

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NOVANTRONE 2 mg/ml Concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

NOVANTRONE 2 mg/ml Concentrato per soluzione per infusione

Ogni ml di soluzione contiene:

Principio attivo

Mitoxantrone dicloridrato 2,328 mg

equivalente a mitoxantrone 2 mg

Per gli eccipienti: vedi 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Il Novantrone è indicato per la chemioterapia delle forme metastatiche di carcinoma della mammella, del linfoma non-Hodgkin, della leucemia non linfocitica acuta dell'adulto, della leucemia mieloide cronica in crisi blastica, del carcinoma epatocellulare.

Il Novantrone in combinazione con basse dosi di cortisonici orali, incluso prednisone e idrocortisone, è indicato nel trattamento palliativo iniziale di pazienti con sintomatologia dolorosa correlata a carcinoma della prostata in stato avanzato non rispondente a terapia ormonale.

Il Novantrone è inoltre indicato nei pazienti ambulatoriali (non ancora costretti alla sedia a rotelle) affetti da sclerosi multipla progressiva cronica secondaria con o senza attacchi intermittenti che siano in una fase attiva della malattia; questa fase viene definita da due attacchi o da un peggioramento EDSS di almeno un punto in 18 mesi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il mitoxantrone deve essere somministrato esclusivamente per via endovenosa.

Il Novantrone non va miscelato con soluzioni contenenti altri farmaci. In caso di stravasamento della soluzione, sospendere immediatamente la somministrazione ed utilizzare, quale via di introduzione, un'altra vena.

Non deve essere mai somministrato per via sottocutanea, intramuscolare o intrarteriosa. Può accadere un grave danno tissutale locale se vi è uno stravasamento durante la somministrazione (vedere 4.9).

Non è per uso intratecale. Il Mitoxantrone HCl non deve essere somministrato mediante iniezione intratecale. Da una somministrazione intratecale può derivare un grave danno con effetti permanenti (vedere 4.4).

Nel trattamento in monochemioterapia del **carcinoma metastatico della mammella**, del **linfoma non-Hodgkin** e del **carcinoma epatocellulare** la dose iniziale consigliata è di 14 mg/m² da somministrare, per iniezione endovenosa singola ad intervalli di 21 giorni. Viene raccomandata l'adozione di un dosaggio inferiore (12 mg/m² o meno) nei pazienti con riserve midollari ridotte. Nei successivi cicli di terapia i dosaggi vanno adattati al grado ed alla durata della mielodepressione del paziente. La seguente tabella serve da guida (si tenga presente che il nadir leucopenico e trombocitopenico di solito si ha dopo 10 giorni dalla somministrazione).

NADIR LEUCOPENICO E TROMBOCITOPENICO	TEMPO DI RECUPERO	DOSAGGIO DA ADOTTARE
Nadir leucopenico > 1500 o Nadir trombocitopenico > 50000	Recupero < 21 giorni	Ripetere la dose precedente o aumentare di 2 mg/m ² se la mielodepressione non è considerata adeguata.
Nadir leucopenico > 1500 o Nadir trombocitopenico > 50000	Recupero > 21 giorni	Sospendere sino a recupero e quindi ripetere la dose precedente.
Nadir leucopenico < 1500 o Nadir trombocitopenico < 50000	Qualsiasi durata	Dopo recupero diminuire di 2 mg/m ² la dose precedente.
Nadir leucopenico < 1000 o Nadir trombocitopenico < 25000	Qualsiasi durata	Dopo recupero diminuire di 4 mg/m ² la dose precedente.

Si consiglia di ripetere le dosi iniziali solo se i valori dei globuli bianchi e delle piastrine sono ritornati entro i limiti clinicamente accettabili dopo 21 giorni.

Nel trattamento del carcinoma metastatico della mammella e dei linfomi il mitoxantrone è stato impiegato anche in associazione, secondo vari schemi terapeutici, con ciclofosfamide, fluorouracile, vincristina, vinblastina, bleomicina, methotrexate, calcio folinato, glucocorticoidi. L'associazione con chemioterapici che provocano mielodepressione richiede l'adozione di un dosaggio ridotto di Novantrone: 2-4 mg/m² in meno rispetto alla dose consigliata. Nei successivi cicli di terapia i dosaggi vanno aggiustati in funzione della durata e del grado della mielodepressione del paziente (vedi tabella).

Nel trattamento in monochemioterapia della **leucemia non linfocitica acuta in recidiva** e della **leucemia mieloide cronica in crisi blastica** il dosaggio consigliato, sia nella fase di induzione che in quella di reinduzione, è di 12 mg/m²/die per 5 giorni consecutivi (60 mg/m² in totale).

Nel trattamento sia di prima che di seconda linea della leucemia non linfocitica acuta e nel trattamento della leucemia mieloide cronica in crisi blastica il Novantrone è stato impiegato anche in associazione con citosina arabinoside. Per l'induzione il dosaggio raccomandato è di 10-12 mg/m² di Novantrone per 3 giorni e 100 mg/m² di citosina arabinoside per 7 giorni (quest'ultima somministrata per infusione continua di 24 ore). La maggior parte delle remissioni complete si verificheranno durante il ciclo iniziale di induzione. Nel caso di una risposta antileucemica incompleta, può essere iniziato un secondo ciclo di induzione. Per un secondo ciclo, quando richiesto, si raccomandano gli stessi dosaggi giornalieri ma con Novantrone somministrato per soli 2 giorni e citosina arabinoside per soli 5 giorni. Il secondo ciclo va iniziato solo dopo scomparsa di eventuali effetti tossici extraematologici gravi o pericolosi per la vita. Vedere anche "Avvertenze speciali e opportune Precauzioni d'impiego" prima di decidere il dosaggio.

Carcinoma della prostata refrattario alla terapia ormonale:

Sulla base di studi condotti con Novantrone in combinazione con cortisonici orali (prednisone 10 mg/die e idrocortisone 40 mg/die) in confronto a cortisonici da soli, si raccomanda di somministrare il Novantrone per infusione endovenosa breve alla dose di 12-14 mg/m² ogni 21 giorni. Vedere anche "Avvertenze speciali e Precauzioni d'impiego" prima di decidere il dosaggio.

Il Mitoxantrone può anche essere iniettato lentamente in infusione endovenosa libera di soluzione isotonica di cloruro di sodio o glucosata al 5% oppure in sodio cloruro allo 0.18 % e glucosio al 4% per un periodo di almeno 5 minuti.

Per infusioni brevi il Mitoxantrone deve essere diluito in 50-100 ml di soluzione isotonica di cloruro di sodio o in glucosata 5% oppure in sodio cloruro allo 0.18 % e glucosio al 4%. Novantrone può essere ulteriormente diluito con le stesse soluzioni ed usato immediatamente.

La soluzione diluita deve essere introdotta lentamente nella cannula come infusione endovenosa libera con le suddette soluzioni per un periodo non inferiore a 5 minuti. La cannula deve essere inserita preferibilmente in una vena di grandi dimensioni. Se possibile evitare le vene in corrispondenza di articolazioni o in estremità con drenaggio linfatico o venoso compromesso.

Sclerosi multipla

Il Mitoxantrone deve essere utilizzato solo da medici con esperienza sul trattamento della sclerosi multipla.

Ulteriori precauzioni e notizie relative alle corrette modalità d'uso di Novantrone sono riportate nel paragrafo 4.4. "Avvertenze speciali e opportune Precauzioni d'impiego".

Prima di ricevere ogni dose di Novantrone, le donne affette da sclerosi multipla che sono biologicamente in grado di concepire, devono sottoporsi ad un test di gravidanza, anche se stanno usando un metodo contraccettivo, e bisogna conoscere i risultati, prima della somministrazione.

La quantità di Mitoxantrone da somministrare deve essere calcolata in base alla superficie corporea.

Il dosaggio raccomandato è di 12 mg di Mitoxantrone/m² di superficie corporea, somministrato mediante una breve infusione intravenosa (approssimativamente dai 5 ai 15 minuti) ogni tre mesi. Vedere anche "**Avvertenze speciali e Precauzioni d'impiego**" prima di decidere il dosaggio.

È raccomandata la valutazione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) (mediante ecocardiogramma o MUGA) prima della somministrazione della dose iniziale di Mitoxantrone HCl (Vedere 4.4).

L'emocromo completo, comprendente le piastrine, deve essere monitorato prima di ciascun ciclo di Mitoxantrone HCl e nella eventualità che insorgano segni o sintomi di infezione.(Vedere 4.4).

Modo di somministrazione

Il Novantrone concentrato deve essere diluito prima dell'uso.

La dose di Mitoxantrone deve essere diluita in almeno 50 ml di soluzione iniettabile allo 0.9% di cloruro di sodio o di destrosio al 5% (glucosio) oppure in sodio cloruro allo 0.18 % e glucosio al 4%.

Il Mitoxantrone può anche essere iniettato lentamente in infusione endovenosa libera di soluzione isotonica di cloruro di sodio o glucosata al 5% oppure in sodio cloruro allo 0.18 % e glucosio al 4% per un periodo di almeno 5 minuti.

Per infusioni brevi il mitoxantrone deve essere diluito in 50-100 ml di soluzione isotonica di cloruro di sodio o in glucosata 5% oppure in sodio cloruro allo 0.18 % e glucosio al 4%. Novantrone può essere ulteriormente diluito con le stesse soluzioni ed usato immediatamente.

La soluzione diluita deve essere introdotta lentamente nella cannula come infusione endovenosa libera con le suddette soluzioni per un periodo non inferiore a 5 minuti. La cannula deve essere inserita preferibilmente in una vena di grandi dimensioni. Se possibile evitare le vene in corrispondenza di articolazioni o in estremità con drenaggio linfatico o venoso compromesso.

Il Novantrone non deve essere miscelato con l'eparina nella stessa infusione in quanto può formarsi un precipitato.

Poiché non sono disponibili specifici dati di compatibilità, si raccomanda di non miscelare il Novantrone nella stessa infusione con altri farmaci.

Durata della somministrazione

Da esperienze da uno studio randomizzato, in doppio cieco, riguardante l'uso del mitoxantrone per il trattamento della sclerosi multipla sono disponibili dati fino a dosi cumulative di 96 mg/m² di superficie corporea (durata del trattamento: 24 mesi). Oltre a questo studio altri pazienti sono stati trattati per periodi di tempo più lunghi con dosi cumulative superiori a 100 mg/m².

La decisione di un trattamento per un periodo più lungo di due anni deve essere presa dal medico curante e in base al singolo caso.

Con una dose totale cumulativa di più di 120 mg di mitoxantrone/m² di superficie corporea la funzione cardiaca dovrebbe essere controllata regolarmente anche in pazienti che non presentino i fattori rischio riportati di seguito.

In base all'esperienza oncologica la dose totale di mitoxantrone per tutte le indicazioni deve essere limitata a 120 mg di mitoxantrone/m² di superficie corporea come dose cumulativa.

Pazienti con insufficienza epatica

Per i pazienti con insufficienza epatica non esistono dati sufficienti che consentano di fornire raccomandazioni per l'aggiustamento del dosaggio (vedere anche 4.4.).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Infezioni gravi in fase attiva.
- Generalmente controindicato in presenza di grave insufficienza epatica.
- Gravidanza ed allattamento (vedere 4.6).
- Generalmente controindicato nell'età pediatrica (vedere 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Il Novantrone è un farmaco citotossico e deve essere usato da personale sanitario esperto nell'uso di agenti chemioterapici citotossici e che disponga delle attrezzature idonee ad un regolare monitoraggio dei parametri clinici, ematologici e biochimici sia durante che dopo il trattamento.

Le persone che hanno contatti con i farmaci oncologici o lavorano in zone dove questi farmaci sono utilizzati, possono essere esposte a questi agenti sia per contatto aereo o tramite diretto contatto con oggetti contaminati. Gli effetti potenziali sulla salute possono essere ridotti rispettando le procedure istituzionali, le linee guida pubblicate e le regolamentazioni locali inerenti la preparazione, la somministrazione, il trasporto e lo smaltimento di farmaci pericolosi. Non esiste accordo generale che tutte le procedure raccomandate nelle linee guida siano necessarie o appropriate.

Il Novantrone non deve essere maneggiato da personale in stato di gravidanza.

La tossicità miocardica, manifestata nella sua più grave forma mediante insufficienza cardiaca congestizia potenzialmente irreversibile e fatale, può capitare o durante la terapia con Mitoxantrone HCl o in un periodo che va da mesi ad anni dopo l'interruzione della terapia.

Il rischio di cardiotoxicità aumenta con una dose cumulativa.

Una malattia cardiovascolare in atto o latente, una precedente o concomitante irradiazione dell'area mediastinico/pericardica, precedente terapia con altre antracicline o antracendioni o il concomitante utilizzo di altri farmaci cardiotoxici possono aumentare il rischio di tossicità cardiaca.

La tossicità cardiaca con Mitoxantrone HCl può capitare a dosi cumulative più basse sia che siano presenti o meno fattori di rischio cardiaco.

Si raccomanda la valutazione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) (mediante ecocardiogramma o MUGA) prima della somministrazione della dose iniziale di Mitoxantrone HCl e prima di ogni dose in pazienti affetti da sclerosi multipla.

La funzione cardiaca nei pazienti malati di cancro deve essere monitorata con attenzione prima e durante il trattamento.

Nei pazienti malati di cancro che hanno ricevuto una dose cumulativa di Novantrone maggiore di 120 mg/m² sia da solo che in combinazione con altri agenti chemioterapici, la probabilità cumulativa di insufficienza cardiaca congestizia sintomatica (ICC) è stata del 2,6 %. Per questo motivo, i pazienti devono essere monitorati per l'evidenza di tossicità cardiaca ed interrogati circa i sintomi di insufficienza cardiaca prima dell'inizio del trattamento e durante il trattamento.

Di solito, i pazienti affetti da sclerosi multipla non devono ricevere una dose cumulativa superiore a 100 mg/ m². La morte improvvisa è stata riportata in pazienti affetti da sclerosi multipla. La relazione causale con la somministrazione di Mitoxantrone è sconosciuta.

La terapia con Mitoxantrone HCl deve essere accompagnata da un accurato e frequente monitoraggio dei parametri di laboratorio ematologici e chimici, così come da una osservazione frequente del paziente. Una conta seriale completa del sangue e test di funzionalità epatica sono necessari per un appropriato aggiustamento della dose.

Bisogna effettuare test della funzionalità epatica prima di ciascun corso di terapia. In base ai risultati di tali esami può rendersi necessario modificare i dosaggi (vedere 4.2).

Il Novantrone non deve essere somministrato ordinariamente a pazienti con sclerosi multipla che hanno ricevuto una dose al tempo cumulativo superiore a 100 mg/m², o a quanti hanno una LVEF inferiore al 50% o una riduzione clinicamente significativa di questa.

Bisogna ottenere un conteggio ematico completo, comprendente le piastrine, prima di ciascun ciclo di Mitoxantrone e nella eventualità che si manifestino segni e sintomi di infezione.

Generalmente non bisogna somministrare Novantrone a pazienti affetti da Sclerosi Multipla con un conteggio dei neutrofili inferiore a 1500 cellule/mm³

Novantrone deve essere somministrato lentamente come infusione endovenosa libera.

Non deve essere mai somministrato per via sottocutanea, intramuscolare o intrarteriosa. Può accadere un grave danno tissutale locale se vi è uno stravasamento durante la somministrazione (vedere 4.9).

Non è per uso intratecale. Il Mitoxantrone HCl non deve essere somministrato mediante iniezione intratecale. Da una somministrazione intratecale può derivare un grave danno con effetti permanenti.

Novantrone non è indicato per iniezione intra-arteriosa. A seguito di iniezione intra-arteriosa sono stati riportati casi di neuropatia loco/regionale, anche irreversibile.

Novantrone non è indicato per iniezione intratecale. A seguito di iniezione intratecale sono stati riportati casi di neuropatia, e di neurotossicità, sia centrale che periferica.

Questi episodi hanno compreso convulsioni che portavano al coma, gravi postumi neurologici e paralisi con disfunzioni intestinali e della vescica.

Particolari precauzioni devono essere adottate per evitare il contatto del Novantrone con la pelle, le mucose e gli occhi.

Durante la preparazione è consigliabile l'uso di occhiali protettivi, guanti ed abiti di protezione.

Maneggiare con cura per evitare l'eventuale formazione di aerosol.

La pelle, nel caso di contatto accidentale, deve essere abbondantemente risciacquata con acqua calda, e se sono interessati gli occhi, devono essere adottate le abituali metodiche di lavaggio. In seguito, se necessario, dovrebbero essere effettuati dei controlli oftalmici.

Il flaconcino non contiene conservanti, pertanto deve essere utilizzato entro 24 ore dalla diluizione. Conservare la soluzione a temperatura ambiente in contenitori di vetro o di PVC.

E' consigliato non miscelare il Novantrone in liquidi d'infusione contenenti altri principi attivi.

Nel caso di contaminazione di strumenti o superfici, neutralizzare con una soluzione acquosa di ipoclorito di calcio (5,5 parti di ipoclorito di calcio in 13 parti in peso di acqua per ciascuna parte in peso di Novantrone). Pulire la restante soluzione con garze o canovacci e adottare gli opportuni accorgimenti per lo scarto di questo materiale.

Nell'usare l'ipoclorito di calcio è opportuno indossare occhiali e guanti protettivi.

Il Novantrone può impartire alle urine una colorazione blu-verdastra nelle prime 24 ore dopo la somministrazione; i pazienti dovrebbero essere avvertiti di questa eventualità.

Possono anche verificarsi colorazioni bluastre della sclera.

Leucemia mieloide acuta secondaria

Mielodepressione

E' stata riportata leucemia mieloide secondaria (AML) in pazienti malati di cancro, trattati con antracicline. Il Mitoxantrone HCl è un antracenedione, un farmaco correlato. Il verificarsi di leucemia secondaria refrattaria è più comune quando le antracicline sono somministrate in combinazione con agenti antineoplastici che danneggiano il DNA, quando i pazienti sono stati ampiamente pretrattati con farmaci citotossici o quando le dosi di antracicline sono state aumentate. Il rischio cumulativo di sviluppare una AML correlata al trattamento, in 1774 pazienti con carcinoma della mammella che hanno ricevuto il Mitoxantrone HCl contemporaneamente ad altri agenti citotossici e alla radioterapia, è stato stimato essere pari a 1.1% e 1.6% a 5 e 10 anni, rispettivamente.

Sono stati riportati casi post-marketing di leucemia acuta, alcuni dei quali hanno portato a morte del paziente, in seguito al trattamento della Sclerosi Multipla con Novantrone.

Il Novantrone va usato con cautela nei pazienti con mielodepressione (vedi posologia) o in scadenti condizioni generali.

Quando il Mitoxantrone HCl viene utilizzato ad alti dosaggi (>14 mg/m² /die (3 giorni) come è indicato per il trattamento della leucemia, si verificherà una grave mielodepressione. Il Mitoxantrone HCl somministrato a qualsiasi dose può provocare mielodepressione.

Servizi di laboratorio e di supporto devono essere disponibili per il monitoraggio ematologico e clinico e terapie aggiuntive, compresi gli antibiotici.

Sangue e prodotti ematologici devono essere disponibili per supportare il paziente durante il periodo atteso di ipoplasia midollare e di grave mielosoppressione. Particolare attenzione deve essere prestata per assicurare un pieno recupero ematologico prima di intraprendere la terapia di consolidamento (se viene usato questo trattamento) ed i pazienti devono essere strettamente monitorati durante questa fase.

Tranne che per il trattamento della leucemia acuta non linfocitica, la terapia con Mitoxantrone HCl generalmente non deve essere data a pazienti che abbiano conteggi di base dei neutrofili minori di 1500 cellule/mm³.

Al fine di monitorare l'insorgenza di una soppressione midollare, principalmente della neutropenia, che può essere grave e risolversi in una infezione, si raccomanda che su tutti i pazienti che ricevono mitoxantrone HCl vengano effettuati frequenti esami emocromocitometrici del sangue periferico.

In questo tipo di pazienti è possibile usare Novantrone a dosaggio pieno.

I pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi della mielodepressione.

La mielodepressione può risultare più accentuata e prolungata nei pazienti precedentemente sottoposti ad intensa chemioterapia, a radioterapia o nei pazienti debilitati.

Se i pazienti sono trattati con agenti immunosoppressivi e ricevono contemporaneamente un vaccino, è stato dimostrato che tali pazienti hanno una minima risposta anticorpale dopo la vaccinazione. La vaccinazione con virus vivi può dare luogo a gravi reazioni, come vaccinia gangrenosa, vaccinia generalizzata o morte.

L'immunizzazione può risultare inefficace quando somministrata durante la terapia con NOVANTRONE. Pertanto, l'immunizzazione con vaccini con virus vivi di solito è sconsigliata.

Pazienti che ricevono agenti immunosoppressivi hanno una risposta immunologica ridotta verso le infezioni. Le infezioni sistemiche devono essere trattate contemporaneamente alla terapia con Novantrone o subito prima di iniziandola.

Cardiotossicità-Sclerosi Multipla

Si raccomanda la valutazione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) (mediante ecocardiogramma o MUGA) prima della somministrazione della dose iniziale di Mitoxantrone HCl e prima di ogni dose in pazienti affetti da sclerosi multipla.

La cardiotossicità può verificarsi in qualsiasi momento durante la terapia con il Mitoxantrone HCl ed il rischio aumenta con dosi cumulative.

La tossicità cardiaca con Mitoxantrone HCl può capitare a dosi cumulative più basse sia che siano presenti o meno fattori di rischio cardiaco.

Di solito, i pazienti affetti da sclerosi multipla non devono ricevere una dose cumulativa maggiore di 100 mg/m². Di solito, il Novantrone non deve essere somministrato in pazienti affetti da sclerosi multipla che abbiano una LVEF < 50 % o che abbiano una riduzione clinicamente significativa della LVEF. Vedere anche sopra.

Cambiamenti nella funzionalità cardiaca possono verificarsi in pazienti affetti da Sclerosi Multipla trattati con Mitoxantrone HCl. In uno studio clinico randomizzato, due pazienti (2 %) su 127 in trattamento con Mitoxantrone HCl, di cui uno riceveva una dose pari a 5 mg/m² e l'altro una dose pari a 12 mg/m², hanno mostrato valori di LVEF al di sotto del 50 %. Un ulteriore paziente che riceveva una dose pari a 12 mg/m², a cui non era stata misurata la LVEF, ha mostrato una diminuzione in un'altra misurazione ecocardiografica della funzione ventricolare che ha portato all'interruzione del trattamento. Non sono stati riportati casi di insufficienza cardiaca congestizia in nessuno degli studi.

La morte improvvisa è stata riportata in pazienti affetti da sclerosi multipla. La relazione causale con la somministrazione di Mitoxantrone è sconosciuta.

Tali pazienti devono essere sottoposti ad un regolare monitoraggio cardiaco della LVEF prima dell'inizio della terapia.

Cardiotossicità-Cancro

Si raccomanda la valutazione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) (mediante ecocardiogramma o MUGA) prima della somministrazione della dose iniziale di Novantrone. La funzione cardiaca in pazienti malati di cancro deve essere monitorata con attenzione durante il trattamento.

Sono raccomandate valutazioni di LVEF se si sviluppano segni o sintomi di insufficienza cardiaca congestizia. La cardiotossicità può verificarsi in qualsiasi momento durante la terapia con il Mitoxantrone, ed il rischio aumenta con dosi cumulative. La tossicità cardiaca con Mitoxantrone può verificarsi a dosi cumulative inferiori sia che siano presenti o meno fattori di rischio cardiaco. (vedere anche sopra).

Nei pazienti malati di cancro che hanno ricevuto una dose cumulativa di Novantrone maggiore di 120 mg/m² sia da solo che in combinazione con altri agenti chemioterapici, la probabilità cumulativa di insufficienza cardiaca congestizia sintomatica (ICC) è stata del 2,6 %. In studi clinici oncologici comparativi il tasso di probabilità cumulativa totale di una moderata o grave diminuzione della LVEF a questo dosaggio è stato del 13%. Vedere anche sopra.

A causa del possibile pericolo di effetti cardiaci in pazienti precedentemente trattati con daunorubicina o doxorubicina, il rapporto rischio/beneficio della terapia con Novantrone deve essere determinato prima di iniziare il trattamento in tali pazienti.

Insufficienza cardiaca congestizia si può occasionalmente verificare in pazienti affetti da leucemia non linfocitica acuta trattati con Novantrone. Vedere anche sopra. In studi comparativi in chemioterapia di prima linea con mitoxantrone HCl + citarabina contro daunorubicina+citarabina condotti su pazienti adulti con leucemia non linfocitica acuta non trattata in precedenza, la terapia è stata associata con insufficienza cardiaca congestizia nel 6,5 % in entrambi i bracci. Una relazione causale tra la terapia e gli effetti cardiaci è difficile da stabilire in questo caso poiché la funzione miocardica è frequentemente depressa da anemia, febbre, infezioni ed emorragie che spesso accompagnano la malattia.

Cambiamenti cardiaci funzionali come una diminuzione nella LVEF ed insufficienza cardiaca congestizia possono verificarsi in pazienti con carcinoma prostatico refrattario agli ormoni, trattati con Mitoxantrone HCl.

Poiché l'esperienza di un trattamento prolungato con Novantrone è limitata, si suggerisce di effettuare anche esami cardiologici in pazienti privi di fattori identificabili di rischio durante una terapia che ecceda una dose cumulativa di 120 mg/m².

In pazienti con storia di cardiopatie il Mitoxantrone andrebbe somministrato con precauzioni speciali e il trattamento monitorizzato attentamente.

Insufficienza epatica

Poiché la sicurezza di Mitoxantrone nei pazienti con insufficienza epatica non è stata stabilita; è raccomandata un'accurata supervisione nel trattamento di pazienti con grave insufficienza epatica (vedere 4.3).

La terapia con Novantrone in pazienti con test anormali della funzione epatica non è raccomandata poiché la clearance di Novantrone è ridotta da un danno epatico e nessuna analisi può prevedere la clearance del farmaco e gli aggiustamenti della dose.

Insufficienza renale

In pazienti con grave insufficienza renale il Mitoxantrone dovrebbe essere somministrato con precauzione.

Iperuricemia

Con Novantrone può verificarsi iperuricemia come risultato della rapida lisi di cellule tumorali. Devono essere monitorati i livelli sierici di acido urico e istituita una terapia ipouricemica prima di iniziare una terapia antileucemica.

Solfiti

Durante la produzione di Novantrone si possono generare solfiti. Questo prodotto può contenere sodio metabisolfito.

I solfiti possono causare reazioni di tipo allergico compresi sintomi di anafilassi e broncospasmo in soggetti sensibili, specialmente soggetti con storia di asma o allergia.

1 ml di Mitoxantrone contiene massimo 0,1 mg di sodio metabisolfito equivalente a 0,06 mg di solfito (SO₃²⁻). Pertanto, in pazienti con asma bronchiale e ipersensibilità ai solfiti, il Mitoxantrone può essere utilizzato solo dopo attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio.

Associazioni con altri antitumorali e/o radioterapia

L'impiego degli inibitori della topoisomerasi II, ivi incluso il Novantrone, in combinazione con altri agenti antitumorali e/o radioterapia è stato associato con lo sviluppo di Leucemia Mieloide Acuta o della Sindrome Mielodisplastica.

Carcinogenesi, Mutagenesi:

Con Novantrone può risultare una aberrazione cromosomica negli animali ed è mutageno in sistemi batterici. Novantrone ha prodotto in vitro danni al DNA e scambio omologo dei cromatidi.

Uso pediatrico: la tollerabilità e l'efficacia nei bambini non è stata verificata.

Uso geriatrico: in generale il dosaggio per il paziente anziano deve corrispondere a quello più basso nel range di dosaggio, a causa della maggior frequenza di diminuzione delle funzionalità epatica, renale e cardiaca e di malattie concomitanti o altre terapie.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Il Novantrone può essere associato, in maniera opportuna, con altri antineoplastici; è sconsigliato però miscelare il Novantrone con altri principi attivi nella stessa fleboclisi.

L'impiego degli inibitori della topoisomerasi II, ivi incluso il Novantrone, in combinazione con altri agenti antitumorali e/o radioterapia è stato associato con lo sviluppo di Leucemia Mieloide Acuta o della Sindrome Mielodisplastica.

In caso di neoplasia l'effetto del mitoxantrone può essere aumentato da altri agenti citostatici fino a raggiungere il range di tossicità acuta. In caso di neoplasia il paziente va inviato ad un oncologo avvisando dell'uso del mitoxantrone per il trattamento della sclerosi multipla.

L'esperienza a riguardo delle interazioni tra mitoxantrone per il trattamento della sclerosi multipla e altre preparazioni non oncologiche è limitata.

Durante uno studio controllato con placebo di fase III non si è verificata alcuna gravidanza in 25 donne trattate con mitoxantrone che avevano utilizzato contraccettivi orali (la "pillola"). A riguardo delle conoscenze attuali non ci si attende un effetto negativo della "pillola".

L'uso contemporaneo di Solcoseryl (indicazioni: terapia intensiva della circolazione cerebrale e disturbi metabolici, malattia vascolare ostruttiva delle arterie periferiche, disturbi della circolazione venosa) e mitoxantrone in vitro non ha mostrato un'intensificazione della tossicità del mitoxantrone.

È stato dimostrato, in vitro, che il mitoxantrone non ha effetti antimicrobici propri. Non è stato provato alcun effetto sinergico, in vitro, con gli antibiotici ampicillina, trimetoprim-sulfadiazina, cefadrossil e doxiciclina. Per l'imipenem in 1 su 5 linee di Escherichia Coli e Staphylococcus Aureus è stato osservato un effetto sinergico (aumento dell'efficacia dell'antibiotico).

In test condotti su animali non è stato osservato alcun aumento della tossicità del mitoxantrone durante la somministrazione di metoclopramide (antiemetico) e nitrendipina (calcioantagonista) in combinazione con il mitoxantrone per il trattamento della leucemia.

Non c'è ancora esperienza per valutare le interazioni tra Amifostina (un agente citoprotettivo) e mitoxantrone.

4.6 Gravidanza e allattamento

Il Novantrone non deve essere somministrato in corso di gravidanza o durante l'allattamento.

Non esistono studi adeguati e ben controllati nelle donne in gravidanza. Il Mitoxantrone è considerato un potenziale teratogeno per gli uomini a causa del suo meccanismo d'azione e degli effetti sullo sviluppo mostrati da composti correlati. Il Mitoxantrone HCl può provocare danno fetale quando somministrato a donne in stato di gravidanza. Riguardo le donne in potenziale stato di gravidanza, (vedere "Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego").

Le donne che possono concepire figli devono essere avvertite di evitare una gravidanza.

Così come per gli altri agenti antineoplastici, i pazienti ed i loro partner devono evitare il concepimento almeno nei sei mesi successivi alla sospensione della terapia.

Le donne che biologicamente possono concepire, devono fare un test di gravidanza prima di ciascuna dose, e bisogna conoscere i risultati prima della somministrazione del farmaco. Se questo farmaco è utilizzato durante la gravidanza o se la paziente rimane incinta durante l'assunzione di questo farmaco, deve essere tenuta al corrente del potenziale rischio per il feto.

Il Novantrone viene escreto con il latte materno e concentrazioni significative (18 ng/ml) sono state rilevate a distanza di 28 giorni dall'ultima somministrazione. A causa dei potenziali effetti indesiderati gravi che possono verificarsi nel neonato, l'allattamento deve essere interrotto prima di iniziare un eventuale trattamento con Novantrone.

Effetti sulla fertilità

Il Mitoxantrone può causare danni al DNA. Per via di una possibile sterilità irreversibile causata dal trattamento con Mitoxantrone i pazienti dovrebbero consultare un medico a proposito di una conservazione dello sperma. Durante la terapia con mitoxantrone le donne dovrebbero utilizzare un metodo contraccettivo riconosciuto e sicuro.

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

Il Novantrone non interferisce, normalmente, sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, a causa della possibile insorgenza di sonnolenza e/o confusione, è opportuno che usi cautela chi si accinge alla guida o all'uso di macchinari complessi.

4.8 Effetti indesiderati

Ai dosaggi consigliati di Novantrone è prevedibile la comparsa di leucopenia, raramente fino a valori inferiori a 1000 elementi/mm³.

A seguito di somministrazioni ripetute ad intervalli di 21 giorni, la leucopenia è solitamente transitoria, raggiunge il nadir intorno al 10° giorno del ciclo, ritornando ai valori normali entro il 21° giorno. Può verificarsi trombocitopenia e, con minore frequenza, anemia. Non sono note proprietà cancerogene nell'uomo.

EFFETTI INDESIDERATI RELATIVI SOLAMENTE AI PAZIENTI ONCOLOGICI

Effetti indesiderati molto comuni: effetti che si verificano con una frequenza $\geq 10\%$.
 Effetti indesiderati comuni: effetti che si verificano con una frequenza $\geq 1\%$ e $< 10\%$.
 Effetti indesiderati non comuni: effetti che si verificano con una frequenza $\geq 0,1\%$ e $< 1\%$
 Effetti indesiderati rari: effetti che si verificano con una frequenza $> 0,01\%$ e $< 0,1\%$
 Effetti indesiderati molto rari: effetti che si verificano con una frequenza $< 0,01\%$
 Effetti indesiderati a frequenza sconosciuta

Infezioni ed infestazioni

Molto comuni: Infezioni
 Comuni: Infezioni delle vie respiratorie superiori, polmonite, sepsi
 Frequenza sconosciuta: Infezioni delle vie urinarie

Tumori benigni e maligni (inclusi cisti e polipi)

Frequenza sconosciuta: Leucemia mieloide acuta, sindrome mielodisplastica, leucemia acuta

Disturbi del sangue e del sistema linfatico

Molto comuni: Mielosuppressione*, ipoplasia del midollo osseo*, trombocitopenia*, leucopenia*, granulocitopenia*, neutropenia*, anemia*, emorragia, conta dei globuli bianchi anormale*
 Comuni: Sanguinamento
 Frequenza sconosciuta: Ematomi

*In uno studio clinico con pazienti affetti da leucemia acuta, una mielosuppressione significativa si è verificata in tutti i pazienti che avevano ricevuto la terapia con mitoxantrone. Fra gli 80 pazienti arruolati i valori mediani per la conta più bassa dei globuli bianchi e delle piastrine erano di 400 (l grado 4 del WHO) e 9.500 (l rispettivamente. La tossicità ematologica è difficile da valutare nella leucemia acuta poiché i parametri tradizionali della depressione del midollo osseo, come la conta

dei globuli bianchi e delle piastrine, sono confusi dalla sostituzione del midollo osseo con le cellule leucemiche.

Disturbi del sistema immunitario

Frequenza sconosciuta: reazioni anafilattiche, anafilattoidi (compreso lo shock)

Disturbi del sistema nervoso

Comuni: Anoressia,cefalea

Non comuni: Ansia,confusione

Frequenza sconosciuta: Sonnolenza,parestesia

Disturbi cardiaci

Comuni: Insufficienza cardiaca congestizia, elettrocardiogramma anormale, ipotensione

Frequenza sconosciuta: Diminuzione asintomatica della frazione di eiezione ventricolare sinistra, cardiomiopatia, infarto del miocardio, aritmia

Un precedente trattamento con antracicline e/o radioterapia aumenta il rischio di disturbi cardiovascolari.

Nei pazienti con leucemia è stato osservato un aumento nella frequenza di eventi cardiaci; il ruolo diretto di Novantrone in questi casi è difficile da attribuire dato che molti pazienti avevano ricevuto in precedenza una terapia con antracicline e che il decorso clinico nei pazienti leucemici è spesso complicato da anemia, febbre, stipsi o associato all'infusione endovenosa di liquidi.

Disturbi respiratori, toracici e del mediastino

Frequenza sconosciuta: Dispnea

Disturbi gastrointestinali

Molto comuni: Nausea,vomito,diarrea,stipsi,stomatite,mucositi

Comuni: Sanguinamento gastrointestinale

Disturbi epatobiliari

Comuni: Tossicità epatica

Frequenza sconosciuta: Livelli elevati dell'aspartato aminotransferasi

Disturbi della pelle e dei tessuti sottocutanei

Molto comuni: Alopecia

Comune: Rash, eritema

Non comuni: Colorazione bluastra della pelle e delle sclera

Frequenza sconosciuta: Necrosi dei tessuti, cambiamenti del letto dell'unghia, stravasos * (vedi sotto)

*Sono stati riportati casi di stravasos nella zona di infusione. Lo stravasos ha determinato eritema, gonfiore, dolore, bruciore e/o colorazione blu della pelle. Lo stravasos può determinare necrosi tissutale con conseguente necessità di toelette chirurgica e innesto cutaneo. Sono anche stati riportati casi di flebite nella zona di infusione.(Vedere anche "Sovradosaggio")

Disturbi renali ed urinari

Comuni Tossicità renale

Frequenza sconosciuta Colorazione blu-verdastra delle urine,livelli elevati della creatinina serica e dei livelli dell'azotemia

Disturbi degli organi riproduttivi e disturbi della mammella

Frequenza sconosciuta: Amenorrea

Disturbi generali e condizioni del sito di somministrazione

Molto comuni: Febbre, dolori addominali

Comuni: Fatica, edema

Frequenza sconosciuta: Debolezza, variazioni di peso

Carcinoma della prostata refrattario alla terapia ormonale

In uno studio randomizzato dove il farmaco è stato somministrato a dosi scalari in funzione di un livello soglia di neutrofili superiore a 1000/mm³ si è manifestata una neutropenia di grado 4 (ANC (500/mm³) nel 54% dei pazienti trattati con Novantrone in combinazione a basse dosi di prednisone.

In un altro studio randomizzato si è avuta una neutropenia di grado 4 nel 23% di pazienti trattati con Novantrone alla dose di 14 mg/m² in combinazione con idrocortisone.

Febbre neutropenica/infezioni si sono verificate, nei due studi, con un'incidenza pari rispettivamente all'11% e al 10%. Negli stessi studi si è osservata piastrinemia inferiore a 50.000/mm³ rispettivamente nel 4% e nel 3% dei pazienti trattati. Un paziente trattato con mitoxantrone +idrocortisone è deceduto a causa di emorragia intracranica conseguente ad un episodio traumatico (caduta a terra).

EFFETTI INDESIDERATI RELATIVI SOLAMENTE AI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI MULTIPLA

Effetti indesiderati molto comuni: effetti che si verificano con una frequenza $\geq 10\%$.

Effetti indesiderati comuni: effetti che si verificano con una frequenza $\geq 1\%$ e $< 10\%$.

Effetti indesiderati non comuni: effetti che si verificano con una frequenza $\geq 0,1\%$ e $< 1\%$

Effetti indesiderati rari: effetti che si verificano con una frequenza $> 0,01\%$ e $< 0,1\%$

Effetti indesiderati molto rari: effetti che si verificano con una frequenza $< 0,01\%$

Effetti indesiderati a frequenza sconosciuta

Infezioni ed infestazioni

Molto comuni: Infezioni delle vie urinarie, infezioni delle vie respiratorie superiori

Frequenza sconosciuta: Infezioni, polmoniti, sepsi

Tumori benigni e maligni (inclusi cisti e polipi)

Frequenza sconosciuta: Leucemia mieloide acuta, sindrome mielodisplastica, leucemia acuta

Disturbi del sangue e del sistema linfatico

Molto comuni: Mielosoppressione, trombocitopenia, leucopenia

Comuni: Granulocitopenia, anemia

Frequenza sconosciuta: Ipoplasi del midollo osseo, neutropenia, emorragia, ematomi, sanguinamento, conta dei globuli bianchi anormale

Disturbi del sistema immunitario

Frequenza sconosciuta: Reazioni anafilattiche/anafilattoidi (compreso lo shock)

Disturbi del sistema nervoso

Comuni: Cefalea

Frequenza sconosciuta: Ansia, confusione, sonnolenza, parestesia, anoressia

Disturbi cardiaci

Molto comuni:	Aritmia, elettrocardiogramma anormale
Frequenza sconosciuta:	Insufficienza cardiaca congestizia, diminuzione asintomatica della frazione di eiezione ventricolare sinistra, cardiomiopatia, bradicardia sinusale, infarto del miocardio, ipotensione

Un precedente trattamento con antracicline e/o radioterapia aumenta il rischio di disturbi cardiovascolari.

Disturbi respiratori, toracici e del mediastino

Frequenza sconosciuta:	Dispnea
------------------------	---------

Disturbi gastrointestinali

Molto comuni:	Nausea, diarrea, stipsi, stomatite
Frequenza sconosciuta:	Vomito, sanguinamento gastrointestinale, mucositi

Disturbi epatobiliari

Comuni:	Livelli elevati dell'aspartato aminotransferasi
Frequenza sconosciuta:	Tossicità epatica

Disturbi della pelle e dei tessuti sottocutanei

Molto comuni:	Alopecia
Frequenza sconosciuta:	Necrosi dei tessuti, rash, colorazione bluastra della pelle e delle sclera cambiamenti del letto dell'unghia, stravasos * (vedi sotto)

*Sono stati riportati casi di stravasos nella zona di infusione. Lo stravasos ha determinato eritema, gonfiore, dolore, bruciore e/o colorazione blu della pelle. Lo stravasos può determinare necrosi tissutale con conseguente necessità di toelette chirurgica e innesto cutaneo. Sono anche stati riportati casi di flebite nella zona di infusione. (Vedere anche "Sovradosaggio")

Disturbi renali ed urinari

Molto comuni:	Livelli elevati dell'azotemia
Comuni:	Livelli elevati della creatinina serica
Frequenza sconosciuta:	Tossicità renale, colorazione blu-verdastra delle urine

Disturbi degli organi riproduttivi e disturbi della mammella

Molto comuni:	Amenorrea (può essere prolungata e può essere compatibile con una menopausa precoce)
---------------	--

Disturbi generali e condizioni del sito di somministrazione

Comuni:	Dolori addominali
Molto rari:	Variazioni di peso
Frequenza sconosciuta:	Febbre, debolezza, fatica, edema

Altro

La morte improvvisa è stata riportata in pazienti affetti da sclerosi multipla. La relazione causale con la somministrazione di Mitoxantrone è sconosciuta.

Esperienza post marketing

Vi sono stati report post-marketing di cardiotossicità con la terapia di Mitoxantrone a dosi cumulative inferiori a 100 mg/m². Molti dei pazienti che ricevevano Mitoxantrone come indicazione oncologica erano esposti anche ad altri farmaci cardiotossici.

4.9 Sovradosaggio

Non si conosce uno specifico antidoto del Novantrone. Potrebbero verificarsi episodi di tossicità ematologica, gastro-enterica, epatica o renale a seconda del dosaggio somministrato e delle condizioni fisiche del paziente.

In caso di sovradosaggio il paziente deve essere attentamente controllato e sottoposto a trattamento sintomatico e di supporto.

Sono stati riportati diversi casi di sovradosaggio accidentale. La somministrazione di singole overdosi comprese tra 140 e 180 mg/m² per bolus è risultata fatale in quattro pazienti a seguito della comparsa di grave leucopenia con infezione. La persistenza di ipoplasia midollare per lunghi periodi di tempo può richiedere supporto ematologico e terapia antimicrobica. Sebbene il farmaco non sia stato oggetto di studio nei pazienti con insufficienza renale grave, è improbabile che l'effetto terapeutico o la tossicità del Novantrone sia mitigata dalla dialisi peritoneale o dalla emodialisi, a causa dell'elevato legame tissutale del mitoxantrone.

In casi singoli sono stati segnalati sintomi cardiaci acuti in caso di sovradosaggio.

Stravaso

Il mitoxantrone è classificato "irritante". Deve essere prestata attenzione durante la somministrazione per evitare lo stravaso nel sito di infusione ed evitare il contatto di Novantrone con la cute, le mucose o gli occhi. Se si fosse verificato qualsiasi sintomo o segno di stravaso, compresi bruciore, dolore, prurito, eritema, gonfiore, colorazione bluastra o ulcerazione, l'iniezione o l'infusione deve essere immediatamente sospesa e ricominciata in un'altra vena sopra la precedente o nell'altro braccio.

Durante la somministrazione endovenosa di Novantrone, lo stravaso si può verificare senza essere accompagnato da una sensazione di dolore pungente o di bruciore anche se il sangue ha un buon ritorno nell'aspirazione dell'ago di infusione. Se è noto o si sospetta che lo stravaso si è verificato a livello sottocutaneo, è raccomandato che sull'area dello stravaso vengano poste a intermittenza borse del ghiaccio e che l'estremità interessata venga tenuta sollevata. Data la natura progressiva delle reazioni di stravaso, l'area di infusione deve essere frequentemente esaminata ed una consultazione chirurgica deve essere effettuata precocemente se si presenta qualsiasi segno di reazione locale. Il sito di stravaso deve essere attentamente monitorato per segni di necrosi e/o flebite che possono richiedere ulteriore attenzione da parte del medico.

In caso di stravaso c'è il rischio di infiammazione locale o necrosi. Inoltre, specialmente in pazienti sensibili può insorgere dolore.

Se si verifica stravaso l'infusione deve essere immediatamente interrotta e la fleboclisi deve essere disconnessa; la cannula va lasciata in situ. Deve essere aspirato il quantitativo più grande possibile di liquido contemporaneamente all'irrigazione con cloruro di sodio allo 0,9% dell'area di stravaso. Dopo aver rimosso la cannula, dovrebbero essere somministrati ev, tramite una nuova cannula posizionata in una zona lontana dallo stravaso, 100 mg di idrocortisone ed altri 10 mg di idrocortisone dovrebbero essere iniettati sottocute in 6-8 punti intorno al sito di stravaso. Dopo questo il trattamento può essere continuato con idrocortisone topico conservato in frigorifero e in maniera sintomatica.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antineoplastici, antibiotici citotossici e sostanze correlate

Codice ATC: L01DB07

Il meccanismo d'azione del Novantrone, sebbene non sia ancora del tutto noto, è da rapportare alla sua capacità di interagire col DNA. Il Novantrone esercita una azione citotossica su colture di cellule umane sia in fase proliferativa che in fase non proliferativa; il farmaco può essere quindi attivo su cellule neoplastiche sia a rapida che a lenta crescita.

Il mitoxantrone bicloridrato è un antracenedione sintetico.

Il mitoxantrone è un efficace inibitore della sintesi del DNA e RNA e causa aberrazioni nucleari e "scattering" cromosomico. Determina un blocco del ciclo cellulare in fase G2 insieme ad un aumento del RNA cellulare e poliploidia.

L'esatto meccanismo d'azione del mitoxantrone in caso di sclerosi multipla non è completamente noto. Il mitoxantrone è un forte immunosoppressore non selettivo. Determina una riduzione della produzione delle citochine specifiche dell'infiammazione da parte delle cellule CD4, una riduzione nella produzione di anticorpi da parte delle cellule B e ad una riduzione della distruzione di mielina da parte dei macrofagi.

5.2 Farmacocinetica

Studi di farmacocinetica condotti sull'uomo con Novantrone somministrato per via endovenosa, hanno evidenziato una rapida "clearance" plasmatica, una lunga emivita di eliminazione e persistenti concentrazioni tissutali. 5-22 ore dopo l'iniezione di mitoxantrone le concentrazioni tissutali sono più alte delle concentrazioni plasmatiche. L'eliminazione è stata, nei primi cinque giorni, pari al 20-32% della dose somministrata (6-11% con le urine, 13-25% con le feci); i due terzi sono stati escreti nelle prime 24 ore. Gli studi di farmacocinetica condotti sull'animale (ratto, cane e scimmia) trattato con Novantrone marcato, hanno evidenziato una distribuzione rapida, estesa e dose-proporzionale nella maggior parte dei tessuti.

Il Novantrone non attraversa, in quantità apprezzabile, la barriera ematoencefalica. Nel ratto gravido la placenta si comporta da efficace barriera. Le concentrazioni plasmatiche diminuiscono rapidamente durante le prime due ore e lentamente nei tempi successivi.

Nell'animale la principale via di eliminazione della radioattività dai tessuti è compresa tra 20 e 25 giorni in confronto ad una emivita plasmatica di 12 giorni.

Rapporto siero/liquor

Nell'animale il mitoxantrone attraversa la barriera emato-encefalica solo in minime quantità.

Non si conosce il passaggio del farmaco nel latte materno.

Legame proteico

90%

Emivita biologica:

In molti pazienti l'eliminazione dal plasma può essere descritta con un modello a 3 compartimenti con un lunga emivita terminale (T_{1/2} () di circa 215 ore (circa 9 giorni).

Negli animali così come negli esseri umani l'eliminazione del mitoxantrone avviene molto lentamente attraverso la via renale e epatobiliare. Dopo la somministrazione di una dose singola di 12 mg/m² circa il 10,1% della dose viene escreta con le urine in 120 ore nell'essere umano; la parte maggiore durante le prime 24 ore. Il 6,5% viene identificato come mitoxantrone immodificato, il 3,6% come metaboliti. La clearance renale è solo 5% della clearance plasmatica totale.

Eliminazione in caso di alterazioni della funzionalità epatica

Per i pazienti affetti da insufficienza epatica (metastasi epatiche o tumori del fegato) sono disponibili solo test limitati. Può essere osservato una tendenza ad un prolungamento dell'emivita di eliminazione.

In caso di lieve-moderata insufficienza epatica non sembra necessario un adattamento del dosaggio. La modificazione del dosaggio o il prolungamento dell'intervallo tra le somministrazioni deve essere adattato alla risposta clinica e alla compatibilità ematologica.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

DL50 (mg/Kg)

- Topo e.v. M. 11,3 - F. 9,7
- Ratto e.v. M. 4,8 - F. 5,2
- Cane e.v. 1,0
- Scimmia e.v. 6,0

La singola dose letale ev più bassa nel cane è stata 0,5 mg di mitoxantrone per kg di peso corporeo. La singola dose letale ev più bassa nella scimmia è stata di 1 mg di mitoxantrone per kg di peso corporeo.

Sono stati valutati, nel ratto, gli effetti di dosi giornaliere e.v. di Novantrone.

Sono stati valutati, nel cane e nella scimmia, gli effetti della somministrazione ripetuta, in giorni consecutivi o con intermittenza, di dosi giornaliere singole e.v. di mitoxantrone. Lo schema di somministrazione con intermittenza si è dimostrato il più valido, costituendo il miglior approccio onde minimizzare gli effetti indesiderati e permettere la regressione di questi specialmente di quelli associati alla inibizione midollare, considerata il principale effetto tossico del mitoxantrone.

Nel cane, dal punto di vista degli effetti tossici, la somministrazione giornaliera e.v. per 3 giorni con periodo di riposo di 9 giorni tra i cicli, si è rivelata migliore della somministrazione giornaliera per 14 giorni consecutivi (dosi cumulative più o meno equivalenti). In tutte le specie hanno costituito segni evidenti di tossicità la gastroenteropatia e l'inibizione della ematopoiesi (nel ratto anche il rene sembrava essere un potenziale organo bersaglio). In nessuna delle tre specie esaminate è stata rilevata cardiotoxicità o cardiomiopatia tipiche delle antracicline.

Tutte le specie animali studiate hanno tollerato dosi più basse rispetto agli umani.

Tossicità cronica e subcronica

Studi di tossicità cronica e subcronica sono stati condotti su ratti, cani e scimmie:

Studi tossicità subcronica:

schemi di dosaggio intermittenti minimizzano gli effetti tossici e permettono il loro rapido recupero. Questo riguarda in particolar modo la mielosoppressione, che è l'effetto collaterale principale. Nei ratti è stato possibile rilevare modificazioni renali. Non sono state rilevate cardiotoxicità o cardiomiopatie, che sono caratteristiche delle antracicline.

Studi di tossicità cronica:

il dato più rilevante è stato una soppressione reversibile dell'emopoiesi; in generale gli elementi della serie mieloide sono stati colpiti maggiormente rispetto agli elementi della serie eritroide.

Inoltre, è stato osservato, che con somministrazioni ripetute ogni 21 giorni, per 10, 12 o 18 cicli di trattamento, nelle tre specie animali non si è sviluppata la cardiomiopatia tipica delle antracicline.

Sono stati osservati i seguenti sintomi:

nei ratti: flusso di lacrime colorate, ridotto consumo di cibo, riduzione nell'aumento di peso corporeo.

Nei cani: ipersalivazione, vomito, feci non formate, diarrea, atrofia testicolare.

Gravidanza e Teratogenicità:

Il trattamento di ratti in stato di gravidanza, durante il periodo di organogenesi della gestazione, ad una dose maggiore o uguale a 0.05 mg/Kg/giorno (0.03 volte la dose umana raccomandata su una base di mg/m^2) era associato ad un ritardo nella crescita fetale. Quando conigli in stato di gravidanza erano trattati durante l'organogenesi ad una dose maggiore o uguale a 0.01 mg/kg/giorno (0.01 volte la dose umana raccomandata su una base di mg/m^2), si osservava un aumento nell'incidenza di parto prematuro. Nessun effetto teratogenetico era osservato in questi studi, ma la dose massima testata era ben al di sotto della dose umana raccomandata (0.1 e 0.05 volte rispettivamente nei ratti e nei conigli, su una base di mg/m^2).

L'intensità della dose in questi studi è stata selezionata per garantire solo la sopravvivenza delle femmine.

Fertilità:

maschi e femmine di ratti della generazione F0 sono stati trattati con 0.03 mg di mitoxantrone/kg di peso corporeo ev prima, durante e dopo l'accoppiamento. La riproduttività delle generazioni F0 e F1 non è stata modificata.

Sopravvivenza, sviluppo e comportamento delle generazioni F1 e F2 non sono state modificate dalla somministrazione di mitoxantrone alla generazione F0.

Mutagenicità e carcinogenicità:

Diversi sistemi di test in vitro e in vivo hanno mostrato un potenziale mutageno.

Novantrone è risultato mutagenico in sistemi di test nei batteri (test di Ames in *S. Typhimurium* e *E. Coli*) e nei mammiferi (L5178Y TK+/- linfoma di topo), ed è risultato clastogenico in vitro (danni al DNA in epatociti di ratti primari; scambi tra cromatidi fratelli in cellule di ovaio di criceto Cinese) ed in vivo (saggio del midollo osseo sul ratto). Nel ratto, il Novantrone ha dimostrato un'attività mutagena sia in vitro che in vivo. Nella stessa specie si è osservata una probabile correlazione tra la somministrazione del farmaco e lo sviluppo di neoplasie maligne.

Durante test a lungo termine in ratti e topi non è stato osservato alcun effetto cancerogeno, tuttavia, per via del meccanismo d'azione c'è il sospetto di un potenziale carcinogenico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio cloruro, Sodio acetato, Acido acetico, sodio metabisolfito (*), Acqua per preparazioni iniettabili.

() usato nel processo produttivo come captatore di ossigeno è presente nel prodotto finito come sodio solfato. 1 ml di mitoxantrone contiene massimo 0.1 mg di sodio metabisolfito equivalente a 0.06 mg di solfito (SO32-).*

6.2 Incompatibilità

Il Novantrone non deve essere miscelato con l'eparina nella stessa infusione in quanto può formarsi un precipitato.

Poiché non sono disponibili specifici dati di compatibilità, si raccomanda di non miscelare il Novantrone nella stessa infusione con altri farmaci.

6.3 Periodo di validità

Tre anni.

La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Il Novantrone non contiene conservanti. Non conservare al di sopra di 25°C.

Il Novantrone deve essere utilizzato entro 24 ore dalla diluizione. Conservare la soluzione a temperatura ambiente in contenitori di vetro o di PVC.

6.5 Natura del contenitore e contenuto

Flacone in vetro, incolore tipo I.

NOVANTRONE: 2 mg/ml Concentrato per soluzione per infusione: Flacone da 5 ml contenente 10 mg di principio attivo.

NOVANTRONE: 2 mg/ml Concentrato per soluzione per infusione: Flacone da 10 ml contenente 20 mg di principio attivo.

6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Da un punto di vista microbiologico il prodotto dovrebbe essere usato immediatamente dopo la diluizione. Se non utilizzato immediatamente, le condizioni e il periodo di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore; normalmente il periodo di conservazione del prodotto diluito non dovrebbe superare le 24 ore e dovrebbe essere conservato tra +2°C e + 8 °C in contenitori di vetro o di PVC, a meno che la diluizione non sia stata effettuata in condizioni controllate e convalidate di asepsi.

La stabilità chimica e fisica del medicinale dopo ricostituzione è stata dimostrata per 24 ore a 25°C.

Vedere quanto riportato alle sezioni 4.2 "Posologia e modo di somministrazione" e 4.4 "Avvertenze speciali e opportune Precauzioni d'impiego".

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Meda Pharma S.p.A., Viale Brenta 18, 20139 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

NOVANTRONE 2 mg/ ml Concentrato per soluzione per infusione:

Flacone da 10 mg/ 5 ml A.I.C. N. 026126019

NOVANTRONE 2mg/ ml Concentrato per soluzione per infusione:

Flacone da 20 mg/ 10 ml A.I.C. N. 026126021

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO AUTORIZZAZIONE

Gennaio 1987/Maggio 2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Settembre 2008