la mitoxantrone, ont été associés à l'apparition d'une leucémie myéloïde aiguë ou d'un syndrome myélodysplasique. En raison du risque d'apparition de tumeurs malignes secondaires, le rapport risque-bénéfice d'un traitement par mitoxantrone doit être déterminé chez ces patients avant de débiter le traitement.

Utilisation après d'autres traitements spécifiques de la SEP

La sécurité et l'efficacité de la mitoxantrone n'ont pas été étudiées après un traitement par natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, fumarate de diméthyle ou teriflunomide.

Cancer du sein non métastatique

En l'absence de données d'efficacité suffisantes dans le traitement adjuvant du cancer du sein et compte-tenu du risque accru de leucémie, la mitoxantrone ne doit être utilisée que pour le cancer du sein métastatique.

Infections

Les patients traités par immunosuppresseurs tels que la mitoxantrone présentent une réponse immunologique réduite à l'infection. Les infections systémiques doivent être traitées pendant ou juste avant de débiter le traitement par mitoxantrone.

Vaccination

L'immunisation par un vaccin vivant (par ex., le vaccin contre la fièvre jaune) augmente le risque d'infection et d'autres effets indésirables tels que la vaccine nécrotique et la vaccine généralisée, chez les patients dont l'immunité est réduite, comme lors d'un traitement par mitoxantrone. Par conséquent, les vaccins vivants ne doivent pas être administrés pendant le traitement. Il est conseillé d'utiliser les vaccins à virus vivants avec prudence après l'arrêt d'une chimiothérapie et de ne procéder à une vaccination qu'après un délai de 3 mois après la dernière dose de chimiothérapie (voir rubrique 4.5).

Contraception chez les hommes et chez les femmes

La mitoxantrone est génotoxique et est considérée comme un agent tératogène potentiel pour l'homme. Par conséquent, il doit être conseillé aux hommes sous traitement de ne pas concevoir d'enfant et d'utiliser des mesures contraceptives pendant le traitement et pendant au moins 6 mois après la fin de celui-ci. Les femmes en âge de procréer doivent présenter un test de grossesse négatif avant chaque administration de dose et utiliser une contraception efficace pendant le traitement ainsi que pendant au moins 4 mois après l'arrêt du traitement.

Allaitement

La mitoxantrone a été détectée dans le lait maternel pendant une période allant jusqu'à un mois après la dernière administration. Puisque la mitoxantrone peut provoquer de graves effets indésirables chez le nourrisson, l'allaitement est contre-indiqué (voir rubrique 4.3) et il doit être arrêté avant de démarrer le traitement.

Fertilité

Les femmes en âge de procréer doivent être informées du risque accru d'aménorrhée passagère ou persistante (voir rubrique 4.6).

Mutagenicité et carcinogénicité

La mitoxantrone s'est révélée mutagène dans les systèmes bactériens et mammifères, ainsi que *in vivo* chez le rat. La substance active était carcinogène dans les études sur les animaux aux doses inférieures aux doses cliniques proposées. C'est pourquoi la mitoxantrone est susceptible d'être carcinogène chez l'homme.

Syndrome de lyse tumorale

Des cas de syndrome de lyse tumorale ont été rapportés lors de l'utilisation de la mitoxantrone. Les taux d'acide urique, d'électrolytes et d'urée doivent être surveillés.

Coloration anormale de l'urine et des autres tissus

La mitoxantrone peut provoquer une coloration bleu-vert de l'urine pendant 24 heures après l'administration. Les patients doivent être avertis de cette possibilité pendant le traitement. Une coloration bleuâtre de la sclérotique, de la peau et des ongles est également possible.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'association de la mitoxantrone avec des substances actives potentiellement cardiotoxiques (par ex., les anthracyclines) augmente le risque de toxicité cardiaque.

Lorsqu'ils sont utilisés avec d'autres agents antinéoplasiques et/ou une radiothérapie, les inhibiteurs de la topoisomérase II, notamment la mitoxantrone, ont été associés à l'apparition d'une leucémie myéloïde aiguë (LMA) ou d'un syndrome myélodysplasique (SMD) (voir rubrique 4.8).

La mitoxantrone provoque une dépression médullaire comme prolongement de son activité pharmacologique. La myélosuppression peut être augmentée lorsque la mitoxantrone est utilisée en association avec une chimiothérapie par un autre agent myélosuppresseur comme pour le traitement du cancer du sein.

L'association de la mitoxantrone et d'autre immunosuppresseur peut augmenter le risque d'une dépression médullaire excessive et d'un syndrome lymphoprolifératif.

L'immunisation par des vaccins à virus vivants (par ex., le vaccin contre la fièvre jaune) augmente le risque d'infection et d'autres effets indésirables tels que la vaccine nécrotique et la vaccine généralisée, chez les patients dont l'immunité est réduite, comme lors d'un traitement par mitoxantrone. Par conséquent, les vaccins vivants ne doivent pas être administrés pendant le traitement. Il est conseillé d'utiliser les vaccins à virus vivants avec prudence après l'arrêt d'une chimiothérapie et de ne procéder à une vaccination qu'après un délai de 3 mois après la dernière dose de chimiothérapie (voir rubrique 4.4).

L'association d'antagonistes de la vitamine K et d'agents cytotoxiques peut entraîner une augmentation du risque de saignement. Chez les patients traités par anticoagulants oraux, le temps de prothrombine ou l'INR doit être étroitement surveillé lors de l'ajout et du retrait du traitement par mitoxantrone et il doit être réévalué plus fréquemment pendant un traitement concomitant. Des ajustements de la dose d'anticoagulants peuvent être nécessaires dans le but de maintenir le degré d'anticoagulation souhaité.

In vitro, la mitoxantrone s'est révélée être un substrat pour la protéine de transport BCRP. Les inhibiteurs du transporteur BCRP (par ex., eltrombopag, gefitinib) peuvent entraîner une biodisponibilité accrue. Dans une étude pharmacocinétique menée chez des enfants présentant une leucémie myéloïde aiguë *de novo*, un traitement concomitant par ciclosporine induit une réduction de 42% de la clairance de la mitoxantrone. Les inducteurs du transporteur BCRP sont susceptibles de réduire l'exposition à la mitoxantrone.

La mitoxantrone et ses métabolites sont excrétés dans la bile et l'urine, mais on ignore si les voies métaboliques ou d'élimination métabolique sont saturables, si elles peuvent être inhibées ou être induites, ou encore si la mitoxantrone et ses métabolites subissent un cycle entéro-hépatique (voir rubrique 5.2).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Contraception chez les hommes et chez les femmes

La mitoxantrone est génotoxique et est considérée comme un agent tératogène potentiel pour l'homme. Il doit donc être conseillé aux hommes sous traitement de ne pas concevoir d'enfant et d'utiliser des mesures contraceptives pendant le traitement et pendant au moins 6 mois après la fin de celui-ci. Il doit être conseillé aux femmes en âge de procréer d'éviter de tomber enceintes ; elles doivent présenter un test de grossesse négatif avant chaque administration de dose et utiliser une contraception efficace pendant le traitement ainsi que pendant au moins 4 mois après l'arrêt du traitement.

Grossesse

Il existe des données très limitées sur l'utilisation de la mitoxantrone chez la femme enceinte. La mitoxantrone n'était pas tératogène dans les études chez l'animal aux doses inférieures à l'exposition chez l'homme, mais elle a provoqué des effets toxiques sur la reproduction (voir rubrique 5.3). La mitoxantrone est considérée comme un agent tératogène potentiel pour l'homme en raison de son mécanisme d'action et des effets sur le développement qui ont été démontrés par des agents similaires. Pour cette raison, l'utilisation de la mitoxantrone dans le traitement de la SEP est contre-indiquée chez la femme enceinte (voir rubrique 4.3). Utilisée pour d'autres indications, la mitoxantrone ne doit pas être administrée pendant la grossesse, en particulier au cours du premier trimestre de la grossesse. Dans chaque cas, le bénéfice du traitement doit être mis en balance par rapport au risque encouru par le fœtus. Si ce médicament est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente débute une grossesse pendant un traitement par mitoxantrone, il conviendra d'informer la patiente du risque potentiel pour le fœtus et de fournir un conseil génétique.

Allaitement

La mitoxantrone est excrétée dans le lait maternel et a été détectée dans le lait maternel pendant une période allant jusqu'à un mois après la dernière administration. Puisque la mitoxantrone peut provoquer de graves effets indésirables chez le nourrisson, l'allaitement est contre-indiqué (voir rubrique 4.3) et il doit être arrêté avant de démarrer le traitement.

Fertilité

Les femmes traitées par mitoxantrone présentent un risque accru d'aménorrhée passagère ou persistante, c'est pourquoi il est préférable d'envisager la conservation des gamètes avant le traitement. Pour les hommes, il

n'existe pas de données disponibles, mais une atrophie tubulaire des testicules et un nombre réduit de spermatozoïdes ont été observés chez l'animal (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La mitoxantrone a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Une confusion et une fatigue peuvent survenir après l'administration de mitoxantrone (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus graves rapportés avec la mitoxantrone sont la toxicité myocardique et la myélosuppression. Les effets indésirables les plus fréquents associés à la mitoxantrone (observés chez plus de 1 patient sur 10) sont l'anémie, la leucopénie, la neutropénie, les infections, l'aménorrhée, l'alopecie, les nausées et les vomissements.

Tableau des effets indésirables

Le tableau ci-dessous reprend les données de sécurité issues des études cliniques et les déclarations spontanées dans les indications oncologiques et les études cliniques, les études de sécurité après la commercialisation et les déclarations spontanées de patients traités pour une sclérose en plaques. Les fréquences sont établies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Fréquence	Oncologie	Sclérose en plaques
<i>Infections et infestations</i>		
Très fréquent	Infection (y compris avec issue fatale)	Infection (y compris avec issue fatale) Infection des voies urinaires Infection des voies respiratoires supérieures
Peu fréquent	Infection des voies urinaires Infection des voies respiratoires supérieures Septicémie Infections opportunistes	Pneumonie Septicémie Infections opportunistes
Rare	Pneumonie	
<i>Néoplasmes bénins et malins (y compris kystes et polypes)</i>		
Peu fréquent	Leucémie myéloïde aiguë, syndrome myélodysplasique, leucémie aiguë	Leucémie myéloïde aiguë, syndrome myélodysplasique, leucémie aiguë
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>		
Très fréquent	Anémie Neutropénie Leucopénie	

Fréquence	Oncologie	Sclérose en plaques
Fréquent	Thrombocytopénie Granulocytopénie	Anémie Leucopénie Granulocytopénie Numération anormale des globules blancs
Peu fréquent	Myélosuppression Insuffisance médullaire Numération anormale des globules blancs	Insuffisance médullaire Myélosuppression Thrombocytopénie Neutropénie
<i>Affections du système immunitaire</i>		
Peu fréquent	Anaphylaxie/réactions anaphylactoïdes (y compris choc)	Anaphylaxie/réactions anaphylactoïdes (y compris choc)
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>		
Fréquent	Anorexie	
Peu fréquent	Variations du poids Syndrome de lyse tumorale*	Anorexie Variations du poids
* la leucémie lymphoblastique aiguë des types T et B et le lymphome non hodgkidien (LNH) sont les plus fréquemment associés au syndrome de lyse tumorale		
<i>Affections du système nerveux</i>		
Fréquent	Léthargie	Maux de tête
Peu fréquent	Anxiété Confusion Maux de tête Paresthésie	Anxiété Confusion Paresthésie Léthargie
<i>Affections oculaires</i>		
Peu fréquent	Coloration anormale de la sclère	Coloration anormale de la sclère
<i>Affections cardiaques</i>		
Fréquent	Insuffisance cardiaque congestive Infarctus du myocarde (y compris avec issue fatale)	Arythmies Électrocardiogramme anormal Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche
Peu fréquent	Arythmies Bradycardie sinusale Électrocardiogramme anormal Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche	Insuffisance cardiaque congestive Cardiomyopathie Bradycardie sinusale Infarctus du myocarde (y compris avec issue fatale)
Rare	Cardiomyopathie	

Fréquence	Oncologie	Sclérose en plaques
<i>Affections vasculaires</i>		
Peu fréquent	Contusion Hémorragie Hypotension	Contusion Hémorragie Hypotension
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>		
Fréquent	Dyspnée	
Peu fréquent		Dyspnée
<i>Affections gastro-intestinales</i>		
Très fréquent	Nausées Vomissements	Nausées
Fréquent	Constipation Diarrhée Stomatite	Constipation Diarrhée Stomatite Vomissements
Peu fréquent	Douleurs abdominales Hémorragie gastro-intestinale Inflammation des muqueuses Pancréatite	Douleurs abdominales Hémorragie gastro-intestinale Inflammation des muqueuses Pancréatite
<i>Affections hépatobiliaires</i>		
Fréquent		Taux élevé d'aspartate aminotransférase
Peu fréquent	Toxicité hépatique Taux élevé d'aspartate aminotransférase	Toxicité hépatique
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>		
Très fréquent	Alopécie	Alopécie
Peu fréquent	Érythème Troubles de l'ongle Éruption cutanée Coloration anormale de la peau Nécrose des tissus (après extravasation)	Troubles de l'ongle Éruption cutanée Coloration anormale de la peau Nécrose des tissus (après extravasation)
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>		
Peu fréquent	Taux élevé de créatinine sérique Taux élevé d'azote uréique du sang Néphropathie toxique Coloration anormale de l'urine	Taux élevé de créatinine sérique Taux élevé d'azote uréique du sang Néphropathie toxique Coloration anormale de l'urine

Fréquence	Oncologie	Sclérose en plaques
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>		
Très fréquent		Aménorrhée*
Peu fréquent	Aménorrhée	
* L'aménorrhée peut être prolongée et concorder avec une ménopause précoce		
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>		
Fréquent	Asthénie Fatigue Fièvre	
Peu fréquent	Œdème Extravasation* Dysgueusie	Asthénie Fatigue Œdème Fièvre Extravasation* Mort subite**
* Une extravasation au site de perfusion a été rapportée ; elle est susceptible de provoquer un érythème, un gonflement, des douleurs, une brûlure et/ou une coloration bleue anormale de la peau. L'extravasation peut entraîner une nécrose des tissus et donc la nécessité d'un débridement de la plaie et d'une greffe de peau. Une phlébite a été également rapportée au site de perfusion.		
** La relation causale avec l'administration de mitoxantrone est incertaine.		

Description de certains effets indésirables

Une toxicité myocardique, dont la forme la plus sévère est l'insuffisance cardiaque congestive (ICC) potentiellement irréversible et fatale, peut se produire pendant le traitement par mitoxantrone, voire des mois ou des années après la fin du traitement. Ce risque augmente en fonction de la dose cumulée. Dans les études cliniques, les patients cancéreux ayant reçu des doses cumulées de 140 mg/m², seules ou en association à d'autres agents chimiothérapeutiques, présentaient un risque cumulé d'insuffisance cardiaque congestive clinique de 2,6%.

La myélosuppression est un effet indésirable dose-limitant de la mitoxantrone. La myélosuppression peut être plus prononcée et plus longue chez les patients qui ont reçu auparavant une chimiothérapie ou une radiothérapie. Dans une étude clinique menée chez des patients souffrant d'une leucémie aiguë, une myélosuppression importante s'est produite chez tous les patients qui avaient reçu de la mitoxantrone. Parmi les 80 patients inclus, les valeurs médianes pour les plus faibles numérations de globules blancs et de plaquettes étaient de 400/μl (grade 4 selon l'OMS) et 9 500/μl (grade 4 selon l'OMS) respectivement. La toxicité hématologique est difficile à évaluer dans la leucémie aiguë, car les paramètres traditionnels de la myélosuppression, comme les taux de globules blancs et de plaquettes, se confondent par le remplacement de la moelle par des cellules leucémiques.

Patients atteints de sclérose en plaques

Toxicité hématologique

Une neutropénie peut se produire après chaque administration. Il s'agit en général d'une neutropénie transitoire dont le taux le plus faible de leucocytes est mesuré au jour 10 après la perfusion et revenu à la normale au jour 20 environ. Une thrombocytopenie réversible peut également être observée. Les paramètres hématologiques doivent être régulièrement contrôlés (voir rubrique 4.4).

Des cas de leucémie myéloïde aiguë (LMA) avec issue fatale ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

Toxicité cardiaque

Des cas d'anomalies à l'ECG ont été rapportés. Des cas d'insuffisance cardiaque congestive avec fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) < 50% ont également été rapportés (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Le traitement par mitoxantrone n'est pas recommandé dans la population pédiatrique. La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V*](#).

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote connu à la mitoxantrone. Des cas de surdosage accidentels ont été rapportés. Quatre patients ayant reçu 140 à 180 mg/m² par injection en bolus sont morts des suites d'une leucopénie sévère avec infection. Un soutien hématologique et un traitement antimicrobien peut être nécessaire pendant les périodes prolongées de myélosuppression sévère.

Bien que les patients insuffisants rénaux sévères n'aient pas été étudiés, la mitoxantrone est fortement liée aux tissus et il est peu probable que l'effet thérapeutique ou la toxicité soit atténué par une dialyse péritonéale ou une hémodialyse.

Une toxicité hématopoïétique, gastro-intestinale, hépatique ou rénale peut être observée en fonction de la posologie administrée et de la condition physique du patient. En cas de surdosage, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive. Le traitement doit être symptomatique et de soutien.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, anthracyclines et substances liées
Code ATC : L01DB07

Mécanisme d'action

La mitoxantrone, agent réactif de l'ADN qui s'intercale dans l'acide désoxyribonucléique (ADN) par des liaisons d'hydrogène, ce qui provoque des liaisons transversales et des cassures des brins. La mitoxantrone interfère également avec l'acide ribonucléique (ARN) et est un puissant inhibiteur de la topoisomérase II, une enzyme responsable du déroulement et de la réparation de l'ADN endommagé. Elle possède un effet cytotoxique tant sur les cultures de cellules humaines en prolifération et non en prolifération, ce qui suggère un manque de spécificité de la phase du cycle cellulaire et une activité contre les néoplasmes proliférant rapidement et les néoplasmes à croissance lente. La mitoxantrone bloque le cycle cellulaire dans la phase G2, ce qui induit une augmentation de l'ARN cellulaire et de la polyploïdie.

In vitro, la mitoxantrone a montré qu'elle inhibait les lymphocytes B, les lymphocytes T et la prolifération des macrophages et la détérioration de la présentation des antigènes, de même que la sécrétion de l'interféron gamma, du facteur de nécrose tumorale alpha et l'interleukine 2.

Effets pharmacodynamiques

La mitoxantrone, un dérivé de l'anthracènedione synthétique, est un agent antinéoplasique cytotoxique établi. On lui a attribué une efficacité thérapeutique dans de nombreux cancers. Son mode d'action présumé dans la SEP est la myélosuppression.

Efficacité et sécurité cliniques

Le traitement par 12 à 14 mg/m² de mitoxantrone s'est révélé efficace dans le traitement de nombreux cancers. Il est administré par cycles de 21 jours, pendant trois jours consécutifs, pour le traitement d'induction dans la LMC et, pendant le traitement de consolidation, pendant deux jours. La mitoxantrone est active lorsqu'elle est administrée en monothérapie ou en association à des agents anticancéreux ou des corticostéroïdes.

En association avec d'autres substances actives cytotoxiques, la mitoxantrone est efficace dans le traitement du cancer du sein métastatique, mais également chez les patients dont le traitement adjuvant à base d'anthracycline a échoué.

La mitoxantrone associée à des corticostéroïdes améliore le contrôle de la douleur, de même que la qualité de vie chez les patients qui souffrent d'un cancer de la prostate avancé résistant à la castration, sans aucune amélioration de la survie globale. La mitoxantrone associée à la cytarabine en traitement d'induction initial est au moins aussi efficace dans l'induction d'une rémission que les associations à base de daunorubicine chez les patients adultes souffrant d'une LMA non traitée auparavant. La mitoxantrone seule ou en association à d'autres produits cytostatiques montre une réponse objective chez les patients atteints de divers types de LNH. L'utilisation à long terme de la mitoxantrone est limitée par l'apparition d'une résistance du cancer qui, au final, peut entraîner la mort lorsqu'elle est utilisée en traitement de dernière ligne.

Le traitement par 12 mg/m² administrés tous les trois mois était supérieur à 5 mg/m² et au placebo dans une étude clinique portant sur la SEP fortement active. On a observé une diminution de l'aggravation des troubles neurologiques et de la fréquence des récurrences cliniques. Dans plusieurs études sur la sclérose en plaques, la dose cumulée efficace était comprise entre 36 mg/m² et 120 mg/m². Les doses uniques étaient comprises entre 5 mg/m² à 12 mg/m² et les intervalles entre les doses s'étaient de une fois par mois à une fois tous les 3 mois. De même, le délai pendant lequel la dose cumulée était administrée était comprise entre 3 et 24 mois. Toutefois, la cardiotoxicité augmente en fonction des doses cumulées. Une dose cumulée de 72 mg/m² reste efficace et est associée à une cardiotoxicité moins importante que des doses cumulées plus élevées. Dès lors, les patients atteints de sclérose en plaques ne devront pas recevoir, pendant toute leur vie, une dose cumulée supérieure à 72 mg/m².

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Chez les patients, la pharmacocinétique de la mitoxantrone après administration d'une dose unique peut être caractérisée par un modèle à trois compartiments. Chez les patients ayant reçu 15 à 90 mg/m², on observe une relation linéaire entre la dose et l'aire sous la courbe de concentration (ASC). L'accumulation plasmatique de la substance active n'était pas apparente lorsque la mitoxantrone était administrée soit quotidiennement pendant cinq jours, soit en dose unique toutes les trois semaines.

Distribution

La distribution vers les tissus est importante : le volume de distribution à l'état d'équilibre dépasse 1 000 l/m². Les concentrations plasmatiques diminuent rapidement au cours des deux premières heures et lentement par la suite. Le taux de liaison de la mitoxantrone aux protéines plasmatiques est de 78%. La fraction liée est indépendante de la concentration et n'est pas influencée par la présence de phénytoïne, de doxorubicine, de méthotrexate, de prednisone, de prednisolone, d'héparine ou d'aspirine. La mitoxantrone ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique. La distribution dans les testicules est relativement faible.

Biotransformation et élimination

Les voies de métabolisation de la mitoxantrone n'ont pas été établies. La mitoxantrone est excrétée lentement dans l'urine et les fèces, soit sous une forme inchangée, soit sous la forme de métabolites inactifs. Dans les études réalisées chez l'homme, seuls 10% et 18% de la dose ont été récupérés dans l'urine et les fèces

respectivement, soit sous la forme de substance active, soit sous la forme de métabolite, pendant les 5 jours qui ont suivi l'administration du médicament. Pour 65% du matériel récupéré dans l'urine, il s'agissait de substance active sous une forme inchangée. Les 35% restants étaient composés de dérivés de l'acide monocarboxylique et dicarboxylique et de leurs glycuconjugués.

Plusieurs des valeurs de demi-vie rapportées pour la phase d'élimination se situent entre 10 et 40 heures, mais beaucoup d'autres auteurs ont rapporté des valeurs bien plus longues comprises entre 7 et 12 jours. Les différences dans les estimations peuvent être dues à la disponibilité des données tard après la dose, la pondération des données et la sensibilité de l'analyse.

Populations particulières

La clairance de la mitoxantrone peut être réduite par l'insuffisance hépatique.

Il ne semble pas y avoir de différences pertinentes entre la pharmacocinétique de la mitoxantrone chez les patients âgés et les jeunes adultes. On ignore quel est l'effet du sexe, de la race et de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de la mitoxantrone.

La pharmacocinétique de la mitoxantrone dans la population pédiatrique est inconnue.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études de toxicité en administration unique et répétée ont été conduites sur des souris, des rats, des chiens, des lapins et des singes. Le système hématopoïétique était le principal organe cible de la toxicité à présenter une myélosuppression. Le cœur, les reins, le tractus gastro-intestinal et les testicules constituaient également des organes cibles. Une atrophie tubulaire des testicules et un nombre réduit de spermatozoïdes ont été observés.

La mitoxantrone était mutagène et clastogène dans tous les systèmes de test *in vitro* et chez les rats *in vivo*. Les effets carcinogènes ont été observés chez les rats et chez les souris mâles. Le traitement de rates gestantes pendant la période de l'organogenèse a été associé à un retard de croissance aux doses > 0,01 fois la dose recommandée chez l'homme. Le traitement de lapines gestantes pendant la période de l'organogenèse a été associé à incidence accrue des naissances prématurées aux doses > 0,01 fois la dose calculée en mg/m² qui est recommandée chez l'homme. Aucun effet tératogène n'a été observé au cours de ces études, mais les doses maximales testées se situaient bien en dessous de la dose recommandée chez l'homme (0,02 et 0,05 fois chez les rates et les lapines respectivement, dose calculée en mg/m²). Aucun effet n'a été observé sur le développement des chiots ou sur la fertilité au cours de l'étude portant sur deux générations de rats.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

[A compléter au niveau national]

6.2 Incompatibilités

[A compléter au niveau national]

6.3 Durée de conservation

[A compléter au niveau national]

6.4 Précautions particulières de conservation

[A compléter au niveau national]

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.
[A compléter au niveau national]

6.6 Précautions particulières de conservation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

{tél}

{fax}

{e-mail}

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[A compléter au niveau national]

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: <{JJ mois AAAA}

Date du dernier renouvellement : <{JJ mois AAAA}

[A compléter au niveau national]

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

{JJ/MM/AAAA}

{JJ mois AAAA}

[A compléter au niveau national]

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu> <et sur le site internet de {nom de l'autorité compétente de l'Etat Membre (lien)}>

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Novantrone et noms associés (voir Annexe I) 2 mg/ml solution à diluer pour perfusion
[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Mitoxantrone
[A compléter au niveau national]

3. LISTE DES EXCIPIENTS

[A compléter au niveau national]

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse
Lire la notice avant utilisation.
[A compléter au niveau national]

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.
[A compléter au niveau national]

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

[A compléter au niveau national]

8. DATE DE PÉREMPTION

[A compléter au niveau national]

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

[A compléter au niveau national]

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

[A compléter au niveau national]

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

{tél}

{fax}

{e-mail}

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[A compléter au niveau national]

13. NUMÉRO(S) DU LOT

[A compléter au niveau national]

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

[A compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

[A compléter au niveau national]

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[A compléter au niveau national]

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

<Sans objet>

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

<Sans objet>

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Novantrone et noms associés (voir Annexe I) 2 mg/ml solution à diluer pour perfusion

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

Mitoxantrone

Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

[A compléter au niveau national]

3. DATE DE PÉREMPTION

[A compléter au niveau national]

4. NUMÉRO(S) DU LOT

[A compléter au niveau national]

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

[A compléter au niveau national]

6. AUTRE

[A compléter au niveau national]

NOTICE

NOTICE : Information du patient

Novantrone et noms associés (voir Annexe I) 2 mg/ml solution à diluer pour perfusion

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

Mitoxantrone

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Novantrone et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Novantrone
3. Comment utiliser Novantrone
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Novantrone
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Novantrone et dans quel cas est-il utilisé

Novantrone contient la substance active mitoxantrone. La novantrone appartient au groupe de médicaments appelés médicaments antinéoplasiques ou anticancéreux. Il appartient également au sous-groupe de médicaments anticancéreux appelés anthracyclines. La novantrone empêche les cellules cancéreuses de grandir, ce qui finit par les tuer. Ce médicament inhibe le système immunitaire et il est utilisé dans ce but pour traiter une forme spécifique de sclérose en plaques lorsqu'il n'y a pas d'autres options thérapeutiques.

La mitoxantrone est utilisée dans le traitement de :

- Cancer du sein à un stade avancé (forme métastatique) ;
- Une forme de cancer des ganglions lymphatiques (lymphome non hodgkinien) ;
- Un cancer du sang où la moelle osseuse (le tissu spongieux à l'intérieur des grands os) fabrique trop de globules blancs (leucémie myéloïde aiguë) ;
- Un cancer des globules blancs (leucémie myéloïde chronique) à un stade où il est difficile de contrôler le nombre de globules blancs (crise blastique). La novantrone est utilisée en association avec d'autres médicaments dans cette indication ;
- Les douleurs provoquées par le cancer de la prostate à un stade avancé en association avec des corticostéroïdes ;
- La sclérose en plaques récurrente hautement active associée à une invalidité évoluant rapidement lorsqu'aucune alternative thérapeutique n'existe (voir rubriques 2 et 3).

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Novantrone

N'utilisez jamais Novantrone :

- si vous êtes allergique à la mitoxantrone ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6 ;
- si vous êtes allergique au sulfite ;
- si vous souffrez d'une forme d'asthme (asthme bronchique) avec une allergie au sulfite ;
- si vous allaitez (voir rubrique « grossesse et allaitement »)

Pour une utilisation dans le cadre d'une sclérose en plaques :

- si vous êtes enceinte

Avertissements et précautions

Novantrone doit être administré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans l'utilisation de médicaments anticancéreux toxiques pour vos cellules (agents chimiothérapeutiques cytotoxiques). Novantrone doit être administré dans une veine au moyen d'une perfusion lente et continue.

Novantrone ne doit pas être administré sous la peau (voie sous-cutanée), dans un muscle (voie intramusculaire) ni dans une artère (voie intra-artérielle). Des lésions tissulaires locales sévères peuvent se produire si Novantrone coule dans les tissus environnants (extravasation) pendant l'administration.

Novantrone ne doit pas être injecté non plus dans l'espace sous le cerveau ou la colonne vertébrale (injection intrathécale) car cela peut entraîner de graves lésions avec des séquelles permanentes.

Avertissez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Novantrone :

- Si vous avez des problèmes au foie.
- Si vous avez des problèmes aux reins.
- Si vous avez déjà utilisé Novantrone auparavant.
- Si votre cœur ne fonctionne pas bien.
- Si vous avez déjà subi une radiothérapie du thorax.
- Si vous utilisez déjà d'autres médicaments qui affectent votre cœur.
- Si vous avez déjà reçu des traitements par anthracyclines ou anthracènediones, tels que daunorubicine ou doxorubicine
- Si votre moelle osseuse ne fonctionne pas bien (dépression médullaire) ou si votre état de santé général est mauvais.
- Si vous avez une infection. Cette infection doit être traitée avant de prendre Novantrone.
- Si vous avez prévu une vaccination ou une immunisation pendant le traitement. Les vaccinations et les immunisations peuvent ne pas agir pendant un traitement par Novantrone ainsi que pendant les 3 mois qui suivent l'arrêt du traitement.
- Si vous êtes enceinte ou si vous et votre partenaire essayer de concevoir un enfant.
- Si vous allaitez. Vous devez arrêter d'allaiter avant de prendre Novantrone.

Avertissez immédiatement votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous présentez l'un des symptômes suivants pendant un traitement par Novantrone :

- Fièvre, infections, saignement ou ecchymose inexplicé, faiblesse et fatigabilité accrue
- Essoufflement (y compris essoufflement pendant la nuit), toux, rétention de liquide (gonflement) dans les chevilles ou les jambes, flutter (battements de cœur irréguliers). Ces symptômes peuvent se produire pendant le traitement, voire des mois ou années après le traitement par Novantrone.

Votre médecin peut devoir ajuster votre traitement ou arrêter Novantrone de manière temporaire ou définitive.

Analyses sanguines avant et pendant un traitement par Novantrone

Novantrone peut affecter votre numération sanguine. Avant de débiter Novantrone et pendant le traitement, votre médecin fera une prise de sang pour compter le nombre de cellules dans votre sang. Votre médecin fera des analyses de sang plus souvent pour surveiller plus particulièrement le nombre de globules blancs (leucocytes neutrophiles) dans le sang :

- Si le nombre d'un type de globules blancs spécifiques (neutrophiles) est faible (moins de 1500 cellules/mm³).
- Si vous utilisez Novantrone à des doses élevées (> 14 mg/m² par jour x 3 jours).

Tests de la fonction cardiaque avant et pendant un traitement par Novantrone

Novantrone peut endommager votre cœur et détériorer votre fonction cardiaque ou, dans les cas plus sévères, provoquer une insuffisance cardiaque. Vous êtes plus sujet(te) à ces effets indésirables si vous prenez des doses élevées de Novantrone ou :

- si votre cœur ne fonctionne pas bien
- si vous avez déjà subi une radiothérapie du thorax
- si vous utilisez déjà d'autres médicaments qui affectent votre cœur
- si vous avez déjà reçu des traitements par anthracyclines ou anthracènediones, tels que la daunorubicine ou la doxorubicine

Votre médecin réalisera des tests de la fonction cardiaque avant que vous ne commenciez à prendre Novantrone et à des intervalles réguliers pendant le traitement. Si vous recevez Novantrone pour traiter votre sclérose en plaques, votre médecin testera votre fonction cardiaque avant le début du traitement, avant l'administration de chaque dose ultérieure et chaque année pendant une période pouvant aller jusqu'à 5 ans après la fin du traitement.

Leucémie myéloïde aiguë (LAM) et syndrome myéloblastique

Un groupe d'anticancéreux (inhibiteurs de la topoisomérase II), dont Novantrone, peut provoquer les maladies suivantes lorsqu'il est utilisé seul, mais aussi en particulier en association avec une autre chimiothérapie et/ou radiothérapie :

- cancer des globules blancs (leucémie myéloïde aiguë, LMA)
- un trouble de la moelle osseuse qui provoque une des cellules sanguines anormalement formées et provoque une leucémie (syndrome myélodysplasique)

Coloration anormale de l'urine et des autres tissus

La mitoxantrone peut provoquer la coloration bleu-vert de l'urine pendant 24 heures après l'administration. Une coloration bleuâtre du blanc de yeux, de la peau et des ongles est également possible.

Contraception chez les hommes et chez les femmes

Les hommes ne doivent pas concevoir d'enfant et utiliser des mesures contraceptives pendant le traitement et pendant au moins 6 mois après la fin de celui-ci. Les femmes en âge de procréer doivent présenter un test de grossesse négatif avant chaque administration de dose et utiliser une contraception efficace pendant le traitement ainsi que pendant au moins 4 mois après l'arrêt du traitement. Si ce médicament est utilisé pendant la grossesse ou si vous tombez enceinte pendant votre traitement, veuillez en informer votre médecin, car il existe des risques pour le fœtus.

Fertilité

Ce médicament peut augmenter le risque d'absence transitoire ou persistante de règles (aménorrhée) chez les femmes en âge de procréer.

Enfants et adolescents

L'expérience chez les enfants et les adolescents est limitée.

Ne pas administrer ce médicament aux enfants et adolescents entre la naissance et l'âge de 18 ans, car la sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents.

Autres médicaments et Novantrone

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament. Il est particulièrement important que vous signaliez les médicaments suivants.

Les médicaments susceptibles d'augmenter le risque d'effets indésirables de Novantrone :

- Les médicaments qui peuvent endommager votre cœur (par ex., les anthracyclines)
- Les médicaments qui inhibent la production de moelle osseuse et de plaquettes (agents myélosuppresseurs)
- Les médicaments qui inhibent le système immunitaire (agents immunosuppresseurs)
- L'anti-vitamine K, en particulier si vous prenez Novantrone parce que vous souffrez d'un cancer.
- Les inhibiteurs de la topoisomérase II (un groupe d'anticancéreux auquel appartient la mitoxantrone) en association avec une autre chimiothérapie et/ou radiothérapie. Ils peuvent provoquer :
 - cancer des globules blancs (leucémie myéloïde aiguë, LMA)
 - un trouble de la moelle osseuse qui provoque une des cellules sanguines anormalement formées et provoque une leucémie (syndrome myélodysplasique)

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien si vous n'êtes pas certain(e) que votre médicament fasse partie de cette liste de médicaments ci-dessus.

Ces médicaments doivent être utilisés avec précaution ou être évités pendant votre traitement par Novantrone. Si vous prenez l'un de ces médicaments, votre médecin pourrait devoir vous prescrire un autre médicament.

Vous devez également dire à votre médecin si vous prenez déjà Novantrone ou si on vous a prescrit un nouveau médicament que vous n'avez pas encore pris en même temps que Novantrone.

Les vaccinations et les immunisations (une protection contre les substances de la vaccination) peuvent ne pas agir pendant un traitement par Novantrone ainsi que pendant les 3 mois qui suivent l'arrêt du traitement.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Grossesse

Novantrone peut provoquer des lésions chez votre enfant à naître. Vous devez donc éviter de tomber enceinte. Novantrone ne doit pas être utilisé pour le traitement de la sclérose en plaques pendant la grossesse (en particulier au cours des trois premiers mois de la grossesse).

Si vous tombez enceinte pendant votre traitement par Novantrone, vous devez avertir immédiatement votre médecin et arrêter le traitement par Novantrone.

Vous devez éviter de tomber enceinte. Les hommes doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant la durée du traitement et pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement. Les femmes en âge de procréer doivent présenter un test de grossesse négatif avant chaque dose et utiliser une contraception efficace pendant au moins 4 mois après l'arrêt du traitement par Novantrone.

Allaitement

Novantrone est excrété dans le lait maternel et peut provoquer des effets indésirables graves chez votre bébé. Vous ne devez pas allaiter pendant la prise de mitoxantrone et pendant une période allant jusqu'à un mois après la dernière administration.

Fertilité

Ce médicament peut augmenter le risque d'absence transitoire ou persistante de règles (aménorrhée) chez les femmes en âge de procréer. Vous devez donc vous adresser à votre médecin si vous planifiez une grossesse, vos ovules devront peut-être être congelés. Chez les hommes, aucune donnée n'est disponible. On a toutefois observé, chez les animaux mâles une atrophie tubulaire des testicules et un nombre réduit de spermatozoïdes.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Novantrone a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Ceci est dû à des effets indésirables éventuels, tels que de la confusion ou une sensation de fatigue (voir rubrique 4).

Si vous présentez ces effets indésirables, vous ne devez pas conduire de véhicules et/ou utiliser de machines.

3. Comment utiliser Novantrone

Posologie et mode d'administration

Novantrone vous sera administré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans l'utilisation d'agents chimiothérapeutiques cytotoxiques. Le produit doit toujours être administré en perfusion intraveineuse (dans une veine) et doit toujours être dilué auparavant. Le liquide de perfusion peut couler d'une veine dans les tissus (extravasation). Si cela se produit, la perfusion doit être arrêtée et redémarrée dans une autre veine. Vous devez éviter tout contact avec Novantrone, en particulier avec la peau, les muqueuses (les surfaces humides du corps, comme l'intérieur de la bouche) et les yeux. Votre dose de Novantrone est calculée par votre médecin. La dose recommandée est basée sur votre surface corporelle qui est calculée en mètres carrés

(m²) à l'aide de votre taille et de votre poids. Votre sang sera également analysé régulièrement pendant le traitement. La posologie du médicament sera ajustée en fonction des résultats de ces analyses.

La dose habituelle est la suivante :

Cancer du sein métastatique, lymphome non hodgkinien

Si Novantrone est utilisé seul :

La dose initiale recommandée de Novantrone est de 14 mg/m² de surface corporelle, administrée en une dose intraveineuse unique pouvant être renouvelée à 21 jours d'intervalle si vos valeurs sanguines sont revenues à un taux acceptable.

Une dose initiale plus faible (12 mg/m² ou moins) est recommandée chez les patients présentant une faible réserve médullaire, par ex. en raison d'une chimiothérapie antérieure ou d'un mauvais état général.

Votre médecin déterminera avec précision le dosage dont vous avez besoin par la suite.

Pour les cycles de traitement ultérieurs, la dose précédente peut généralement être répétée si le nombre de globules blancs et de plaquettes est revenu à la normale après 21 jours.

Traitement combiné (en cas d'utilisation avec d'autres produits)

Novantrone a été administré dans le cadre d'un traitement combiné. Dans le cancer du sein métastatique, les associations de Novantrone et d'autres agents cytotoxiques, dont le cyclophosphamide et le 5-fluorouracil ou le méthotrexate et la mitomycine C, se sont révélées efficaces.

Novantrone a également été utilisé dans de nombreuses associations dans le traitement du lymphome non hodgkinien ; toutefois, les données sont actuellement limitées et des schémas spécifiques ne peuvent être recommandés.

En règle générale, lorsque Novantrone est utilisé dans une chimiothérapie combinée, la dose initiale de Novantrone doit être réduite de 2 à 4 mg/m² par rapport aux doses recommandées lorsque Novantrone est utilisé seul.

Leucémie myéloïde aiguë :

Si Novantrone est utilisé seul pour une récurrence (retour du cancer)

La dose recommandée pour l'induction d'une rémission est de 12 mg/m² de surface corporelle, administrée en une dose intraveineuse unique par jour pendant cinq jours consécutifs (au total, 60 mg/m² pendant 5 jours).

Si Novantrone est utilisé avec d'autres produits :

Votre médecin déterminera avec précision le dosage dont vous avez besoin. Cette dose pourrait être ajustée si :

- Par rapport à l'utilisation de Novantrone seul, l'association de médicaments réduit davantage la production de globules blancs et de globules rouges, de même que des plaquettes, dans la moelle osseuse.
- Si vous avez de graves problèmes aux reins ou au foie.

Traitement de la crise blastique dans la leucémie myéloïde (chronique)

Si Novantrone est utilisé seul pour une récurrence

La dose initiale recommandée, dans le cadre d'une récurrence, est de 10 à 12 mg/m² de surface corporelle, administrée en une dose intraveineuse unique par jour pendant 5 jours consécutifs (au total, 50 à 60 mg/m²).

Cancer avancé de la prostate résistant à la castration

La dose recommandée de Novantrone est de 12 à 14 mg/m² administrée en perfusion intraveineuse courte tous les 21 jours, en association avec de faibles doses de corticostéroïdes oraux (médicaments hormonaux qui inhibent le système immunitaire).

Sclérose en plaques

Novantrone vous sera administré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans l'utilisation d'agents chimiothérapeutiques cytotoxiques pour le traitement de la sclérose en plaques.

La dose recommandée de mitoxantrone est généralement de 12 mg/m² de surface corporelle, administrée en perfusion intraveineuse de courte durée (environ 5 à 15 minutes) pouvant être répétée tous les 1 à 3 mois. La dose cumulée maximale sur toute une vie ne doit pas dépasser 72 mg/m².

Si la mitoxantrone est administrées en doses répétées, les ajustements posologiques doivent être guidés par l'importance et la durée de réduction du nombre de globules rouges et de globules blancs, ainsi que du nombre de plaquettes dans votre sang.

Patients âgés

Les patients âgés doivent recevoir les doses les plus faibles en raison de la diminution éventuelle de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque et de la maladie concomitante ou du traitement par d'autres médicaments.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables les plus graves sont les lésions au cœur (toxicité myocardique) et la myélosuppression (activité réduite de la moelle osseuse).

Certains effets indésirables peuvent être graves

Si l'un des ces événements survient, appelez immédiatement le médecin :

- Si votre peau devient pâle et que vous vous sentez faible ou vous êtes soudain essoufflé(e), cela peut être le signe d'une réduction du nombre de globules rouges
- Des ecchymoses ou des saignements inhabituels, tels que des crachats de sang, du sang dans vos vomissements ou dans votre urine, ou des selles noires (signe éventuel de réduction du nombre de plaquettes)
- Difficultés à respirer apparaissant pour la première fois ou s'aggravant
- Douleurs dans la poitrine, essoufflement, modifications dans vos battements cardiaques (rapides ou lents), rétention de liquide (gonflement) dans les chevilles ou les jambes (signes ou symptômes éventuel de problèmes au cœur)
- Érythème prurigineux sévère (urticaire), gonflement des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge (ce qui peut provoquer des difficultés à avaler ou à respirer) ou si vous vous sentez sur le point de vous évanouir, il peut s'agir des signes d'une réaction allergique sévère
- Fièvre ou infections

Pour les patients traités pour un cancer :

Très fréquent (peut toucher plus de 1 personne sur 10)

- Infections
- Faible nombre de globules rouges pouvant provoquer une sensation de fatigue et un essoufflement (anémie). Une transfusion sanguine peut être nécessaire.
- Faible nombre d'un type particulier de globules blancs (neutrophiles et leucocytes)
- Nausées
- Vomissements
- Chute de cheveux

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- Faible nombre de plaquettes - ce qui peut provoquer des saignements ou des ecchymoses
- Faible nombre d'un type particulier de globules blancs (granulocytes)
- Perte d'appétit
- Fatigue, faiblesse et perte d'énergie
- Insuffisance cardiaque congestive (grave affection où le cœur ne pompe plus suffisamment de sang)

- Crise cardiaque
- Essoufflement
- Constipation
- Diarrhée
- Inflammation de la bouche et des lèvres
- Fièvre

Peu fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- Activité réduite de la moelle osseuse L'activité de votre moelle osseuse peut être encore plus réduite ou être réduite pour une période de temps plus longue si vous avez déjà eu une chimiothérapie ou une radiothérapie
- Production insuffisante de cellules sanguines dans la moelle osseuse (insuffisance médullaire)
- Nombre anormal de globules blancs
- Grave réaction allergique (réaction anaphylactique, notamment un choc anaphylactique) - vous pourriez présenter un érythème prurigineux soudain (urticaire), un gonflement des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge, ce qui peut provoquer des difficultés à avaler ou à respirer et vous pourriez avoir la sensation que vous êtes sur le point de vous évanouir
- Infections des voies respiratoires supérieures
- Infections des voies urinaires
- Empoisonnement du sang (septicémie)
- Infections provoquées par des micro-organismes qui ne provoquent normalement pas de maladies lorsque le système immunitaire est sain (infections opportunistes)
- Cancer des globules blancs (leucémie myéloïde aiguë (LMA))
- Anomalie de la moelle osseuse qui entraîne la formation de cellules sanguines anormales induisant une leucémie (syndrome myélodysplasique (SMD))
- Modifications du poids
- Troubles métaboliques (syndrome de lyse tumorale)
- Anxiété
- Confusion
- Maux de tête
- Sensation de picotements
- Battements de cœur irréguliers ou battements de cœur lents
- Électrocardiogramme anormal
- Réduction du volume du sang que le ventricule gauche est capable de pomper, sans aucun symptôme
- Ecchymoses
- Saignements abondants
- Faible pression artérielle
- Douleurs abdominales
- Saignements au niveau de l'estomac et des intestins pouvant inclure du sang dans les vomissements, du sang dans les selles ou des selles noires goudronneuses
- Inflammation des muqueuses
- Inflammation du pancréas
- Anomalies hépatiques
- Inflammations de la peau (érythème)
- Anomalies de l'ongle (par ex., détachement de l'ongle du lit de l'ongle, modifications de la texture et de la structure de l'ongle)
- Éruption cutanée
- Modifications de la couleur du blanc des yeux
- Coloration anormale de la peau
- Fuite de liquide dans les tissus environnants (extravasation) :
 - o Rougeurs (érythème)
 - o Gonflement
 - o Douleurs
 - o Sensation de brûlure et/ou coloration anormale de la peau
 - o Mort des cellules tissulaires pouvant nécessiter le retrait des cellules mortes et une greffe de peau

- Résultats anormaux aux tests sanguins destinés à contrôler le foie et les reins (taux élevés d'aspartate aminotransférase, concentrations élevées de créatinine et d'azote uréique dans le sang)
- Lésions aux reins provoquant un gonflement et une faiblesse (néphropathie)
- Coloration anormale de l'urine
- Absence anormale de menstruations (aménorrhée)
- Gonflement (œdème)
- Troubles du goût

Rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- Inflammation des poumons (pneumonie)
- Lésions au muscle cardiaque l'empêchant de pomper correctement (cardiomyopathie)

Pour les patients traités pour un une sclérose en plaques :

Très fréquent (peut toucher plus de 1 personne sur 10)

- Infections, y compris infections des voies respiratoires supérieures et des voies urinaires
- Nausées
- Chute de cheveux
- Absence anormale de menstruations (aménorrhée)

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- Faible nombre de globules rouges pouvant provoquer une sensation de fatigue et un essoufflement (anémie). Une transfusion sanguine peut être nécessaire.
- Faible nombre d'un type particulier de globules blancs (granulocytes et leucocytes)
- Constipation
- Vomissements
- Diarrhée
- Inflammation de la bouche et des lèvres
- Nombre anormal de globules blancs
- Maux de tête
- Battements de cœur irréguliers
- Électrocardiogramme anormal
- Réduction du volume du sang que le ventricule gauche est capable de pomper, sans aucun symptôme
- Résultats anormaux aux tests sanguins destinés à contrôler le foie (taux élevés d'aspartate aminotransférase)

Peu fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- Inflammation des poumons (pneumonie)
- Empoisonnement du sang (septicémie)
- Infections provoquées par des micro-organismes qui ne provoquent normalement pas de maladies lorsque le système immunitaire est sain (infections opportunistes)
- Cancer des globules blancs (leucémie myéloïde aiguë (LMA))
- Anomalie de la moelle osseuse qui entraîne la formation de cellules sanguines anormales induisant une leucémie (syndrome myélodysplasique (SMD))
- Production insuffisante de cellules sanguines dans la moelle osseuse (insuffisance médullaire)
- Activité réduite de la moelle osseuse L'activité de votre moelle osseuse peut être encore plus réduite ou être réduite pour une période de temps plus longue si vous avez déjà eu une chimiothérapie ou une radiothérapie
- Faible nombre de plaquettes - ce qui peut provoquer des saignements ou des ecchymoses
- Faible nombre d'un type particulier de globules blancs (neutrophiles)
- Grave réaction allergique (réaction anaphylactique, notamment un choc anaphylactique) - vous pourriez présenter un érythème prurigineux soudain (urticair), un gonflement des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge, ce qui peut provoquer des difficultés à avaler ou à respirer et vous pourriez avoir la sensation que vous êtes sur le point de vous évanouir
- Perte d'appétit

- Modifications du poids
- Anxiété
- Confusion
- Sensation de picotements
- Fatigue, sensation de faiblesse et de manque d'énergie
- Grave affection où le cœur n'est plus en mesure de pomper suffisamment de sang (insuffisance cardiaque congestive)
- Lésions au muscle cardiaque l'empêchant de pomper correctement (myocardiopathie)
- Battements de cœur ralentis
- Crise cardiaque
- Ecchymoses inhabituelles
- Saignements abondants
- Faible pression artérielle
- Essoufflement
- Douleurs abdominales
- Saignements au niveau de l'estomac et des intestins pouvant inclure du sang dans les vomissements, du sang dans les selles ou des selles noire goudronneuses
- Inflammation des muqueuses
- Inflammation du pancréas
- Anomalies hépatiques
- Anomalies de l'ongle (par ex., détachement de l'ongle du lit de l'ongle, modifications de la texture et de la structure de l'ongle)
- Éruption cutanée
- Modifications de la couleur du blanc des yeux
- Coloration anormale de la peau
- Fuite de liquide dans les tissus environnants (extravasation) :
 - o Rougeurs (érythème)
 - o Gonflement
 - o Douleurs
 - o Sensation de brûlure et/ou coloration anormale de la peau
 - o Mort des cellules tissulaires pouvant nécessiter le retrait des cellules mortes et une greffe de peau
- Résultats anormaux aux tests sanguins destinés à contrôler le foie et les reins (concentrations élevées de créatinine et d'azote uréique dans le sang)
- Lésions aux reins provoquant un gonflement et une faiblesse (néphropathie)
- Coloration anormale de l'urine
- Gonflement (œdème)
- Fièvre
- Mort subite

Rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000)

Aucun

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#).* En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Novantrone

[A compléter au niveau national]

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Novantrone

[A compléter au niveau national]

Comment se présente X et contenu de l'emballage extérieur

[A compléter au niveau national]

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

{tél}

{fax}

{e-mail}

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'EEE sous les noms suivants :

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}

[A compléter au niveau national]

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/> <et sur le site internet de {nom de l'autorité compétente de l'Etat Membre (lien)} >