

Vedlegg III

Preparatomtale, merking og pakningsvedlegg

Merk:

Preparatomtalen, merkingen og pakningsvedlegget er resultat av referanseprosedyren som denne avgjørelsen til kommitteen relaterer til.

Produktinformasjonen kan deretter oppdateres etter behov av legemiddelmyndighetene i medlemslandet, i samarbeid med referansemedlemslandet, i overensstemmelse med prosedyrene som er nedfelt i kapittel 4 i tittel III i EU-direktivet 2001/83/EC.

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Novantrone og assosierte navn (se Vedlegg I) 2 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
[Se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver 1 ml i hetteglasset inneholder 2 mg mitoksantron (som hydroklorid).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

[Fylles ut nasjonalt]

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

[Fylles ut nasjonalt]

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Mitoksantron er indisert til behandling av metastatisk brystkreft.

Mitoksantron er indisert til behandling av non-Hodgkins lymfom.

Mitoksantron er indisert til behandling av akutt myelogen leukemi (AML) hos voksne.

Mitoksantron i kombinasjonsregimer er indisert til remisjon-induksjonsbehandling av blastkrise i kronisk myelogen leukemi.

Mitoksantron er indisert i kombinasjon med kortikosteroider for lindring (f.eks. smertelindring) relatert til avansert kastrasjonsresistent prostatakreft.

Mitoksantron er indisert til behandling av pasienter med svært aktiv tilbakefallene multipel sklerose forbundet med raskt fremskridende funksjonshemming der det ikke finnes andre behandlingsalternativer (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Mitoksantron skal administreres under tilsyn av lege med erfaring i bruk av cytotoxiske kjemoterapeutika.

Metastatisk brystkreft, non-Hodgins lymfom

Monoterapi

Anbefalt startdose for mitoksantron når det brukes som monoterapi er 14 mg/m² kroppsoverflateareal, gitt som engangsdose intravenøst. Dosen kan gjentas med 21 dagers intervaller. En lavere startdose (12 mg/m² eller mindre) anbefales til pasienter med utilstrekkelige benmargsreserver, f.eks. som følge av tidligere kjemoterapi eller dårlig generell tilstand.

Doseendringer og tidspunkt for påfølgende doser bør avgjøres på klinisk basis avhengig av graden og varigheten av myelosuppresjonen. For påfølgende kurer kan forrige dose vanligvis gjentas dersom antallet leukocytter og trombocytter har returnert til normale nivåer etter 21 dager.

Følgende tabell er foreslått som en guide til dosejusteringer ved behandling av pasienter med metastatisk brystkreft og non-Hodgkins lymfom i henhold til hematologisk nadir (som normalt inntreffer ca. 10 dager etter administrasjon).

Leukocytter og trombocytter	Tid til normalisering	Påfølgende dose
Hvis leukocyttnadir > 1500 mikrol og trombocyttnadir > 50 000 mikrol	Normalisering ≤ 21 dager	Gjenta forrige dose
Hvis leukocyttnadir > 1500 mikrol og trombocyttnadir > 50 000 mikrol	Normalisering > 21 dager	Ikke doser før normale nivåer er nådd. Gjenta deretter forrige dose.
Hvis leukocyttnadir < 1500 mikrol eller trombocyttnadir < 50 000 mikrol	Uansett varighet	Reduser med 2 mg/m ² i forhold til forrige dose, etter normalisering.
Hvis leukocyttnadir < 1000 mikrol eller trombocyttnadir < 25 000 mikrol	Uansett varighet	Reduser med 4 mg/m ² i forhold til forrige dose, etter normalisering.

Kombinasjonsbehandling

Mitoksantron er også gitt som del av kombinasjonsbehandling. Ved metastatisk brystkreft har kombinasjoner av mitoksantron med andre cytotoxiske legemidler, inkludert cyklofosfamid og 5-fluorouracil eller metotreksat og mitomycin C, vist seg å være effektive.

Mitoksantron har også vært brukt i forskjellige kombinasjoner for non-Hodgkins lymfom; Det finnes imidlertid på nåværende tidspunkt begrensede data og det spesifikke regimer kan ikke anbefales.

I kombinasjonsregimer har mitoksantron, med startdoser fra 7 til 8 til 10 til 12 mg/m² avhengig av kombinasjonen og frekvensen som brukes, vist effektivitet.

Som en veiledning, når mitoksantron brukes i kombinasjons-kjemoterapi med et annet myelosuppresivt legemiddel, skal startdosen for mitoksantron reduseres med 2 til 4 mg/m² i forhold til anbefalt dose når det brukes som monoterapi; påfølgende doser avhenger, som beskrevet i tabellen ovenfor, avhengig av graden og varigheten av myelosuppresjonen.

Akutt myelogen leukemi

Monoterapi ved tilbakefall

Anbefalt dose for remisjon-induksjon er 12 mg/m² av kroppsoverflatearealet, gitt som en enkelt intravenøs daglig dose i fem sammenhengende dager (totalt 60 mg/m²). I kliniske studier med en dose på 12 mg/m² daglig i 5 dager, opplevde pasientene som oppnådde en komplett remisjon dette som resultat av den første induksjonskuren.

Kombinasjonsbehandling

For induksjon anbefales en daglig dose på 12 mg/m² mitoksantron på dag 1–3, gitt som intravenøs infusjon, og 100 mg/m² cytarabin i 7 dager, gitt som kontinuerlig 24-timers infusjon på dag 1–7.

Mest fullstendig remisjon vil inntreffe etter innledende kur med induksjonsterapi. Dersom antileukemisk respons ikke er komplett, kan en sekundær induksjonskur gis der mitoksantron gis i 2 dager og cytarabin i 5 dager – med samme daglige dosenivå. Dersom alvorlig eller livstruende ikke-hematologisk toksisitet observeres under første induksjonskur, bør andre induksjonskur utsettes til toksisiteten er borte.

Konsolidasjonsbehandling, brukt i to store randomiserte multisenter studier, består av 12 mg/m² mitoksantron, gitt som daglig intravenøs infusjon på dag 1 og 2, og 100 mg/m² cytarabin i 5 dager, gitt

som kontinuerlig infusjon over 24 timer på dag 1–5. Første kur ble gitt ca. 6 uker etter siste induksjonskur; andre kur ble generelt administrert 4 uker etter den første.

En enkelt kur med 6 mg/m² mitoksantron gitt som intravenøs (i.v.) bolus, 80 mg/m² etoposid gitt intravenøst i en periode på 1 time og 1 g/m² cytarabin (Ara C) gitt intravenøst i en periode på 6 timer daglig i 6 dager (MEC) viste antileukemisk aktivitet som redningsterapi for gjenstridig AML.

Behandling av blastkrise i (kronisk) myelogen leukemi

Enkelt-dosebehandling ved tilbakefall

Den anbefalte doseringen ved tilbakefall er på 10 til 12 mg/m² kroppsoverflateareal gitt som intravenøs enkelt-dose daglig i 5 sammenhengende dager (totalt 50 til 60 mg/m²).

Kastrasjonsresistent prostatakrefte

Basert på data fra to sammenlignende studier med mitoksantron og kortikosteroider versus monoterapi med kortikosteroider, er anbefalt dose mitoksantron 12-14 mg/m², gitt som kort intravenøs infusjon hver 21. dag i kombinasjon med lave doser kortikosteroider administrert peroralt.

Kreftpasienter som fikk kumulative doser på 140 mg/m² enten alene eller i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske legemidler hadde en kumulativ sannsynlighet på 2,6 % for kongestiv hjertesvikt. Derfor bør pasienter overvåkes for tegn på kardial toksisitet og spørres om symptomer på hjertesvikt før initiering av behandling og under behandlingen.

Multippel sklerose

Behandling med mitoksantron skal administreres under tilsyn av lege med erfaring i bruk av cytotoksisk kjemoterapeutika til behandling av multippel sklerose.

Denne behandlingen skal kun brukes etter vurdering av nytte-risiko, spesielt vedrørende hematologiske og kardiale risikoer (se pkt. 4.4).

Behandling må ikke initieres hos pasienter som tidligere har vært behandlet med mitoksantron.

Anbefalt dose mitoksantron er vanligvis 12 mg/m² kroppsoverflateareal, gitt som en kort (ca. 5 til 15 minutter) intravenøs infusjon som kan gjentas hver 1–3 måneder. Maksimal kumulativ livstidsdose bør ikke overstige 72 mg/m² (se pkt. 5.1).

Hvis mitoksantron administreres gjentatte ganger, bør dosejusteringer gjøres i forhold til utbredelse og varighet av benmargssuppresjon.

Differensial blodtelling innen 21 dager etter infusjon med mitoksantron

Tegn og symptomer på infeksjon og differensial blodtelling med WHO-grad 3: følgende dose 10 mg/m²

Tegn og symptomer på infeksjon og differensial blodtelling med WHO-grad 4: følgende dose 8 mg/m²

Differensial blodtelling 7 dager før infusjon med mitoksantron

Tegn og symptomer på infeksjon og differensial blodtelling med WHO-grad 1: følgende dose 9 mg/m²

Tegn og symptomer på infeksjon og differensial blodtelling med WHO-grad 2: følgende dose 6 mg/m²

Tegn og symptomer på infeksjon og differensial blodtelling med WHO-grad 3 til 4: seponering av behandling

I tilfelle av ikke-hematologiske toksisiteter med WHO-grad 2 til 3, skal følgende dose justeres til 10 mg/m², i tilfelle av ikke-hematologisk toksisitet grad 4 skal behandlingen seponeres.

Spesielle populasjoner

Eldre

Generelt skal eldre pasienter begynne med lave doser på grunn av den høyere forekomsten av redusert lever-, nyre- eller hjertefunksjon og mulig sykdom eller behandling med andre legemidler.

Nedsatt nyrefunksjon

Sikkerhet av mitoksantron hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er ikke fastslått. Mitoksantron må brukes med forsiktighet.

Nedsatt leverfunksjon

Sikkerhet av mitoksantron hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er ikke fastslått. For pasienter med nedsatt leverfunksjon kan det være nødvendig med dosejustering siden clearance av mitoksantron reduseres ved nedsatt leverfunksjon. Det finnes ikke tilstrekkelige data til at det kan gis anbefalinger om dosejusteringer. Laboratoriemålinger kan ikke forutsi clearance for virkestoffet og dosejusteringer (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt hos den pediatriske populasjonen har ikke blitt fastslått. Det er ikke relevant å bruke mitoksantron i den pediatriske populasjonen.

Administrasjonsmåte

Novantrone må kun gis som intravenøs infusjon.

Novantrone bør injiseres sakte inn i en fritt flytende intravenøs infusjon av isotonisk saltløsning eller 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning i en periode på minst 3 til 5 minutter. Slangen bør fortrinnsvis stikkes inn i en stor vene. Dersom det er mulig, unngå vener over ledd eller i ekstremiteter med nedsatt venøs eller lymfatisk gjennomstrømning.

Novantrone kan også administreres som en kort infusjon (15 til 30 minutter) oppløst i 50 til 100 ml isotonisk saltløsning eller 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning.

Novantrone må aldri gis subkutant, intramuskulært eller intraarterielt. Alvorlig lokal vevsskade kan forekomme dersom ekstravasasjon oppstår under administrering. Legemidlet må heller ikke gis som intratekal injeksjon.

Dersom tegn eller symptomer på ekstravasasjon oppstår, inkludert svie, smerte, pruritus, erytem, hevelse, blå misfarging eller sår, må administreringen avsluttes omgående (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, inkludert sulfitter som kan produseres under fremstillingen av mitoksantron.

Mitoksantron er kontraindisert hos ammende kvinner (se pkt. 4.4 og 4.6).

Mitoksantron må ikke benyttes til behandling av multippel sklerose hos gravide kvinner (se pkt. 4.4 og 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

Mitoksantron bør gis sakte inn i en fritt flytende intravenøs infusjon. Mitoksantron må aldri gis subkutant, intramuskulært eller intraarterielt. Det er blitt rapportert om lokal/regional nevropati, i noen tilfeller irreversibel, etter intraarteriell injeksjon. Alvorlig lokal vevsskade kan forekomme dersom ekstravasasjon

oppstår under administrering. Til dags dato har det kun blitt rapportert om isolerte tilfeller av alvorlige lokale reaksjoner (nekrose) som følge av ekstravasasjon. Mitoksantron må ikke gis som intratekal injeksjon. Intratekal administrering kan resultere i alvorlig skade med permanent sekvele. Det er rapportert om nevropati og nevrotoksisitet, både sentralt og perifert, etter intratekal administrering. Disse rapportene har inkludert anfall som har medført koma og alvorlig neurologisk sekvele, og paralysed med tarm- og blæredysfunksjon.

Hjertefunksjon

Myokardtoksisitet, i de mest alvorlige former manifestert ved potensielt irreversibel og dødelig kongestiv hjertesvikt, kan inntreffe enten under behandling med mitoksantron eller flere måneder eller år etter avsluttet behandling. Risikoen øker med kumulativ dose. Kreftpasienter som fikk kumulative doser på 140 mg/m^2 , enten alene eller i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske legemidler, hadde en kumulativ sannsynlighet på 2,6 % for å få kongestiv hjertesvikt. I sammenlignbare onkologistudier var den totale kumulative sannsynlighetsfrekvensen for moderat eller alvorlig reduksjon i LVEF ved denne dosen på 13 %.

Aktiv eller latent kardiovaskulær sykdom, tidligere eller samtidig strålebehandling på mediastinal-/perikardialområdet, tidligere behandling med andre antracykliner eller antracendioner eller samtidig bruk av andre kardiotoxiske legemidler kan øke risikoen for kardiotoxiskitet. Vurdering av venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF) (ved ekkokardiogram eller MUGA) anbefales før administrering av første dose mitoksantron til kreftpasienter. Hjertefunksjonen bør monitoreres nøye før og under behandling. Det anbefales å utføre en LVEF-evaluering regelmessig og/eller dersom det utvikles tegn og symptomer på kongestiv hjertesvikt. Kardiotoxiskitet kan oppstå når som helst under mitoksantron-behandling, og risikoen øker med kumulativ dose. Kardiotoxiskitet ved bruk av mitoksantron kan opptre ved lavere kumulative doser uavhengig av om kardiale risikofaktorer er til stede eller ikke.

På grunn av den mulige faren for kardiale effekter hos pasienter som tidligere har vært behandlet med daunorubicin eller doksorubicin, bør nytte/risiko-forholdet for mitoksantron-behandling hos slike pasienter bestemmes før behandlingen initieres.

Akutt kongestiv hjertesvikt kan av og til forekomme hos pasienter som behandles med mitoksantron for akutt myelogen leukemi.

Dette er også rapportert for MS-pasienter behandlet med mitoksantron. Kardiale funksjonsendringer kan oppstå hos pasienter med multippel sklerose som behandles med mitoksantron. Vurdering av venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF) (ved ekkokardiogram eller MUGA) anbefales før administrering av første dose mitoksantron og før hver eneste dose hos pasienter med multippel sklerose og årlig i opptil 5 år etter avsluttet behandling. Kardiotoxiskitet kan oppstå når som helst under mitoksantron-behandling, og risikoen øker med kumulativ dose. Kardiotoxiskitet ved bruk av mitoksantron kan opptre ved lavere kumulative doser uavhengig av om kardiale risikofaktorer er til stede eller ikke. Under vanlige omstendigheter bør ikke pasienter med multippel sklerose motta en kumulativ livstidsdose på mer enn 72 mg/m^2 . Mitoksantron bør under vanlige omstendigheter ikke gis til pasienter med multippel sklerose med enten LVEF < 50 % eller klinisk signifikant reduksjon i LVEF.

Benmargssuppresjon

Behandling med mitoksantron bør ledsages av tett og hyppig monitorisering av hematologiske og kjemiske laboratorieparametere, samt frekvent pasientobservasjon. En komplett blodstatus, inkludert blodplater, bør gjøres før administrering av den første dosen mitoksantron, 10 dager etter administrering og før hver påfølgende infusjon og dersom det utvikler seg tegn og symptomer på infeksjon. Pasienter må informeres om risikoer, symptomer og tegn på akutt leukemi og bli bedt om å oppsøke lege hvis noen slike symptomer skulle oppstå, selv etter at femårsperioden er over.

Myelosuppresjon kan være mer alvorlig og langvarig hos pasienter med dårlig generell helsetilstand, eller som har gjennomgått tidligere kjemoterapi og/eller strålebehandling.

Bortsett fra for behandling av akutt myelogen leukemi, bør mitoksantronbehandling generelt ikke gis til pasienter med baselinje nøytrifiler på mindre enn 1500 celler/mm³. Det anbefales at det utføres hyppige perifere blodtelling for alle pasienter som mottar mitoksantron, for å overvåke forekomst av benmargssuppresjon, hovedsakelig nøytropeni, som kan være alvorlig og kan føre til infeksjon.

Når mitoksantron benyttes i store doser (> 14 mg/m²/d x 3 dager), slik det er angitt for behandling av leukemi, vil alvorlig myelosuppresjon oppstå.

Spesiell omtanke bør gis til å sikre fullstendig hematologisk restituering før konsolideringsbehandling påbegynnes (hvis slik behandling benyttes) og pasienter bør overvåkes nøye i denne fasen. Mitoksantron administrert i alle doser kan forårsake myelosuppresjon.

Sekundær akutt myelogen leukemi og myelodysplastisk syndrom

Hemmere av topoisomerase II, inkludert mitoksantron, brukt som monoterapi eller spesielt samtidig med andre antineoplastika og/eller strålebehandling, har vært assosiert med utvikling av akutt myelogen leukemi eller AML. På grunn av risikoen for utvikling av sekundære maligniteter, bør nytte-/risikoforholdet for mitoksantronbehandling fastsettes behandling påbegynnes.

Bruk etter MS-spesifikke behandlinger

Sikkerhet og effektivitet av mitoksantron har ikke blitt studert etter behandling med natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, dimetylfumarat eller teriflunomid.

Ikke-metastatisk brystkreft

I mangel på tilstrekkelige effektivitetsdata for adjuvant behandling av brystkreft og tatt i betraktning den økte risikoen for leukemi, bør mitoksantron kun brukes ved metastatisk brystkreft.

Infeksjoner

Pasienter som får immunosuppressive legemidler som mitoksantron har redusert immunologisk reaksjonsevne mot infeksjoner. Systemiske infeksjoner bør behandles samtidig med eller rett forut for at behandlingen med mitoksantron påbegynnes.

Vaksinasjon

Vaksinasjon med levende virusvaksiner (f.eks. gulfebervaksine) øker risikoen for infeksjon og andre alvorlige reaksjoner som vaccinia gangrenosa og generalisert vaccinia, hos pasienter med redusert immunkompetanse, som de under behandling med mitoksantron. Derfor bør det ikke gis levende virusvaksiner under behandlingen. Det anbefales å bruke levende virusvaksiner med forsiktighet etter avsluttet kjemoterapi, og at det ikke vaksineres tidligere enn 3 måneder etter den siste dosen med kjemoterapi ble gitt (se pkt. 4.5).

Prevensjon hos menn og kvinner

Mitoksantron er gentoksisk og ansett for å ha en potensiell teratogen effekt hos mennesker. Derfor må menn som er under behandling rådes fra å bli far og rådes til å bruke prevensjon under og minst 6 måneder etter behandling. Fruktbare kvinner bør få en negativ graviditetstest før hver dose og bruke effektiv prevensjon under behandlingen og i minst fire måneder etter avsluttet behandling.

Amming

Mitoksantron er målt i morsmelk opptil én måned etter siste administrering. På grunn av potensialet for alvorlige bivirkninger hos spedbarn fra mitoksantron, er amming kontraindikert (se pkt. 4.3) og må avbrytes før behandlingsstart.

Fertilitet

Fruktbare kvinner må informeres om økt risiko for forbigående eller vedvarende amenoré (se pkt. 4.6).

Mutagenisitet og karsinogenisitet

Mitoksantron var mutagent i bakterier og mammalske testsystemer samt *in vivo* i rotter. Virkestoffet var karsinogent i forsøksdyr ved doser som var lavere enn den foreslåtte kliniske dosen. Derfor er mitoksantron potensielt karsinogent hos mennesker.

Tumorlyse syndrom

Tilfeller av tumor-lysis-syndrom er blitt rapportert ved bruk av mitoksantron. Nivåer av urinsyre, elektrolytter og urea bør monitoreres.

Misfarging av urin og andre vev

Novantrone kan farge urinen blågrønn i 24 timer etter administrering, og pasienter bør opplyses om at dette kan opptre under behandling. Blåaktig misfarging av sklera, hud og negler kan også forekomme.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Å kombinere mitoksantron med potensielt kardiotoxiske virkestoffer (f.eks. antracykliner) øker risikoen for kardiotoxisitet.

Hemmere av topoisomerase II, inkludert mitoksantron, har når de brukes som samtidig med andre antineoplastika og/eller strålebehandling, vært assosiert med utvikling av akutt myelogen leukemi (AML) eller myelodysplastisk syndrom (MDS) (se pkt. 4.8).

Mitoksantron gir myelosuppresjon som resultat av sin farmakologiske virkning. Myelosuppresjonen kan økes når mitoksantron brukes i kombinasjonskjemoterapi med en annen myelosuppressiv agens, som f.eks. i behandling av brystkreft.

Kombinasjonen av mitoksantron med andre immunosuppressive legemidler kan øke risikoen for immundepresjon og lymfoproliferativt syndrom.

Vaksinasjon med levende virusvaksiner (f.eks. gulfebervaksine) øker risikoen for infeksjon og andre alvorlige reaksjoner som vaccinia gangrenosa og generalisert vaccinia, hos pasienter med redusert immunkompetanse, som de under behandling med mitoksantron. Derfor bør det ikke gis levende virusvaksiner under behandlingen. Det anbefales å bruke levende virusvaksiner med forsiktighet etter avsluttet kjemoterapi, og at det ikke vaksineres tidligere enn 3 måneder etter den siste dosen med kjemoterapi ble gitt (se pkt. 4.4).

Kombinasjonen av vitamin-K-antagonister og cytotoxiske agens kan resultere i økt risiko for blødning. Hos pasienter som behandles med orale antikoagulantia bør protrombintidsratio eller INR monitoreres nøye ved oppstart og tilbaketrekking av mitoksantron-behandling og bør revurderes oftere under samtidig behandling. Justeringer av antikoagulantdosen kan være nødvendige for å opprettholde ønsket nivå av antikoagulering.

Mitoksantron har vist seg for å være et substrat for BCRP-transportproteinet *in vitro*. Hemmere av transporteren BCRP (f.eks. eltrombopag, gefitinib) kan resultere i økt biotilgjengelighet. I en farmakokinetisk studie av barn med *de novo* akutt myelogen leukemi førte samtidig behandling med ciklosporin til 42 % redusert clearance av mitoksantron. Indusere av transporteren BCRP kan potensielt redusere mitoksantron-eksponering.

Mitoksantron og dens metabolitter utskilles i galle og urin, men det er ikke kjent om stoffskifte- eller ekskresjonsveiene kan mettes, om de kan bli hemmet eller indusert, eller om mitoksantron og dens metabolitter gjennomgår enterohepatisk sirkulasjon (se avsnitt 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Prevensjon hos menn og kvinner

Mitoksantron er gentoksisk og ansett for å ha en potensiell teratogen effekt hos mennesker. Derfor må menn som er under behandling rådes fra å bli far og rådes til å bruke prevensjon under og minst 6 måneder etter behandling. Fruktbare kvinner må rådes til å unngå å bli gravide; de bør få en negativ graviditetstest før hver dose og bruke effektiv prevensjon under behandlingen og i minst fire måneder etter avsluttet behandling.

Graviditet

Det finnes svært begrensede data om bruken av mitoksantron i gravide kvinner. Mitoksantron var ikke teratogen i dyrestudier ved doser som lå under human eksponering, men forårsaket reproduktivtoksisitet (se avsnitt 5.3). Mitoksantron regnes for potensielt å ha teratogen effekt hos mennesker på grunn av sin virkningsmekanisme og de utviklingsrelaterte effektene som er demonstrert hos relaterte agens. Derfor er bruk av mitoksantron for behandling av MS kontraindikert for gravide kvinner (se pkt. 4.3). Når den brukes som behandling for andre indikasjoner, bør ikke mitoksantron gis i løpet av graviditeten, spesielt ikke i svangerskapets første trimester. Fordelen av behandling må veies opp imot mulig risiko for fosteret i hvert enkelt tilfelle. Hvis dette legemiddelet brukes under graviditet eller hvis pasienten blir gravid mens hun tar mitoksantron, må pasienten informeres om den potensielle risikoen for fosteret og genetisk veiledning bør gis.

Amming

Mitoksantron utskilles i morsmelk og har blitt funnet i morsmelk i opptil én måned etter siste administrering. På grunn av potensialet for alvorlige bivirkninger fra mitoksantron hos spedbarn, er amming kontraindikert (se pkt. 4.3) og må avsluttes før behandlingsstart.

Fertilitet

Kvinner som behandles med mitoksantron har en økt risiko for forbigående eller vedvarende amenoré og derfor bør preservering av kjønnseller vurderes før behandling påbegynnes. Det finnes ingen tilgjengelige data for menn, men tubulær atrofi i testiklene og redusert spermtall er blitt observert hos dyr (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Mitoksantron har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Konfusjon og tretthet kan oppstå etter administrering av mitoksantron (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De mest alvorlige bivirkningene for mitoksantron er myokardtoksisitet og myelosuppresjon. De vanligste bivirkningene for mitoksantron (observert hos flere enn 1 av 10 pasienter) er anemi, leukopeni, nøytropeni, infeksjoner, amenoré, alopeci, kvalme og brekninger.

Tabulert liste over bivirkninger

Tabellen nedenfor er basert på sikkerhetsdata fra kliniske forsøk og spontan rapportering om onkologiske indikasjoner, og fra kliniske forsøk, studier om sikkerhet etter markedsføring og spontan rapportering for pasienter behandlet for multipel sklerose. Frekvensene er definert i henhold til følgende kategorisering: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); m ($\geq 1/1,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), svært sjeldne ($< 1/10,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

Frekvens	Onkologi	Multipel sklerose
Infeksiøse og parasittære sykdommer		
Svært vanlige	Infeksjon (inkludert fatalt utfall)	Infeksjon (inkludert fatalt utfall) Urinveisinfeksjon Infeksjon i øvre luftveier

Frekvens	Onkologi	Multippel sklerose
Mindre vanlige	Urinveisinfeksjon Infeksjon i øvre luftveier Sepsis Opportunistiske infeksjoner	Pneumoni Sepsis Opportunistiske infeksjoner
Sjeldne	Pneumoni	
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)		
Mindre vanlige	Akutt myelogen leukemi, myelodysplastisk syndrom, akutt leukemi	Akutt myelogen leukemi, myelodysplastisk syndrom, akutt leukemi
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		
Svært vanlige	Anemi Nøytropeni Leukopeni	
Vanlige	Trombocytopeni Granulocytopeni	Anemi Leukopeni Granulocytopeni Abnormale leukocytall
Mindre vanlige	Myelosuppresjon Benmargssvikt Abnormale leukocytall	Benmargssvikt Myelosuppresjon Trombocytopeni Nøytropeni
Forstyrrelser i immunsystemet		
Mindre vanlige	Anafylaksi/anafylaktoide reaksjoner (inkludert sjokk)	Anafylaksi/anafylaktoide reaksjoner (inkludert sjokk)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		
Vanlige	Anoreksi	
Mindre vanlige	Vektendringer Tumorlyse syndrom*	Anoreksi Vektendringer
* Akutt lymfoblastisk leukemi som påvirker T-celler og B-celler og non-Hodgins lymfomer (NHL) er oftest forbundet med TLS		
Nevrologiske sykdommer		
Vanlige	Søvnighet	Hodepine
Mindre vanlige	Angst Konfusjon Hodepine Parestesi	Angst Konfusjon Parestesi Søvnighet
Øyesykdommer		
Mindre vanlige	Misfarging av sklera	Misfarging av sklera
Hjertesykdommer		
Vanlige	Kongestiv hjertesvikt Myokardinfarkt (inkludert dødsfall)	Arytmi Abnormt elektrokardiogram Reduksjon i venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon
Mindre vanlige	Arytmi Sinusbradykardi Abnormt elektrokardiogram Reduksjon i venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon	Kongestiv hjertesvikt Kardiomyopati Sinusbradykardi Myokardinfarkt (inkludert dødsfall)
Sjeldne	Kardiomyopati	
Karsykdommer		
Mindre vanlige	Kontusjon Blødning	Kontusjon Blødning

Frekvens	Onkologi	Multipel sklerose
	Hypotensjon	Hypotensjon
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>		
Vanlige	Dyspné	
Mindre vanlige		Dyspné
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>		
Svært vanlige	Kvalme Brekninger	Kvalme
Vanlige	Forstoppelse Diaré Stomatitt	Forstoppelse Diaré Stomatitt Brekninger
Mindre vanlige	Magesmerter Gastrointestinal blødning Slimhinnebetennelse Pankreatitt	Magesmerter Gastrointestinal blødning Slimhinnebetennelse Pankreatitt
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>		
Vanlige		Økte nivåer av aspartataminotransferase
Mindre vanlige	Hepatotoksisitet Økte nivåer av aspartataminotransferase	Hepatotoksisitet
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>		
Svært vanlige	Alopesi	Alopesi
Mindre vanlige	Erytem Neglelidelser Utslett Misfarging av huden Vevsnekrose (etter ekstravasasjon)	Neglelidelser Utslett Misfarging av huden Vevsnekrose (etter ekstravasasjon)
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>		
Mindre vanlige	Forhøyet serumkreatinin Forhøyet blodnivå av ureanitrogen Toksisk nefropati Misfarging av urinen	Forhøyet serumkreatinin Forhøyet blodnivå av ureanitrogen Toksisk nefropati Misfarging av urinen
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>		
Svært vanlige		Amenoré*
Mindre vanlige	Amenoré	
* Amenoré kan være langvarig og kan være forenlig med tidlig overgangsalder		
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>		
Vanlige	Asteni Fatigue Pyreksi	
Mindre vanlige	Ødem Ekstravasasjon* Dysgeusi	Asteni Fatigue Ødem Pyreksi Ekstravasasjon* Plutselig død**
* Det er rapportert om ekstravasasjon på infusjonsstedet. Dette kan føre til erytem, hevelse, smerte, svie og/eller blå misfarging av huden. Ekstravasasjon kan resultere i vevsnekrose med påfølgende behov for debridement og hudtransplantasjon. Det er også rapportert om flebitt på infusjonsstedet. ** Årsaksforholdet til administrering av mitoksantron er uvisst.		

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Myokardtoksisitet, i de mest alvorlige former manifestert ved potensielt irreversibel og dødelig kongestiv hjertesvikt, kan inntreffe enten under behandling med mitoksantron eller flere måneder eller år etter avsluttet behandling. Risikoen øker med kumulativ dose. I kliniske forsøk hadde kreftpasienter som fikk kumulative doser på 140 mg/m², enten alene eller i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske legemidler, en kumulativ sannsynlighet på 2,6 % for å få kongestiv hjertesvikt.

Myelosuppresjon er en dosebegrensende bivirkning av mitoksantron. Myelosuppresjon kan være mer uttalt og vare lenger hos pasienter som tidligere har mottatt kjemoterapi eller strålebehandling. I en klinisk studie av pasienter med akutt leukemi oppsto det signifikant myelosuppresjon hos alle pasienter som fikk mitoksantron-behandling. Blant de 80 pasientene som deltok var medianverdiene for laveste antall hvite blodceller og blodplater på henholdsvis 400/µl (WHO-grad 4), og 9500/µl (WHO-grad 4). Hematologisk toksisitet er vanskelig å vurdere i akutt leukemi fordi tradisjonelle parametere for benmargssuppresjon, som antall hvite blodceller og blodplater, forstyrres av benmargserstatning med leukemiske celler.

Populasjon med multippel sklerose

Hematologisk toksisitet

En nøytropeni kan oppstå etter hver administrering. Dette er generelt en forbigående nøytropeni der det laveste antallet leukocytter faller på dag 10 etter infusjonen og gjenopprettes rundt dag 20. En reversibel trombocytopeni kan også observeres. Hematologisk parametere bør monitoreres regelmessig (se avsnitt 4.4).

Fatale tilfeller av akutt myelogen leukemi (AML) er blitt rapportert (se avsnitt 4.4).

Kardial toksisitet

Tilfeller av abnormale EKG-er er blitt rapportert. Tilfeller av hjertesvikt med venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF) < 50 % er også blitt rapportert (se avsnitt 4.4).

Pediatrik populasjon

Behandling med mitoksantron er ikke anbefalt hos den pediatrike populasjonen. Sikkerhet og virkning er ikke fastsatt.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det finnes ingen kjent spesifikk antidot for mitoksantron. Utsiktede overdoser er rapportert. Fire pasienter som fikk 140-180 mg/m² i form av én enkelt bolusinjeksjon, døde som en følge av alvorlig leukopeni med infeksjon. Hematologisk støtte og antimikrobiell behandling kan være påkrevd under langvarig alvorlig myelosuppresjon.

Selv om pasienter med alvorlig nyresvikt er ikke blitt studert, er mitoksantron vevsbundet i utstrakt grad, og det er lite sannsynlig at terapeutisk effekt eller toksisitet vil avta som følge av peritoneal- eller hemodialyse.

Hematopoietisk, gastrointestinal, hepatisk og renal toksisitet kan forekomme, avhengig av dosering og pasientens fysiske kondisjon. I tilfeller av overdose bør pasienter overvåkes nøye. Behandlingen bør være symptomatisk og støttende.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, Antracykliner og lignende substanser, ATC-kode: L01D B07.

Virkningsmekanisme

Mitoksantron, en DNA-reaktiv substans som interkaleres i deoksyribonukleinsyre (DNA) ved hydrogenbinding, skaper kryssbindinger og trådbrudd. Mitoksantron interfererer også med ribonukleinsyre (RNA) og er en potent hemmer av topoisomerase II, et enzym som er ansvarlig for å åpne trådene og reparere skadet DNA. Den har en cytotoxisk effekt på så vel prolifererende som ikke-prolifererende dyrkede humane celler, hvilket tyder på mangel på cellyklusfasespesifisitet og aktivitet mot raskt prolifererende og saktevoksende neoplasmer. Mitoksantron blokkerer cellyklusen i G2-fasen, noe som fører til en økning av cellens RNA og polyploidi.

In vitro har mitoksantron vist seg å hemme B-celle-, T-celle- og makrofagproliferasjon samt å svekke antigenpresentasjon og sekresjonen av interferon gamma, tumornekrosefaktor-alfa og interleukin-2.

Farmakodynamiske effekter

Mitoksantron, et syntetisk antracendionderivat, er en etablert cytotoxisk, antineoplastisk agens. Terapeutisk effekt er rapportert i et betydelig antall maligniteter. Dens antatte virkningsmekanisme i MS er immunsuppresjon.

Klinisk effekt og sikkerhet

Behandling med 12 til 14 mg/m² mitoksantron var effektiv i behandling av diverse krefttyper. Dosen gis i 21-dagers sykluser, for induksjonsterapi i AML i tre sammenhengende dager og for konsolideringsbehandling i to dager. Mitoksantron er aktiv når den gis alene eller i kombinasjon med andre kreftlegemidler eller kortikosteroider.

Mitoksantron i kombinasjon med andre cytostatiske aktive substanser er effektiv i behandlingen av metastatisk brystkreft samt hos pasienter som ikke responderte på adjuvant behandling med et regime som inneholdt antracykliner.

Mitoksantron i kombinasjon med kortikosteroider forbedrer smertekontroll og livskvalitet hos pasienter med avansert kastrasjonsresistent prostatakreft, uten noen forbedring i total overlevelse. Mitoksantron i kombinasjon med cytarabin som første induksjonsbehandling er minst like effektiv for indusering av remisjon som daunorubicin-kombinasjoner hos voksne pasienter med tidligere ubehandlet AML. Mitoksantron alene eller i kombinasjon med andre cytostatiske legemidler viser objektiv respons hos pasienter med flere typer NHL. Langsiktig nytte av mitoksantron begrenses av ny kreftresistens som i siste instans kan føre til et fatalt utfall når den brukes som sistelinjebehandling.

Behandling med 12 mg/m² mitoksantron administrert hver tredje måned var bedre enn 5 mg/m² og placebo i en klinisk studie med svært aktiv, inflammatorisk aktiv MS-sykdom. En reduksjon i forverringen av nevrologisk funksjonshemming og frekvensen av kliniske tilbakefall ble observert. I de flere studiene som er utført om multippel sklerose varierte effektiv kumulativ dose fra 36 mg/m² til 120 mg/m². Enkelt doser varierte fra 5 til 12 mg/m² og doseintervaller fra én gang per måned til én gang per 3 måneder. Også tidsintervallet som den kumulative dosen ble gitt over varierte fra 3 til 24 måneder. Kardiotoxisitet øker imidlertid med kumulative doser. En kumulativ dose på 72 mg/m² er fortsatt effektiv og forbundet med mindre kardiotoxisitet enn høyere kumulative doser. Derfor bør ikke pasienter med multippel sklerose motta en kumulativ livstidsdose på mer enn 72 mg/m².

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt hos den pediatriske populasjonen har ikke blitt fastslått.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Farmakokinetikk for mitoksantron etter en enkeltdose administrert intravenøst hos pasienter, kan karakteriseres ved en trekompartimentmodell. Hos pasienter som fikk administrert 15–90 mg/m², er forholdet mellom dose og areal under konsentrasjonskurven (AUC) lineært. Det ble ikke oppdaget akkumulering i plasma av virkestoffet da mitoksantron ble administrert enten daglig i fem dager eller som en enkeltdose hver tredje uke.

Distribusjon

Vevsdistribusjonen er utbredt: steady state overskrider 1000 l/m². Plasmakonsentrasjoner minsker raskt i løpet av de første to timene og sakte deretter. Mitoksantron er 78 % bundet til plasmaproteiner. Bundet fraksjon er uavhengig av konsentrasjon og påvirkes ikke av tilstedeværelsen av fenytoin, doksorubicin, metotreksat, prednison, prednisolon, heparin eller aspirin. Mitoksantron krysser ikke blod-hjernebarrieren. Distribusjonen i testiklene er relativt lav.

Biotransformasjon og eliminasjon

Stoffskifteveiene for mitoksantron er ikke klarlagt. Mitoksantron utskilles sakte i urin og avføring, enten som uendret virkestoff eller som inaktive metabolitter. I humane studier ble kun 10 % og 18 % av dosen gjenfunnet i henholdsvis urin og avføring enten som virkestoff eller metabolitt i løpet av 5 dagers perioden som fulgte administreringen av legemidlet. Av materialet som ble gjenfunnet i urin, var 65 % uforandret virkestoff. De resterende 35 % besto av derivater av monokarboksylsyre og dikarboksylsyre og deres glukuronidkonjugater.

Mange av de rapporterte verdiene for halveringstid for eliminasjonsfasen ligger mellom 10 og 40 timer, men flere andre forfattere har rapportert om mye lengre halveringstider på mellom 7 og 12 dager. Forskjeller i estimatene kan skyldes at dataene var sent tilgjengelige etter doser, vurdering av data og prøvesensitivitet.

Spesielle populasjoner

Clearance av mitoksantron kan reduseres av leversvikt.

Det synes ikke å finnes relevante forskjeller i farmakokinetikken til mitoksantron mellom eldre og unge voksne pasienter. Effekt av kjønn, rase og nyresvikt på farmakokinetikken til mitoksantron er ukjent. Farmakokinetikken til mitoksantron i den pediatriske populasjonen er ukjent.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Enkle og repeterte toksisitetsstudier ble utført i mus, rotte, hund, kanin og ape. Det hematopoietiske systemet var det primære målorganet for toksisitet som viste myelosuppresjon. Andre mål var hjerte, nyre, mage-tarm-kanal og testikler. Tubulær atrofi i testiklene og reduserte spermkvalitet ble observert.

Mitoksantron var mutagent og klastogent i alle *in vitro*-testsystemer og i rotter *in vivo*. Karsinogene effekter ble sett i rotte og hannmus. Behandling av drektige rotter under organogenesen var forbundet med vekstretardasjon hos fosteret ved doser > 0,01 ganger anbefalt human dose (basert på mg/m²). Når drektige kaniner ble behandlet under organogenesen, ble det observert økt forekomst av for tidlig fødsel ved doser > 0,01 ganger anbefalt human dose (basert på mg/m²). Ingen teratogene effekter ble observert i disse studiene, men maksdosene som ble testet lå godt under anbefalt human dose (henholdsvis 0,02 og 0,05 ganger i rotter og kaniner, basert på mg/m²). Det ble ikke observert noen effekter på ungenes utvikling eller fruktbarhet i to-generasjonsstudiet i rotter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

[Fylles ut nasjonalt]

6.2 Uforlikeligheter

[Fylles ut nasjonalt]

6.3 Holdbarhet

[Fylles ut nasjonalt]

6.4 Oppbevaringsbetingelser

[Fylles ut nasjonalt]

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

[Fylles ut nasjonalt]

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

[Se Vedlegg I - Fylles ut nasjonalt]

{Navn og adresse}

{tlf}

{faks}

{e-post}

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(-NUMRE)

[Fylles ut nasjonalt]

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: {DD måned ÅÅÅÅ}

Dato for siste fornyelse: {DD måned ÅÅÅÅ}

[Fylles ut nasjonalt]

10. OPPDATERINGSDATO

{MM/ÅÅÅÅ}

{DD/MM/ÅÅÅÅ}

{DD måned ÅÅÅÅ}

[Fylles ut nasjonalt]

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til {medlemslands legemiddelmyndighet (lenke)}

MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Novantrone og assosierte navn (se Vedlegg I) 2 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
[Se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

mitoksantron
[Fylles ut nasjonalt]

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

[Fylles ut nasjonalt]

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til intravenøs bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.
[Fylles ut nasjonalt]

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.
[Fylles ut nasjonalt]

7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER

[Fylles ut nasjonalt]

8. UTLØPSDATO

[Fylles ut nasjonalt]

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

[Fylles ut nasjonalt]

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

[Fylles ut nasjonalt]

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

[Se Vedlegg I - Fylles ut nasjonalt]

{Navn og adresse}

{tlf}

{faks}

{e-post}

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(-NUMRE)

[Fylles ut nasjonalt]

13. PRODUKSJONSNUMMER

[Fylles ut nasjonalt]

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

[Fylles ut nasjonalt]

15. BRUKSANVISNING

[Fylles ut nasjonalt]

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

[Fylles ut nasjonalt]

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Ikke relevant>

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

<Ikke relevant>

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Novantrone og assosierte navn (se Vedlegg I) 2 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
[Se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]
mitoksantron
Intrevenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

[Fylles ut nasjonalt]

3. UTLØPSDATO

[Fylles ut nasjonalt]

4. PRODUKSJONSNUMMER

[Fylles ut nasjonalt]

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

[Fylles ut nasjonalt]

6. ANNET

[Fylles ut nasjonalt]

PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Novantrone og assosierte navn (se Vedlegg I) 2 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske
[Se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

mitoksantron

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Novantrone er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Novantrone
3. Hvordan du bruker Novantrone
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Novantrone
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Novantrone er og hva det brukes mot

Novantrone inneholder virkestoffet mitoksantron. Novantrone tilhører en gruppe legemidler som kalles antineoplastika eller antikreftmidler. Det tilhører også undergruppen av antikreftmidler som kalles antracykliner. Novantrone hindrer kreftceller i å vokse, noe som gjør at de til slutt dør. Legemidlet undertrykker også immunsystemet og brukes på grunn av denne effekten til å behandle en bestemt form for multippel sklerose når det ikke finnes alternative behandlingsmuligheter.

Novantrone brukes i behandlingen av:

- avansert stadium (metastatisk type) av brystkreft;
- en form for lymfeknutekreft (non-Hodgkins lymfom);
- en type kreft i blodet der benmargen (det svampete vevet inni store bein) danner for mange hvite blodceller (akutt myelogen leukemi);
- en type kreft i de hvite blodcellene (kronisk myelogen leukemi) på et stadium der det er vanskelig å kontrollere antallet hvite blodceller (blastkrise). Novantrone brukes i kombinasjon med andre legemidler mot denne sykdommen;
- smerter forårsaket av et avansert stadium av prostatakreft, i kombinasjon med kortikosteroider;
- svært aktiv tilbakevendende multippel sklerose forbundet med rask utvikling av funksjonshemming der det ikke finnes alternative behandlingsmuligheter (se avsnitt 2 og 3).

2. Hva du må vite før du bruker Novantrone

Bruk ikke Novantrone:

- dersom du er allergisk overfor mitoksantron eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6);
- dersom du er allergisk overfor sulfitt;
- dersom du har en type astma (bronkial astma) med sulfittallergi;
- dersom du ammer (se avsnittet "Graviditet og amming")

Ved behandling for multippel sklerose:

- dersom du er gravid

Advarsler og forsiktighetsregler

Novantrone skal administreres under tilsyn av lege med erfaring i bruk av kreftlegemidler som er giftige for cellene dine (cytotoksiske kjemoterapeutika).

Novantrone bør gis sakte i en fritt flytende infusjon i en vene.

Novantrone må ikke administreres under huden (subkutant), i muskel (intramuskulært) eller i en arterie (intraarterielt). Alvorlig lokal vevsskade kan forekomme dersom Novantrone lekker inn i det omliggende vevet (ekstravasasjon) under administrering.

Novantrone må heller ikke injiseres inn i rommet under hjernen eller ryggmargen (intratekal injeksjon) da dette kan resultere i alvorlig skade med permanent funksjonsnedsettelse.

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Novantrone:

- hvis du har leverproblemer.
- hvis du har nyreproblemer.
- hvis du har brukt Novantrone før
- hvis hjertet ditt ikke fungerer som det skal
- hvis du tidligere har fått strålebehandling av brystet
- hvis du allerede bruker andre legemidler som påvirker hjertet ditt
- hvis du har hatt tidligere behandlinger med antracykliner eller antracendioner, som daunorubicin eller doksorubicin
- hvis benmargen din ikke fungerer godt (benmargsdepresjon) eller hvis du har generelt dårlig helse
- hvis du har en infeksjon. Denne infeksjonen må behandles før du tar Novantrone.
- hvis du planlegger en vaksinasjon eller immunisering under behandlingen. Vaksinasjoner og immuniseringer fungerer ikke under behandling med Novantrone og i 3 måneder etter behandlingen.
- hvis du er gravid eller hvis du og partneren din prøver å bli gravide.
- hvis du ammer. Du må avslutte ammingen før du begynner med Novantrone.

Si umiddelbart ifra til lege, apotek eller sykepleier hvis du får noen av følgende tegn eller symptomer under behandling med Novantrone:

- feber, infeksjoner, uforklarte blødninger eller blåmerker, svakhet og lett utmattelse
- åndenød (inkludert åndenød om natten), hoste, tilbakeholdelse av væske (hevelser) i ankler eller ben, hjertepalpasjoner (uregelmessig hjerteslag). Dette kan opptre enten under behandlingen eller måneder til år etter behandling med Novantrone.

Det kan hende at legen må justere eller stanse behandlingen med Novantrone midlertidig eller permanent.

Blodprøver før og under behandling med Novantrone

Novantrone kan påvirke antallet blodceller. Før du begynner med Novantrone og under behandlingen vil legen ta en blodprøve for å telle antall blodceller. Legen vil ta blodprøver oftere, der han spesielt vil følge med på antallet hvite blodceller (nøytrofile leukocytter) i blodet:

- hvis du har et lavt antall av en bestemt type hvite blodceller (nøytrofile) (mindre enn 1500 celler/mm³).
- hvis du bruker Novantrone i høye doser (> 14 mg per kvadratmeter per dag x 3 dager).

Test av hjertefunksjon før og under behandling med Novantrone

Novantrone kan skade hjertet og forårsake en forverring av hjertefunksjonen eller i mer alvorlige tilfeller hjertesvikt. Du er mer utsatt for disse bivirkningene hvis du tar høyere doser av Novantrone eller:

- hvis hjertet ditt ikke fungerer som det skal
- hvis du har hatt tidligere strålebehandling av brystet
- hvis du allerede bruker andre legemidler som påvirker hjertet ditt
- hvis du har hatt tidligere behandlinger med antracykliner eller antracendioner, som daunorubicin eller doksorubicin

Legen vil utføre tester av hjertefunksjonen din før du begynner med Novantrone og deretter regelmessig i løpet av behandlingen. Hvis du får Novantrone for behandling av multippel sklerose, vil legen teste hjertefunksjonen din før behandlingen påbegynnes, før hver påfølgende dose og årlig i opptil fem år etter at behandlingen er avsluttet.

Akutt myelogen leukemi (AML) og myelodysplastisk syndrom

En gruppe antikreftlegemidler (topoisomerase II-hemmere), inkludert Novantrone, kan forårsake følgende sykdommer når de brukes alene, men spesielt i kombinasjon med annen kjemoterapi og/eller strålebehandling:

- kreft i de hvite blodcellene (akutt myelogen leukemi – AML)
- en benmargssykdom som gir unormalt formede blodceller og fører til leukemi (myelodysplastisk syndrom)

Misfarging av urin og andre vev

Mitoksantron kan forårsake en blå-grønn misfarging av urinen i 24 timer etter administrering. Et blåaktig misfarging av det hvite i øyet, hud og negler kan også oppstå.

Prevensjon hos menn og kvinner

Menn må ikke få barn og bør bruke prevensjon under behandlingen og i minst 6 måneder etterpå. Fruktbare kvinner bør få en negativ graviditetstest før hver dose og bruke effektiv prevensjon under behandlingen og i minst fire måneder etter avsluttet behandling. Hvis legemidlet brukes under graviditet eller hvis du blir gravid mens du bruker legemidlet, må du si ifra til legen siden det kan innebære risikoer for fosteret.

Fertilitet

Dette legemidlet kan øke risikoen for forbigående eller vedvarende manglende menstruasjon (amenoré) hos kvinner i fruktbar alder.

Barn og ungdom

Erfaringer hos barn og ungdom er få.

Ikke gi dette legemidlet til barn og ungdom i alder fra nyfødt til 18 år, siden sikkerhet og effekt hos barn og ungdom ikke er fastlagt.

Andre legemidler og Novantrone

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det er spesielt viktig at du nevner de følgende legemidlene.

Legemidler som kan øke risikoen for bivirkninger ved bruk av Novantrone:

- Legemidler som kan skade hjertet ditt (f.eks antracykliner)
- Legemidler som hemmer benmargens produksjon av blodceller og blodplater (myelosuppressive substanser)
- Legemidler som hemmer immunsystemet (immunosuppressive substanser)
- Antivitamin K, spesielt hvis du tar Novantrone fordi du har kreft.
- Topoisomerase II-hemmere (en gruppe antikreftlegemidler som inkluderer mitoksantron) i kombinasjon med annen kjemoterapi og/eller strålebehandling. Disse kan gi:
 - o kreft i de hvite blodcellene (akutt myelogen leukemi – AML)
 - o en benmargssykdom som gir unormalt formede blodceller og fører til leukemi (myelodysplastisk syndrom)

Spør lege eller sykepleier hvis du ikke er sikker på om legemidlet ditt er et av legemidlene som er listet opp ovenfor.

Disse legemidlene bør brukes med forsiktighet eller kan måtte unngås under behandling med Novantrone. Hvis du tar noen av disse, er det mulig at legen må foreskrive et alternativt legemiddel til deg.

Du bør også si ifra til legen hvis du allerede tar Novantrone og du får foreskrevet et nytt legemiddel som du ikke tidligere har tatt samtidig med Novantrone.

Vaksiner og immunisering (beskyttelse mot vaksinasjonsstoffene) fungerer ikke under behandling med Novantrone og i tre måneder etter behandlingen.

Graviditet, amming og fertilitet

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Graviditet

Novantrone kan skade ditt ufødte barn. Derfor bør du unngå å bli gravid. Novantrone må ikke brukes under graviditet for behandling av multippel sklerose (spesielt i de første tre månedene av svangerskapet). Hvis du blir gravid i løpet av behandling med Novantrone, må du si ifra til legen din umiddelbart og stanse behandlingen med Novantrone.

Du bør unngå å bli gravid. Menn må bruke en effektiv prevensjonsmetode under behandlingen og i minst 6 måneder etter avsluttet behandling. Fruktbare kvinner bør få en negativ graviditetstest før hver dose og må bruke effektiv prevensjon under i minst fire måneder etter avsluttet behandling.

Amming

Novantrone går over i brystmelk og kan gi alvorlige bivirkninger hos babyen din. Du må ikke amme mens du bruker mitoksantron og i opptil én måned etter siste administrering.

Fertilitet

Novantrone kan øke risikoen for forbigående eller vedvarende manglende menstruasjon (amenoré) hos kvinner i fruktbar alder. Derfor bør du snakke med legen din hvis du planlegger å bli gravid i fremtiden; det er mulig at eggene dine må fryses ned. Det finnes ingen tilgjengelige data for menn. Imidlertid ble det observert skade på testiklene og redusert spermtall hos dyr av hannkjønn.

Kjøring og bruk av maskiner

Novantrone har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Dette er forårsaket av mulige bivirkninger, slik som forvirring eller tretthet (se avsnitt 4).

Hvis du får disse bivirkningene, må du ikke bruke kjøretøy og/eller maskiner.

3. Hvordan du bruker Novantrone

Dosering og administrasjonsmåte

Novantrone vil bli gitt til deg under tilsyn av lege med erfaring i bruk av cytotoksiske kjemoterapeutika. Det må alltid administreres som en intravenøs infusjon (i en vene) og må alltid fortynnes først. Infusjonsvæsken kan lekke inn i vevet (ekstravasasjon). Hvis dette skjer, må infusjonen stoppes og startes på nytt i en annen vene. Du bør unngå kontakt med Novantrone, spesielt med hud, slimhinner (fuktige kroppsoverflater, for eksempel innsiden av munnen) og øyne. Den individuelle dosen med Novantrone regnes ut av legen din. Den anbefalte dosen er basert på ditt kroppsareal som regnes ut i kvadratmeter (m²) ved hjelp av høyden og vekten din. I tillegg vil du måtte at regelmessige blodprøver i løpet av behandlingen. Legemiddeldosen justeres i henhold til resultatene av disse prøvene.

Vanlig dose er:

Metastatisk brystkreft, non-Hodgins lymfom

Hvis Novantrone brukes alene:

Anbefalte startdosen for Novantrone er 14 mg/m² av kroppsoverflatearealet, gitt som en enkelt intravenøs dose, som kan gjentas med 21 dagers tidsintervaller, hvis blodverdiene dine har returnert til akseptable nivåer.

En lavere startdose (12 mg/m² eller mindre) anbefales til pasienter med lave benmargsreserver, f.eks. grunnet tidligere kjemoterapi eller dårlig generell helsetilstand.

Legen din vil bestemme nøyaktig hvilke påfølgende dosering du trenger.

For påfølgende kurer, kan den forrige dosen vanligvis gjentas hvis antallet hvite blodceller og blodplater har gått tilbake til normale nivåer etter 21 dager.

Kombinasjonsbehandling (hvis det brukes med andre legemidler)

Novantrone er blitt gitt som del av kombinasjonsbehandling. Ved metastatisk brystkreft har kombinasjoner av Novantrone med andre cytotoksiske legemidler, inkludert cyklofosamid og 5-fluorouracil eller metotreksat og mitomycin C, vist seg å være effektive.

Novantrone har også vært brukt i forskjellige kombinasjoner for non-Hodgkins lymfom; imidlertid finnes det på nåværende tidspunkt begrensede data og det kan ikke anbefales spesifikke regimer.

Som en veiledning, når Novantrone brukes i kombinasjonskjemoterapi, bør den første dosen av Novantrone reduseres med 2–4 mg/m² i forhold til de dosene som anbefales når Novantrone brukes alene.

Akutt myelogen leukemi:

Hvis det brukes alene for tilbakefall (kreft som er kommet tilbake)

Anbefalt dose for remisjonsinduksjon er 12 mg/m² av kroppsoverflatearealet, gitt som en enkelt intravenøs daglig dose i fem sammenhengende dager (totalt 60 mg/m² per 5 dager).

Hvis det brukes med andre legemidler mot kreft:

Legen din vil bestemme nøyaktig hvilken dose du trenger. Det kan hende at dosen justeres dersom:

- Kombinasjonen av legemidler reduserer produksjonen av hvite og røde blodceller samt blodplater i benmargen din i større grad enn når Novantrone brukes alene.
- Hvis du har alvorlige lever- eller nyreproblemer.

Behandling av blastkrise i (kronisk) myelogen leukemi

Brukt alene for tilbakefall

Den anbefalte doseringen ved tilbakefall er på 10 til 12 mg/m² kroppsoverflateareal gitt som intravenøs enkeltdose daglig i 5 sammenhengende dager (totalt 50 til 60 mg/m²).

Kastrasjonsresistent prostatakreft

Den anbefalte dosen av Novantrone er 12 til 14 mg/m² gitt som en kort intravenøs infusjon hver 21. dag, i kombinasjon med lave orale doser av kortikosteroider (hormonelle medisiner som hemmer immunsystemet).

Multipel sklerose

Novantrone skal administreres under tilsyn av lege med erfaring i bruk av cytotoksiske kjemoterapeutika for behandling av multipel sklerose.

Anbefalt dose mitoksantron er vanligvis 12 mg/m² kroppsoverflateareal, gitt som en kort (ca. 5 til 15 minutter) intravenøs infusjon som kan gjentas hver 1–3 måneder. Maksimal kumulativ livstidsdose bør ikke overstige 72 mg/m².

Hvis mitoksantron administreres gjentatte ganger, bør doseringsjusteringer gjøres basert på omfanget og varigheten av reduksjonen i antall hvite og røde blodceller samt blodplater i blodet ditt.

Eldre pasienter

Eldre pasienter skal få lave doser på grunn av mulig redusert lever-, nyre- eller hjertefunksjon og mulig sykdom eller behandling med andre legemidler.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. De mest alvorlige bivirkningene er skade på hjertet (myokardtoksisitet) og myelosuppresjon (reduisert aktivitet i benmargen).

Noen av bivirkningene kan være alvorlige

Hvis du opplever noe av følgende, si ifra til lege umiddelbart:

- Hvis huden din blir blek og du føler deg svak eller opplever plutselig kortpustethet, kan dette være tegn på lavt antall røde blodceller
- Uvanlig mye blåmerker og blødninger, som å hoste opp blod, blod i oppkast eller urin, svart avføring (mulig tegn på lavt antall blodplater)
- Pustevansker oppstår eller forverres
- Brystsmerter, åndenød, endringer i hjerteslag (raske eller sakte), tilbakeholdelse av væske (hevelser) i ankler eller ben (mulige tegn eller symptomer på hjerteproblemer)
- Alvorlig kløende utslett (elveblest), hevelse av hender, føtter, ankler, ansikt, lepper, munn eller svelg (som kan føre til problemer med å svelge eller puste), eller hvis det føles som om du skal besvime – disse kan være tegn på en alvorlig allergisk reaksjon
- Feber eller infeksjoner

For pasienter som behandles for kreft:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Infeksjoner
- Lavt antall røde blodceller som kan føre til tretthet og kortpustethet (anemi). Du kan behøve en blodoverføring
- Lavt antall spesielle hvite blodceller (nøytrofiler og leukocytter)
- Kvalme (føle seg kvalm)
- Brekninger (kaste opp)
- Hårtap

Vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)

- Lavt antall blodplater – som kan føre til blødninger eller blåmerker
- Lavt antall spesielle hvite blodceller (granulocytter)
- Tap av appetitt
- Trøtthet, svakhet og manglende energi
- Kongestiv hjertesvikt (alvorlig tilstand der hjertet ikke lenger greier å pumpe nok blod)
- Hjerterinfarkt
- Kortpustethet
- Forstoppelse
- Diaré
- Betennelse av munn og lepper
- Feber

Mindre vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

- Redusert aktivitet i benmargen Benmargen din kan bli mer hemmet eller hemmes i en lengre periode hvis du har fått kjemoterapi eller strålebehandling
- Utilstrekkelig produksjon av blodceller i benmargen (benmargssvikt)
- Unormalt antall hvite blodceller
- Alvorlig allergisk reaksjon (anafylaktisk reaksjon, inkludert anafylaktisk sjokk) – du kan oppleve et plutselig kløende utslett (elveblest), hevelse av hender, føtter, ankler, ansikt, lepper, munn eller svelg, som kan føre til problemer med å svelge eller puste, og det kan føles som om du holder på å besvime)
- Infeksjoner i de øvre luftveiene
- Urinveisinfeksjoner
- Blodforgiftning (sepsis)

- Infeksjoner forårsaket av mikroorganismer som ikke forårsaker sykdommer når immunforsvaret fungerer som det skal (opportunistiske infeksjoner)
- Kreft i de hvite blodcellene (akutt myelogen leukemi (AML))
- Benmargssykdom med dannelse av unormale blodceller som fører til leukemi (myelodysplastisk syndrom (MDS))
- Vektendringer
- Metabolismeforstyrrelser (tumor-lysis-syndrom)
- Angst
- Konfusjon
- Hodepine
- Kriblende følelse
- Uregelmessig hjerteslag eller langsomt hjerteslag
- Unormalt elektrokardiogram
- Reduksjon av blodvolumet som venstre ventrikel kan pumpe, uten symptomer
- Blåmerker
- Kraftig blødning
- Lavt blodtrykk
- Magesmerter
- Blødning i mage eller tarm, dette kan inkludere blod i oppkastet, blod i avføringen eller svart, tjæreaktig avføring
- Slimhinnebetennelse
- Bukspyttkjertelbetennelse
- Leverforstyrrelser
- Hudbetennelser (erytem)
- Neglelidelser (f.eks. negl som løsner fra neglesengen, endringer i neglens tekstur og struktur)
- Utslett
- Fargeendringer i det hvite i øyet
- Misfarging av huden
- Væskelekkasje fra vevet rundt (ekstravasasjon):
 - o Rødhet (erytem)
 - o Hevelse
 - o Smerte
 - o Svie og/eller misfarging av huden
 - o Døde vevsceller som kan gjøre det nødvendig å fjerne døde celler eller få en hudtransplantasjon
- Unormale blodtestresultater for lever- og nyrefunksjon (forhøyet nivå av aspartataminotransferase, forhøyet konsentrasjon av kreatinin og ureanitrogen i blodet)
- Skader på nyrene, som fører til hevelser og svakhet (nefropati)
- Misfarging av urinen
- Unormalt fravær av menstruasjon (amenoré)
- Hevelse (ødem)
- Forstyrrelser i smakssansen

Sjeldne (kan forekomme hos inntil 1 av 1 000 personer)

- Lungebetennelse (pneumoni)
- Skader i hjertemuskelen som hindrer den i å pumpe riktig (kardiomyopati)

For pasienter som behandles for multipel sklerose:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Infeksjoner, inkludert infeksjoner i øvre luftveier og urinveiene
- Kvalme (føle seg kvalm)
- Hårtap
- Unormalt fravær av menstruasjon (amenoré)

Vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)

- Lavt antall røde blodceller som kan føre til tretthet og kortpustethet (anemi). Du kan behøve en blodoverføring.
- Lavt antall spesielle hvite blodceller (granulocytter og leukocytter)
- Forstoppelse
- Brekninger (kaste opp)
- Diaré
- Betennelse av munn og lepper
- Unormalt antall hvite blodceller
- Hodepine
- Uregelmessig hjerteslag
- Unormalt elektrokardiogram
- Reduksjon av blodvolumet som venstre ventrikel kan pumpe, uten symptomer
- Unormale blodtestresultater for sjekk av leverens funksjon (forhøyet nivå av aspartataminotransferase)

Mindre vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

- Lungebetennelse (pneumoni)
- Blodforgiftning (sepsis)
- Infeksjoner forårsaket av mikroorganismer som ikke forårsaker sykdommer når immunforsvaret fungerer som det skal (opportunistiske infeksjoner)
- Kreft i de hvite blodcellene (akutt myelogen leukemi (AML))
- Benmargssykdom med dannelse av unormale blodceller som fører til leukemi (myelodysplastisk syndrom (MDS))
- Utilstrekkelig produksjon av blodceller i benmargen (benmargssvikt)
- Redusert aktivitet i benmargen Benmargen din kan bli mer hemmet eller hemmes i en lengre periode hvis du har fått kjemoterapi eller strålebehandling
- Lavt antall blodplater – som kan føre til blødninger eller blåmerker
- Lavt antall spesielle hvite blodceller (leukocytter)
- Alvorlig allergisk reaksjon (anafylaktisk reaksjon, inkludert anafylaktisk sjokk) – du kan oppleve et plutselig kløende utslett (elveblest), hevelse av hender, føtter, ankler, ansikt, lepper, munn eller svelg, som kan føre til problemer med å svelge eller puste, og det kan føles som om du holder på å besvime)
- Tap av appetitt
- Vektendringer
- Angst
- Konfusjon
- Kriblende følelse
- Tretthet, svakhetsfølelse og manglende energi
- Alvorlig tilstand der hjertet ikke lenger kan pumpe nok blod (kongestiv hjertesvikt)
- Skader i hjertemuskelen som hindrer den i å pumpe riktig (kardiomyopati)
- Langsomt hjerteslag
- Hjerteinfarkt
- Uvanlig mye blåmerker
- Kraftig blødning
- Lavt blodtrykk
- Kortpustethet
- Magesmerter
- Blødning i mage eller tarmen, dette kan inkludere blod i oppkastet, blod i avføringen eller svart, tjæreaktig avføring
- Slimhinnebetennelse
- Bukspyttkjertelbetennelse
- Leverforstyrrelser
- Neglelidelser (f.eks. negl som løsner fra neglesengen, endringer i neglens tekstur og struktur)
- Utslett
- Fargeendringer i det hvite i øyet
- Misfarging av huden

- Væskelekkasje fra vevet rundt (ekstravasasjon):
 - o Rødhet (erytem)
 - o Hevelse
 - o Smerte
 - o Svie og/eller misfarging av huden
 - o Døde vevsceller som kan gjøre det nødvendig å fjerne døde celler eller få en hudtransplantasjon
- Unormale blodtestresultater for lever- og nyrefunksjon (forhøyet konsentrasjon av kreatinin og ureanitrogen i blodet)
- Skader på nyrene, som fører til hevelser og svakhet (nefropati)
- Misfarging av urinen
- Hevelse (ødem)
- Feber
- Plutselig død

Sjeldne (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer)

Ingen

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). * Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Novantrone

[Fylles ut nasjonalt]

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Novantrone

[Fylles ut nasjonalt]

Hvordan Novantrone ser ut og innholdet i pakningen

[Fylles ut nasjonalt]

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

[Se Vedlegg I - Fylles ut nasjonalt]

{Navn og adresse}

{tlf}

{faks}

{e-post}

Dette legemidlet er godkjent i EØS-landene med følgende navn:

[Se Vedlegg I - Fylles ut nasjonalt]

Dette pakkingsvedlegget ble sist oppdatert {måned ÅÅÅÅ}.

[Fylles ut nasjonalt]

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til {medlemslands legemiddelmyndighet (lenke)}