

Bijlage III

Samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter

Notitie:

Deze Samenvatting van de Productkenmerken, etikettering en bijsluiter is het resultaat van de verwijzingsprocedure waarnaar dit Commissiebesluit verwijst.

De productinformatie kan vervolgens bijgewerkt worden door de bevoegde autoriteiten van de Lidstaten, in overleg met de referentielidstaat, indien toepasselijk, in overeenstemming met de procedures zoals beschreven in Hoofdstuk 4 van Titel III van Richtsnoer 2001/83/EG.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Novantron en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 2 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 1 ml van de injectieflacon bevat 2 mg mitoxantron (als hydrochloride).

Hulpstof(fen) met bekend effect

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.
[Nationaal te implementeren]

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie
[Nationaal te implementeren]

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Mitoxantron is geïndiceerd voor de behandeling van gemetastaseerde borstkanker.

Mitoxantron is geïndiceerd voor de behandeling van non-Hodgkin-lymfoom.

Mitoxantron is geïndiceerd voor de behandeling van acute myeloïde leukemie (AML) bij volwassenen.

Mitoxantron in combinatiebehandelingen is geïndiceerd voor de remissie-inductiebehandeling van de blastencrisis in chronische myeloïde leukemie.

Mitoxantron is in combinatie met corticosteroïden geïndiceerd voor palliatie (bijv. pijnverlichting) gerelateerd aan gevorderde castratieresistente prostaatkanker.

Mitoxantron is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met zeer actieve recidiverende multiple sclerose geassocieerd met snel ontwikkelende beperkingen waar geen alternatieve therapeutische opties voor bestaan (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Mitoxantron dient toegediend te worden onder supervisie van een arts die ervaren is in het gebruik van cytotoxische chemotherapeutica.

Gemetastaseerde borstkanker, non-Hodgkin-lymfoom

Monotherapie

De aanbevolen startdosering van mitoxantron als monotherapie is 14 mg/m² lichaamsoppervlak, gegeven als een eenmalige intraveneuze dosis, die met 21-daagse intervallen herhaald kan worden. Een lagere startdosering (12 mg/m² of minder) wordt aanbevolen bij patiënten met ontoereikende beenmergreserves bijv. vanwege eerdere chemotherapie of een slechte algemene conditie.

Doseringsaanpassing en de timing van vervolgdoseringen dient te worden bepaald op basis van klinische beoordeling afhankelijk van de mate en duur van myelosuppressie. Voor vervolgcuren kan de eerdere dosis gewoonlijk worden herhaald als de aantallen witte bloedcellen (WBC) en bloedplaatjes na 21 dagen weer tot normale niveaus zijn teruggekeerd.

De volgende tabel kan gebruikt worden als een richtlijn voor dosisaanpassing bij de behandeling van gemetastaseerde borstkanker en non-Hodgkin-lymfoom op basis van de hematologische nadir (die meestal ongeveer 10 dagen na dosering optreedt).

WBC en bloedplaatjes nadir	Tijd tot herstel	Vervolgdosis
Als WBC nadir > 1.500 μ l en bloedplaatjes nadir > 50.000 μ l	Herstel \leq 21 dagen	Herhaal eerdere dosis
Als WBC nadir > 1.500 μ l en bloedplaatjes nadir > 50.000 μ l	Herstel > 21 dagen	Wacht tot herstel, herhaal dan eerdere dosis.
Als WBC nadir < 1.500 μ l of bloedplaatjes nadir < 50.000 μ l	Elke tijdsduur	Verminder met 2 mg/m ² ten opzichte van de eerdere dosis, na herstel.
Als WBC nadir < 1.000 μ l of bloedplaatjes nadir < 25.000 μ l	Elke tijdsduur	Verminder met 4 mg/m ² ten opzichte van de eerdere dosis, na herstel.

Combinatiebehandeling

Mitoxantron is gegeven als onderdeel van combinatiebehandeling. In gemetastaseerde borstkanker is aangetoond dat combinaties van mitoxantron met andere cytotoxische middelen waaronder cyclofosfamide en 5-fluorouracil of methotrexaat en mitomycine C effectief waren.

Mitoxantron is ook gebruikt in diverse combinaties voor non-Hodgkin-lymfoom, maar er zijn op dit moment beperkte gegevens en specifieke regimes kunnen niet worden aanbevolen.

Voor mitoxantron is effectiviteit aangetoond in combinatiebehandelingen met startdoseringen van 7 tot 8 tot 10 tot 12 mg/m², afhankelijk van de combinatie en gebruikte frequentie.

Als richtlijn dient de startdosering van mitoxantron, wanneer mitoxantron gebruikt wordt in combinatiebehandeling met een ander myelosuppressief middel, verlaagd te worden met 2 tot 4 mg/m² onder de doses die aanbevolen worden voor monotherapie; vervolgdoses, zoals aangegeven in de bovenstaande tabel, zijn afhankelijk van de mate en duur van myelosuppressie.

Acute myeloïde leukemie

Monotherapie bij recidief

De aanbevolen dosering voor remissieinductie is 12 mg/m² lichaamsoppervlak, gegeven als een enkele intraveneuze dosis dagelijks gedurende vijf opeenvolgende dagen (totaal 60 mg/m²). In klinische studies met een dosering van 12 mg/m² dagelijks gedurende 5 dagen bereikten patiënten met een complete remissie dat als gevolg van de eerste inductiekuur.

Combinatiebehandeling

De aanbevolen dosering voor inductie is 12 mg/m² mitoxantron dagelijks op dag 1 tot 3, gegeven als een intraveneuze infusie, en 100 mg/m² cytarabine gedurende 7 dagen, gegeven als een continu 24-uursinfuus op dag 1 tot 7.

De meeste complete remissies zullen na de initiële kuur met de inductietherapie optreden. In het geval van een onvolledige antileukemische respons kan een tweede inductiekuur gegeven worden met mitoxantron gegeven gedurende 2 dagen en cytarabine gedurende 5 dagen, met dezelfde dagelijkse dosisniveaus. Als ernstige of levensbedreigende niet-hematologische toxiciteit wordt waargenomen tijdens de eerste inductiekuur, dient gewacht te worden met de tweede inductiekuur tot de toxiciteit hersteld is.

Consolidatiebehandeling, die werd gebruikt in twee grote, gerandomiseerde multicenter studies, bestond uit 12 mg/m² mitoxantron, gegeven per dagelijks intraveneus infuus op dag 1 en 2, en 100 mg/m² cytarabine gedurende 5 dagen, gegeven als een continu 24-uursinfuus op dag 1 tot 5. De eerste kuur werd ongeveer 6 weken na de laatste inductiekuur gegeven; de tweede werd in het algemeen 4 weken na de eerste toegediend.

Een enkele kuur met mitoxantron, 6 mg/m² als intraveneuze (IV) bolus, etoposide, 80 mg/m² intraveneus gedurende een periode van 1 uur, en cytarabine (Ara-C), 1 g/m² intraveneus gedurende een periode van 6 uren per dag gedurende 6 dagen (MEC) vertoonde antileukemische activiteit als salvage behandeling voor refractaire AML.

Behandeling van de blastencrisis in (chronische) myeloïde leukemie

Monotherapie bij recidief

De aanbevolen dosering bij recidief is 10 tot 12 mg/m² lichaamsoppervlak, gegeven als een enkele intraveneuze dosis dagelijks gedurende 5 opeenvolgende dagen (totaal 50 tot 60 mg/m²).

Gevorderde castratieresistente prostaatkanker

Op basis van data van twee vergelijkende studies met mitoxantron plus corticosteroiden versus alleen corticosteroiden is de aanbevolen dosering mitoxantron 12 tot 14 mg/m², gegeven als een kort intraveneus infuus om de 21 dagen, in combinatie met lage orale doses corticosteroiden.

Kankerpatiënten die cumulatieve doses van 140 mg/m², alleen of in combinatie met andere chemotherapeutica kregen, hadden een cumulatieve 2,6% kans op klinisch congestief hartfalen. Daarom dienen patiënten gecontroleerd te worden op tekenen van cardiale toxiciteit en gevraagd te worden naar symptomen van hartfalen voor het starten van en tijdens de behandeling.

Multipele sclerose

De behandeling met mitoxantron dient plaats te vinden onder supervisie van een arts die ervaren is in het gebruik van cytotoxische chemotherapeutica voor de behandeling van multipele sclerose.

Deze behandeling dient alleen plaats te vinden na beoordeling van de voordeel-risico balans, vooral betreffende de hematologische en cardiale risico's (zie rubriek 4.4).

De behandeling mag niet gestart worden bij patiënten die eerder behandeld zijn met mitoxantron.

De aanbevolen dosering mitoxantron is meestal 12 mg/m² lichaamsoppervlak, gegeven als een kort (ongeveer 5 tot 15 minuten) intraveneus infuus, dat elke 1-3 maanden herhaald mag worden. De maximale levenslange cumulatieve dosis dient niet meer te zijn dan 72 mg/m² (zie rubriek 5.1).

Als mitoxantron herhaald toegediend wordt, dienen dosisaanpassingen gebaseerd te worden op de mate en duur van beenmergsuppressie.

Differentiële bloedceltelling binnen 21 dagen na mitoxantroninfuus

Tekenen en symptomen van infectie en differentiële bloedceltelling met WHO graad 3: vervolgdosis 10 mg/m²

Tekenen en symptomen van infectie en differentiële bloedceltelling met WHO graad 4: vervolgdosis 8 mg/m²

Differentiële bloedceltelling 7 dagen voor mitoxantroninfuus

Tekenen en symptomen van infectie en differentiële bloedceltelling met WHO graad 1: vervolgdosis 9 mg/m²

Tekenen en symptomen van infectie en differentiële bloedceltelling met WHO graad 2: vervolgdosis 6 mg/m²

Tekenen en symptomen van infectie en differentiële bloedceltelling met WHO graad 3 tot 4: staken behandeling

In het geval van niet-hematologische toxiciteiten met WHO graad 2 tot 3 dient de vervolgdosis aangepast te worden tot 10 mg/m², in het geval van niet-hematologische toxiciteit graad 4 dient de behandeling gestaakt te worden.

Bijzondere patiëntengroepen

Ouderen

In het algemeen dient de dosisselectie voor een oudere patiënt te beginnen aan de lage kant van de doseringsschaal, rekening houdend met de hogere frequentie van afnemende lever-, nier- of hartfunctie, en bijkomende aandoeningen of behandeling met andere geneesmiddelen.

Nierfunctiestoornis

De veiligheid van mitoxantron bij patiënten met een nierfunctiestoornis is niet vastgesteld. Mitoxantron dient met voorzichtigheid gebruikt te worden.

Leverfunctiestoornis

De veiligheid van mitoxantron bij patiënten met een leverfunctiestoornis is niet vastgesteld. Dosisaanpassing kan noodzakelijk zijn bij patiënten met een leverfunctiestoornis, omdat de klaring van mitoxantron verminderd is bij een leverfunctiestoornis. Er zijn onvoldoende gegevens om aanbevelingen te kunnen geven voor dosisaanpassing. Laboratoriumbepalingen kunnen de klaring van de werkzame stof en dosisaanpassingen niet voorspellen (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid bij pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld. Er is geen relevante toepassing van mitoxantron bij pediatrische patiënten.

Wijze van toediening

Novantronconcentraat dient uitsluitend per intraveneus infuus gegeven te worden.

Novantronconcentraat dient langzaam geïnjecteerd te worden in een vrijstromend intraveneus infuus met isotone zoutoplossing of 5% glucoseoplossing gedurende een periode van niet minder dan 3 tot 5 minuten. De slang dient bij voorkeur ingebracht te worden in een grote ader. Vermijd, indien mogelijk, anders over gewrichten of in extremiteiten met verminderde veneuze of lymfatische drainage.

Novantronconcentraat kan ook toegediend worden als een kort infuus (15 tot 30 minuten), verdund in 50 tot 100 ml isotone zoutoplossing of 5% glucoseoplossing.

Novantronconcentraat mag niet subcutaan, intramusculair of intra-arterieel gegeven worden. Ernstige lokale weefselschade kan optreden als er sprake is van extravasatie tijdens de toediening. Het geneesmiddel mag ook niet als intrathecale injectie gegeven worden.

Als er tekenen of symptomen van extravasatie zijn opgetreden, inclusief branden, pijn, jeuk, erytheem, zwelling, blauwe verkleuring of ulceratie, dient de toediening onmiddellijk gestaakt te worden (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen), inclusief sulfieten die geproduceerd kunnen worden tijdens de productie van mitoxantron.

Mitoxantron is gecontra-indiceerd bij vrouwen die borstvoeding geven (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

Mitoxantron mag niet gebruikt worden voor de behandeling van multipale sclerose bij zwangere vrouwen (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Mitoxantron dient langzaam in een vrijstromend intraveneus infuus gegeven te worden. Mitoxantron mag niet subcutaan, intramusculair of intra-arterieel gegeven worden. Er zijn gevallen gemeld van lokale/regionale neuropathie, soms irreversibel, na intra-arteriële injectie. Ernstige lokale weefselschade kan optreden als er sprake is van extravasatie tijdens de toediening. Tot nu toe zijn er slechts geïsoleerde gevallen van ernstige lokale reacties (necroses) ten gevolge van extravasatie beschreven. Mitoxantron mag niet als intrathecale injectie gegeven worden. Ernstige verwondingen met permanente restschade kunnen het gevolg zijn van intrathecale toediening. Er zijn gevallen gemeld van neuropathie en neurotoxiciteit, zowel centraal als perifeer, na intrathecale injectie. Deze meldingen omvatten convulsies leidend tot coma en ernstige neurologische restschade, en verlamming met darm- en blaasdisfunctie.

Hartfunctie

Myocardiale toxiciteit, dat zich in zijn ernstigste vorm uit als mogelijk irreversibel en fataal congestief hartfalen (CHF), kan optreden tijdens behandeling met mitoxantron of maanden tot jaren na beëindiging van de behandeling. Het risico neemt toe met elke stapsgewijs oplopende dosis. Kankerpatiënten die oplopende doses van 140 mg/m^2 , alleen of in combinatie met andere chemotherapeutica kregen, hadden een cumulatieve 2,6% kans op klinisch congestief hartfalen. In vergelijkende oncologische studies was de algehele cumulatieve kans op matige tot ernstige afnames in LVEF 13% bij deze dosis.

Actieve of latente cardiovasculaire aandoeningen, voorafgaande of gelijktijdige radiotherapie van het mediastinale/pericardiale gebied, voorafgaande behandeling met andere antracyclines of antracenedionen, of gelijktijdig gebruik van andere cardiotoxische geneesmiddelen kunnen het risico op cardiale toxiciteit verhogen. Evaluatie van de linkerventrieklejectiefractie (LVEF) middels echocardiografie of multiple-gated acquisition (MUGA) wordt aanbevolen vóór de toediening van de eerste dosis mitoxantron bij kankerpatiënten. De hartfunctie van kankerpatiënten dient zorgvuldig gecontroleerd te worden tijdens de behandeling. Het wordt aanbevolen om LVEF met regelmatige intervallen te evalueren en/of wanneer er tekenen of symptomen van congestief hartfalen ontstaan. Cardiotoxiciteit kan op elk moment tijdens de mitoxantronbehandeling ontstaan en het risico neemt toe met cumulatieve doses. Cardiale toxiciteit met mitoxantron kan optreden bij lagere cumulatieve doses ongeacht of er cardiale risicofactoren aanwezig zijn of niet.

Vanwege het mogelijke gevaar van cardiale bijwerkingen bij patiënten die eerder behandeld zijn met daunorubicine of doxorubicine, dient de voordeel-risico balans van mitoxantronbehandeling bij dergelijke patiënten bepaald te worden voordat de behandeling gestart wordt.

Acuut congestief hartfalen kan af en toe optreden bij patiënten die met mitoxantron behandeld worden voor acute myeloïde leukemie.

Dit is ook gemeld bij MS patiënten die met mitoxantron behandeld worden. Functionele cardiale veranderingen kunnen optreden bij patiënten met multipale sclerose, die behandeld worden met mitoxantron. Evaluatie van de linkerventrieklejectiefractie (LVEF) middels echocardiografie of multiple-gated acquisition (MUGA) wordt aanbevolen vóór toediening van de eerste dosis mitoxantron en vóór elke dosis bij multipale sclerose patiënten en jaarlijks tot 5 jaar na beëindiging van de behandeling. Cardiotoxiciteit kan op elk moment tijdens de mitoxantronbehandeling ontstaan en het risico neemt toe met cumulatieve doses. Cardiale toxiciteit met mitoxantron kan optreden bij lagere cumulatieve doses ongeacht of er cardiale risicofactoren aanwezig zijn of niet. Normaal gesproken dienen patiënten met multipale sclerose geen levenslange cumulatieve dosis van meer dan 72 mg/m^2 te krijgen. Mitoxantron zou normaal gesproken niet toegediend

mogen worden aan multipele sclerose patiënten met een LVEF van < 50% of een klinisch significante afname van LVEF.

Beenmergsuppressie

Behandeling met mitoxantron dient gepaard te gaan met nauwgezette en frequente monitoring van hematologische en chemische laboratoriumparameters en frequente observatie van de patiënt. Een complete bloedwaardebepaling, inclusief bloedplaatjes, dient gedaan te worden vóór toediening van de startdosis mitoxantron, 10 dagen na de toediening en vóór elk vervolginfuus en wanneer er tekenen en symptomen van infectie ontstaan. Patiënten dienen geïnformeerd te worden over de risico's, symptomen en tekenen van acute leukemie en aangespoord te worden om medische hulp te zoeken als zich dergelijke symptomen voordoen, zelfs als de periode van vijf jaar verlopen is.

Myelosuppressie kan ernstiger zijn en langer duren bij patiënten met een slechte algemene conditie of met eerdere chemotherapie en/of radiotherapie.

Met uitzondering van de behandeling van acute myeloïde leukemie dient mitoxantronbehandeling in het algemeen niet gegeven te worden aan patiënten met een baseline neutrofielwaarde van minder dan $1.500 \text{ cellen/mm}^3$. Het wordt aanbevolen om regelmatig perifere bloedwaarden te bepalen bij alle patiënten die mitoxantron krijgen om het optreden van beenmergsuppressie te monitoren, met name neutropenie, dat ernstig kan zijn en kan resulteren in infectie.

Wanneer mitoxantron in hoge doses ($> 14 \text{ mg/m}^2/\text{d} \times 3$ dagen) gebruikt wordt, zoals geïndiceerd voor de behandeling van leukemie, zal er ernstige myelosuppressie optreden.

Bijzondere aandacht dient geschonken te worden aan het zorgen voor volledig hematologisch herstel voordat consolidatietherapie (als deze behandeling wordt gebruikt) begonnen wordt en patiënten dienen tijdens deze fase nauwgezet te worden gecontroleerd. Mitoxantron kan bij elke toegediende dosis myelosuppressie veroorzaken.

Secundaire acute myeloïde leukemie en myelodysplastisch syndroom

Topo-isomerase II-remmers, waaronder mitoxantron, zijn, bij gebruik als monotherapie of in het bijzonder bij gelijktijdig gebruik met andere antineoplastische middelen en/of radiotherapie, geassocieerd met de ontwikkeling van Acute Myeloïde Leukemie of Myelodysplastisch Syndroom. Vanwege het risico op het ontwikkelen van secundaire maligniteiten dient de voordeel-risico balans van mitoxantronbehandeling bepaald te worden voordat de behandeling gestart wordt.

Gebruik na andere MS-specifieke behandelingen

De veiligheid en werkzaamheid van mitoxantron na behandeling met natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, dimethylfumaraat of teriflunomide zijn niet onderzocht.

Niet-gemetastaseerde borstkanker

In de afwezigheid van voldoende werkzaamheidsgegevens over de adjuvante behandeling van borstkanker en rekening houdend met het toegenomen risico op leukemie dient mitoxantron alleen gebruikt te worden voor gemetastaseerde borstkanker.

Infecties

Patiënten die immunosuppressieve middelen zoals mitoxantron hebben ontvangen, hebben een verminderde immunologische respons op infectie. Systemische infecties dienen samen met of net voor aanvang van de behandeling met mitoxantron behandeld te worden.

Vaccinaties

Immunisatie met levende virus vaccins (bijv. gele koortsvaccin) verhoogt het risico op infectie en andere ongewenste reacties zoals vaccinia gangrenosa en gegeneraliseerde vaccinia bij patiënten met een verminderde weerstand, zoals tijdens de behandeling met mitoxantron. Daarom dienen levende virus vaccins niet toegediend te worden tijdens de behandeling. Het wordt aangeraden om levende virus vaccins met

voorzichtigheid te gebruiken na het staken van chemotherapie en niet eerder dan 3 maanden na de laatste chemotherapiedosis te vaccineren (zie rubriek 4.5).

Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Mitoxantron is genotoxisch en wordt beschouwd als een mogelijk humaan teratogeen. Daarom dienen mannen onder behandeling geadviseerd te worden om geen kind te verwekken en om een betrouwbare anticonceptiemethode toe te passen tijdens en gedurende ten minste 6 maanden na behandeling. Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen een negatieve zwangerschapstest te hebben vóór elke dosis en dienen effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens en gedurende ten minste 4 maanden na beëindiging van de behandeling.

Borstvoeding

Mitoxantron is in moedermelk aangetoond tot één maand na de laatste toediening. Vanwege de mogelijkheid op ernstige ongewenste reacties bij zuigelingen op mitoxantron is borstvoeding gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) en moet deze gestaakt worden voordat begonnen wordt met de behandeling.

Vruchtbaarheid

Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen geïnformeerd te worden over het toegenomen risico op tijdelijke of aanhoudende amenorroe (zie rubriek 4.6).

Mutageniteit en carcinogeniteit

Mitoxantron bleek mutageen te zijn in zowel bacteriële en zoogdierstestsystemen als in vivo bij ratten. De werkzame stof was carcinogeen voor proefdieren bij doses onder de voorgestelde klinische dosis. Daarom is mitoxantron mogelijk carcinogeen voor mensen.

Tumorlyssyndroom

Er zijn gevallen van tumorlyssyndroom gemeld bij gebruik van mitoxantron. Urinezuur-, elektrolyt- en ureumwaarden dienen te worden bewaakt.

Verkleuring van urine en andere weefsels

Mitoxantron kan een blauw-groene verkleuring van de urine veroorzaken gedurende 24 uur na toediening en patiënten dient verteld te worden dit te kunnen verwachten tijdens de behandeling. Een blauwachtige verkleuring van de sclera, huid en nagels kan ook optreden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Combinatie van mitoxantron met mogelijk cardiotoxisch werkzame stoffen (bijv. antracyclines) verhoogt het risico op cardiale toxiciteit.

Topo-isomerase II-remmers, waaronder mitoxantron, zijn, bij gelijktijdig gebruik met andere antineoplastische middelen en/of radiotherapie, geassocieerd met de ontwikkeling van Acute Myeloïde Leukemie (AML) of Myelodysplastisch Syndroom (MDS) (zie rubriek 4.8).

Mitoxantron veroorzaakt myelosuppressie als gevolg van zijn farmacologische werking. Myelosuppressie kan worden versterkt wanneer het gebruikt wordt in combinatiechemotherapie met een ander myelosuppressief middel zoals bij de behandeling van borstkanker.

De combinatie van mitoxantron met andere immunosuppressieve middelen kan mogelijk het risico op overmatige immunosuppressie en lymfoproliferatief syndroom verhogen.

Immunisatie met levende virus vaccins (bijv. gele koortsvaccin) verhoogt het risico op infectie en andere ongewenste reacties zoals vaccinia gangrenosa en gegeneraliseerde vaccinia bij patiënten met een verminderde weerstand, zoals tijdens de behandeling met mitoxantron. Daarom dienen levende virus vaccins niet toegediend te worden tijdens de behandeling. Het wordt aangeraden om levende virus vaccins met voorzichtigheid te gebruiken na het staken van chemotherapie en niet eerder dan 3 maanden na de laatste chemotherapiedosis te vaccineren (zie rubriek 4.4).

De combinatie van vitamine K-antagonisten en cytotoxische middelen kan mogelijk leiden tot een verhoogd bloedingsrisico. Bij patiënten die orale anticoagulatiebehandeling krijgen dient de protrombinetijd-ratio of INR nauwgezet bewaakt te worden tijdens het toevoegen en weer stoppen van de behandeling met mitoxantron en dient vaker opnieuw gemeten te worden tijdens gelijktijdige behandeling. Aanpassingen van de anticoagulansdosis kan noodzakelijk zijn om het gewenste niveau van anticoagulatie te behouden.

Het is aangetoond dat mitoxantron in vitro een substraat voor het BCRP-transporteiwit is. Remmers van het BCRP-transporteiwit (bijv. eltrombopag, gefitinib) kunnen zorgen voor een verhoogde biologische beschikbaarheid. In een farmacokinetische studie bij kinderen met de novo acute myeloïde leukemie resulteerde ciclosporine co-medicatie in een 42% afname van de klaring van mitoxantron. Induceerders van het BCRP-transporteiwit kunnen mogelijk de blootstelling aan mitoxantron verlagen.

Mitoxantron en zijn metabolieten worden uitgescheiden in gal en urine, maar het is niet bekend of de metabole of uitscheidingsroutes verzadigbaar zijn, geremd of versterkt kunnen worden en of mitoxantron en zijn metabolieten enterohepatische circulatie ondergaan (zie rubriek 5.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Mitoxantron is genotoxisch en wordt beschouwd als een mogelijk humaan teratogeen. Daarom dienen mannen onder behandeling geadviseerd te worden om geen kind te verwekken en om een betrouwbare anticonceptiemethode toe te passen tijdens en gedurende ten minste 6 maanden na behandeling. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moet aangeraden worden om zwangerschap te vermijden, dienen een negatieve zwangerschapstest te hebben vóór elke dosis en effectieve anticonceptie tijdens en gedurende ten minste 4 maanden na behandeling te gebruiken.

Zwangerschap

Er zijn zeer beperkte gegevens over het gebruik van mitoxantron bij zwangere vrouwen. Mitoxantron was niet teratogeen in dieronderzoek met doses onder humane blootstelling, maar veroorzaakte reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Mitoxantron wordt beschouwd als een mogelijk humaan teratogeen vanwege zijn werkingsmechanisme en de effecten op de ontwikkeling die door gerelateerde middelen aangetoond zijn. Daarom is het gebruik van mitoxantron voor de behandeling van MS gecontra-indiceerd bij zwangere vrouwen (zie rubriek 4.3). Wanneer mitoxantron gebruikt wordt als behandeling voor andere indicaties, dient het niet toegediend te worden tijdens zwangerschap, met name tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. In elk individueel geval dient het behandelvoordeel afgewogen te worden tegen het mogelijk risico voor de foetus. Als dit geneesmiddel gebruikt wordt tijdens de zwangerschap of als de patiënt zwanger raakt tijdens het gebruik van mitoxantron, dient de patiënt geïnformeerd te worden over het mogelijke risico voor de foetus en dient genetische counseling aangeboden te worden.

Borstvoeding

Mitoxantron wordt uitgescheiden in moedermelk en is in moedermelk aangetoond tot één maand na de laatste toediening. Vanwege de mogelijkheid op ernstige ongewenste reacties bij zuigelingen op mitoxantron is borstvoeding gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) en moet deze gestaakt worden voordat begonnen wordt met de behandeling.

Vruchtbaarheid

Vrouwen die behandeld worden met mitoxantron hebben een verhoogd risico op voorbijgaande of aanhoudende amenorroe en daarom dient het opslaan van eicellen overwogen te worden voordat de behandeling gestart wordt. Bij mannen zijn er geen gegevens beschikbaar, maar er werd tubulaire atrofie van de testes en een verminderde hoeveelheid spermacellen waargenomen in proefdieren (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Mitoxantron heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Verwardheid en vermoeidheid kunnen na toediening van mitoxantron optreden (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest ernstige bijwerkingen van mitoxantron zijn myocardiale toxiciteit en myelosuppressie. De meest voorkomende bijwerkingen met mitoxantron (gezien in meer dan 1 per 10 patiënten) zijn anemie, leukopenie, neutropenie, infecties, amenorroe, haaruitval, misselijkheid en braken.

Bijwerkingentabel

De onderstaande tabel is gebaseerd op veiligheidsgegevens uit klinische studies en spontane meldingen bij oncologische indicaties en uit klinische studies, post-autorisatie veiligheidsstudies en spontane meldingen bij patiënten die behandeld werden voor multipale sclerose. Frequenties zijn gedefinieerd op basis van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Frequentie	Oncologie	Multipale sclerose
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>		
Zeer vaak	Infectie (inclusief fatale afloop)	Infectie (inclusief fatale afloop) Urineweginfectie Bovenste luchtweginfectie
Soms	Urineweginfectie Bovenste luchtweginfectie Sepsis Opportunistische infecties	Longontsteking Sepsis Opportunistische infecties
Zelden	Longontsteking	
<i>Neoplasma's, benigne en maligne (inclusief cysten en poliepen)</i>		
Soms	Acute myeloïde leukemie, myelodysplastisch syndroom, acute leukemie	Acute myeloïde leukemie, myelodysplastisch syndroom, acute leukemie
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>		
Zeer vaak	Anemie Neutropenie Leukopenie	
Vaak	Trombocytopenie Granulocytopenie	Anemie Leukopenie Granulocytopenie Abnormale witte bloedcelwaarden
Soms	Myelosuppressie	Beenmergfalen

Frequentie	Oncologie	Multipele sclerose
	Beenmergfalen Abnormale witte bloedcelwaarden	Myelosuppressie Trombocytopenie Neutropenie
Immuunsysteemaandoeningen		
Soms	Anafylaxie/anafylactoïde reacties (inclusief shock)	Anafylaxie/anafylactoïde reacties (inclusief shock)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		
Vaak	Anorexie	
Soms	Gewichtsschommelingen Tumorlyssyndroom*	Anorexie Gewichtsschommelingen
* Acute T- en B-lymfoblastische leukemie en non-Hodgkin-lymfomen (NHL) zijn het vaakst geassocieerd met TLS		
Zenuwstelselaandoeningen		
Vaak	Lethargie	Hoofdpijn
Soms	Angst Verwardheid Hoofdpijn Paresthesie	Angst Verwardheid Paresthesie Lethargie
Oogaandoeningen		
Soms	Verkleuring sclera	Verkleuring sclera
Hartaandoeningen		
Vaak	Congestief hartfalen Myocardinfarct (inclusief fatale afloop)	Hartritmestoornis Abnormaal electrocardiogram Verminderde linkerventrieklejectiefraction
Soms	Hartritmestoornis Sinusbradycardie Abnormaal electrocardiogram Verminderde linkerventrieklejectiefraction	Congestief hartfalen Cardiomyopathie Sinusbradycardie Myocardinfarct (inclusief fatale afloop)
Zelden	Cardiomyopathie	
Bloedvataandoeningen		
Soms	Kneuzing Bloeding Hypotensie	Kneuzing Bloeding Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		
Vaak	Kortademigheid	
Soms		Kortademigheid

Frequentie	Oncologie	Multipele sclerose
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>		
Zeer vaak	Misselijkheid Braken	Misselijkheid
Vaak	Obstipatie Diarree Stomatitis	Obstipatie Diarree Stomatitis Braken
Soms	Buikpijn Gastro-intestinale bloeding Slijmvliesontsteking Pancreatitis	Buikpijn Gastro-intestinale bloeding Slijmvliesontsteking Pancreatitis
<i>Lever- en galaandoeningen</i>		
Vaak		Verhoogde aspartaat-aminotransferasewaarden
Soms	Levertoxiciteit Verhoogde aspartaat-aminotransferasewaarden	Levertoxiciteit
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>		
Zeer vaak	Haaruitval	Haaruitval
Soms	Erytheem Nagelafwijkingen Huiduitslag Huidverkleuring Weefselnecrose (na extravasatie)	Nagelafwijkingen Huiduitslag Huidverkleuring Weefselnecrose (na extravasatie)
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>		
Soms	Verhoogd serumcreatinine Verhoogde bloedureumstikstofwaarden Toxische nefropathie Urineverkleuring	Verhoogd serumcreatinine Verhoogde bloedureumstikstofwaarden Toxische nefropathie Urineverkleuring
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>		
Zeer vaak		Amenorroe*
Soms	Amenorroe*	
* Amenorroe kan langdurig zijn en samenhangen met premature menopauze		
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>		
Vaak	Astenie Vermoeidheid	

Frequentie	Oncologie	Multipele sclerose
	Pyrexie	
Soms	Oedeem Extravasatie* Dysgeusie	Astenie Vermoeidheid Oedeem Pyrexie Extravasatie* Plotselinge dood**
<p>* Extravasatie op de infuusplaats is gemeld, wat kan resulteren in erytheem, zwelling, pijn, brandend gevoel en/of blauwe verkleuring van de huid. Extravasatie kan leiden tot weefselnecrose met als gevolg de noodzaak voor debridement en huidtransplantatie. Flebitis op de infuusplaats is ook gemeld.</p> <p>** De causale relatie met de toediening van mitoxantron is onzeker.</p>		

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Myocardiale toxiciteit, dat zich in zijn ernstigste vorm uit als mogelijk irreversibel en fataal congestief hartfalen (CHF), kan optreden tijdens behandeling met mitoxantron of maanden tot jaren na beëindiging van de behandeling. Het risico neemt toe met elke stapsgewijs oplopende dosis. Kankerpatiënten die oplopende doses van 140 mg/m², alleen of in combinatie met andere chemotherapeutica kregen, hadden een cumulatieve 2,6% kans op klinisch congestief hartfalen.

Myelosuppressie is een dosisbeperkende bijwerking van mitoxantron. Myelosuppressie kan ernstiger zijn en langer duren bij patiënten die eerder chemotherapie of radiotherapie hebben gekregen. In een klinische studie bij patiënten met acute leukemie trad significante myelosuppressie op bij alle patiënten aan wie mitoxantron was toegediend. Onder de 80 ingesloten patiënten was de mediane waarde voor de laagste witte bloedcel- en bloedplaatjestelling respectievelijk 400/µl (WHO graad 4) en 9.500/µl (WHO graad 4). Hematologische toxiciteit is moeilijk te evalueren in acute leukemie omdat traditionele parameters voor beenmergdepressie, zoals witte bloedcelwaarden en bloedplaatjeswaarden, verstoord worden door vervangen van het beenmerg door leukemische cellen.

Multipele sclerose populatie

Hematologische toxiciteit

Neutropenie kan na elke toediening optreden. Dit is in het algemeen een voorbijgaande neutropenie met de laagste leukocytwaaarde op dag 10 na de infusie en herstel rond dag 20. Een reversibele trombocytopenie kan ook worden gezien. Hematologische parameters dienen regelmatig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).

Er zijn fatale gevallen van acute myeloïde leukemie (AML) gemeld (zie rubriek 4.4).

Cardiale toxiciteit

Er zijn gevallen van ECG-afwijkingen gemeld. Er zijn ook gevallen van congestief hartfalen met een linkerventrieklejectiefraction (LVEF) < 50% gemeld (zie rubriek 4.4).

Pediatrie patiënten

Behandeling met mitoxantron wordt niet aanbevolen bij pediatrie patiënten. De veiligheid en werkzaamheid zijn niet vastgesteld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er is geen bekend specifiek antidotum voor mitoxantron. Er zijn onbedoelde overdoseringen gemeld. Vier patiënten die 140 tot 180 mg/m² als een enkele bolusinjectie kregen, overleden ten gevolge van ernstige leukopenie met infectie. Hematologische ondersteuning en antimicrobiële behandeling kunnen noodzakelijk zijn tijdens langdurige perioden met ernstige myelosuppressie.

Hoewel patiënten met ernstig nierfalen niet zijn onderzocht, wordt mitoxantron sterk gebonden in weefsel en is het onwaarschijnlijk dat het therapeutische effect of de toxiciteit verminderd worden door peritoneaal- of hemodialyse.

Er kan hematopoëtische, gastro-intestinale, hepatische of renale toxiciteit gezien worden, afhankelijk van de gegeven dosis en de fysieke conditie van de patiënt. Bij een overdosering dient de patiënt nauwgezet te worden bewaakt. Behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antracycline en verwante stoffen
ATC-code: L01DB07

Werkingsmechanisme

Mitoxantron is een DNA-reactieve stof die zich in het deoxyribonucleïnezuur (DNA) werkt door hydrogeenbinding en crosslinking en strengbreuken veroorzaakt. Mitoxantron verstoort ook ribonucleïnezuur (RNA) en is een krachtige remmer van topo-isomerase II, een enzym dat verantwoordelijk is voor het ontrollen en repareren van beschadigd DNA. Het heeft een celdodend effect op zowel prolifererende als niet-prolifererende gekweekte humane cellen, wat suggereert dat het niet celcyclusfasespecifiek is en dat het actief is tegen snel prolifererende en langzaam groeiende tumoren. Mitoxantron blokkert de celcyclus in de G2-fase, wat leidt tot een toename van cellulaire RNA en polyploidie.

Mitoxantron heeft in vitro aangetoond dat het B-cel-, T-cel- en macrofaagproliferatie remt en antigeenpresentatie vermindert, en dat het de secretie van interferon gamma, tumornecrosefactor-alfa en interleukine-2 remt.

Farmacodynamische effecten

Mitoxantron, een synthetisch antracenedionderivaat, is een erkend cytotoxisch antineoplastisch middel. De therapeutische werkzaamheid is bij talrijke maligniteiten beschreven. Het veronderstelde werkingsmechanisme bij MS is immunosuppressie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Behandeling met 12 tot 14 mg/m² mitoxantron was effectief bij de behandeling van diverse types kanker. Deze dosering wordt in 21-daagse cycli gegeven, tijdens drie opeenvolgende dagen als inductiebehandeling bij AML, tijdens twee opeenvolgende dagen als consolidatiebehandeling. Mitoxantron is actief als monotherapie of in combinatie met andere antikankermiddelen of corticosteroiden.

Mitoxantron is, in combinatie met andere cytostatische stoffen, effectief in de behandeling van gemetastaseerde borstkanker, ook bij patiënten bij wie adjuvante behandeling met een antracycline-bevattend regime gefaald heeft.

Mitoxantron verbetert, in combinatie met corticosteroiden, de pijnbeheersing en levenskwaliteit bij patiënten met gevorderde castratieresistente prostaatcarcinoom, zonder verbetering van de algehele overleving. Mitoxantron is, in combinatie met cytarabine als initiële inductiebehandeling, ten minste even effectief voor remissie-inductie als daunorubicinecombinaties bij volwassen patiënten met eerder onbehandelde AML. Mitoxantron laat, als monotherapie of gecombineerd met andere cytostatische geneesmiddelen, objectieve responsen zien bij patiënten met diverse soorten NHL. De bruikbaarheid van mitoxantron op lange termijn wordt beperkt door zich ontwikkelende kankerresistentie, wat uiteindelijk kan resulteren in een fatale afloop als het als laatstelijnsbehandeling wordt gebruikt.

Behandeling met 12 mg/m² mitoxantron, elke drie maanden toegediend, was superieur aan 5 mg/m² en placebo in een klinische studie bij zeer actieve inflammatoire actieve MS. Er werd een afname van de verslechtering van neurologische beperkingen en frequentie van klinische recidieven geobserveerd. De werkzame cumulatieve dosis in de verschillende studies bij multipale sclerose liep van 36 mg/m² tot 120 mg/m². Enkele doses varieerden van 5 tot 12 mg/m², met dosisintervallen van eenmaal per maand tot eenmaal per 3 maanden. Ook de periode waarover de cumulatieve dosis gegeven werd, varieerde van 3 tot 24 maanden. Cardiotoxiciteit nam echter toe met cumulatieve doses. Een cumulatieve dosis van 72 mg/m² is nog steeds werkzaam en geassocieerd met minder cardiotoxiciteit dan hogere cumulatieve doses. Daarom dienen patiënten met multipale sclerose geen levenslang cumulatieve dosis van meer dan 72 mg/m² te krijgen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid bij pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De farmacokinetiek van mitoxantron bij patiënten na een enkelvoudige intraveneuze toediening kan worden beschreven door een drie-compartimentenmodel. Bij patiënten die 15-90 mg/m² toegediend kregen, is er een lineaire relatie tussen de dosis en het oppervlak onder de concentratiecurve (AUC). Er was geen zichtbare plasma-accumulatie van de werkzame stof wanneer mitoxantron ofwel dagelijks gedurende vijf dagen of als een eenmalige dosis elke drie weken werd toegediend.

Distributie

De weefsel distributie is uitgebreid: het steady-state distributievolume overstijgt 1.000 l/m². Plasmaconcentraties namen snel af tijdens de eerste twee uren en langzaam daarna. Mitoxantron wordt voor 78% gebonden aan plasma-eiwitten. De gebonden fractie is onafhankelijk van de concentratie en wordt niet beïnvloed door de aanwezigheid van fenytoïne, doxorubicine, methotrexaat, prednison, prednisolon, heparine of aspirine. Mitoxantron komt niet voorbij de bloed-hersenbarrière. De distributie naar de testes is relatief laag.

Biotransformatie and eliminatie

De routes die leiden tot metabolisering van mitoxantron zijn niet opgehelderd. Mitoxantron wordt langzaam in urine en feces uitgescheiden als onveranderde werkzame stof of als inactieve metabolieten. In studies bij mensen werd slechts 10% en 18% van de dosis in urine en feces teruggevonden, respectievelijk als werkzame stof of metaboliet, tijdens de 5-daagse periode na toediening van het geneesmiddel. Van de stof die in urine werd teruggevonden was 65% onveranderde werkzame stof. De resterende 35% bestond uit monocarboxyline- en dicarboxylinezuurderivaten en hun glucuronideconjugaten.

Veel van de gemelde halfwaardetijden voor de eliminatiefase lagen tussen 10 en 40 uur, maar verschillende andere auteurs hebben veel langere waarden, tussen 7 en 12 dagen, gemeld. Verschillen in deze schattingen kunnen afhangen van de beschikbaarheid van gegevens op late tijdstippen na de doses, het wegen van de gegevens en de gevoeligheid van de meting.

Bijzondere patiëntengroepen

De klaring van mitoxantron kan verminderd worden door leverfunctiestoornissen.

Er lijkt geen relevant verschil te zijn in de farmacokinetiek van mitoxantron tussen ouderen en jongvolwassen patiënten. Het effect van geslacht, ras en nierfunctiestoornissen op de farmacokinetiek van mitoxantron is onbekend.

De farmacokinetiek van mitoxantron bij pediatrische patiënten is onbekend.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Enkelvoudig en herhaald toxiciteitsonderzoek is uitgevoerd met muizen, ratten, honden, konijnen en apen. Het hematopoëtische systeem was het primaire doelwitorgaan voor toxiciteit en vertoonde myelosuppressie. Hart, nieren, maagdarmsstelsel en testes waren additionele doelwitten. Er werd tubulaire atrofie van de testes en een verminderde hoeveelheid spermacellen waargenomen.

Mitoxantron was mutageen en clastogeen in alle in-vitrotestsystemen en in vivo bij ratten. Er werden carcinogene effecten gezien bij ratten en mannelijke muizen. Behandeling van zwangere ratten in de organogeneseperiode tijdens de zwangerschap was geassocieerd met foetale groeivertraging bij doses > 0,01 maal de aanbevolen humane dosis op basis van mg/m². Bij zwangere konijnen die tijdens de organogenese behandeld werden, werd een toegenomen incidentie van premature geboorte geobserveerd bij doses > 0,01 maal de aanbevolen humane dosis op basis van mg/m². Er werden geen teratogene effecten geobserveerd in deze onderzoeken, maar de maximale onderzochte doses waren ruim onder de aanbevolen humane dosis (0,02 en 0,05 maal respectievelijk bij ratten en konijnen op basis van mg/m²). Er werden geen effecten geobserveerd op de pupontwikkeling of fertiliteit in het tweegeneratieonderzoek bij ratten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

[Nationaal te implementeren]

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

[Nationaal te implementeren]

6.3 Houdbaarheid

[Nationaal te implementeren]

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

[Nationaal te implementeren]

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

[Nationaal te implementeren]

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

{tel}

{fax}

{e-mail}

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Nationaal te implementeren]

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: {DD maand JJJJ}

Datum van laatste verlenging: {DD maand JJJJ}

[Nationaal te implementeren]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJJ}

{DD/MM/JJJJ}

{DD maand JJJJ}

[Nationaal te implementeren]

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>, en de website van {naam van het nationaal bureau (link)}.

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Novantron en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 2 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Mitoxantron
[Nationaal te implementeren]

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

[Nationaal te implementeren]

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
[Nationaal te implementeren]

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
[Nationaal te implementeren]

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

[Nationaal te implementeren]

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

[Nationaal te implementeren]

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

[Nationaal te implementeren]

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN
VAN TOEPASSING)**

[Nationaal te implementeren]

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

{tel}

{fax}

{e-mail}

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

[Nationaal te implementeren]

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[Nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

[Nationaal te implementeren]

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[Nationaal te implementeren]

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Novantron en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 2 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]
Mitoxantron
Intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

[Nationaal te implementeren]

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

[Nationaal te implementeren]

4. PARTIJNUMMER

[Nationaal te implementeren]

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

[Nationaal te implementeren]

6. OVERIGE

[Nationaal te implementeren]

BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Novantron en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 2 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie [Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren] Mitoxantron

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Novantron en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Novantron en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Novantron bevat de werkzame stof mitoxantron. Novantron behoort tot de groep geneesmiddelen die middelen tegen neoplasie of antikankergeneesmiddelen worden genoemd. Het behoort ook tot de subgroep van antikankergeneesmiddelen die antracyclines worden genoemd. Novantron voorkomt dat kankercellen gaan groeien, waardoor deze uiteindelijk sterven. Het geneesmiddel onderdrukt ook het afweersysteem en wordt vanwege dit effect gebruikt om een specifieke vorm van multipelle sclerose te behandelen wanneer er geen alternatieve behandelopties zijn.

Novantron wordt gebruikt voor de behandeling van:

- Gevorderde (uitgezaaide) borstkanker;
- Een vorm van lymfklierkanker (non-Hodgkin-lymfoom);
- Een bloedkanker waarbij het beenmerg (het sponzige weefsel in grote beenderen) te veel witte bloedcellen aanmaakt (acute myeloïde leukemie);
- Een kanker van de witte bloedcellen (chronische myeloïde leukemie) in een stadium waarin het moeilijk is om het aantal witte bloedcellen onder controle te houden (blastencrisis). Novantron wordt gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen in deze indicatie;
- Pijn veroorzaakt door prostaatkanker in een gevorderd stadium in combinatie met corticosteroiden;
- Zeer actieve terugkerende multipelle sclerose geassocieerd met snel ontwikkelende beperkingen waar geen alternatieve therapeutische opties voor bestaan (zie rubrieken 2 en 3).

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor sulfiet.
- U heeft een vorm van astma (bronchiale astma) met sulfietallergie.
- U geeft borstvoeding (zie de rubriek “Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid”).

Bij de behandeling van multipelle sclerose:

- U bent zwanger.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Novantron dient toegediend te worden onder supervisie van een arts die ervaren is in het gebruik van kankergeneesmiddelen die giftig zijn voor uw cellen (cytotoxische chemotherapeutica).
Novantron dient gegeven te worden via een langzaam en vrijstromend infuus in een ader.

Novantron mag niet onder de huid (subcutaan), in een spier (intramusculair) of in een slagader (intra-arterieel) toegediend worden. Ernstige plaatselijke weefselschade kan optreden als Novantron weglekt in het omliggende weefsel (extravasatie) tijdens de toediening.

Novantron mag ook niet ingespoten worden in de ruimte onder de hersenen of het ruggenmerg (intrathecale injectie), aangezien dit kan leiden tot ernstige schade met permanente gevolgen.

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u Novantron gebruikt:

- als u problemen met de lever heeft
- als u problemen met de nieren heeft
- als u Novantron eerder heeft gebruikt
- als uw hart niet goed werkt
- als u eerder bestraling van de borst heeft gehad
- als u al andere geneesmiddelen gebruikt die van invloed zijn op uw hart
- als u eerder behandeld bent met antracyclines of antracenedionen, zoals daunorubicine of doxorubicine
- als uw beenmerg niet goed werkt (onderdrukt is) of als uw algemene gezondheid slecht is
- als u een infectie heeft. Deze infectie dient behandeld te worden voordat Novantron gebruikt wordt.
- als u van plan bent om u te laten vaccineren of immuniseren tijdens de behandeling. Vaccinaties en immunisaties kunnen mogelijk niet werken tijdens de behandeling met Novantron en gedurende 3 maanden na het einde van de behandeling.
- als u zwanger bent of als u en uw partner zwanger proberen te worden
- als u borstvoeding geeft. U dient te stoppen met borstvoeding voordat Novantron gebruikt wordt.

Informeer uw arts, apotheker of verpleegkundige onmiddellijk als u een of meerdere van de volgende tekens of symptomen krijgt tijdens de behandeling met Novantron:

- koorts, infecties, onverklaarde bloedingen of kneuzingen, zwakte en makkelijk vermoeid raken
- kortademigheid (inclusief kortademigheid 's nachts), hoesten, vocht vasthouden (zwellen) in de enkels of benen, hartkloppingen (onregelmatige hartslag). Dit kan tijdens of maanden tot jaren na de behandeling met Novantron optreden.

Uw arts moet mogelijk uw behandeling aanpassen of Novantron tijdelijk of permanent stoppen.

Bloedonderzoek voor en tijdens behandeling met Novantron

Novantron kan invloed hebben op het aantal bloedcellen. Voordat u begint met Novantron en tijdens de behandeling zal uw arts een bloedonderzoek uitvoeren om het aantal bloedcellen te bepalen. Uw arts zal vaker bloedonderzoek uitvoeren, waarbij hij in het bijzonder het aantal witte bloedcellen (neutrofiële leukocyten) zal controleren:

- als u een laag aantal van een bepaald soort witte bloedcellen (neutrofielen) heeft (minder dan 1.500 cellen/mm³)
- als u Novantron in hoge doses gebruikt (>14 mg m² per dag x 3 dagen).

Hartfunctietesten voor en tijdens behandeling met Novantron

Novantron kan uw hart beschadigen en een verslechtering van uw hartfunctie of, in ernstiger gevallen, hartfalen veroorzaken. U loopt een grotere kans om deze bijwerkingen te ontwikkelen als u hogere doses Novantron gebruikt of:

- als uw hart niet goed werkt
- als u eerder bestraling van de borst heeft gehad
- als u al andere geneesmiddelen gebruikt die invloed hebben op uw hart

- als u eerder behandeld bent met antracyclines of antracenedionen, zoals daunorubicine of doxorubicine.

Uw arts zal hartfunctie-onderzoek uitvoeren voordat u begint met Novantron en op regelmatige momenten tijdens de behandeling. Als u Novantron krijgt voor de behandeling van multipole sclerose, zal uw arts uw hartfunctie onderzoeken voor het begin van de behandeling, voor iedere vervolgdosis en jaarlijks tot 5 jaar na het einde van de behandeling.

Acute myeloïde leukemie en myelodysplastisch syndroom

Een groep antikankermiddelen (topo-isomerase II-remmers), waaronder Novantron, kan de volgende aandoeningen veroorzaken wanneer ze alleen gebruikt worden, maar in het bijzonder in combinatie met andere chemotherapie en/of bestraling:

- witte bloedcelkanker (acute myeloïde leukemie, AML)
- een beenmergaandoening die leidt tot abnormaal gevormde bloedcellen en leukemie (myelodysplastisch syndroom).

Verkleuring van urine en andere weefsels

Mitoxantron kan een blauw-groene verkleuring van de urine veroorzaken gedurende 24 uur na toediening. Een blauwachtige verkleuring van oogwit, huid en nagels kan ook optreden.

Geboortebeperving bij mannen en vrouwen

Mannen mogen geen kind verwekken en moeten een betrouwbare anticonceptiemethode toepassen tijdens en gedurende ten minste 6 maanden na behandeling. Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen een negatieve zwangerschapstest te hebben vóór elke dosis en dienen effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens en gedurende ten minste 4 maanden na beëindiging van de behandeling. Informeer uw arts als u dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap gebruikt of als u zwanger raakt terwijl u dit geneesmiddel gebruikt, omdat er risico's kunnen zijn voor de foetus.

Vruchtbaarheid

Dit geneesmiddel kan het risico op een tijdelijk of blijvend uitblijven van de menstruatie (amenorroe) verhogen bij vrouwen die zwanger kunnen worden.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Er is weinig ervaring bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren vanaf de geboorte tot een leeftijd van 18 jaar aangezien de veiligheid en werkzaamheid bij kinderen en jongeren tot 18 jaar niet is vastgesteld.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Novantron nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Het is vooral belangrijk dat u de volgende geneesmiddelen noemt.

Geneesmiddelen die het risico op bijwerkingen met Novantron kunnen verhogen:

- geneesmiddelen die uw hart kunnen beschadigen (bijv. antracyclines)
- geneesmiddelen die de aanmaak van bloedcellen en bloedplaatjes door het beenmerg onderdrukken (myelosuppressieve middelen)
- geneesmiddelen die uw afweersysteem onderdrukken (immunosuppressieve middelen)
- anti-vitamine K, vooral als u Novantron gebruikt omdat u kanker heeft
- topo-isomerase II-remmers (een groep antikankermiddelen, waaronder mitoxantron), in combinatie met andere chemotherapie en/of bestraling. Deze kunnen het volgende veroorzaken:
 - witte bloedcelkanker (acute myeloïde leukemie, AML)
 - een beenmergaandoening die leidt tot abnormaal gevormde bloedcellen waardoor leukemie ontstaat (myelodysplastisch syndroom)

Vraag het uw arts of apotheker als u niet zeker bent of uw geneesmiddel behoort tot een van de geneesmiddelen die hierboven genoemd zijn.

Deze geneesmiddelen moeten met voorzichtigheid gebruikt worden of mogelijk vermeden worden tijdens uw behandeling met Novantron. Als u een of meerdere van deze middelen gebruikt, dient uw arts mogelijk een alternatief middel aan u voor te schrijven.

U dient ook uw arts te informeren als u al Novantron gebruikt en u een nieuw middel voorgeschreven krijgt dat u niet al eerder gelijktijdig met Novantron heeft gebruikt.

Vaccinaties en immunisaties (bescherming tegen de stoffen in een vaccinatie) kunnen mogelijk niet werken tijdens de behandeling met Novantron en gedurende drie maanden na het einde van de behandeling.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap

Novantron kan schade veroorzaken bij uw ongeboren kind. Daarom moet u voorkomen dat u zwanger wordt. Novantron mag niet gebruikt worden als behandeling voor multipele sclerose tijdens de zwangerschap (vooral in de eerste drie maanden van de zwangerschap).

Als u zwanger wordt tijdens de behandeling met Novantron, dient u onmiddellijk uw arts te informeren en te stoppen met de behandeling met Novantron.

U moet voorkomen dat u zwanger wordt. Mannen moeten een betrouwbare anticonceptiemethode toepassen tijdens de behandeling en gedurende ten minste 6 maanden na het beëindigen van de behandeling. Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen een negatieve zwangerschapstest te hebben vóór elke dosis en effectieve anticonceptie te gebruiken gedurende ten minste 4 maanden na beëindiging van de behandeling met Novantron.

Borstvoeding

Novantron wordt uitgescheiden in de moedermelk en kan ernstige bijwerkingen bij uw baby veroorzaken. U mag geen borstvoeding geven terwijl u behandeld wordt met mitoxantron en tot één maand na de laatste toediening.

Vruchtbaarheid

Novantron kan het risico op een tijdelijk of blijvend uitblijven van de menstruatie (amenorroe) verhogen bij vrouwen die zwanger kunnen worden. Daarom dient u contact op te nemen met uw arts als u van plan bent om in de toekomst zwanger te worden; uw eicellen moeten mogelijk worden ingevroren. Er zijn geen gegevens beschikbaar bij mannen. Er werd echter schade aan de teelballen en een verminderde hoeveelheid spermacellen in mannelijke proefdieren gezien.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Novantron heeft geringe invloed op uw rijvaardigheid en op uw vermogen om machines te bedienen. Dit wordt veroorzaakt door mogelijke bijwerkingen, zoals verwardheid of vermoeidheid (zie rubriek 4).

Als u last heeft van deze bijwerkingen, dient u geen voertuigen te besturen en/of machines te bedienen.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Dosering en wijze van toediening

Novantron wordt aan u gegeven onder supervisie van een arts die ervaren is in het gebruik van cytotoxische chemotherapeutica. Het moet altijd worden gegeven als een intraveneus infuus (in een ader) en moet altijd vooraf worden verdund. De infuusvloeistof kan uit de ader in het weefsel lekken (extravasatie). Als dit gebeurt, dient het infuus gestopt te worden en opnieuw in een andere ader gegeven te worden. U dient contact met Novantron te vermijden, vooral met de huid, slijmvliezen (vochtige lichaamsoppervlaktes, zoals de binnenkant van de mond) en de ogen. De individuele dosis Novantron wordt berekend door uw arts. De aanbevolen dosis is gebaseerd op uw lichaamsoppervlak, wat berekend wordt in vierkante meter (m²) op

basis van uw lengte en gewicht. Bovendien zal uw bloed regelmatig getest worden tijdens de behandeling. De dosering van het middel zal in overeenstemming met de resultaten van deze testen aangepast worden.

De gebruikelijke dosering is:

Gemetastaseerde borstkanker, non-Hodgkin-lymfoom

Als Novantron alleen gebruikt wordt:

De aanbevolen startdosering van Novantron is 14 mg/m² lichaamsoppervlak, gegeven als een eenmalige intraveneuze dosis, die met 21-daagse intervallen herhaald kan worden, als uw bloedwaarden tot acceptabele niveaus zijn teruggekeerd.

Een lagere startdosering (12 mg/m² of minder) wordt aanbevolen bij patiënten met lage beenmergreserves, bijv. vanwege eerdere chemotherapie of een slechte algemene conditie.

Uw arts zal beslissen welke vervolgdosering u precies nodig heeft.

Voor vervolgguren kan de eerdere dosis gewoonlijk worden herhaald als de aantallen witte bloedcellen en bloedplaatjes na 21 dagen weer tot normale niveaus zijn teruggekeerd.

Combinatiebehandeling (bij gebruik met andere middelen)

Novantron is gegeven als onderdeel van combinatiebehandeling. In gemetastaseerde borstkanker is aangetoond dat combinaties van Novantron en andere cytotoxische middelen, waaronder cyclofosfamide en 5-fluorouracil of methotrexaat en mitomycine C, effectief waren.

Novantron is ook gebruikt in diverse combinaties voor non-Hodgkin-lymfoom, maar er zijn op dit moment beperkte gegevens en specifieke regimes kunnen niet worden aanbevolen.

Als richtlijn dient de startdosering van Novantron, wanneer Novantron gebruikt wordt in combinatiechemotherapie, verlaagd te worden met 2-4 mg/m² onder de doses die aanbevolen worden wanneer Novantron alleen gebruikt wordt.

Acute myeloïde leukemie:

Als het alleen gebruikt wordt bij recidief (terugkeer van de kanker)

De aanbevolen dosering voor behandeling ter voorkoming van een recidief is 12 mg/m² lichaamsoppervlak, gegeven als een enkele intraveneuze dosis dagelijks gedurende vijf opeenvolgende dagen (totaal 60 mg/m² per 5 dagen).

Als het gebruikt wordt met andere middelen tegen kanker:

Uw arts zal beslissen welke dosis u precies nodig heeft. Deze dosis kan aangepast worden als:

- De geneesmiddelencombinatie de aanmaak van witte en rode bloedcellen en bloedplaatjes in uw beenmerg meer onderdrukt dan wanneer Novantron alleen gebruikt wordt.
- Als u ernstige problemen met de lever of nieren heeft.

Behandeling van de blastencrisis in (chronische) myeloïde leukemie

Alleen gebruikt bij recidief

De aanbevolen dosering bij recidief is 10 tot 12 mg/m² lichaamsoppervlak, gegeven als een enkele intraveneuze dosis dagelijks gedurende 5 opeenvolgende dagen (totaal 50 tot 60 mg/m²).

Gevorderde castratieresistente prostaatkanker

De aanbevolen dosering Novantron is 12 to 14 mg/m², gegeven als een kort intraveneus infuus om de 21 dagen, in combinatie met lage orale doses corticosteroiden (hormonale geneesmiddelen die het afweersysteem onderdrukken).

Multipele sclerose

Novantron zal aan u gegeven worden onder supervisie van een arts die ervaren is in het gebruik van cytotoxische chemotherapeutica bij de behandeling van multipele sclerose.

De aanbevolen dosering mitoxantron is meestal 12 mg/m^2 lichaamsoppervlak, gegeven als een kort (ongeveer 5 tot 15 minuten) intraveneus infuus, dat elke 1-3 maanden herhaald mag worden. De maximale levenslange cumulatieve dosis dient niet meer te zijn dan 72 mg/m^2 .

Als mitoxantron herhaald toegediend wordt, dienen dosisaanpassingen gebaseerd te worden op de mate en duur van de afname van het aantal witte en rode bloedcellen en bloedplaatjes in uw bloed.

Ouderen

Oudere patiënten dienen doses aan de lage kant van de doseringsschaal te krijgen vanwege een mogelijk afgenomen lever-, nier- of hartfunctie, en vanwege mogelijke aandoeningen of behandeling met andere geneesmiddelen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De meest ernstige bijwerkingen zijn hartschade (myocardiale toxiciteit) en myelosuppressie (verminderde activiteit van het beenmerg).

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn

Informeer uw arts onmiddellijk als een (of meer) van de volgende bijwerkingen optreedt:

- Als uw huid bleek wordt en u zich zwak voelt of plotseling kortademig wordt, kan dat een teken zijn van een afname van de rode bloedcellen
- Ongebruikelijke blauwe plekken of bloedingen, zoals het ophoesten van bloed, bloed in uw braaksel of urine, of zwarte ontlasting (een mogelijk teken van een afname van bloedplaatjes)
- Nieuwe of verergerde ademhalingsproblemen
- Pijn op de borst, kortademigheid, veranderingen in uw hartslag (snel of langzaam), vocht vasthouden (zwellings) in de enkels of benen (mogelijke tekenen of symptomen van hartproblemen)
- Ernstige jeukende huiduitslag (netelroos), zwelling van handen, voeten, enkels, gezicht, lippen, mond of keel (wat problemen met slikken of ademen kan veroorzaken), of als u denkt dat u flauw gaat vallen; dit kunnen tekenen zijn van een ernstige allergische reactie
- Koorts of infecties

Voor patiënten die voor kanker behandeld worden:

Zeer vaak (kan optreden bij meer dan 1 op 10 personen)

- Infecties
- Laag aantal rode bloedcellen, wat een gevoel van vermoeidheid en kortademigheid kan veroorzaken (anemie). U heeft misschien een bloedtransfusie nodig
- Laag aantal speciale witte bloedcellen (neutrofielen en leukocyten)
- Misselijkheid
- Braken (overgeven)
- Haarverlies

Vaak (kan optreden bij maximaal 1 op 10 personen)

- Laag aantal bloedplaatjes, wat bloedingen of blauwe plekken kan veroorzaken
- Laag aantal speciale witte bloedcellen (granulocyten)
- Verlies van eetlust
- Vermoeidheid, zwakheid en energiegebrek
- Congestief hartfalen (ernstige aandoening waarbij het hart niet meer genoeg bloed kan rondpompen)
- Hartaanval
- Kortademigheid
- Obstipatie

- Diarree
- Ontsteking van de mond en lippen
- Koorts

Soms (kan optreden bij maximaal 1 op 100 personen)

- Verminderde beenmergactiviteit. Uw beenmerg kan sterker of langer onderdrukt zijn wanneer u chemotherapie of bestraling heeft gehad
- Onvoldoende aanmaak van bloedcellen in het beenmerg (beenmergfalen)
- Abnormaal aantal witte bloedcellen
- Ernstige allergische reactie (anafylactische reactie, inclusief anafylactische shock) – u kunt last krijgen van een plotselinge jeukende huiduitslag (netelroos), zwelling van handen, voeten, enkels, gezicht, lippen, mond of keel, wat problemen met slikken of ademen kan veroorzaken, of u kunt het gevoel krijgen dat u flauw gaat vallen
- Bovenste luchtweginfecties
- Urineweginfecties
- Bloedvergiftiging (sepsis)
- Infecties veroorzaakt door micro-organismen die normaal gesproken geen ziekte verwekken bij een gezonde afweer (opportunistische infecties)
- Witte bloedcelkanker (acute myeloïde leukemie, AML)
- Beenmergafwijking die leidt tot de vorming van abnormale bloedcellen waardoor leukemie ontstaat (myelodysplastisch syndroom (MDS))
- Gewichtsveranderingen
- Metabole verstoringen (tumorlysisyndroom)
- Angst
- Verwardheid
- Hoofdpijn
- Tintelingen
- Onregelmatige hartslag of vertraagde hartslag
- Afwijkend electrocardiogram
- Afname van het bloedvolume dat de linkerventrikel kan pompen zonder symptomen
- Blauwe plekken
- Ernstige bloeding
- Lage bloeddruk
- Buikpijn
- Bloeding in uw maag of darmen; dit kan bloed in braaksel, bloeding tijdens de ontlasting of zwarte teerachtige ontlasting omvatten
- Slijmvliesontsteking
- Ontsteking van de alvleesklier
- Leverafwijkingen
- Huidontstekingen (erytheem)
- Nagelafwijkingen (bijv. loslaten van de nagel van het nagelbed, veranderingen in de textuur en structuur van de nagel)
- Huiduitslag
- Verkleuring van de oogwitten
- Huidverkleuring
- Vloeistoflekkage in het omringende weefsel (extravasatie):
 - o Roodheid (erytheem)
 - o Zwelling
 - o Pijn
 - o Brandend gevoel en/of huidverkleuring
 - o Afsterven van weefselcellen wat kan leiden tot de noodzaak van verwijdering van de dode cellen en een huidtransplantatie
- Abnormale resultaten van bloedtesten om de lever- en nierfunctie te controleren (verhoogde aspartaataminotransferasewaarden, verhoogde creatinine- en ureumstikstofconcentraties in het bloed)
- Nierschade die zwelling en zwakte veroorzaakt (nephropathie)
- Urineverkleuring
- Abnormale afwezigheid van de menstruatie (amenorroe)

- Zwelling (oedeem)
- Smaakstoornissen

Zelden (kan optreden bij maximaal 1 op 1.000 personen)

- Longontsteking (pneumonie)
- Hartspierschade waardoor het hart minder goed kan pompen (cardiomyopathie)

Voor patiënten die voor Multipele Sclerose behandeld worden:

Zeer vaak (kan optreden bij meer dan 1 op 10 personen)

- Infecties, inclusief infecties van de bovenste luchtwegen en de urineweg
- Misselijkheid
- Haarverlies
- Abnormale afwezigheid van de menstruatie (amenorroe)

Vaak (kan optreden bij maximaal 1 op 10 personen)

- Laag aantal rode bloedcellen, wat een gevoel van vermoeidheid en kortademigheid kan veroorzaken (anemie). U heeft misschien een bloedtransfusie nodig.
- Laag aantal speciale witte bloedcellen (granulocyten en leukocyten)
- Obstipatie
- Braken (overgeven)
- Diarree
- Ontsteking van de mond en lippen
- Abnormaal aantal witte bloedcellen
- Hoofdpijn
- Onregelmatige hartslag
- Afwijkend elektrocardiogram
- Afname van het bloedvolume dat de linkerventrikel kan pompen zonder symptomen
- Afwijkende resultaten van bloedonderzoek van de leverfunctie (verhoogde aspartaataminotransferasewaarden)

Soms (kan optreden bij maximaal 1 op 100 personen)

- Longontsteking (pneumonie)
- Bloedvergiftiging (sepsis)
- Infecties veroorzaakt door micro-organismen die normaal gesproken geen ziekte verwekken bij een gezonde afweer (opportunistische infecties)
- Witte bloedcelkanker (acute myeloïde leukemie, AML)
- Beenmergafwijking die leidt tot de vorming van abnormale bloedcellen waardoor leukemie ontstaat (myelodysplastisch syndroom (MDS))
- Onvoldoende aanmaak van bloedcellen in het beenmerg (beenmergfalen)
- Verminderde beenmergactiviteit. Uw beenmerg kan sterker of langer onderdrukt zijn wanneer u chemotherapie of bestraling heeft gehad
- Laag aantal bloedplaatjes, wat bloedingen of blauwe plekken kan veroorzaken
- Laag aantal speciale witte bloedcellen (neutrofielen)
- Ernstige allergische reactie (anafylactische reactie, inclusief anafylactische shock) – u kunt last krijgen van een plotselinge jeukende huiduitslag (netelroos), zwelling van handen, voeten, enkels, gezicht, lippen, mond of keel, wat problemen met slikken of ademen kan veroorzaken, of u kunt het gevoel krijgen dat u flauw gaat vallen
- Verlies van eetlust
- Gewichtsveranderingen
- Angst
- Verwardheid
- Tintelingen
- Vermoeidheid, zwakheid en energiegebrek
- Ernstige aandoening waarbij het hart niet meer genoeg bloed kan rondpompen (congestief hartfalen)

- Hartspierschade waardoor het hart minder goed kan pompen (cardiomyopathie)
- Trage hartslag
- Hartaanval
- Ongebruikelijke blauwe plekken
- Ernstige bloeding
- Lage bloeddruk
- Kortademigheid
- Buikpijn
- Bloeding in uw maag of darmen; dit kan bloed in braaksel, bloeding tijdens de ontlasting of zwarte teerachtige ontlasting omvatten
- Slijmvliesontsteking
- Ontsteking van de alvleesklier
- Leverafwijkingen
- Nagelafwijkingen (bijv. loslaten van de nagel van het nagelbed, veranderingen in de textuur en structuur van de nagel)
- Huiduitslag
- Verkleuring van het oogwit
- Huidverkleuring
- Vloeistoflekkage in het omringende weefsel (extravasatie):
 - o Roodheid (erytheem)
 - o Zwelling
 - o Pijn
 - o Brandend gevoel en/of huidverkleuring
 - o Afsterven van weefselcellen wat kan leiden tot de noodzaak van verwijdering van de dode cellen en een huidtransplantatie
- Afwijkende resultaten van bloedonderzoek van de lever- en nierfunctie (verhoogde creatinine- en ureumstikstofconcentraties in het bloed)
- Nierschade die zwelling en zwakheid veroorzaakt (nefropathie)
- Urineverkleuring
- Zwelling (oedeem)
- Koorts
- Plotselinge dood

Zelden (kan optreden bij maximaal 1 op 1.000 personen)

Geen

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

[Nationaal te implementeren]

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

[Nationaal te implementeren]

Hoe ziet Novantron eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

[Nationaal te implementeren]

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Dit geneesmiddel is geregistreerd in de Lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {maand JJJJ}.

[Nationaal te implementeren]

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>, en de website van {naam van het nationaal bureau (link)}.