

Allegato III

Riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglio illustrativo

Nota:

Il presente riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglio illustrativo è il risultato della procedura di deferimento a cui fa riferimento questa decisione della Commissione.

Le informazioni sul prodotto possono essere successivamente aggiornate dalle autorità competenti dello Stato membro, congiuntamente allo Stato membro di riferimento, se opportuno, secondo le procedure stabilite nel Capitolo 4 del Titolo III della Direttiva 2001/83/EC.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Novantrone e nomi associati (vedere Allegato I) 2 mg/ml concentrato per soluzione per infusione
[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml nel flaconcino contiene 2 mg di mitoxantrone (come cloridrato).

Eccipiente(i) con effetti noti:

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.
[Completare con i dati nazionali]

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione
[Completare con i dati nazionali]

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Mitoxantrone è indicato nel trattamento del carcinoma mammario metastatico.

Mitoxantrone è indicato nel trattamento del linfoma non-Hodgkin.

Mitoxantrone è indicato per il trattamento della leucemia mieloide acuta (LMA) negli adulti.

Mitoxantrone nei regimi di associazione è indicato come trattamento per l'induzione della remissione della crisi blastica nella leucemia mieloide cronica.

Mitoxantrone è indicato in associazione con corticosteroidi come cura palliativa (ad es. sollievo dal dolore) correlata al carcinoma prostatico resistente alla castrazione.

Mitoxantrone è indicato per il trattamento dei pazienti con sclerosi multipla recidivante altamente attiva, associata a disabilità a rapida evoluzione, qualora non esistano opzioni terapeutiche alternative (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Mitoxantrone deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico esperto nell'uso degli agenti chemioterapici citotossici.

Carcinoma mammario metastatico, linfoma non-Hodgkin

Terapia con singolo agente

Il dosaggio iniziale raccomandato per mitoxantrone usato come agente singolo è di 14 mg/m² di superficie corporea, somministrato come singola dose endovenosa, ripetibile ad intervalli di 21 giorni. Si raccomanda

un dosaggio iniziale più basso (12 mg/m^2 o inferiore) nei pazienti con riserve inadeguate di midollo osseo, ad es. per chemioterapia precedente o per condizioni generali compromesse.

La modifica del dosaggio e i tempi dei dosaggi successivi devono essere stabiliti tramite valutazione clinica in base al grado e alla durata della mielosoppressione. Per i cicli successivi si può solitamente ripetere la dose precedente se la conta dei globuli bianchi e delle piastrine è tornata a livelli normali dopo 21 giorni.

La seguente tabella viene proposta come guida all'aggiustamento del dosaggio, nel trattamento del carcinoma mammario metastatico e del linfoma non-Hodgkin in base al nadir ematologico (che normalmente si verifica circa 10 giorni dopo il dosaggio).

Nadir globuli bianchi e piastrine	Tempo di recupero	Dosi successive
Se il nadir globuli bianchi $> 1.500 \mu\text{l}$ e il nadir piastrine $> 50.000 \mu\text{l}$	Recupero ≤ 21 giorni	Ripetere la dose precedente
Se il nadir globuli bianchi $> 1.500 \mu\text{l}$ e il nadir piastrine $> 50.000 \mu\text{l}$	Recupero > 21 giorni	Sospendere fino alla ripresa, quindi ripetere la dose precedente.
Se il nadir globuli bianchi $< 1.500 \mu\text{l}$ o il nadir piastrine $< 50.000 \mu\text{l}$	Qualsiasi durata	Diminuire di 2 mg/m^2 rispetto alla dose precedente, dopo la ripresa.
Se il nadir globuli bianchi $< 1.000 \mu\text{l}$ o il nadir piastrine $< 25.000 \mu\text{l}$	Qualsiasi durata	Diminuire di 4 mg/m^2 rispetto alla dose precedente, dopo la ripresa.

Terapia di associazione

Mitoxantrone è stato somministrato come parte di una terapia di associazione. Nel carcinoma mammario metastatico le associazioni di mitoxantrone con altri agenti citotossici, inclusi la ciclofosfamide e il 5-fluorouracile o il metotrexato e la mitomicina C si sono dimostrate efficaci.

Mitoxantrone è stato usato anche in varie associazioni per il linfoma non-Hodgkin; tuttavia i dati al momento sono limitati e non è possibile raccomandare specifici regimi di dosaggio.

Nei regimi di associazione, mitoxantrone è stato efficace a dosi iniziali comprese tra 7 o 8 e 10 o 12 mg/m^2 , in base all'associazione e alla frequenza scelta.

A titolo di guida, quando mitoxantrone è usato in chemioterapia di associazione con un altro agente mielosoppressivo, la dose iniziale di mitoxantrone deve essere ridotta di $2-4 \text{ mg/m}^2$ rispetto alle dosi raccomandate per l'utilizzo come agente singolo; i dosaggi successivi, come indicato nella tabella precedente, dipendono dal grado e dalla durata della mielosoppressione.

Leucemia mieloide acuta

Terapia con singolo agente nella recidiva

Il dosaggio raccomandato per l'induzione della remissione è di 12 mg/m^2 di superficie corporea, somministrato come singola dose endovenosa al giorno per cinque giorni consecutivi (60 mg/m^2 in totale). In studi clinici con un dosaggio di 12 mg/m^2 al giorno per 5 giorni, i pazienti con remissione completa l'hanno raggiunta in seguito al primo ciclo di induzione.

Terapia di associazione

Per l'induzione, il dosaggio raccomandato è di 12 mg/m^2 di mitoxantrone al giorno dal Giorno 1 al Giorno 3 come infusione endovenosa, e di 100 mg/m^2 di citarabina per 7 giorni somministrato come infusione continua per 24 ore dal Giorno 1 al Giorno 7.

Le remissioni complete si verificano soprattutto in seguito al primo ciclo di induzione. In caso di risposta antileucemica incompleta, è possibile somministrare un secondo ciclo di induzione con mitoxantrone per 2 giorni e citarabina per 5 giorni, usando gli stessi livelli di dosaggio giornalieri. Se si osserva tossicità non

ematologica grave o potenzialmente letale durante il primo ciclo di induzione, si deve sospendere il secondo ciclo di induzione fino alla risoluzione della tossicità.

La terapia di consolidamento, usata in due grandi studi multicentrici randomizzati, consiste in mitoxantrone 12 mg/m^2 al giorno somministrato come infusione endovenosa dal Giorno 1 al Giorno 2, e citarabina 100 mg/m^2 somministrata in infusione continua per 24 ore per 5 giorni dal Giorno 1 al Giorno 5. Il primo ciclo è stato somministrato circa 6 settimane dopo il ciclo di induzione finale; il secondo è stato generalmente somministrato 4 settimane dopo il primo.

Un unico ciclo di mitoxantrone 6 mg/m^2 in bolo endovenoso (e.v.), etoposide 80 mg/m^2 endovena per 1 ora, e citarabina (Ara-C) 1 g/m^2 endovena per 6 ore al giorno per 6 giorni (MEC) ha mostrato attività antileucemica come terapia di salvataggio per LMA refrattaria.

Trattamento della crisi blastica nella leucemia mieloide (cronica)

Terapia con dose singola nella recidiva

Il dosaggio raccomandato per la recidiva è da 10 a 12 mg/m^2 di superficie corporea, somministrato giornalmente come singola dose endovenosa per cinque giorni consecutivi (da 50 a 60 mg/m^2 in totale).

Cancro della prostata avanzato resistente alla castrazione

In base ai dati raccolti da due studi clinici comparativi con mitoxantrone più corticosteroidi rispetto a corticosteroidi da soli, il dosaggio raccomandato di mitoxantrone è di 12 o 14 mg/m^2 in infusione endovenosa breve ogni 21 giorni, in associazione con basse dosi orali di corticosteroidi.

I pazienti oncologici che ricevevano dosi cumulative di 140 mg/m^2 , da sole o in associazione con altri agenti chemioterapici, avevano una probabilità cumulativa del 2,6% di insufficienza cardiaca congestizia. Per tale motivo i pazienti devono essere monitorati per eventuali evidenze di tossicità cardiaca, ed è necessario chiedere ai pazienti se si sono verificati sintomi di insufficienza cardiaca prima e durante il trattamento.

Sclerosi multipla

Il trattamento con Mitoxantrone deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico esperto nell'uso degli agenti chemioterapici citotossici per il trattamento della sclerosi multipla.

Questo trattamento deve essere usato solo dopo valutazione del rapporto rischio-beneficio, in particolare per quanto riguarda i rischi ematologici e cardiaci (vedere paragrafo 4.4).

Il trattamento non deve essere avviato nei pazienti già trattati in precedenza con mitoxantrone.

Il dosaggio raccomandato di mitoxantrone è solitamente di 12 mg/m^2 di superficie corporea, somministrati con una breve infusione endovenosa (circa 5-15 minuti) ripetibile ogni 1-3 mesi. La dose cumulativa massima non deve superare i 72 mg/m^2 (vedere paragrafo 5.1).

Se mitoxantrone è somministrato ripetutamente, gli aggiustamenti della dose devono essere guidati in base all'entità e alla durata della soppressione del midollo osseo.

Conta differenziale dei globuli bianchi entro 21 giorni dall'infusione di mitoxantrone

Segni e sintomi di infezione e conta differenziale dei globuli bianchi di grado 3 della scala WHO: dose successiva 10 mg/m^2

Segni e sintomi di infezione e conta differenziale dei globuli bianchi di grado 4 della scala WHO: dose successiva 8 mg/m^2

Conta differenziale dei globuli bianchi 7 giorni prima dell'infusione di mitoxantrone

Segni e sintomi di infezione e conta differenziale dei globuli bianchi di grado 1 della scala WHO: dose successiva 9 mg/m^2

Segni e sintomi di infezione e conta differenziale dei globuli bianchi di grado 2 della scala WHO: dose successiva 6 mg/m^2

Segni e sintomi di infezione e conta differenziale dei globuli bianchi di grado da 3 a 4 della scala WHO: interruzione della terapia

In caso di tossicità non ematologiche di grado da 2 a 3 della scala WHO la dose successiva deve essere aggiustata a 10 mg/m²; in caso di tossicità non ematologica di grado 4 il trattamento deve essere interrotto.

Popolazioni speciali

Anziani

In generale, la selezione della dose per un paziente anziano deve essere iniziata al limite inferiore dell'intervallo di dosaggio, in rapporto alla maggior frequenza di ridotta funzionalità epatica, renale o cardiaca, nonché a concomitanti patologie o trattamenti con altri medicinali.

Compromissione renale

La sicurezza di mitoxantrone nei pazienti con compromissione renale non è stata stabilita. Mitoxantrone deve essere usato con cautela.

Compromissione epatica

La sicurezza di mitoxantrone nei pazienti con insufficienza epatica non è stata stabilita. Per i pazienti con compromissione epatica può essere necessario l'aggiustamento della dose poiché la clearance di mitoxantrone è ridotta dalla compromissione epatica. Non vi sono dati sufficienti per fornire raccomandazioni sull'aggiustamento della dose. Le misurazioni in laboratorio non possono prevedere la clearance del principio attivo e gli aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia nei pazienti pediatrici non sono ancora state stabilite. Non vi è un uso indicato di mitoxantrone nella popolazione pediatrica.

Modo di somministrazione

Novantrone concentrato deve essere somministrato solo per infusione endovenosa.

Novantrone concentrato deve essere iniettato lentamente con un'infusione endovenosa a flusso libero in soluzione isotonica salina o di glucosio al 5% per un periodo non inferiore a 3-5 minuti. Il tubo deve essere inserito preferibilmente in una grande vena. Se possibile, evitare le vene in corrispondenza di articolazioni o alle estremità con drenaggio venoso o linfatico compromesso.

Novantrone concentrato può essere somministrato anche come breve infusione (da 15 a 30 minuti) diluito in 50-100 ml di soluzione isotonica salina o di glucosio al 5%.

Novantrone concentrato non deve essere somministrato per via sottocutanea, intramuscolare o endoarteriosa. Può verificarsi un grave danno tissutale locale se c'è stravasamento durante la somministrazione. Questo medicinale inoltre non deve essere somministrato per iniezione intratecale.

Se si sono verificati segni o sintomi di stravasamento, incluso bruciore, dolore, prurito, eritema, gonfiore, colorazione blu o ulcerazione, la somministrazione deve essere interrotta immediatamente (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, inclusi i solfiti che possono essere prodotti durante la produzione di mitoxantrone.

Mitoxantrone è controindicato nelle donne che allattano al seno (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

Mitoxantrone non deve essere usato per il trattamento della sclerosi multipla nelle donne in gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale
Mitoxantrone deve essere somministrato lentamente con un'infusione endovenosa a flusso libero.

Mitoxantrone non deve essere somministrato per via sottocutanea, intramuscolare o endoarteriosa. Sono stati segnalati casi di neuropatia localizzata/regionale, talora irreversibile, in seguito ad iniezione endoarteriosa. Può verificarsi un grave danno tissutale locale se c'è stravasamento durante la somministrazione. Ad oggi, sono stati descritti solo casi isolati di reazioni locali gravi (necrosi) in seguito a stravasamento. Mitoxantrone non può essere somministrato per iniezione intratecale. La somministrazione intratecale può causare lesioni gravi con sequele permanenti. Sono state segnalate neuropatia e neurotossicità, sia centrale che periferica, in seguito ad iniezione intratecale. Tali segnalazioni includevano crisi epilettiche fino al coma e sequele neurologiche gravi, e paralisi con disfunzione intestinale e vescicale.

Funzione cardiaca

La tossicità miocardica, manifestata nella forma più grave da insufficienza cardiaca congestizia potenzialmente irreversibile e fatale (ICC), può verificarsi sia durante la terapia con mitoxantrone che mesi o anni dopo la fine della terapia. Il rischio aumenta con la dose cumulativa. I pazienti oncologici che ricevevano dosi cumulative di 140 mg/m², da sole o in associazione con altri agenti chemioterapici, avevano una probabilità cumulativa del 2,6% di insufficienza cardiaca congestizia. In studi comparativi di oncologia, il tasso di probabilità cumulativa globale delle diminuzioni moderate o gravi della LVEF a questa dose era del 13%.

Patologie cardiovascolari attive o latenti, radioterapia pregressa o concomitante nell'area mediastinica/pericardica, pregressa terapia con altre antracicline o antracenedioni, o uso concomitante di altri medicinali cardi tossici potrebbero aumentare il rischio di tossicità cardiaca. Si raccomanda la valutazione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) con ecocardiogramma o acquisizione a gate multipli (MUGA) prima di somministrare la dose iniziale di mitoxantrone nei pazienti oncologici. La funzione cardiaca dei pazienti oncologici deve essere attentamente monitorata durante il trattamento. Si raccomanda la valutazione della LVEF ad intervalli regolari e/o se si sviluppano segni o sintomi di insufficienza cardiaca congestizia. Può verificarsi cardiotossicità in qualsiasi momento durante la terapia con mitoxantrone, e il rischio aumenta con la dose cumulativa. Può verificarsi tossicità cardiaca con mitoxantrone a dosi cumulative inferiori a prescindere da eventuali fattori di rischio cardiaco.

A causa del potenziale pericolo di effetti cardiaci nei pazienti già trattati con daunorubicina o doxorubicina, si deve determinare il rapporto rischio-beneficio della terapia con mitoxantrone in tali pazienti prima di iniziare la terapia.

L'insufficienza cardiaca congestizia acuta può verificarsi occasionalmente nei pazienti trattati con mitoxantrone per la leucemia mieloide acuta.

Questo è stato segnalato anche per i pazienti con SM trattati con mitoxantrone. Possono verificarsi modifiche della funzionalità cardiaca nei pazienti con sclerosi multipla trattati con mitoxantrone. Si raccomanda la valutazione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) con ecocardiogramma o MUGA prima di somministrare la dose iniziale di mitoxantrone, prima di ogni dose nei pazienti con sclerosi multipla e ogni anno fino a 5 anni dalla fine della terapia. Può verificarsi cardiotossicità in qualsiasi momento durante la terapia con mitoxantrone, e il rischio aumenta con la dose cumulativa. Può verificarsi tossicità cardiaca con mitoxantrone a dosi cumulative inferiori a prescindere dalla presenza di fattori di rischio cardiaco. Normalmente i pazienti con sclerosi multipla non devono ricevere una dose cumulativa totale superiore a 72 mg/m². Mitoxantrone non deve normalmente essere somministrato ai pazienti con sclerosi multipla che hanno LVEF < 50% o una riduzione clinicamente significativa della LVEF.

Soppressione del midollo osseo

La terapia con mitoxantrone deve essere accompagnata da monitoraggio attento e frequente dei parametri ematologici e chimici di laboratorio, e da frequente osservazione del paziente. Si deve ottenere una conta completa delle cellule ematiche, inclusa la conta piastrinica, prima di somministrare la dose iniziale di mitoxantrone, 10 giorni dopo la somministrazione e prima di ogni infusione successiva, e qualora si sviluppino segni e sintomi di infezione. I pazienti devono essere informati dei rischi, sintomi e segni di leucemia acuta e si deve sottolineare l'importanza di consultare un medico se si verifica uno qualsiasi di tali sintomi, anche dopo che è trascorso il periodo di cinque anni.

La mielosoppressione può essere più grave e prolungata nei pazienti con condizioni generali gravi o con pregressa chemioterapia e/o radioterapia.

Eccetto per il trattamento della leucemia mieloide acuta, la terapia con mitoxantrone non deve essere somministrata ai pazienti con conta basale dei neutrofili inferiore a 1.500 cellule/mm³. Si raccomanda di eseguire frequentemente la conta delle cellule ematiche periferiche su tutti i pazienti che ricevono mitoxantrone per monitorare l'occorrenza di soppressione del midollo osseo, soprattutto neutropenia, che può essere grave e causare infezioni.

Quando mitoxantrone è usato a dosi elevate (> 14 mg/m²/d x 3 giorni) come indicato nel trattamento della leucemia, si verifica mielosoppressione grave.

Si deve prestare particolare attenzione per assicurare la piena ripresa ematologica prima di intraprendere la terapia di consolidamento (se si usa questo trattamento) e i pazienti devono essere monitorati attentamente durante questa fase. Mitoxantrone somministrato a qualsiasi dose può causare mielosoppressione.

Leucemia mieloide acuta secondaria e sindrome mielodisplastica

Gli inibitori della topoisomerasi II, incluso mitoxantrone, quando usati in monoterapia o in concomitanza con altri agenti antineoplastici e/o radioterapia, sono stati associati allo sviluppo di Leucemia Mieloide Acuta o Sindrome Mielodisplastica. A causa del rischio di sviluppare patologie maligne secondarie, si deve determinare il rapporto rischio-beneficio della terapia con mitoxantrone prima di iniziare il trattamento.

Uso dopo altri trattamenti specifici per la SM

La sicurezza e l'efficacia di mitoxantrone non sono state studiate dopo il trattamento con natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, dimetil fumarato o teriflunomide.

Carcinoma mammario non metastatico

In assenza di dati di efficacia sufficienti nel trattamento adiuvante del carcinoma mammario e riguardanti il rischio aumentato di leucemia, mitoxantrone deve essere usato solo per il carcinoma mammario metastatico.

Infezioni

I pazienti che ricevono agenti immunosoppressivi come mitoxantrone hanno una risposta immunologica ridotta alle infezioni. Le infezioni sistemiche devono essere trattate in concomitanza o subito prima di iniziare la terapia con mitoxantrone.

Vaccinazione

L'immunizzazione con vaccini di virus vivi (ad es. vaccinazione contro la febbre gialla) aumenta il rischio di infezioni e di altre reazioni avverse come vaccinia gangrenosa e vaccinia generalizzata, nei pazienti con immunocompetenza ridotta, ad esempio durante il trattamento con mitoxantrone. Pertanto non si devono somministrare vaccini di virus vivi durante la terapia. Si consiglia di usare i vaccini con virus vivi con cautela dopo l'interruzione della chemioterapia, e di vaccinare non prima di 3 mesi dopo l'ultima dose di chemioterapia (vedere paragrafo 4.5).

Contraccezione nei soggetti maschili e femminili

Mitoxantrone è genotossico ed è considerato un potenziale teratogeno nell'uomo. Pertanto, si deve raccomandare agli uomini in terapia di non concepire e di usare misure contraccettive durante e per almeno 6 mesi dopo la fine della terapia. Le donne in età fertile devono presentare un test di gravidanza negativo

prima di ogni dose, e devono usare metodi contraccettivi efficaci durante la terapia e per almeno 4 mesi dopo la cessazione della terapia.

Allattamento

Mitoxantrone è stato rilevato nel latte materno fino a un mese dopo l'ultima dose. A causa delle potenziali reazioni avverse serie con mitoxantrone nei lattanti, l'allattamento è controindicato (vedere paragrafo 4.3) e deve essere interrotto prima di iniziare il trattamento.

Fertilità

Le donne in età fertile devono essere informate dell'aumentato rischio di amenorrea transitoria o persistente (vedere paragrafo 4.6).

Mutagenicità e carcinogenicità

Mitoxantrone è risultato mutageno in sistemi test su batteri e mammiferi, ed in vivo nei ratti. Il principio attivo è risultato cancerogeno sugli animali sperimentali a dosi inferiori alla dose clinica proposta. Pertanto, mitoxantrone ha un potenziale cancerogeno nell'uomo.

Sindrome da lisi tumorale

Con l'uso di mitoxantrone sono stati segnalati casi di sindrome da lisi tumorale. Si devono monitorare i livelli di acido urico, elettroliti ed urea.

Alterazione del colore delle urine e di altri tessuti

Mitoxantrone può causare una colorazione blu-verde delle urine per 24 ore dopo la somministrazione; i pazienti devono essere informati di questa eventualità durante la terapia. Può verificarsi anche una colorazione bluastra della sclera, della pelle e delle unghie.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

L'associazione di mitoxantrone con principi attivi potenzialmente cardiotossici (ad es. antracicline) aumenta il rischio di tossicità cardiaca.

Gli inibitori della topoisomerasi II, incluso mitoxantrone, quando usati in concomitanza con altri agenti antineoplastici e/o radioterapia, sono stati associati allo sviluppo di leucemia mieloide acuta (LMA) o sindrome mielodisplastica (MDS) (vedere paragrafo 4.8).

Mitoxantrone causa mielosoppressione come estensione della propria azione farmacologica. La mielosoppressione può aumentare quando è usato in chemioterapia di associazione con un altro agente mielosoppressivo come nel trattamento del carcinoma mammario.

L'associazione di mitoxantrone con altri agenti immunosoppressivi può aumentare il rischio di immunodepressione eccessiva e di sindrome linfoproliferativa.

L'immunizzazione con vaccini di virus vivi (ad es. vaccinazione contro la febbre gialla) aumenta il rischio di infezioni e di altre reazioni avverse come vaccinia gangrenosa e vaccinia generalizzata, nei pazienti con immunocompetenza ridotta, ad esempio durante il trattamento con mitoxantrone. Pertanto non si devono somministrare vaccini di virus vivi durante la terapia. Si consiglia di usare i vaccini con virus vivi con cautela dopo l'interruzione della chemioterapia, e di vaccinare non prima di 3 mesi dopo l'ultima dose di chemioterapia (vedere paragrafo 4.4).

L'associazione di antagonisti della vitamina K e agenti citotossici può determinare un aumentato rischio di sanguinamento. Nei pazienti che ricevono terapia anticoagulante orale, il rapporto del tempo di protrombina o INR deve essere attentamente monitorato con l'aggiunta e la rimozione del trattamento con mitoxantrone e deve essere rivalutato frequentemente durante la terapia concomitante. Potrebbe essere necessario aggiustare la dose dell'anticoagulante per mantenere il livello di anticoagulazione desiderato.

È stato dimostrato che mitoxantrone è un substrato della proteina trasportatore BCRP in vitro. Gli inibitori del trasportatore BCRP (ad es. eltrombopag, gefitinib) possono determinare un aumento della biodisponibilità. In uno studio di farmacocinetica condotto su bambini con leucemia mieloide acuta de novo, la co-medicazione con ciclosporine ha determinato una riduzione della clearance di mitoxantrone del 42%. Gli induttori del trasportatore BCRP possono ridurre l'esposizione a mitoxantrone.

Mitoxantrone e i suoi metaboliti sono escreti nella bile e nell'urina, ma non è noto se i percorsi metabolici o escretori siano saturabili, possano essere inibiti o indotti, o se mitoxantrone e i suoi metaboliti siano sottoposti al circolo enteroepatico (vedere paragrafo 5.2).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Contracezione nei soggetti maschili e femminili

Mitoxantrone è genotossico ed è considerato un potenziale teratogeno nell'uomo. Pertanto, si deve raccomandare agli uomini in terapia di non concepire e di usare misure contraccettive durante e per almeno 6 mesi dopo il trattamento. Alle donne in età fertile [si](#) deve [consigliare di evitare una gravidanza](#); devono presentare un test di gravidanza negativo prima di ogni dose ed usare metodi contraccettivi efficaci durante la terapia e per almeno 4 mesi dopo la cessazione della terapia.

Gravidanza

I dati sull'uso di mitoxantrone nelle donne in gravidanza sono molto limitati. Mitoxantrone non è risultato teratogeno negli studi su animali a dosi inferiori all'esposizione nell'uomo, ma ha causato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Mitoxantrone è considerato un potenziale teratogeno nell'uomo a causa del meccanismo d'azione e degli effetti sullo sviluppo dimostrati dagli agenti correlati. Per questo motivo, l'uso di mitoxantrone per il trattamento della SM è controindicato nelle donne in gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Quando usato per altre indicazioni di trattamento, mitoxantrone non deve essere somministrato durante la gravidanza, in particolare durante il primo trimestre. In ogni singolo caso il beneficio del trattamento deve essere confrontato con i possibili rischi per il feto. Se questo medicinale viene usato durante la gravidanza o se la paziente inizia una gravidanza durante l'assunzione di mitoxantrone, la paziente deve essere informata del potenziale rischio per il feto e si deve fornire consulenza genetica.

Allattamento

Mitoxantrone è escreto nel latte materno ed è stato rilevato nel latte materno fino a un mese dopo l'ultima dose. A causa delle potenziali reazioni avverse gravi con mitoxantrone nei lattanti, l'allattamento è controindicato (vedere paragrafo 4.3) e deve essere interrotto prima di iniziare il trattamento.

Fertilità

Le donne trattate con mitoxantrone hanno un rischio aumentato di amenorrea transitoria o persistente; deve quindi essere presa in considerazione la conservazione dei gameti prima di iniziare la terapia. Non ci sono dati disponibili sugli uomini, ma è stata osservata atrofia tubulare nei testicoli e riduzione della conta spermatica negli animali (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Mitoxantrone altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Dopo la somministrazione di mitoxantrone possono manifestarsi confusione ed affaticamento (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Gli effetti collaterali più gravi di mitoxantrone sono tossicità miocardica e mielosoppressione. Gli effetti collaterali più comuni con mitoxantrone (più di 1 paziente su 10) sono anemia, leucopenia, neutropenia, infezioni, amenorrea, alopecia, nausea e vomito.

Tabella delle reazioni avverse

La tabella di seguito si basa sui dati di sicurezza derivati da studi clinici e segnalazioni spontanee in indicazioni oncologiche e da studi clinici, studi di sicurezza dopo l'autorizzazione e segnalazioni spontanee per pazienti trattati per sclerosi multipla. La frequenza è definita in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Frequenza	Oncologia	Sclerosi multipla
<i>Infezioni ed infestazioni</i>		
Molto comune	Infezione (incluso esito fatale)	Infezione (incluso esito fatale) Infezione del tratto urinario Infezione delle vie respiratorie superiori
Non comune	Infezione del tratto urinario Infezione delle vie respiratorie superiori Sepsi Infezioni opportunistiche	Polmonite Sepsi Infezioni opportunistiche
Raro	Polmonite	
<i>Neoplasie benigne e maligne (incluse cisti e polipi)</i>		
Non comune	Leucemia mieloide acuta, sindrome mielodisplastica, leucemia acuta	Leucemia mieloide acuta, sindrome mielodisplastica, leucemia acuta
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>		
Molto comune	Anemia Neutropenia Leucopenia	
Comune	Trombocitopenia Granulocitopenia	Anemia Leucopenia Granulocitopenia Conta leucocitaria anormale
Non comune	Mielosoppressione Insufficienza midollare Conta leucocitaria anormale	Insufficienza midollare Mielosoppressione Trombocitopenia Neutropenia
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>		
Non comune	Anafilassi/reazioni anafilattoidi (incluso shock)	Anafilassi/reazioni anafilattoidi (incluso shock)

Frequenza	Oncologia	Sclerosi multipla
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>		
Comune	Anoressia	
Non comune	Fluttuazioni del peso Sindrome da lisi tumorale*	Anoressia Fluttuazioni del peso
* La leucemia linfoblastica acuta T e B e i linfomi non-Hodgkin (LNH) sono spesso associati a TLS		
<i>Patologie del sistema nervosa</i>		
Comune	Letargia	Cefalea
Non comune	Ansia Confusione Cefalea Parestesia	Ansia Confusione Parestesia Letargia
<i>Patologie dell'occhio</i>		
Non comune	Alterazione del colore della sclera	Alterazione del colore della sclera
<i>Patologie cardiache</i>		
Comune	Insufficienza cardiaca congestizia Infarto del miocardio (incluso eventi fatali)	Aritmia Anomalie nell'elettrocardiogramma Diminuzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra
Non comune	Aritmia Bradycardia sinusale Elettrocardiogramma anormale Frazione di eiezione ventricolare sinistra diminuita	Insufficienza cardiaca congestizia Cardiomiopatia Bradycardia sinusale Infarto del miocardio (inclusi gli eventi fatali)
Raro	Cardiomiopatia	
<i>Patologie vascolari</i>		
Non comune	Contusione Emorragia Ipotensione	Contusione Emorragia Ipotensione
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>		
Comune	Dispnea	
Non comune		Dispnea
<i>Patologie gastrointestinali</i>		
Molto comune	Nausea Vomito	Nausea
Comune	Stipsi Diarrea	Stipsi Diarrea

Frequenza	Oncologia	Sclerosi multipla
	Stomatite	Stomatite Vomito
Non comune	Dolore addominale Emorragia gastrointestinale Infiammazione delle mucose Pancreatite	Dolore addominale Emorragia gastrointestinale Infiammazione delle mucose Pancreatite
<i>Patologie epatobiliari</i>		
Comune		Livelli elevati di aspartato amminotransferasi
Non comune	Epatotossicità Livelli elevati di aspartato amminotransferasi	Epatotossicità
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>		
Molto comune	Alopecia	Alopecia
Non comune	Eritema Malattie delle unghie Eruzione cutanea Alterazione del colore della cute Necrosi tissutale (dopo stravano)	Patologie delle unghie Eruzione cutanea Alterazione del colore della cute Necrosi tissutale (dopo stravano)
<i>Patologie renali e urinary</i>		
Non comune	Livelli elevati di creatinina sierica Livelli elevati di azoto ureico ematico Nefropatia tossica Alterazione del colore delle urine	Livelli elevati di creatinina sierica Livelli elevati di azoto ureico ematico Nefropatia tossica Alterazione del colore delle urine
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>		
Molto comune		Amenorrea*
Non comune	Amenorrea	
* L'amenorrea può essere prolungata e può indicare menopausa precoce		
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>		
Comune	Astenia Stanchezza Piressia	
Non comune	Edema Stravano*	Astenia Affaticamento

Frequenza	Oncologia	Sclerosi multipla
	Disgeusia	Edema Piressia Stravaso* Morte improvvisa**
<p>* È stato segnalato stravaso nel sito di infusione, che può causare eritema, tumefazione, dolore, bruciore e/o colore colorazione blu della pelle. Lo stravaso può causare la necrosi dei tessuti con conseguente necessità di sbrigliamento e innesto cutaneo. È stata segnalata anche flebite al sito di infusione.</p> <p>** La relazione casuale con la somministrazione di mitoxantrone non è certa.</p>		

Descrizione di alcune reazioni avverse

La tossicità miocardica, manifestata nella sua forma più grave da insufficienza cardiaca congestizia potenzialmente irreversibile e fatale (ICC), può verificarsi sia durante la terapia con mitoxantrone che mesi o anni dopo la fine della terapia. Questo rischio aumenta con la dose cumulativa. In studi clinici i pazienti oncologici che ricevevano dosi cumulative di 140 mg/m², da sole o in associazione con altri agenti chemioterapici, avevano una probabilità cumulativa del 2,6% di insufficienza cardiaca congestizia.

La mielosoppressione è un effetto indesiderato dose-limitante di mitoxantrone. La mielosoppressione può essere più pronunciata e duratura nei pazienti che hanno ricevuto in precedenza chemioterapia o radioterapia. In uno studio clinico su pazienti con leucemia acuta, si è verificata mielosoppressione significativa in tutti i pazienti che hanno ricevuto la terapia con mitoxantrone. Fra gli 80 pazienti reclutati i valori mediani della conta leucocitaria e piastrinica minima erano di 400/μl (OMS grado 4) e di 9.500/μl (OMS grado 4) rispettivamente. È difficile valutare la tossicità ematologica nella leucemia acuta perché i parametri tradizionali della depressione midollare, come la conta dei globuli bianchi e delle piastrine, sono confusi dalla sostituzione del midollo con cellule leucemiche.

Popolazione con sclerosi multipla

Tossicità ematologica

Dopo la somministrazione può verificarsi neutropenia. Si tratta generalmente di una neutropenia transitoria con la conta leucocitaria minima al giorno 10 dopo l'infusione, e ripristinata intorno al giorno 20. Si può verificare anche trombocitopenia reversibile. I parametri ematologici devono essere regolarmente monitorati (vedere paragrafo 4.4).

Sono stati segnalati casi fatali di Leucemia Mieloide Acuta (LMA) (vedere paragrafo 4.4).

Tossicità cardiaca

Sono stati segnalati casi di anomalie dell'ECG. Sono stati segnalati anche casi di insufficienza cardiaca congestizia con frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) < 50% (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Il trattamento con mitoxantrone non è raccomandato nella popolazione pediatrica. La sicurezza e l'efficacia non sono ancora state stabilite.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non esistono antidoti specifici noti del mitoxantrone. Sono stati segnalati casi accidentali di sovradosaggio. Quattro pazienti che hanno ricevuto l'iniezione di un singolo bolo di 140-180 mg/m² sono deceduti per leucopenia grave con infezione. Possono essere necessari un supporto ematologico e la terapia antimicrobica durante periodi prolungati di mielosoppressione grave.

Benché i pazienti con insufficienza renale grave non siano stati studiati, mitoxantrone si lega in modo esteso ai tessuti ed è improbabile che l'effetto terapeutico o la tossicità siano attenuati da emodialisi o dialisi peritoneale.

Può verificarsi tossicità ematopoietica, gastrointestinale, epatica o renale, in base al dosaggio e alle condizioni fisiche del paziente. In caso di sovradosaggio i pazienti devono essere attentamente monitorati. Il trattamento deve essere sintomatico e di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, antracicline e sostanze correlate
Codice ATC: L01DB07

Meccanismo d'azione

Mitoxantrone, un agente reattivo al DNA che si inserisce nell'acido desossiribonucleico (DNA) tramite legami idrogeno, causa legami incrociati e punti di rottura dei filamenti. Mitoxantrone interferisce anche con l'acido ribonucleico (RNA) ed è un potente inibitore della topoisomerasi II, un enzima responsabile dell'apertura e della riparazione del DNA danneggiato. Ha un effetto citocida sulle cellule umane in coltura proliferanti e non proliferanti, suggerendo una mancanza di specificità nelle fasi del ciclo cellulare e un'attività contro le neoplasie a rapida proliferazione e a lenta crescita. Mitoxantrone blocca il ciclo cellulare alla fase G₂, causando un aumento dell'RNA cellulare e poliploidia.

È stato mostrato in vitro che mitoxantrone inibisce la proliferazione delle cellule B, delle cellule T e dei macrofagi e che compromette la presentazione degli antigeni e la secrezione dell'interferone gamma, del fattore di necrosi tumorale alfa e dell'interleuchina-2.

Effetti farmacodinamici

Mitoxantrone, un derivato antracenedione sintetico, è un agente antineoplastico citotossico accertato. La sua efficacia terapeutica è stata riscontrata in numerose situazioni maligne. Il meccanismo d'azione presunto nella SM è l'immunosoppressione.

Efficacia e sicurezza clinica

La terapia con mitoxantrone da 12 a 14 mg/m² è stata efficace nel trattamento di vari tipi di cancro. Il dosaggio viene somministrato in cicli di 21 giorni, per la terapia di induzione in LMA per tre giorni consecutivi, per la terapia di consolidamento per due giorni. Mitoxantrone è attivo quando somministrato da solo o in associazione con altri agenti anticancro o corticosteroidi.

Mitoxantrone in associazione con altri principi attivi citostatici è efficace nel trattamento del carcinoma mammario metastatico, anche nei pazienti in cui la terapia adiuvante con un regime contenente antracicline non è stata efficace.

Mitoxantrone in associazione con corticosteroidi migliora il controllo del dolore e la qualità della vita in pazienti con carcinoma prostatico avanzato resistente alla castrazione, senza aumenti della sopravvivenza totale. Mitoxantrone in associazione con citarabina come trattamento di induzione iniziale è efficace nell'indurre la remissione almeno quanto le associazioni con daunorubicina nei pazienti adulti con LMA non trattata in precedenza. Mitoxantrone da solo o in associazione con altri medicinali citostatici mostra una

risposta obiettiva nei pazienti con diversi tipi di LNH. L'utilità a lungo termine di mitoxantrone è limitata dall'insorgenza di resistenza del cancro, che può portare ad esiti letali se usata come terapia di ultima linea.

Il trattamento con mitoxantrone 12 mg/m² somministrato ogni tre mesi era superiore a 5 mg/m² e al placebo in uno studio clinico con SM infiammatoria altamente attiva. È stata osservata riduzione del peggioramento della disabilità neurologica e della frequenza delle recidive cliniche. In molti studi sulla sclerosi multipla la dose cumulativa efficace variava da 36 mg/m² a 120 mg/m². Le dosi singole variavano 5 e 12 mg/m², ad intervalli compresi tra una volta al mese a una volta ogni 3 mesi. Anche il periodo di somministrazione della dose cumulativa variava fra 3 e 24 mesi. Tuttavia, la cardiotossicità aumenta con le dosi cumulative. Una dose cumulativa di 72 mg/m² è comunque efficace ed associata a minore cardiotossicità rispetto a maggiori dosi cumulative. Pertanto i pazienti con sclerosi multipla non devono ricevere una dose cumulativa per la durata della vita maggiore di 72 mg/m².

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia nei pazienti pediatrici non sono ancora state stabilite.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La farmacocinetica di mitoxantrone nei pazienti in seguito alla somministrazione endovenosa di una singola dose può essere caratterizzata con un modello a tre compartimenti. Nei pazienti che hanno ricevuto 15-90 mg/m², c'è una relazione lineare fra dose e area sotto la curva di concentrazione (AUC). Non vi era accumulo plasmatico di principio attivo quando mitoxantrone veniva somministrato ogni giorno per cinque giorni o come dose singola ogni tre settimane.

Distribuzione

La distribuzione nei tessuti è estesa: il volume di distribuzione allo stato stazionario supera i 1.000 L/m². Le concentrazioni plasmatiche diminuiscono rapidamente durante le prime due ore e lentamente in seguito. Mitoxantrone si lega per il 78 % alle proteine plasmatiche. La frazione legata è indipendente dalla concentrazione e non è modificata dalla presenza di fenitoina, doxorubicina, metotrexato, prednisone, prednisolone, eparina o aspirina. Mitoxantrone non attraversa la barriera ematoencefalica. La distribuzione nei testicoli è relativamente bassa.

Biotrasformazione ed eliminazione

Le vie che portano al metabolismo di mitoxantrone non sono state individuate. Mitoxantrone viene escreto lentamente nell'urina e nelle feci, come principio attivo intatto o come metaboliti inattivi. Negli studi sull'uomo, solo il 10% e il 18% della dose è stata ritrovata nell'urina e nelle feci rispettivamente, come principio attivo o come metabolita, nei 5 giorni successivi alla somministrazione del medicinale. Del materiale rinvenuto nell'urina, il 65% era principio attivo non modificato. Il rimanente 35% era composto da acido monocarbossilico e derivati dell'acido dicarbossilico e loro coniugati glucuronici.

Molti dei valori segnalati per l'emivita di eliminazione sono compresi tra 10 e 40 ore, ma diversi altri autori hanno segnalato valori molto maggiori, fra 7 e 12 giorni. Le differenze di stima possono essere dovute alla disponibilità di dati raccolti diverso tempo dopo le dosi, alla ponderazione dei dati e alla sensibilità dell'analisi.

Popolazioni speciali

La clearance di mitoxantrone può essere ridotta dalla compromissione epatica.

Apparentemente non vi sono differenze rilevanti nella farmacocinetica di mitoxantrone fra pazienti anziani e giovani adulti. L'effetto di genere, razza e compromissione renale sulla farmacocinetica di mitoxantrone non è noto.

La farmacocinetica di mitoxantrone nella popolazione pediatrica non è nota.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sono stati condotti studi di tossicità singola e ripetuta sul topo, sul ratto, sul cane, sul coniglio e sulla scimmia. Il sistema ematopoietico era l'organo bersaglio principale della tossicità con mielosoppressione. I target aggiuntivi erano il cuore, i reni, il tratto gastrointestinale e i testicoli. Sono stati osservati danni ai testicoli e riduzione del numero di spermatozoi.

Mitoxantrone è risultato mutagenico e clastogenico in tutti i sistemi di test in vitro e nei ratti in vivo. Sono stati notati effetti carcinogenici sul ratto e sul topo maschio. Il trattamento dei ratti in gravidanza durante l'epoca gestazionale di organogenesi è stato associato a ritardo della crescita fetale a dosi > 0,01 volte la dose raccomandata nell'uomo su base mg/m². Quando i conigli in gravidanza sono stati trattati durante l'organogenesi, è stata osservata un'aumentata incidenza di parti prematuri a dosi > 0,01 volte la dose raccomandata nell'uomo su base mg/m². Non sono stati osservati effetti teratogeni in questi studi, ma le dosi massime testate erano molto inferiori alla dose raccomandata nell'uomo (0,02 e 0,05 volte nel ratto e nel coniglio, rispettivamente, su base mg/m²). Non sono stati osservati effetti sullo sviluppo dei cuccioli o sulla fertilità nello studio di due generazioni sui ratti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

[Completare con i dati nazionali]

6.2 Incompatibilità

[Completare con i dati nazionali]

6.3 Periodo di validità

[Completare con i dati nazionali]

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

[Completare con i dati nazionali]

6.5 Natura e contenuto del contenitore

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

[Completare con i dati nazionali]

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

{Nome e indirizzo}

{tel}

{fax}

{e-mail}

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Completare con i dati nazionali]

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: {GG mese AAAA}

Data del rinnovo più recente: {GG mese AAAA}

[Completare con i dati nazionali]

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

{GG/MM/AAAA}

{GG mese AAAA}

[Completare con i dati nazionali]

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco.

ETICETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Novantrone e nomi associati 2 mg/ml concentrato per soluzione per infusione
[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Mitoxantrone
[Completare con i dati nazionali]

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

[Completare con i dati nazionali]

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
[Completare con i dati nazionali]

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
[Completare con i dati nazionali]

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

[Completare con i dati nazionali]

8. DATA DI SCADENZA

[Completare con i dati nazionali]

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

[Completare con i dati nazionali]

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

{Nome e indirizzo}

{tel}

{fax}

{e-mail}

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

[Completare con i dati nazionali]

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

<Non pertinente.>

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

<Non pertinente.>

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Novantrone e nomi associati 2 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

Mitoxantrone

Uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

3. DATA DI SCADENZA

[Completare con i dati nazionali]

4. NUMERO DI LOTTO

[Completare con i dati nazionali]

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

[Completare con i dati nazionali]

6. ALTRO

[Completare con i dati nazionali]

FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Novantrone e nomi associati (vedere Allegato I) 2 mg/ml concentrato per soluzione per infusione [Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali] Mitoxantrone

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, o al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, o al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Novantrone e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Novantrone
3. Come usare Novantrone
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Novantrone
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Novantrone e a cosa serve

Novantrone contiene il principio attivo mitoxantrone. Novantrone appartiene al gruppo di medicinali noti come medicinali antineoplastici o anticancro. Appartiene anche al sottogruppo di medicinali anticancro chiamati antracicline. Novantrone impedisce alle cellule cancerose di crescere, di conseguenza le cellule muoiono. Il medicinale inoltre sopprime il sistema immunitario ed è usato perché questo effetto cura una specifica forma di sclerosi multipla quando non vi siano opzioni di trattamento alternative disponibili.

Novantrone è usato nel trattamento di:

- cancro al seno in fase avanzata (forma metastatica);
- una forma di cancro ai linfonodi (linfoma non-Hodgkin);
- un cancro del sangue in cui il midollo osseo (il tessuto spugnoso che si trova all'interno delle ossa grandi) produce troppi globuli bianchi (leucemia mieloide acuta);
- un cancro dei globuli bianchi (leucemia mieloide cronica) nelle fasi in cui è difficile controllare il numero di globuli bianchi (crisi blastica). Novantrone è usato in associazione con altri medicinali in questa indicazione;
- dolore causato dal cancro della prostata in fase avanzata in associazione con corticosteroidi;
- sclerosi multipla recidivante altamente attiva, associata con disabilità a rapida evoluzione, quando non esistono opzioni terapeutiche alternative (vedere paragrafi 2 e 3).

2. Cosa deve sapere prima di usare Novantrone

Non usi Novantrone:

- se è allergico a mitoxantrone o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è allergico ai solfiti;
- se ha una forma di asma (asma bronchiale) con allergia ai solfiti;
- se sta allattando al seno (vedere paragrafo "Gravidanza ed allattamento")

Per l'uso nel trattamento della sclerosi multipla:

- se è in gravidanza

Avvertenze e precauzioni

Novantrone deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico esperto nell'uso dei medicinali anticancro che sono tossici per le cellule (agenti chemioterapici citotossici).

Novantrone deve essere somministrato con un'infusione in vena a flusso lento e libero.

Novantrone non deve essere somministrato sotto la pelle (sottocutaneo), in un muscolo (intramuscolare) o in un'arteria (endoarterioso). Può verificarsi un danno grave al tessuto locale se Novantrone diffonde ai tessuti circostanti (stravasamento) durante la somministrazione.

Novantrone non deve essere iniettato nello spazio sotto il cervello o il midollo spinale (iniezione intratecale) perché questo può determinare gravi lesioni con danno permanente.

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere prima di usare Novantrone:

- se ha problemi al fegato.
- se ha problemi ai reni.
- se ha già usato Novantrone
- se il suo cuore non funziona bene
- se ha avuto in precedenza radioterapia al torace
- se ha già usato altri medicinali che hanno un effetto sul cuore
- se ha avuto terapie in precedenza con antracicline o con antracenedioni, ad esempio daunorubicina o doxorubicina
- se il suo midollo osseo non funziona bene (è depresso) o se le sue condizioni di salute sono gravi
- se ha un'infezione. È necessario trattare questa infezione prima di prendere Novantrone.
- se deve fare un vaccino o immunizzazione nel periodo del trattamento. Le vaccinazioni e le immunizzazioni possono non avere effetto durante il trattamento con Novantrone e per 3 mesi dopo la fine del trattamento.
- se lei è in gravidanza o lei ed il suo partner state cercando una gravidanza.
- se sta allattando al seno. Deve interrompere l'allattamento prima di prendere Novantrone.

Informi immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere se si verifica uno qualsiasi di questi segni o sintomi durante il trattamento con Novantrone:

- febbre, infezioni, sanguinamento o lividi insoliti, debolezza e facile stancabilità;
- dispnea (inclusa dispnea notturna), tosse, ritenzione idrica (tumefazione) alle caviglie o alle gambe, flutter cardiaco (battito cardiaco irregolare). Questo può verificarsi durante la terapia con Novantrone, oppure mesi o anni dopo la terapia.

Il medico potrebbe modificare il trattamento o interrompere la terapia con Novantrone, temporaneamente o definitivamente.

Esami del sangue prima e durante il trattamento con Novantrone

Novantrone può modificare la conta delle cellule del suo sangue. Prima di iniziare Novantrone e durante il trattamento, il suo medico eseguirà un esame del sangue per contare il numero delle sue cellule sanguigne. Il medico eseguirà più spesso gli esami del sangue, per monitorare in particolare il numero di globuli bianchi (leucociti neutrofili) nel sangue:

- se ha una conta bassa di un certo tipo di globuli bianchi (neutrofili) (meno di 1.500 cellule/mm³);
- se usa Novantrone in dosi elevate (>14 mg/m² al giorno x 3 giorni).

Esami della funzione cardiaca prima e durante il trattamento con Novantrone

Novantrone può danneggiare il cuore e peggiorare la funzione cardiaca o, in casi più gravi, causare insufficienza cardiaca. Lei sarà più facilmente soggetto a questi effetti indesiderati se prende dosi elevate di Novantrone, oppure:

- se il suo cuore non funziona bene
- se è stato trattato in precedenza con radioterapia al torace
- se ha già usato altri medicinali che hanno un effetto sul cuore

- se ha avuto terapie in precedenza con antracicline o con antracenedioni, ad esempio daunorubicina o doxorubicina

Il suo medico eseguirà test di funzionalità cardiaca prima di iniziare la terapia con Novantrone e ad intervalli regolari durante la terapia. Se lei riceve Novantrone per trattare la sclerosi multipla, il suo medico controllerà la funzionalità del suo cuore prima di iniziare la terapia, prima di ogni dose successiva e ogni anno fino a 5 anni dopo la fine della terapia.

Leucemia mieloide acuta (LMA) e sindrome mielodisplastica

Un gruppo di medicinali anticancro (Inibitori della topoisomerasi II), incluso Novantrone, può causare le seguenti patologie quando usati da soli ma soprattutto in associazione con altra chemioterapia e/o radioterapia:

- cancro dei globuli bianchi (leucemia mieloide acuta, LMA)
- un disturbo del midollo osseo che causa cellule sanguigne di forma anomala e porta alla leucemia (sindrome mielodisplastica)

Alterazione del colore delle urine e di altri tessuti

Mitoxantrone può causare una colorazione blu-verde delle urine per 24 ore dopo la somministrazione. Può verificarsi anche una colorazione bluastra della parte bianca degli occhi, della pelle e delle unghie.

Contracezione negli uomini e nelle donne

Gli uomini non devono concepire e devono usare misure contraccettive durante e per almeno 6 mesi dopo la terapia. Le donne in età fertile devono presentare un test di gravidanza negativo prima di ogni dose, e devono usare metodi contraccettivi efficaci durante la terapia e per almeno 4 mesi dopo la cessazione della terapia. Se questo medicinale viene usato durante la gravidanza, o se inizia una gravidanza mentre si assume questo medicinale, informi il medico perché possono esserci rischi per il feto.

Fertilità

Questo medicinale può aumentare il rischio di assenza persistente di mestruazioni (amenorrea) nelle donne in età fertile.

Bambini e adolescenti

L'esperienza nei bambini e negli adolescenti è limitata.

Non somministrare questo medicinale ai bambini e agli adolescenti, dalla nascita ai 18 anni, perché la sicurezza e l'efficacia nei bambini e negli adolescenti non sono state stabilite.

Altri medicinali e Novantrone

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale. È molto importante che lei riferisca ognuno dei medicinali seguenti.

Medicinali che possono aumentare il rischio di effetti collaterali con Novantrone:

- Medicinali che possono danneggiare il suo cuore (ad es. antracicline)
- Medicinali che sopprimono la produzione di cellule del sangue e piastrine da parte del midollo (agenti mielosoppressivi)
- Medicinali che sopprimono il suo sistema immunitario (agenti immunosoppressivi)
- Anti-vitamina K, in particolare se sta assumendo Novantrone per il cancro.
- Inibitori della topoisomerasi II (un gruppo di medicinali anticancro che includono mitoxantrone) in associazione con altra chemioterapia e/o radioterapia. Questi possono causare:
 - cancro dei globuli bianchi (leucemia mieloide acuta, LMA)
 - un disturbo del midollo osseo che causa cellule sanguigne di forma anomala e porta alla leucemia (sindrome mielodisplastica)

Chieda al medico o al farmacista qualora non sia sicuro se il medicinale è incluso nella lista precedente. Questi medicinali devono essere usati con cautela oppure devono essere evitati durante il trattamento con Novantrone. Se lei sta assumendo questi medicinali, il medico potrebbe prescrivere un medicinale alternativo.

Lei deve informare il medico anche se sta già assumendo Novantrone e le è stato prescritto un nuovo medicinale che non ha mai preso insieme a Novantrone.

Le vaccinazioni e le immunizzazioni (protezione dalle sostanze vaccinali) possono non avere effetto durante il trattamento con Novantrone e per tre mesi dopo la fine del trattamento.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando al seno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Gravidanza

Novantrone può causare danni al feto. Pertanto deve evitare di rimanere incinta. Novantrone non deve essere usato durante la gravidanza per il trattamento della sclerosi multipla (in particolare nei primi tre mesi della gravidanza).

Se lei inizia una gravidanza durante il trattamento con Novantrone, deve informare immediatamente il medico e interrompere il trattamento con Novantrone.

Deve evitare di rimanere incinta. Gli uomini devono usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per almeno 6 mesi dopo la fine della terapia. Le donne in età fertile devono presentare un test di gravidanza negativo prima di ogni dose, e devono usare metodi contraccettivi efficaci per almeno 4 mesi dopo l'interruzione del trattamento con Novantrone.

Allattamento

Novantrone è secreto nel latte materno e può causare reazioni avverse gravi nel bambino. Lei non deve allattare durante l'uso di mitoxantrone e fino a un mese dopo l'ultima dose.

Fertilità

Novantrone può aumentare il rischio di assenza transitoria o persistente di mestruazioni (amenorrea) nelle donne in età fertile. Pertanto è necessario che informi il medico se sta pianificando una gravidanza futura; potrebbe essere necessario congelare i suoi ovuli. Non ci sono dati disponibili sugli uomini. Tuttavia, negli animali maschi sono stati osservati danni ai testicoli e riduzione del numero di spermatozoi.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Novantrone ha un effetto marginale sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Questo è dovuto ai possibili effetti indesiderati, come la confusione o la stanchezza (vedere paragrafo 4).

Se lei manifesta questi effetti indesiderati, non guidi veicoli né usi macchinari di qualsiasi tipo.

3. Come usare Novantrone

Posologia e modo di somministrazione

Novantrone le verrà somministrato sotto la supervisione di un medico esperto nell'uso degli agenti chemioterapici citotossici. Deve essere sempre somministrato come infusione endovenosa (in una vena) e deve sempre essere prima diluito. Il liquido dell'infusione può uscire dalla vena e diffondersi nei tessuti (stravasamento). In questo caso l'infusione deve essere interrotta e ripresa in una vena differente. Si deve evitare il contatto con Novantrone, in particolare con la pelle, le membrane mucose (le superfici umide del corpo, come l'interno della bocca) e gli occhi. La dose individuale di Novantrone è calcolata dal suo medico. La dose raccomandata si basa sulla sua superficie corporea, calcolata in metri quadrati (m²) usando l'altezza e il peso. Inoltre verranno eseguiti esami del sangue regolari durante il trattamento. Il dosaggio del medicinale sarà aggiustato in base ai risultati di questi esami.

La dose usuale è:

Carcinoma mammario metastatico, linfoma non-Hodgkin

Se Novantrone è usato da solo:

Il dosaggio iniziale raccomandato per Novantrone è di 14 mg/m² di superficie corporea, somministrato come singola dose endovenosa, ripetibile ad intervalli di 21 giorni se i valori del suo sangue sono tornati a livelli accettabili.

Si raccomanda un dosaggio iniziale più basso (12 mg/m² o inferiore) nei pazienti con basse riserve di midollo osseo, ad es. per chemioterapia precedente o per condizioni generali compromesse.

Il medico deciderà l'esatta dose successiva di cui lei ha bisogno.

Per i cicli successivi si può solitamente ripetere la dose precedente se la conta delle piastrine e delle cellule ematiche è tornata a livelli normali dopo 21 giorni.

Terapia di associazione (se usato con altri agenti)

Novantrone è stato somministrato come parte di una terapia di associazione. Nel carcinoma mammario metastatico le associazioni di Novantrone con altri agenti citotossici, inclusi la ciclofosfamide e il 5-fluorouracile o il metotrexato e la mitomicina C si sono dimostrate efficaci.

Novantrone è stato usato anche in varie associazioni per il linfoma non-Hodgkin; tuttavia i dati al momento sono limitati e non è possibile raccomandare specifici regimi di dosaggio.

A titolo di guida, quando Novantrone è usato in chemioterapia di associazione, la dose iniziale di Novantrone deve essere ridotta di 2-4 mg/m² rispetto alle dosi raccomandate per l'utilizzo come agente singolo.

Leucemia mieloide acuta:

Se usato da solo per le recidive (ritorno del cancro)

Il dosaggio raccomandato per l'induzione della remissione è di 12 mg/m² di superficie corporea, somministrato giornalmente come singola dose endovenosa per cinque giorni consecutivi (60 mg/m² in totale per 5 giorni).

Se usato con altri agenti anticancro:

Il medico deciderà la dose esatta di cui lei ha bisogno. La dose può essere aggiustata se:

- L'associazione di medicinali riduce la produzione di globuli rossi e bianchi e di piastrine nel midollo osseo più di Novantrone da solo.
- Se ha problemi gravi al fegato o ai reni.

Trattamento della crisi blastica nella leucemia mieloide (cronica)

Usato da solo per le recidive

Il dosaggio raccomandato per la recidiva è da 10 a 12 mg/m² di superficie corporea, somministrato giornalmente come singola dose endovenosa per cinque giorni consecutivi (da 50 a 60 mg/m² in totale).

Cancro della prostata avanzato resistente alla castrazione

Il dosaggio raccomandato di Novantrone è di 12 o 14 mg/m² in infusione endovenosa breve ogni 21 giorni, in associazione con basse dosi orali di corticosteroidi (terapia ormonale utilizzata per sopprimere il sistema immunitario).

Sclerosi multipla

Novantrone le verrà somministrato sotto la supervisione di un medico esperto nell'uso degli agenti chemioterapici citotossici per il trattamento della sclerosi multipla.

Il dosaggio raccomandato di mitoxantrone è solitamente di 12 mg/m² di superficie corporea, somministrati con una breve infusione endovenosa (circa 5-15 minuti) ripetibile ogni 1-3 mesi. La dose cumulativa massima non deve superare i 72 mg/m².

Se mitoxantrone è somministrato ripetutamente, gli aggiustamenti della dose devono essere guidati in base all'entità e alla durata della riduzione del numero di globuli bianchi e rossi e di piastrine nel suo sangue.

Pazienti anziani

I pazienti anziani devono ricevere una dose pari al limite inferiore dell'intervallo di dosaggio, perché possono avere una ridotta funzionalità epatica, renale o cardiaca, oppure possono avere altre patologie o trattamenti con altri medicinali.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Gli effetti indesiderati più gravi sono danni al cuore (tossicità miocardica) e mielosoppressione (ridotta attività del midollo osseo).

Alcuni effetti indesiderati potrebbero essere gravi

Informi immediatamente il medico in uno qualsiasi dei seguenti casi:

- Se la sua pelle diventa pallida e si sente debole o ha improvvisamente fiato corto, può essere un segno di riduzione dei globuli rossi.
- Lividi o sanguinamenti insoliti, ad esempio tosse sanguigna, oppure sangue nel vomito o nelle urine, o feci nere (possibile segno di riduzione delle piastrine).
- Differenze o peggioramento della respirazione.
- Dolore al petto, dispnea, cambiamenti nel battito del cuore (più veloce o più lento), ritenzione idrica (gonfiore) nelle caviglie o nelle gambe (possibili segni o sintomi di problemi al cuore).
- Eruzione cutanea grave con prurito (orticaria), gonfiore delle mani, piedi, caviglie, viso, labbra, bocca o gola, (che può causare difficoltà a deglutire o respirare), sensazione di essere sul punto di svenire: possono essere segni di una reazione allergica grave
- Febbre o infezioni

Per i pazienti trattati per il cancro:

Molto comune (può verificarsi in più di 1 persona su 10)

- Infezioni
- Riduzione del numero di globuli rossi, che può causare sensazione di stanchezza e di fiato corto (anemia). Potrebbe aver bisogno di una trasfusione
- Riduzione di alcuni globuli bianchi (neutrofili e leucociti)
- Nausea
- Vomito
- Perdita di capelli

Comune (può verificarsi fino a 1 persona su 10)

- Riduzione del livello di piastrine, che può causare sanguinamenti o lividi.
- Riduzione di alcuni globuli bianchi (granulociti).
- Inappetenza.
- Stanchezza, debolezza e mancanza di energia.
- Insufficienza cardiaca congestizia (grave condizione in cui il cuore non riesce più a pompare abbastanza sangue).
- Attacco cardiaco.
- Fiato corto.
- Stipsi.
- Diarrea.
- Infiammazione della bocca e delle labbra.
- Febbre.

Non comune (può verificarsi fino a 1 persona su 100)

- Ridotta attività del midollo osseo. Se lei è stato sottoposto a chemioterapia o radioterapia il suo midollo osseo può essere maggiormente depresso, oppure depresso per un periodo più lungo.
- Produzione insufficiente di cellule del sangue nel midollo osseo (insufficienza midollare).
- Numero anomalo di globuli bianchi.

- Reazione allergica grave (reazione anafilattica, incluso shock anafilattico) - lei potrebbe manifestare un'improvvisa eruzione con prurito (orticaria), gonfiore delle mani, piedi, caviglie, viso, labbra, bocca o gola, che può causare difficoltà a deglutire o respirare, e potrebbe sentirsi sul punto di svenire).
- Infezioni delle vie aeree superiori.
- Infezioni delle vie urinarie.
- Avvelenamento del sangue (sepsi).
- Infezioni causate da microrganismi che normalmente non causano malattie in un sistema immunitario sano (infezioni opportunistiche).
- Cancro dei globuli bianchi (leucemia mieloide acuta, LMA).
- Anomalia del midollo osseo che causa la formazione di cellule sanguigne anomale e che porta a leucemia (sindrome mielodisplastica, SMD).
- Alterazioni del peso.
- Disturbi metabolici (sindrome da lisi tumorale).
- Ansia.
- Confusione.
- Cefalea.
- Sensazione di formicolio.
- Battito cardiaco irregolare o rallentato.
- Anomalie nell'elettrocardiogramma.
- Riduzione del volume di sangue che può essere pompato dal ventricolo sinistro, in assenza di sintomi.
- Lividi.
- Sanguinamento grave.
- Pressione bassa.
- Dolore addominale.
- Emorragia nello stomaco o nell'intestino, che può causare sangue nel vomito, sanguinamento alla defecazione o feci nere catramose.
- Infiammazione delle mucose.
- Infiammazione del pancreas.
- Anomalie del fegato.
- Infiammazioni della pelle (eritema).
- Anomalie delle unghie (ad es. distacco dell'unghia dal letto ungueale, modifiche della consistenza e struttura dell'unghia).
- Eruzione cutanea.
- Modifiche del colore della parte bianca degli occhi.
- Alterazione del colore della pelle.
- Perdita di liquidi nel tessuto circostante (stravaso):
 - o Rossore (eritema).
 - o Gonfiore.
 - o Dolore.
 - o Sensazione di bruciore e/o anomalie del colore della pelle.
 - o Morte delle cellule dei tessuti, che può portare alla necessità di rimuovere le cellule morte e di eseguire un trapianto di pelle.
- Risultati anomali dei test ematici per controllare le funzioni epatica e renale (livelli elevati di aspartato aminotransferasi, concentrazione elevata di creatinina e azoto ureico nel sangue).
- Danni ai reni, con conseguente gonfiore e debolezza (nefropatia).
- Alterazione del colore delle urine.
- Assenza anomala delle mestruazioni (amenorrea).
- Gonfiore (edema).
- Disturbi del gusto.

Raro (può verificarsi fino a 1 persona su 1.000)

- Infiammazione del polmone (polmonite).
- Danni al muscolo del cuore che impediscono di pompare normalmente (cardiomiopatia).

Per i pazienti trattati per la sclerosi multipla:

Molto comune (può verificarsi in più di 1 persona su 10)

- Infezioni, tra cui infezioni delle vie aeree superiori e infezioni delle vie urinarie.
- Nausea.
- Perdita di capelli.
- Assenza anomala delle mestruazioni (amenorrea).

Comune (può verificarsi fino a 1 persona su 10)

- Riduzione del numero di globuli rossi, che può causare sensazione di stanchezza e di fiato corto (anemia). Potrebbe aver bisogno di una trasfusione.
- Riduzione di alcuni globuli bianchi (granulociti e leucociti).
- Stipsi.
- Vomito.
- Diarrea.
- Infiammazione della bocca e delle labbra.
- Numero anomalo di globuli bianchi.
- Cefalea.
- Battito cardiaco irregolare.
- Anomalie nell'elettrocardiogramma.
- Riduzione del volume di sangue che può essere pompato dal ventricolo sinistro, in assenza di sintomi.
- Risultati anomali dei test ematici per controllare la funzione epatica (livelli elevati di aspartato aminotransferasi).

Non comune (può verificarsi fino a 1 persona su 100)

- Infiammazione del polmone (polmonite).
- Avvelenamento del sangue (sepsi).
- Infezioni causate da microorganismi che normalmente non causano malattie in un sistema immunitario sano (infezioni opportunistiche).
- Cancro dei globuli bianchi (leucemia mieloide acuta, LMA).
- Anomalia del midollo osseo che causa la formazione di cellule sanguigne anomale e che porta a leucemia (sindrome mielodisplastica, SMD).
- Produzione insufficiente di cellule del sangue nel midollo osseo (insufficienza midollare).
- Ridotta attività del midollo osseo. Se lei ha avuto chemioterapia o radioterapia il suo midollo osseo può essere maggiormente depresso, oppure depresso per un periodo più lungo.
- Riduzione del livello di piastrine, che può causare sanguinamenti o lividi.
- Riduzione di alcuni globuli bianchi (neutrofili).
- Reazione allergica grave (reazione anafilattica, incluso shock anafilattico) - lei potrebbe manifestare un'improvvisa eruzione con prurito (orticaria), gonfiore delle mani, piedi, caviglie, viso, labbra, bocca o gola, che può causare difficoltà a deglutire o respirare, e potrebbe sentirsi sul punto di svenire).
- Inappetenza.
- Alterazioni del peso.
- Ansia.
- Confusione.
- Sensazione di formicolio.
- Stanchezza, debolezza e mancanza di energia.
- Grave condizione in cui il cuore non riesce più a pompare abbastanza sangue (insufficienza cardiaca congestizia).
- Danni al muscolo del cuore che impediscono di pompare normalmente (cardiomiopatia).
- Battito cardiaco rallentato.
- Attacco cardiaco.
- Lividi insoliti.
- Sanguinamento grave.
- Pressione bassa.
- Fiato corto.
- Dolore addominale.
- Emorragia nello stomaco o nell'intestino, che può causare sangue nel vomito, sanguinamento alla defecazione o feci nere catramose.

- Infiammazione delle mucose.
- Infiammazione del pancreas.
- Anomalie del fegato.
- Anomalie delle unghie (ad es. distacco dell'unghia dal letto ungueale, modifiche della consistenza e struttura dell'unghia).
- Eruzione cutanea.
- Modifiche del colore della parte bianca degli occhi.
- Alterazione del colore della pelle.
- Perdita di liquidi nel tessuto circostante (extravasazione):
 - o Rossore (eritema).
 - o Gonfiore.
 - o Dolore.
 - o Sensazione di bruciore e/o anomalie del colore della pelle.
 - o Morte delle cellule dei tessuti, che può portare alla necessità di rimuovere le cellule morte e di eseguire un trapianto di pelle.
- Risultati anomali dei test ematici per controllare le funzioni epatiche e renali (concentrazione elevata di creatinina e azoto ureico nel sangue).
- Danni ai reni, con conseguente gonfiore e debolezza (nefropatia).
- Alterazione del colore delle urine.
- Gonfiore (edema).
- Febbre.
- Morte improvvisa.

Raro (può verificarsi fino a 1 persona su 1.000)

Non presenti.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, o al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).* Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Novantrone

[Completare con i dati nazionali]

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Novantrone

[Completare con i dati nazionali]

Descrizione dell'aspetto di Novantrone e contenuto della confezione

[Completare con i dati nazionali]

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

{Nome e indirizzo}

{tel}
{fax}
{e-mail}

Questo medicinale è autorizzato negli Stati membri del SEE con i nomi seguenti:

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {mese AAAA}.

[Completare con i dati nazionali]

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito {Autorità dello Stato membro}.