Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Novantron 10 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Novantron 10 mg/5 ml enthält 2 mg Mitoxantron (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Natriummetabisulfit (Ph.Eur.)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms.

Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms.

Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung der akuten myeloischen Leukämie (AML) bei Erwachsenen.

Mitoxantron ist in Kombinationsregimen indiziert zur Remissionsinduktion in der Blastenkrise der chronischen myeloischen Leukämie.

Mitoxantron ist in Kombination mit Corticosteroiden indiziert zur Palliation (z. B. Schmerzlinderung) bei fortgeschrittenem kastrationsresistentem Prostatakarzinom.

Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit hochaktiver schubförmiger multipler Sklerose verbunden mit sich rasch entwickelnder Behinderung, für die keine alternativen Therapieoptionen bestehen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Mitoxantron muss unter Überwachung durch einen Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Zytostatika angewendet werden.

Metastasiertes Mammakarzinom, Non-Hodgkin-Lymphom
Monotherapie
Die empfohlene Initialdosis von Mitoxantron als Monotherapie beträgt 14 mg/m^2 Körperoberfläche, angewendet als intravenöse Einmalgabe. Diese Dosis kann in 21-tägigen Intervallen wiederholt werden. Eine niedrigere Initialdosis (12 mg/m^2 oder weniger) wird bei Patienten mit unzureichender Knochenmarkreserve infolge vorausgegangener Chemotherapie oder schlechten Allgemeinzustands empfohlen.

Dosisanpassungen und die zeitliche Planung nachfolgender Dosierungen sollten anhand klinischer Beurteilung auf der Basis von Grad und Dauer der Myelosuppression festgelegt werden. Für nachfolgende Zyklen kann üblicherweise die vorhergehende Dosis wiederholt werden, wenn die Leukozyten und Thrombozytenzahlen nach 21 Tagen wieder auf Normalwerte zurückgekehrt sind.

Die nachfolgende Tabelle dient als Leitfaden für die Dosisanpassung bei der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms und des Non-Hodgkin-Lymphoms entsprechend dem hämatologischen Nadir (der für gewöhnlich etwa 10 Tage nach der Gabe eintritt).

Leukozyten und Thrombozyten Nadir	Zeit bis zur Erholung	Nachfolgende Dosierung
Bei Leukozyten Nadir > 1.500 /µl und Thrombozyten Nadir > 50.000 /µl	Erholung ≤ 21 Tage	Vorhergehende Dosis wiederholen
Bei Leukozyten Nadir > 1.500 /µl und Thrombozyten Nadir > 50.000 /µl	Erholung > 21 Tage	Warten bis zur Erholung, dann vorhergehende Dosis wiederholen.
Bei Leukozyten Nadir < 1.500 /µl oder Thrombozyten Nadir < 50.000 /µl	Jede Dauer	Nach Erholung vorhergehende Dosis um 2 mg/m^2 reduzieren
Bei Leukozyten Nadir < 1.000 /µl oder Thrombozyten Nadir < 25.000 /µl	Jede Dauer	Nach Erholung vorhergehende Dosis um 4 mg/m^2 reduzieren

Kombinationstherapie
Mitoxantron wurde als Teil von Kombinationstherapien angewendet. Beim metastasierten Mammakarzinom haben sich Kombinationen von Mitoxantron mit anderen Zytostatika einschließlich Cyclophosphamid und 5-Fluorouracil oder Methotrexat und Mitomycin C als wirksam erwiesen.

Mitoxantron wurde auch in verschiedenen Kombinationen zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms angewendet. Die Daten sind jedoch zurzeit begrenzt und spezifische Regime können nicht empfohlen werden.

In Kombinationsregimen hat sich Mitoxantron in Anfangsdosen von 7 bis 8 bis zu 10 bis 12 mg/m^2 je nach Kombination und Anwendungshäufigkeit als wirksam erwiesen.

Als Richtschnur gilt, dass die Anfangsdosis von Mitoxantron bei Anwendung in Kombination mit einem anderen myelosuppressiven Arzneimittel um 2 bis 4 mg/m^2 unter die für die Monotherapie empfohlenen Dosen reduziert werden sollte; die nachfolgende Dosierung hängt, wie in der Tabelle oben angegeben, von Grad und Dauer der Myelosuppression ab.

Akute myeloische Leukämie
Monotherapie bei Rezidiv
Die empfohlene Dosis zur Remissionsinduktion beträgt 12 mg/m^2 Körperoberfläche, angewendet als tägliche intravenöse Einmalgabe an fünf aufeinanderfolgenden Tagen (insgesamt 60 mg/m^2). In klinischen Studien mit einer Dosierung von 12 mg/m^2 täglich für 5 Tage erzielten die Patienten mit kompletter Remission diese nach dem ersten Induktionszyklus.

Kombinationstherapie
Für die Induktion beträgt die empfohlene Dosis 12 mg/m^2 Mitoxantron täglich an den Tagen 1 bis 3, als intravenöse Infusion, und 100 mg/m^2 Cytarabin für 7 Tage als 24 Stunden Dauerinfusion an den Tagen 1 bis 7.

Zu den meisten kompletten Remissionen kommt es nach dem ersten Zyklus der Induktionstherapie. Bei einer unvollständigen antileukämischen Reaktion kann ein zweiter Induktionszyklus mit Mitoxantron für 2 Tage und Cytarabin für 5 Tage mit den gleichen Tagesdosen gegeben werden. Wird während des ersten Induktionszyklus eine schwere oder lebensbedrohliche nicht-hämatologische

Toxizität beobachtet, sollte mit dem zweiten Induktionszyklus abgewartet werden, bis die Toxizität abgeklungen ist.

Die Konsolidierungstherapie, die in zwei großen randomisierten Multizenterstudien angewendet wurde, besteht aus 12 mg/m^2 Mitoxantron als intravenöse Infusion, täglich an den Tagen 1 und 2, und 100 mg/m^2 Cytarabin für 5 Tage als 24-Stunden-Dauerinfusion an den Tagen 1 bis 5. Der erste Zyklus wurde etwa 6 Wochen nach dem letzten Induktionszyklus gegeben; der zweite wurde im Allgemeinen 4 Wochen nach dem ersten gegeben.

Ein einzelner Zyklus mit Mitoxantron 6 mg/m^2 als intravenösem (i.v.) Bolus, Etoposid 80 mg/m^2 als intravenöser Infusion über 1 Stunde und Cytarabin (Ara-C) 1 g/m^2 als intravenöser Infusion über 6 Stunden täglich für 6 Tage (MEC) zeigte als SalvageTherapie der refraktären AML antileukämische Wirksamkeit.

Behandlung der Blastenkrise bei chronischer myeloischer Leukämie
Kombinationstherapie bei Rezidiv
Die empfohlene Dosis in Kombinationsregimen bei einem Rezidiv beträgt 5 bis 12 mg/m^2 Körperoberfläche, angewendet als tägliche intravenöse Einmalgabe an 2-4 aufeinanderfolgenden Tagen (maximale Dosis 48 mg/m^2).

Fortgeschrittenes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
Basierend auf Daten aus zwei Vergleichsstudien mit Mitoxantron plus Corticosteroiden versus Corticosteroiden allein beträgt die empfohlene Dosis von Mitoxantron 12 bis 14 mg/m^2, angewendet als intravenöse Kurzinfusion alle 21 Tage, in Kombination mit niedrigen oralen Corticosteroiddosen.

Krebspatienten, die kumulative Dosen von 140 mg/m^2 entweder allein oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika erhielten, hatten eine kumulative Wahrscheinlichkeit einer klinischen kongestiven Herzinsuffizienz von 2,6 %. Aus diesem Grund müssen die Patienten im Hinblick auf Hinweise einer kardialen Toxizität überwacht sowie vor und während der Behandlung zu Symptomen einer Herzinsuffizienz befragt werden.

Multiple Sklerose
Die Behandlung mit Mitoxantron muss unter Überwachung eines Arztes mit Erfahrung in der Anwendung von Zytostatika zur Behandlung der multiplen Sklerose durchgeführt werden.

Diese Behandlung darf nur nach Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen, insbesondere was die hämatologischen und kardialen Risiken anbelangt (siehe Abschnitt 4.4).

Die Behandlung darf nicht bei Patienten eingeleitet werden, die bereits früher mit Mitoxantron behandelt wurden.

Die empfohlene Dosis von Mitoxantron beträgt im Allgemeinen 12 mg/m^2 Körperoberfläche, verabreicht als (etwa 5-15 Minuten andauernde) intravenöse Kurzinfusion, die alle 1 bis 3 Monate wiederholt werden kann. Die maximale lebenslange Gesamtdosis sollte 72 mg/m^2 nicht überschreiten (siehe Abschnitt 5.1).

Falls Mitoxantron wiederholt gegeben wird, müssen sich Dosisanpassungen nach Ausmaß und Dauer der Knochenmarkdepression richten.

Differenzialblutbild innerhalb von 21 Tagen nach Mitoxantron-Infusion
Anzeichen und Symptome einer Infektion und Differenzialblutbild WHO Grad 3: folgende Dosis 10 mg/m²
Anzeichen und Symptome einer Infektion und Differenzialblutbild WHO Grad 4: folgende Dosis 8 mg/m²

Differenzialblutbild 7 Tage vor der Mitoxantron-Infusion

Anzeichen und Symptome einer Infektion und Differenzialblutbild WHO Grad 1: folgende Dosis 9 mg/m²
Anzeichen und Symptome einer Infektion und Differenzialblutbild WHO Grad 2: folgende Dosis 6 mg/m²
Anzeichen und Symptome einer Infektion und Differenzialblutbild WHO Grad 3 bis 4: Absetzen der Behandlung

Bei nicht-hämatologischen Toxizitäten WHO-Grad 2 bis 3 sollte die folgende Dosis 10 mg/m^2 betragen, bei nicht-hämatologischer Toxizität Grad 4 muss die Behandlung abgebrochen werden.

Besondere Personengruppen

Ältere Patienten
Im Allgemeinen sollte bei älteren Patienten die Behandlung mit der niedrigsten Dosis des Dosisbereichs eingeleitet werden, angesichts der häufiger eingeschränkten Leber, Nieren oder Herzfunktion und möglicher Begleiterkrankungen oder der Behandlung mit anderen Arzneimitteln.

Nierenfunktionsstörung
Die Sicherheit von Mitoxantron bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist nicht erwiesen. Mitoxantron sollte mit Vorsicht angewendet werden.

Leberfunktionsstörung
Die Sicherheit von Mitoxantron bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist nicht bewiesen. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung kann eine Dosisanpassung erforderlich sein, da die Mitoxantron-Clearance bei Leberfunktionsstörung vermindert ist. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um Empfehlungen für eine Dosisanpassung geben zu können. Laborwerte können die Clearance des Wirkstoffs nicht vorhersagen und daher keine Hinweise auf Dosisanpassungen geben (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen sind nicht erwiesen. Es gibt keine relevante Verwendung von Mitoxantron bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung
Novantron Konzentrat darf ausschließlich als intravenöse Infusion gegeben werden.

Novantron Konzentrat sollte langsam über einen Zeitraum von nicht unter 3-5 Minuten in eine gut laufende intravenöse Infusion von isotonischer Natriumchloridlösung oder 5 %iger Glucoselösung injiziert werden. Der Infusionszugang sollte bevorzugt in eine große Vene gelegt werden. Wenn möglich, sind Venen über Gelenken oder in Extremitäten mit beeinträchtigtem venösem oder lymphatischem Abfluss zu vermeiden.

Novantron Konzentrat kann auch, verdünnt in 50 bis 100 ml isotonischer Natriumchloridlösung oder 5 %iger Glucoselösung, als Kurzinfusion (15 bis 30 Minuten) angewendet werden.

Novantron Konzentrat darf nicht subkutan, intramuskulär oder intraarteriell angewendet werden. Wenn es während der Gabe zur Paravasation kommt, können schwere lokale Gewebeschädigungen auftreten. Das Arzneimittel darf auch nicht intrathekal injiziert werden.

Falls Anzeichen oder Symptome einer Paravasation auftreten, einschließlich Brennen, Schmerzen, Pruritus, Erythem, Schwellung, Blauverfärbung oder Ulzeration, muss die Gabe sofort beendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Natriummetabisulfit (Ph.Eur.) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile einschließlich Sulfite, die sich während der Herstellung von Mitoxantron bilden können.

Mitoxantron ist bei stillenden Frauen kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

Mitoxantron darf bei Schwangeren nicht zur Behandlung der multiplen Sklerose angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung oder der Anwendung des Arzneimittels
Mitoxantron sollte langsam in eine frei laufende Infusion gegeben werden. Mitoxantron darf nicht subkutan, intramuskulär oder intraarteriell gegeben werden. Es liegen Berichte über lokale/regionale Neuropathie, manchmal irreversibel, nach intraarterieller Injektion vor. Wenn es während der Gabe zur Paravasation kommt, können schwere Gewebeschädigungen auftreten. Bisher wurden nur Einzelfälle von schweren lokalen Reaktionen (Nekrosen) aufgrund von Paravasation beschrieben. Mitoxantron darf nicht intrathekal injiziert werden. Die intrathekale Gabe kann zu schweren Schäden mit dauerhaften Folgen führen. Es liegen Berichte über zentrale und periphere Neuropathie und Neurotoxizität nach intrathekaler Injektion vor. Diese Berichte beinhalten Anfälle, die zum Koma und schweren neurologischen Folgen sowie Paralyse mit Darm und Blasenfunktionsstörungen führten.

Herzfunktion
Myokardiale Toxizität, die sich in ihrer schwersten Form als potenziell irreversible und tödlich verlaufende kongestive Herzinsuffizienz manifestiert, kann entweder während der Therapie mit Mitoxantron oder Monate bis Jahre nach Behandlungsende auftreten. Dieses Risiko nimmt mit kumulativer Dosis zu. Krebspatienten, die kumulative Dosen von 140 mg/m^2 entweder allein oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika erhielten, hatten eine kumulative Wahrscheinlichkeit einer klinischen kongestiven Herzinsuffizienz von 2,6 %. In onkologischen Vergleichsstudien betrug die kumulative Wahrscheinlichkeit einer mittelschweren oder schweren Abnahme der LVEF bei dieser Dosis 13 %.

Eine aktive oder ruhende kardiovaskuläre Erkrankung, eine vorangegangene oder zeitgleiche Strahlentherapie des Mediastinums/perikardialen Bereichs, eine frühere Therapie mit anderen Anthracyclinen oder Anthracendionen oder die gleichzeitige Anwendung von anderen kardiotoxischen Arzneimitteln können das Risiko einer Kardiotoxizität erhöhen. Bei Krebspatienten wird vor Gabe der Initialdosis von Mitoxantron die Untersuchung der linksventrikulären Auswurffraktion (LVEF) mittels Echokardiogramm oder Multiple Gated Acquisition (MUGA) empfohlen. Die Herzfunktion von Krebspatienten sollte während der Behandlung sorgfältig überwacht werden. Die Untersuchung der LVEF ist in regelmäßigen Abständen und/oder bei Auftreten von Anzeichen oder Symptomen einer kongestiven Herzinsuffizienz angezeigt. Eine Kardiotoxizität kann jederzeit während der Mitoxantron-Therapie auftreten, und das Risiko steigt mit kumulativer Dosis. Eine Kardiotoxizität unter Mitoxantron kann auch schon bei niedrigeren kumulativen Dosen auftreten, unabhängig davon, ob kardiale Risikofaktoren vorliegen oder nicht.

Wegen der möglichen Gefahr von kardialen Effekten bei vorher mit Daunorubicin oder Doxorubicin behandelten Patienten, sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Mitoxantron-Therapie vor Beginn der Behandlung abgewogen werden.

Eine akute kongestive Herzinsuffizienz kann gelegentlich bei Patienten auftreten, die wegen einer akuten myeloischen Leukämie mit Mitoxantron behandelt werden.

Das Gleiche wurde auch für Patienten mit multipler Sklerose berichtet, die mit Mitoxantron behandelt wurden. Bei mit Mitoxantron behandelten Patienten mit multipler Sklerose können funktionelle kardiale Veränderungen auftreten. Bei Patienten mit multipler Sklerose wird die Untersuchung der linksventrikulären Auswurffraktion (LVEF) mittels Echokardiogramm oder MUGA vor Gabe der

Initialdosis von Mitoxantron und vor jeder weiteren Dosis sowie jährlich bis zu 5 Jahren nach Behandlungsende empfohlen. Kardiotoxizität kann jederzeit während der Mitoxantron-Therapie auftreten und das Risiko steigt mit kumulativer Dosis. Eine Kardiotoxizität unter Mitoxantron kann auch schon bei niedrigeren kumulativen Dosen auftreten, unabhängig davon, ob kardiale Risikofaktoren vorliegen oder nicht. Üblicherweise sollte bei Patienten mit multipler Sklerose die lebenslange kumulative Dosis 72 mg/m^2 nicht überschreiten. Mitoxantron sollte in der Regel nicht bei MS-Patienten angewendet werden, die entweder eine LVEF < 50 % oder eine klinisch signifikante Reduktion der LVEF aufweisen.

Knochenmarkdepression
Die Therapie mit Mitoxantron sollte von einer engmaschigen und häufigen Überwachung der hämatologischen und chemischen Laborparameter sowie einer häufigen Beobachtung des Patienten begleitet werden. Ein komplettes Blutbild einschließlich der Thrombozyten sollte vor der Gabe der Initialdosis von Mitoxantron, 10 Tage nach der Anwendung sowie vor jeder nachfolgenden Infusion und bei Auftreten von Anzeichen und Symptome einer Infektion angefertigt werden. Die Patienten sollten über die Risiken, Symptome und Anzeichen einer akuten Leukämie informiert und aufgefordert werden, ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn solche Symptome selbst nach einem Zeitraum von fünf Jahren auftreten sollten.

Die Myelosuppression kann bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand oder mit vorangegangener Chemotherapie und/oder Strahlentherapie schwerer sein und länger andauern.

Außer für die Behandlung einer akuten myeloischen Leukämie sollte eine Therapie mit Mitoxantron bei Patienten mit einem Ausgangswert von weniger als 1.500 Neutrophilen/mm³ nicht durchgeführt werden. Es wird empfohlen, bei allen Patienten, die Mitoxantron erhalten, häufig ein peripheres Blutbild anzufertigen, um das Auftreten einer Knochenmarkdepression, hauptsächlich einer Neutropenie, die schwer sein und zu einer Infektion führen kann, zu überwachen.

Wird Mitoxantron in hohen Dosen angewendet (> 14 mg/m^2/Tag x 3 Tag), wie zur Behandlung der Leukämie angezeigt, kommt es zu schwerer Myelosuppression.

Besondere Sorgfalt sollte darauf verwendet werden, die volle hämatologische Erholung sicherzustellen, bevor eine Konsolidierungstherapie begonnen wird (falls diese Behandlung erfolgt) und die Patienten in dieser Phase engmaschig zu überwachen. Mitoxantron kann in jeder Dosierung eine Myelosuppression hervorrufen.

Sekundäre akute myeloische Leukämie (AML) und myeolodysplastisches Syndrom
Topoisomerase-II-Inhibitoren einschließlich Mitoxantron wurden bei Anwendung als Monotherapie oder vor allem in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie mit der Entwicklung einer akuten myeloischen Leukämie oder eines myelodysplastischen Syndroms in Zusammenhang gebracht. Wegen des möglichen Risikos der Entwicklung sekundärer maligner Erkrankungen sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Mitoxantron-Therapie vor Beginn der Behandlung abgewogen werden.

Anwendung nach anderen MS-spezifischen Behandlungen
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Mitoxantron nach Behandlung mit Natalizumab, Fingolimod, Alemtuzumab, Dimethylfumarat oder Teriflunomid wurden nicht untersucht.

Nicht metastasiertes Mammakarzinom
Wegen des Fehlens ausreichender Daten zur Wirksamkeit der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms und angesichts des erhöhten Leukämierisikos sollte Mitoxantron nur beim metastasierten Mammakarzinom angewendet werden.

Infektionen

Patienten, die Immunsuppressiva wie Mitoxantron erhalten, haben eine verminderte immunologische Reaktion auf Infektionen. Systemische Infektionen sollten gleichzeitig mit oder direkt vor Beginn der Mitoxantron-Therapie behandelt werden.

Impfung
Die Immunisierung mit Lebend-Virusimpfstoffen (z. B. die Gelbfieberimpfung) erhöht bei Patienten mit reduzierter Immunkompetenz, wie z. B. während der Mitoxantron-Therapie, das Risiko von Infektionen und anderen Nebenwirkungen wie Vaccinia gangränosa und Vaccinia generalisata. Deshalb sollten Lebend-Virusimpfstoffe nicht während der Behandlung gegeben werden. Es wird empfohlen, Lebend-Virusimpfstoffe nach Beendigung der Chemotherapie mit Vorsicht anzuwenden und nicht früher als 3 Monate nach der letzten Dosis der Chemotherapie zu impfen (siehe Abschnitt 4.5).

Kontrazeption bei Frauen und Männern
Mitoxantron ist genotoxisch und gilt als ein potenzielles humanes Teratogen. Deshalb muss Männern unter Therapie geraten werden, kein Kind zu zeugen und empfängnisverhütende Maßnahmen während der Behandlung und für 5 Monate nach Abschluss der Behandlung anzuwenden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor jeder Gabe von Mitoxantron einen negativen Schwangerschaftstest haben und während der Behandlung und für 8 Monate nach Abschluss der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Stillzeit
Mitoxantron wurde für bis zu einem Monat nach der letzten Verabreichung in der Muttermilch nachgewiesen. Wegen des Potenzials für schwerwiegende Nebenwirkungen bei Säuglingen, ist Mitoxantron während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3) und das Stillen muss vor Beginn der Behandlung abgebrochen werden.

Fertilität
Frauen im gebärfähigen Alter sollten über das erhöhte Risiko einer vorübergehenden oder persistierenden Amenorrhö informiert werden (siehe Abschnitt 4.6).

Mutagenität und Karzinogenität
Mitoxantron hat sich in Bakterien und Säugetier-Testsystemen sowie in *In-vivo*-Studien an Ratten als mutagen erwiesen. In tierexperimentellen Studien war der Wirkstoff in Dosen unterhalb der empfohlenen klinischen Dosen karzinogen. Deshalb hat Mitoxantron das Potenzial, beim Menschen karzinogen zu sein.

Tumorlysesyndrom
Unter der Anwendung von Mitoxantron wurden Fälle von Tumorlysesyndrom berichtet. Die Harnsäure, Elektrolyt und Harnstoffspiegel sollten überwacht werden.

Verfärbung von Harn und anderen Geweben
Mitoxantron kann nach der Gabe 24 Stunden lang eine blaugrüne Verfärbung des Urins verursachen und die Patienten sollten auf diese Tatsache vorbereitet werden. Eine bläuliche Verfärbung von Skleren, Haut und Nägeln kann ebenfalls auftreten.

Novantron enthält Natrium
Novantron enthält 3,21 mg Natrium pro 1 ml Konzentrat, entsprechend 0,16 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Kombination von Mitoxantron mit potenziell kardiotoxischen Wirkstoffen (z. B. Anthracyclinen) erhöht das Risiko der Kardiotoxizität.

Topoisomerase-II-Inhibitoren einschließlich Mitoxantron wurden in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie mit der Entwicklung einer akuten myeloischen Leukämie (AML) oder eines myelodysplastischen Syndroms (MDS) in Zusammenhang gebracht (siehe Abschnitt 4.8).

Mitoxantron verursacht eine Myelosuppression in Erweiterung seiner pharmakologischen Wirkung. Die Myelosuppression kann verstärkt sein, wenn es in einer Kombinationschemotherapie mit einem anderen myelosuppressiven Wirkstoff angewendet wird, wie z. B. zur Behandlung des Mammakarzinoms.

Die Kombination von Mitoxantron mit anderen Immunsuppressiva kann das Risiko einer exzessiven Immundepression und eines lymphoproliferativen Syndroms erhöhen.

Die Immunisierung mit Lebend-Virusimpfstoffen (z. B. die Gelbfieberimpfung) erhöht bei Patienten mit reduzierter Immunkompetenz, wie z. B. während der Mitoxantron-Therapie, das Risiko von Infektionen und anderen Nebenwirkungen wie Vaccinia gangränosa und Vaccinia generalisata. Deshalb sollten Lebend-Virusimpfstoffe nicht während der Behandlung gegeben werden. Es wird empfohlen, Lebend-Virusimpfstoffe nach Beendigung der Chemotherapie mit Vorsicht anzuwenden und nicht früher als 3 Monate nach der letzten Dosis der Chemotherapie zu impfen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Kombination von Vitamin-K-Antagonisten und Zytostatika kann zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen. Bei Patienten, die orale Antikoagulanzien erhalten, sollte der INR-Wert oder die Thromboplastinzeit bei Beginn und Absetzen der Behandlung mit Mitoxantron engmaschig kontrolliert und während der gleichzeitigen Behandlung häufiger kontrolliert werden. Möglicherweise muss die Dosis des Antikoagulans angepasst werden, um das gewünschte Ausmaß der Antikoagulation aufrechtzuerhalten.

Mitoxantron hat sich *in vitro* als Substrat für das BCRP-Transporterprotein erwiesen. Inhibitoren des BCRP-Transporters (z. B. Eltrombopag, Gefitinib) könnten zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit führen. In einer pharmakokinetischen Studie bei Kindern mit einer de novo akuten myeloischen Leukämie führte eine Ciclosporin Komedikation zu einer um 42 % reduzierten Clearance von Mitoxantron. Induktoren des BCRP-Transporters könnten möglicherweise die Mitoxantron-Exposition vermindern.

Mitoxantron und seine Metaboliten werden in Galle und Urin ausgeschieden, aber es ist nicht bekannt, ob die Stoffwechsel oder Exkretionswege sättigbar sind, gehemmt oder induziert werden können oder ob Mitoxantron und seine Metaboliten einem enterohepatischen Kreislauf unterliegen (siehe Abschnitt 5.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Kontrazeption bei Frauen und Männern
Mitoxantron ist genotoxisch und gilt als ein potenzielles humanes Teratogen. Deshalb muss Männern unter Therapie geraten werden, kein Kind zu zeugen und empfängnisverhütende Maßnahmen während der Behandlung und für 5 Monate nach Abschluss der Behandlung anzuwenden.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen darauf hingewiesen werden, während der Therapie nicht schwanger zu werden. Sie müssen vor jeder Gabe von Mitoxantron einen negativen Schwangerschaftstest haben und während der Behandlung und für 8 Monate nach Abschluss der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft
Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Mitoxantron bei Schwangeren vor. In tierexperimentellen Studien war Mitoxantron in Dosen unter der Exposition beim Menschen nicht teratogen, verursachte aber eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Mitoxantron gilt aufgrund seines Wirkmechanismus und der bei verwandten Substanzen nachgewiesenen Wirkungen

auf die Entwicklung als ein potenzielles humanes Teratogen. Aus diesem Grund ist die Anwendung von Mitoxantron zur Behandlung der multiplen Sklerose bei Schwangeren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Wenn Mitoxantron in anderen Anwendungsgebieten angewendet wird, sollte es nicht während der Schwangerschaft und vor allem nicht im ersten Trimester der Schwangerschaft gegeben werden. In jedem einzelnen Fall muss der Nutzen der Behandlung gegen das mögliche Risiko für den Feten abgewogen werden. Falls dieses Arzneimittel während der Schwangerschaft angewendet wird oder die Patientin während der Behandlung mit Mitoxantron schwanger wird, muss sie über das potenzielle Risiko für den Feten informiert werden und ihr eine genetische Beratung angeboten werden.

Stillzeit
Mitoxantron wird in die Muttermilch ausgeschieden und wurde für bis zu einem Monat nach der letzten Anwendung in der Muttermilch nachgewiesen. Wegen des Potenzials für schwerwiegende Nebenwirkungen bei Säuglingen, ist Mitoxantron während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3) und das Stillen muss vor Beginn der Behandlung abgebrochen werden.

Fertilität
Mit Mitoxantron behandelte Frauen haben ein erhöhtes Risiko für eine vorübergehende oder persistierende Amenorrhö. Deshalb sollte vor Beginn der Therapie eine Konservierung der Keimzellen erwogen werden. Bei Männern liegen keine Daten vor, aber bei Tieren wurden tubuläre Hodenatrophien und verminderte Spermienzahlen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Mitoxantron hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach der Anwendung von Mitoxantron können Verwirrtheit und Müdigkeit auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen sind myokardiale Toxizität und Myelosuppression. Die häufigsten Nebenwirkungen unter Mitoxantron (beobachtet bei mehr als 1 von 10 Patienten) sind Anämie, Leukopenie, Neutropenie, Infektionen, Amenorrhö, Alopezie, Übelkeit und Erbrechen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Nachfolgende Tabelle basiert auf Sicherheitsdaten, die aus klinischen Studien und Spontanmeldungen bei onkologischen Indikationen sowie aus klinischen Studien, Sicherheitsstudien nach Markteinführung und Spontanmeldungen bei Patienten stammen, die wegen multipler Sklerose behandelt wurden. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Häufigkeit	**Onkologie**	**Multiple Sklerose**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Sehr häufig	Infektion (einschließlich mit tödlichem Ausgang)	Infektion (einschließlich mit tödlichem Ausgang) Infektion der Harnwege Infektion der oberen Atemwege
Gelegentlich	Infektion der Harnwege Infektion der oberen Atemwege Sepsis Opportunistische Infektionen	Pneumonie Sepsis Opportunistische Infektionen
Selten	Pneumonie	

Häufigkeit	Onkologie	Multiple Sklerose
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Gelegentlich	Akute myeloische Leukämie, myeolodysplastisches Syndrom, akute Leukämie	Akute myeloische Leukämie, myeolodysplastisches Syndrom, akute Leukämie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Sehr häufig	Anämie Neutropenie Leukopenie	
Häufig	Thrombozytopenie Granulozytopenie	Anämie Leukopenie Granulozytopenie Abnorme Leukozytenzahl
Gelegentlich	Myelosuppression Knochenmarkinsuffizienz Abnorme Leukozytenzahl	Knochenmarkinsuffizienz Myelosuppression Thrombozytopenie Neutropenie
Erkrankungen des Immunsystems		
Gelegentlich	Anaphylaxie/anaphylaktoide Reaktionen (einschließlich Schock)	Anaphylaxie/anaphylaktoide Reaktionen (einschließlich Schock)
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen		
Häufig	Anorexie	
Gelegentlich	Gewichtsschwankungen Tumorlysesyndrom*	Anorexie Gewichtsschwankungen
* Akute lymphoblastische Leukämie (T-Zell-ALL und B-Zell-ALL) und NonHodgkinLymphome (NHL) sind am häufigsten mit TLS verbunden		
Erkrankungen des Nervensystems		
Häufig	Lethargie	Kopfschmerzen
Gelegentlich	Angst Verwirrtheit Kopfschmerzen Parästhesie	Angst Verwirrtheit Parästhesie Lethargie
Augenerkrankungen		
Gelegentlich	Skleraverfärbung	Skleraverfärbung
Herzerkrankungen		
Häufig	Kongestive Herzinsuffizienz Myokardinfarkt (einschließlich tödlicher Ereignisse)	Arrhythmie Veränderungen im Elektrokardiogramm Verminderte linksventrikuläre Auswurffraktion
Gelegentlich	Arrhythmie Sinusbradykardie Veränderungen im Elektrokardiogramm Verminderte linksventrikuläre Auswurffraktion	Kongestive Herzinsuffizienz Kardiomyopathie Sinusbradykardie Myokardinfarkt (einschließlich tödlicher Ereignisse)
Selten	Kardiomyopathie	
Gefäßerkrankungen		
Gelegentlich	Blaue Flecken Blutung Hypotonie	Blaue Flecken Blutung Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Häufig	Dyspnoe	
Gelegentlich		Dyspnoe

Häufigkeit	Onkologie	Multiple Sklerose
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Sehr häufig	Übelkeit Erbrechen	Übelkeit
Häufig	Obstipation Diarrhö Stomatitis	Obstipation Diarrhö Stomatitis Erbrechen
Gelegentlich	Bauchschmerzen Gastrointestinale Blutung Schleimhautentzündung Pankreatitis	Bauchschmerzen Gastrointestinale Blutung Schleimhautentzündung Pankreatitis
Leber und Gallenerkrankungen		
Häufig		Erhöhte Aspartat-aminotransferase-Werte
Gelegentlich	Hepatotoxizität Erhöhte AspartataminotransferaseWerte	Hepatotoxizität
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Sehr häufig	Alopezie	Alopezie
Gelegentlich	Erythem Nagelstörungen Hautausschlag Hautverfärbung Gewebenekrose (nach Paravasation)	Nagelstörungen Hautausschlag Hautverfärbung Gewebenekrose (nach Paravasation)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Gelegentlich	Erhöhtes Serum-Kreatinin Erhöhte BlutharnstoffstickstoffWerte Toxische Nephropathie Harnverfärbung	Erhöhtes Serum-Kreatinin Erhöhte BlutharnstoffstickstoffWerte Toxische Nephropathie Harnverfärbung
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		
Sehr häufig		Amenorrhö*
Gelegentlich	Amenorrhö*	
*Amenorrhö kann lang anhaltend sein und einer vorzeitigen Menopause entsprechen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Häufig	Asthenie Müdigkeit Pyrexie	
Gelegentlich	Ödem Paravasation* Geschmacksstörung	Asthenie Müdigkeit Ödem Pyrexie Paravasation* Plötzlicher Tod**
*Über Paravasation an der Infusionsstelle wurde berichtet. Sie kann Erythem, Schwellung, Schmerzen, Brennen und/oder bläuliche Verfärbung der Haut verursachen. Paravasation kann auch zu Gewebenekrosen führen, die Debridement und Hauttransplantation erfordern. Über Phlebitis an der Infusionsstelle wurde ebenfalls berichtet. **Der ursächliche Zusammenhang mit der Gabe von Mitoxantron ist unklar.		

Natriummetabisulfit (Ph.Eur.) kann selten schwere Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchospasmen hervorrufen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Myokardiale Toxizität, die sich in ihrer schwersten Form als potenziell irreversible und tödlich verlaufende kongestive Herzinsuffizienz manifestiert, kann entweder während der Therapie mit Mitoxantron oder Monate bis Jahre nach Behandlungsende auftreten. Dieses Risiko nimmt mit kumulativer Dosis zu. Krebspatienten, die kumulative Dosen von 140 mg/m^2 entweder allein oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika erhielten, hatten eine kumulative Wahrscheinlichkeit einer klinischen kongestiven Herzinsuffizienz von 2,6 %.

Die Myelosuppression ist eine dosislimitierende Nebenwirkung von Mitoxantron. Die Myelosuppression kann bei Patienten, die bereits eine Chemotherapie oder Strahlentherapie erhalten haben, stärker ausgeprägt sein und länger anhalten. In einer klinischen Studie mit Patienten mit akuter Leukämie kam es bei allen Patienten, die eine Mitoxantron-Therapie erhielten, zu einer signifikanten Myelosuppression. Bei den 80 teilnehmenden Patienten betrugen die Medianwerte der niedrigsten Leukozyten und Thrombozytenzahlen 400/µl (WHO-Grad 4), bzw. 9.500/µl (WHO-Grad 4). Die hämatologische Toxizität ist bei akuter Leukämie schwierig zu beurteilen, da herkömmliche Parameter einer Knochenmarkdepression wie Leukozyten und Thrombozytenzahlen durch den Knochenmarkersatz mit leukämischen Zellen überlagert werden.

Multiple Sklerose Population

Hämatologische Toxizität
Eine Neutropenie kann nach jeder Verabreichung auftreten. Diese Neutropenie ist im Allgemeinen vorübergehend, weist die niedrigste Leukozytenzahl am Tag 10 nach der Infusion auf und erholt sich rund um Tag 20. Eine reversible Thrombozytopenie kann ebenfalls beobachtet werden. Die hämatologischen Parameter sollten regelmäßig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurden tödliche Fälle von akuter myeloischer Leukämie (AML) berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Kardiale Toxizität
EKG-Abweichungen wurden beschrieben. Über Fälle von kongestiver Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Auswurffraktion (LVEF) <50 %wurde ebenfalls berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche
Die Behandlung mit Mitoxantron wird bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen. Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen sind nicht erwiesen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es ist kein spezifisches Antidot für Mitoxantron bekannt. Über versehentliche Überdosierungen wurde berichtet. Vier Patienten, die 140 bis 180 mg/m^2 als Einzelbolus-Injektion erhielten, starben an schwerer Leukopenie mit Infektion. Hämatologische Unterstützung und Antibiotikatherapie können während verlängerter Phasen von schwerer Myelosuppression erforderlich sein.

Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz wurden zwar nicht untersucht, aber da Mitoxantron umfassend an Gewebe gebunden ist, ist es unwahrscheinlich, dass die therapeutische Wirkung oder Toxizität durch Peritoneal oder Hämodialyse gemildert wird.

Je nach der angewendeten Dosis und dem körperlichen Zustand des Patienten können hämatopoetische, gastrointestinale, hepatische oder renale Toxizität auftreten. Bei einer Überdosierung

müssen die Patienten engmaschig überwacht werden. Die Therapie sollte symptomatisch und unterstützend sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Anthracycline und verwandte Substanzen, ATC-Code: L01DB07

Wirkmechanismus
Mitoxantron, ein DNS-reaktiver Stoff, interkaliert in die Desoxyribonukleinsäure (DNS) durch Wasserstoffbrückenbindung und ruft Quervernetzungen und Strangbrüche hervor. Mitoxantron greift auch an der Ribonukleinsäure (RNS) an und ist ein potenter Inhibitor der Topoisomerase II, eines Enzyms, das für Entrollen und Reparatur geschädigter DNS verantwortlich ist. Es hat eine zelltötende Wirkung auf proliferierende und nicht proliferierende kultivierte Humanzellen, was auf eine fehlende Zellzyklus-Phasen-Spezifität und Aktivität gegen rasch proliferierende und langsam wachsende Neoplasmen hinweist. Mitoxantron blockiert den Zellzyklus in der G2-Phase, was zu einer Zunahme der zellulären RNS und Polyploidie führt.

Es wurde nachgewiesen, dass Mitoxantron *in vitro* die B-Zell, T-Zell und Makrophagenproliferation hemmt und die Antigenpräsentation sowie die Sekretion von Interferon gamma, Tumornekrosefaktor alpha und Interleukin 2 beeinträchtigt.

Pharmakodynamische Wirkungen
Mitoxantron, ein synthetisches Anthracendionderivat, ist ein bewährtes zytotoxisches, antineoplastisches Agens. Seine therapeutische Wirksamkeit wurde bei zahlreichen malignen Erkrankungen beschrieben. Sein vermuteter Wirkmechanismus bei der multiplen Sklerose ist eine Immunsuppression.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Die Behandlung mit Mitoxantron 12 bis 14 mg/m² war bei der Behandlung verschiedener Krebserkrankungen wirksam. Diese Dosierung wird in 21-tägigen Zyklen gegeben, bei der Induktionstherapie der AML an drei aufeinanderfolgenden Tagen und bei der Konsolidierungstherapie an zwei Tagen. Mitoxantron ist sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit anderen Zytostatika oder mit Corticosteroiden wirksam.

In Kombination mit anderen Zytostatika ist Mitoxantron bei der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms wirksam, auch bei Patienten, bei denen die adjuvante Therapie mit einem Anthracyclin-haltigen Regime versagt hat.

In Kombination mit Corticosteroiden verbessert Mitoxantron bei Patienten mit fortgeschrittenem kastrationsresistentem Prostatakarzinom die Schmerzkontrolle und Lebensqualität, ohne das Gesamtüberleben zu verlängern. Mitoxantron in Kombination mit Cytarabin als initiale Induktionstherapie ist bei erwachsenen Patienten mit vorher unbehandelter AML hinsichtlich der Remissionsinduktion mindestens so wirksam wie Daunorubicin-Kombinationen. Mitoxantron allein oder in Kombination mit anderen Zytostatika zeigt bei Patienten mit verschiedenen NHL-Typen ein objektives Ansprechen. Der Langzeitnutzen von Mitoxantron ist durch aufkommende Resistenz des Karzinoms begrenzt, was bei Anwendung als Last-Line-Therapie letztlich zu einem tödlichen Ausgang führen kann.

In einer klinischen Studie an Patienten mit hochaktiver, entzündlich aktiver multipler Sklerose war die Behandlung mit Mitoxantron 12 mg/m² gegeben alle drei Monate der Behandlung mit 5 mg/m² oder Placebo überlegen. Es wurde eine Reduktion der Verschlechterung der neurologischen Behinderung und der Häufigkeit klinischer Schübe beobachtet. In mehreren klinischen Studien zur multiplen Sklerose reichte die wirksame kumulative Dosis von 36 mg/m² bis 120 mg/m². Einzeldosen reichten

von 5 bis 12 mg/m^2 und die Dosierungsintervalle von einmal pro Monat bis einmal alle 3 Monate. Die Zeitspanne, in der die kumulative Dosis verabreicht wurde, reichte von 3 bis 24 Monaten. Die Kardiotoxizität nimmt jedoch mit kumulativen Dosen zu. Eine kumulative Dosis von 72 mg/m² ist noch wirksam und mit weniger Kardiotoxizität verbunden als höhere kumulative Dosen. Bei Patienten mit multipler Sklerose sollte daher die lebenslange kumulative Dosis 72 mg/m^2 nicht überschreiten.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen sind nicht erwiesen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Die Pharmakokinetik von Mitoxantron nach intravenöser Gabe einer Einzeldosis lässt sich bei Patienten mit einem Drei-Kompartiment-Modell beschreiben. Bei Patienten, denen 15-90 mg/m^2 gegeben wird, besteht eine lineare Beziehung zwischen der Dosis und der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC). Eine Plasmakumulation des Wirkstoffs war nicht ersichtlich, wenn Mitoxantron entweder täglich für fünf Tage oder als Einzeldosis alle drei Wochen gegeben wurde.

Verteilung
Die Gewebeverteilung ist ausgeprägt: das Verteilungsvolumen im Steady State liegt über 1.000 l/m^2. Die Plasmakonzentration nimmt in den ersten zwei Stunden rasch und danach langsam ab. Mitoxantron ist zu 78 % an Plasmaproteine gebunden. Die gebundene Fraktion ist unabhängig von der Konzentration und wird durch die Gegenwart von Phenytoin, Doxorubicin, Methotrexat, Prednison, Prednisolon, Heparin oder Acetylsalicylsäure nicht beeinflusst. Mitoxantron durchquert nicht die Blut-Hirn-Schranke. Die Verteilung in die Hoden ist relativ gering.

Biotransformation und Elimination
Die Stoffwechselwege von Mitoxantron wurden bisher nicht aufgeklärt. Mitoxantron wird entweder als unveränderter Wirkstoff oder in Form inaktiver Metaboliten langsam über Urin und Fäzes ausgeschieden. In Studien am Menschen wurden während der 5-tägigen Phase nach Gabe des Arzneimittels nur 10 % bzw. 18 % der Dosis in Urin bzw. Fäzes als Wirkstoff oder Metabolit wiedergefunden. Das im Urin wiedergefundene Material bestand zu 65 % aus dem unveränderten Wirkstoff. Die verbliebenen 35 % setzten sich aus Monocarboxyl und Dicarboxylsäurederivaten und ihren Glucuronidkonjugaten zusammen.

Viele der berichteten Halbwertszeiten in der Eliminationsphase liegen zwischen 10 und 40 Stunden, aber mehrere andere Autoren berichteten über viel längere Werte von zwischen 7 und 12 Tagen. Die Unterschiede in den Schätzungen sind möglicherweise auf die Verfügbarkeit von Daten zu späten Zeitpunkten nach den Gaben, die Datenauswertung und die Assaysensitivität zurückzuführen.

Besondere Personengruppen
Die Mitoxantron-Clearance kann durch Leberfunktionsstörungen vermindert sein.
Zwischen älteren und jungen erwachsenen Patienten scheinen in der Pharmakokinetik von Mitoxantron keine relevanten Unterschiede zu bestehen. Der Einfluss von Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit und Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Mitoxantron ist nicht bekannt.
Die Pharmakokinetik von Mitoxantron bei Kindern und Jugendlichen ist nicht bekannt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur akuten Toxizität und zur Toxizität bei wiederholter Gabe wurden an Mäusen, Ratten, Hunden, Kaninchen und Affen durchgeführt. Das hämatopoetische System war mit Myelosuppression das primäre Zielorgan der Toxizität. Herz, Nieren, Gastrointestinaltrakt und Hoden waren weitere Zielorgane. Es wurden tubuläre Hodenatrophien und verminderte Spermienzahlen beobachtet.

In allen *In-vitro*-Testsystemen und bei Ratten *in vivo* war Mitoxantron mutagen und klastogen. Karzinogene Wirkungen wurden bei Ratten und männlichen Mäusen beobachtet. Die Behandlung trächtiger Ratten während der Organogenese der Gestation war bei Dosen, die dem > 0,01-Fachen der empfohlenen Dosis beim Menschen auf mg/m^2-Basis entsprachen, mit fetaler Wachstumsverzögerung verbunden. Wurden trächtige Ratten während der Organogenese behandelt, wurde bei Dosen, die dem > 0,01-Fachen der empfohlenen Dosis beim Menschen auf mg/m^2-Basis entsprachen, eine erhöhte Inzidenz von Frühgeburten beobachtet. In diesen Studien wurden keine teratogenen Wirkungen beobachtet, aber die untersuchten Maximaldosen lagen deutlich unter der beim Menschen empfohlenen Dosis (0,02-mal bzw. 0,05-mal niedriger bei Ratten bzw. Kaninchen auf mg/m^2-Basis). In den zwei Entwicklungsstudien an Ratten wurden keine Auswirkungen auf die Entwicklung der Jungtiere oder die Fertilität beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriummetabisulfit (Ph.Eur.) (E223, max. 0,1 mg/ml)
Natriumchlorid
Natriumacetat, wasserfrei (zur pH-Einstellung)
Essigsäure 99 % (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke
(siehe Abschnitt 4.4)

6.2 Inkompatibilitäten

- Novantron darf nicht mit anderen Arzneimitteln in der gleichen Infusion gemischt werden.
- Heparin darf nicht Novantron-Lösungen zugesetzt werden, da es hierbei zu Ausfällungen kommen kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch
Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 7 Tage bei 15 °C bis 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht kann das Produkt nach erstmaligem Öffnen maximal 7 Tage bei 15 °C bis 25 °C aufbewahrt werden. Bei anderen Aufbewahrungszeiten und –bedingungen trägt der Anwender die Verantwortung für jegliche negative Auswirkungen.

Haltbarkeit nach Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung
Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 72 Stunden bei 23 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden.

Der Anwender ist für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich, wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird. Auch wenn die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung durch den Anwender unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 8 Stunden und nicht über 25 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Für Lagerungsbedingungen nach dem ersten Öffnen oder des verdünnten Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klarglasdurchstechflasche (Typ I) mit Butyl-Gummistopfen und Aluminium-Bördelkappe mit einem farbigen „flip-off"-Deckel aus Plastik.

1 Durchstechflasche mit 5 ml sterilem Konzentrat enthält 11,64 mg Mitoxantronhydrochlorid (Ph.Eur.), entsprechend 10 mg Mitoxantron.

Packung mit 1 Durchstechflasche mit 5 ml sterilem Konzentrat.
Packung mit 3 Durchstechflaschen mit je 5 ml sterilem Konzentrat.
Klinikpackung mit 10 Durchstechflaschen mit je 5 ml sterilem Konzentrat

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatris Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER

42913.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. November 1999
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. Juli 2012

10. STAND DER INFORMATION

November 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig