

Anhang III

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage

Hinweis:

Diese Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage sind das Ergebnis des Referralverfahrens, auf das sich diese Kommissionsentscheidung bezieht.

Die Produktinformation kann nachfolgend von den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten, gegebenenfalls in Absprache mit dem Referenzmitgliedstaat, gemäß des Verfahrens, das in Titel III, Kapitel 4 der Richtlinie 2001/83/EG niedergelegt ist, aktualisiert werden.

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Novantron und zugehörige Namen (siehe Anhang I) 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

[Siehe Anhang I Ist national auszufüllen]

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml der Durchstechflasche enthält 2 mg Mitoxantron (als Hydrochlorid).

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

[Ist national auszufüllen]

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

[Ist national auszufüllen]

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 ThrombozytenNadir	Zeit bis zur Erholung	Nachfolgende Dosierung
Bei LeukozytenNadir > 1.500 μ l und ThrombozytenNadir > 50.000 μ l	Erholung \leq 21 Tage	Vorhergehende Dosis wiederholen
Bei LeukozytenNadir > 1.500 μ l und ThrombozytenNadir > 50.000 μ l	Erholung > 21 Tage	Warten bis zur Erholung, dann vorhergehende Dosis wiederholen.
Bei LeukozytenNadir < 1.500 μ l oder ThrombozytenNadir < 50.000 μ l	Jede Dauer	Nach Erholung vorhergehende Dosis um 2 mg/m ² reduzieren
Bei LeukozytenNadir < 1.000 μ l oder ThrombozytenNadir < 25.000 μ l	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/m² 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/m² 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/m² Körperoberfläche, angewendet als tägliche intravenöse Einmalgabe an fünf aufeinanderfolgenden Tagen (insgesamt 60 mg/m²). In klinischen Studien mit einer Dosierung von 12 mg/m² 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/m² Mitoxantron täglich an den Tagen 1 bis 3, als intravenöse Infusion, und 100 mg/m² Cytarabin für 7 Tage als 24StundenDauerinfusion 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/m² Mitoxantron als intravenöse Infusion, täglich an den Tagen 1 und 2, und 100 mg/m² 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/m² als intravenösem (i.v.) Bolus, Etoposid 80 mg/m² als intravenöser Infusion über 1 Stunde und Cytarabin (Ara-C) 1 g/m² 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

Monotherapie bei Rezidiv

Die empfohlene Dosis bei einem Rezidiv beträgt 10 bis 12 mg/m² Körperoberfläche, angewendet als tägliche intravenöse Einmalgabe an 5 aufeinanderfolgenden Tagen (insgesamt 50 bis 60 mg/m²).

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/m², angewendet als intravenöse Kurzinfusion alle 21 Tage, in Kombination mit niedrigen oralen Corticosteroiddosen.

Krebspatienten, die kumulative Dosen von 140 mg/m² 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/m² 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/m² 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/m² 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 bewiesen. 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 oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile einschließlich Sulfiten, 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 Auswurfraction (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 Auswurfraction (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 MSPatienten 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/m²/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 myelodysplastisches 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 und mindestens für 6 Monate nach der Behandlung anzuwenden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor jeder Gabe von Mitoxantron einen negativen Schwangerschaftstest haben und während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach Behandlungsende 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.

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 Antikoagulanzen 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 und mindestens für 6 Monate nach der Behandlung anzuwenden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen dazu ermahnt 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 mindestens 4 Monate nach Behandlungsende 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 ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Häufigkeit	Onkologie	Multiple Sklerose
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>		
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	
<i>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</i>		
Gelegentlich	Akute myeloische Leukämie, myelodysplastisches Syndrom, akute Leukämie	Akute myeloische Leukämie, myelodysplastisches Syndrom, akute Leukämie
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>		
Sehr häufig	Anämie Neutropenie Leukopenie	
Häufig	Thrombozytopenie Granulozytopenie	Anämie Leukopenie Granulozytopenie Abnorme Leukozytenzahl
Gelegentlich	Myelosuppression Knochenmarkinsuffizienz Abnorme Leukozytenzahl	Knochenmarkinsuffizienz Myelosuppression Thrombozytopenie Neutropenie

Häufigkeit	Onkologie	Multiple Sklerose
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
Herzkrankungen		
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
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		

Häufigkeit	Onkologie	Multiple Sklerose
Sehr häufig	Übelkeit Erbrechen	Übelkeit
Häufig	Obstipation Diarrhö Stomatitis	Obstipation Diarrhö Stomatitis Erbrechen
Gelegentlich	Bauchschmerzen Gastrointestinale Blutung Schleimhautentzündung Pankreatitis	Bauchschmerzen Gastrointestinale Blutung Schleimhautentzündung Pankreatitis
<i>Leber und Gallenerkrankungen</i>		
Häufig		Erhöhte Aspartat-aminotransferase-Werte
Gelegentlich	Hepatotoxizität Erhöhte AspartataminotransferaseWerte	Hepatotoxizität
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>		
Sehr häufig	Alopezie	Alopezie
Gelegentlich	Erythem Nagelstörungen Hautausschlag Hautverfärbung Gewebenekrose (nach Paravasation)	Nagelstörungen Hautausschlag Hautverfärbung Gewebenekrose (nach Paravasation)
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>		
Gelegentlich	Erhöhtes Serum-Kreatinin Erhöhte BlutharnstoffstickstoffWerte Toxische Nephropathie Harnverfärbung	Erhöhtes Serum-Kreatinin Erhöhte BlutharnstoffstickstoffWerte Toxische Nephropathie Harnverfärbung
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>		
Sehr häufig		Amenorrhö*
Gelegentlich	Amenorrhö*	
*Amenorrhö kann lang anhaltend sein und einer vorzeitigen Menopause entsprechen		
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>		
Häufig	Asthenie Müdigkeit Pyrexie	

Häufigkeit	Onkologie	Multiple Sklerose
Gelegentlich	Ödem Paravasation* Geschmacksstörung	Asthenie Müdigkeit Ödem Pyrexie Paravasation* Plötzlicher Tod**
<p>*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.</p> <p>**Der ursächliche Zusammenhang mit der Gabe von Mitoxantron ist unklar.</p>		

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/m² 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 betrug 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.

MultipleSklerosePopulation

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).

KardialeToxizität

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 über [das in Appendix V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es ist kein spezifisches Antidot für Mitoxantron bekannt. Über versehentliche Überdosierungen wurde berichtet. Vier Patienten, die 140 bis 180 mg/m² 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, ATCCode: L01DB07

Wirkmechanismus

Mitoxantron, eine DNSreaktiver 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/m² 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/m² 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/m² 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/m². 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/m²-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/m²-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/m²-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

[Ist national auszufüllen]

6.2 Inkompatibilitäten

[Ist national auszufüllen]

6.3 Dauer der Haltbarkeit

[Ist national auszufüllen]

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

[Ist national auszufüllen]

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

[Ist national auszufüllen]

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

[Siehe Anhang I Ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}
{Tel.}
{Fax}
{EMail}

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[Ist national auszufüllen]

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: {TT. Monat JJJJ}
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: {TT. Monat JJJJ}
[Ist national auszufüllen]

10. STAND DER INFORMATION

{MM JJJJ}
{TT.MM.JJJJ}
{TT. Monat JJJJ}

[Ist national auszufüllen]

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den {Name des Mitgliedsstaates/Agentur} verfügbar.

ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Novantron und zugehörige Namen (siehe Anhang I) 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
[Siehe Anhang I Ist national auszufüllen]

2. WIRKSTOFF(E)

Mitoxantron
[Ist national auszufüllen]

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

[Ist national auszufüllen]

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung
Packungsbeilage beachten.
[Ist national auszufüllen]

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.
[Ist national auszufüllen]

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

[Ist national auszufüllen]

8. VERFALLDATUM

[Ist national auszufüllen]

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

[Ist national auszufüllen]

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

[Ist national auszufüllen]

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[Siehe Anhang I Ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

{Tel.}

{Fax}

{EMail}

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[Ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

[Ist national auszufüllen]

14. VERKAUFSABGRENZUNG

[Ist national auszufüllen]

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

[Ist national auszufüllen]

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

[Ist national auszufüllen]

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2DBARCODE

<Nicht zutreffend.>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

<Nicht zutreffend.>

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Novantron 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
[Siehe Anhang I Ist national auszufüllen]
Mitoxantron
Intravenöse Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

[Ist national auszufüllen]

3. VERFALLDATUM

[Ist national auszufüllen]

4. CHARGENBEZEICHNUNG

[Ist national auszufüllen]

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

[Ist national auszufüllen]

6. WEITERE ANGABEN

[Ist national auszufüllen]

PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Novantron und zugehörige Namen (siehe Anhang I) 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

[Siehe Anhang I Ist national auszufüllen]
Mitoxantron

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Novantron und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Novantron beachten?
3. Wie ist Novantron aufzubewahren?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Novantron aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Novantron und wofür wird es angewendet?

Novantron enthält den Wirkstoff Novantron. Novantron gehört zu der Gruppe von Arzneimitteln, die als Zytostatika oder Antikrebsmittel bekannt sind. Es gehört auch zu der Untergruppe von Antikrebsmitteln, die als Anthracycline bezeichnet werden. Novantron verhindert das Wachstum von Krebszellen mit der Folge, dass sie letztendlich absterben. Das Arzneimittel unterdrückt auch das Immunsystem und wird wegen dieser Wirkung zur Behandlung einer speziellen Form der multiplen Sklerose angewendet, wenn es keine anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt.

Novantron wird zur Behandlung folgender Erkrankungen angewendet:

- fortgeschrittenes Stadium (metastasierte Form) des Brustkrebses;
- eine Form des Lymphknotenkrebses (Non-Hodgkin-Lymphom);
- ein Blutkrebs, bei dem das Knochenmark (das schwammartige Gewebe in den großen Knochen) zu viele weiße Blutkörperchen bildet (akute myeloische Leukämie);
- ein Krebs der weißen Blutkörperchen (chronische myeloische Leukämie) in einem Stadium, in dem es schwierig ist, die Zahl der weißen Blutkörperchen zu beherrschen (Blastenkrise). Bei diesem Anwendungsgebiet wird Novantron zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet;
- durch Prostatakrebs in fortgeschrittenem Stadium verursachte Schmerzen zusammen mit Corticosteroiden;
- hochaktive schubförmige multiple Sklerose verbunden mit sich rasch entwickelnder Behinderung, für die keine anderen Behandlungsmöglichkeiten besteht (siehe Abschnitte 2 und 3).

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Novantron beachten?

Novantron darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Mitoxantron oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn Sie allergisch gegen Sulfite sind;
- wenn Sie eine Form von Asthma (Bronchialasthma) mit Sulfitüberempfindlichkeit haben;
- wenn Sie stillen (siehe Abschnitt "Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit").

Bei Anwendung zur Behandlung der multiplen Sklerose:

- wenn Sie schwanger sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Novantron muss unter Überwachung durch einen Arzt angewendet werden, der Erfahrung in der Anwendung von Krebsmitteln hat, die für Ihre Zellen toxisch sind (Zytostatika).

Novantron muss als langsame und frei fließende Infusion in eine Vene gegeben werden.

Novantron darf nicht unter die Haut (subkutan), in einen Muskel (intramuskulär) oder in eine Arterie (intraarteriell) gegeben werden. Wenn Novantron während der Gabe in das umgebende Gewebe ausläuft (Paravasation), kann es zu schweren Gewebeschädigungen kommen.

Novantron darf auch nicht in die Flüssigkeit, die das Gehirn und Rückenmark umspült, injiziert werden (intrathekale Injektion), da dies zu schweren Schäden mit dauerhafter Beeinträchtigung führen kann.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Novantron anwenden,

- wenn Sie Leberprobleme haben;
- wenn Sie Nierenprobleme haben.
- wenn Sie schon einmal Novantron erhalten haben.
- wenn Ihr Herz nicht richtig arbeitet.
- wenn Sie eine Strahlenbehandlung Ihrer Brust hatten.
- wenn Sie bereits andere Arzneimittel anwenden, die Ihr Herz angreifen.
- wenn Sie früher mit Anthracyclinen oder Anthracendionen, wie z. B. Daunorubicin oder Doxorubicin, behandelt wurden.
- wenn Ihr Knochenmark nicht richtig arbeitet (Sie eine Knochenmarkdepression haben) oder Ihr allgemeiner Gesundheitszustand schlecht ist.
- wenn Sie eine Infektion haben. Eine Infektion muss vor Anwendung von Novantron behandelt werden.
- wenn Sie während der Behandlung eine Impfung oder Immunisierung planen. Impfungen und Immunisierungen während der Behandlung mit Novantron und in den ersten 3 Monaten nach Behandlungsende können beeinträchtigt werden.
- wenn Sie schwanger sind oder Sie und Ihr Partner versuchen, ein Kind zu bekommen.
- wenn Sie stillen. Das Stillen muss vor der Anwendung von Novantron abgesetzt werden.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn bei Ihnen während der Behandlung mit Novantron irgendeines der folgenden Anzeichen oder Symptome auftritt:

- Fieber, Infektionen, unerklärliche Blutungen oder blaue Flecken, Schwächegefühl und leichte Ermüdbarkeit.
- Atemnot (einschließlich nächtlicher Atemnot), Husten, Schwellungen in Knöcheln oder Beinen, Herzflattern (unregelmäßiger Herzschlag). Diese Beschwerden können während der Behandlung mit Novantron oder noch Monate bis Jahre nach der Behandlung auftreten.

Ihr Arzt muss möglicherweise die Dosis anpassen oder die Behandlung mit Novantron vorübergehend oder dauerhaft beenden.

Blutuntersuchungen vor und während der Behandlung mit Novantron

Novantron kann die Zahl Ihrer Blutzellen beeinflussen. Vor und während der Behandlung mit Novantron wird Ihr Arzt Blutuntersuchungen durchführen, um die Anzahl Ihrer Blutzellen festzustellen. Ihr Arzt wird diese Blutuntersuchungen, mit denen er insbesondere die Anzahl der weißen Blutkörperchen (neutrophile Leukozyten) im Blut kontrolliert, häufiger veranlassen:

- wenn Sie eine niedrige Anzahl eines speziellen Typs der weißen Blutkörperchen (Neutrophile) haben (weniger als 1.500 Zellen/mm³).

- wenn Sie Novantron in hohen Dosen (> 14 mg/m² pro Tag x 3 Tage) erhalten.

Untersuchungen der Herzfunktion vor und während der Behandlung mit Novantron

Novantron kann Ihr Herz schädigen und eine Verschlechterung Ihrer Herzfunktion oder in schwereren Fällen eine Herzschwäche (Herzinsuffizienz) verursachen. Sie sind eher anfällig für diese Nebenwirkungen, wenn Sie höhere Dosen von Novantron erhalten oder:

- wenn Ihr Herz nicht richtig arbeitet
- wenn Sie bereits eine Strahlenbehandlung der Brust hatten
- wenn Sie bereits andere Arzneimittel anwenden, die Ihr Herz beeinträchtigen
- wenn Sie früher mit Anthracyclinen oder Anthracendionen, wie z. B. Daunorubicin oder Doxorubicin, behandelt wurden

Ihr Arzt wird vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mit Novantron Untersuchungen der Herzfunktion durchführen. Wenn Sie Novantron zur Behandlung der multiplen Sklerose erhalten, wird Ihr Arzt Ihre Herzfunktion vor Beginn der Behandlung, vor jeder nachfolgenden Gabe von Novantron und jährlich bis zu 5 Jahre nach Behandlungsende untersuchen.

Akute myeloische Leukämie (AML) und myelodysplastisches Syndrom

Eine Gruppe von Mitteln gegen Krebs (Topoisomerase-II-Inhibitoren) einschließlich Novantron kann zu folgenden Erkrankungen führen, wenn es allein, aber vor allem wenn es in Kombination mit einer anderen Chemotherapie und/oder Strahlenbehandlung angewendet wird:

- Krebs der weißen Blutkörperchen (akute myeloische Leukämie [AML])
- Erkrankung des Knochenmarks, die zur Bildung unnormale geformter Blutzellen und letztendlich zu Leukämie führt (myelodysplastisches Syndrom)

Verfärbung von Urin und anderen Geweben

Novantron kann nach der Anwendung 24 Stunden lang eine blau-grüne Verfärbung des Harns verursachen. Eine bläuliche Verfärbung des Weißen der Augen, der Haut und der Nägel kann ebenfalls auftreten.

Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Männer dürfen kein Kind zeugen und müssen während und mindestens für 6 Monate nach der Behandlung empfängnisverhütende Maßnahmen anwenden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor jeder Gabe von Novantron einen negativen Schwangerschaftstest haben und während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach Behandlungsende eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Wenn dieses Arzneimittel während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn Sie während der Behandlung schwanger werden, müssen Sie Ihren Arzt informieren, da Gefahren für das ungeborene Kind bestehen können.

Fortpflanzungsfähigkeit

Dieses Arzneimittel kann das Risiko für ein vorübergehendes oder dauerhaftes Ausbleiben der Monatsblutung (Amenorrhö) bei Frauen im gebärfähigen Alter erhöhen.

Kinder und Jugendliche

Zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen liegen nur begrenzte Daten vor.

Novantron darf bei Kindern ab der Geburt bis zum Alter von 18 Jahren nicht angewendet werden, da die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen nicht erwiesen sind.

Anwendung von Novantron zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden. Es ist besonders wichtig, dass Sie die folgenden Arzneimittel erwähnen.

Arzneimittel, die das Risiko von Nebenwirkungen mit Novantron erhöhen können:

- Arzneimittel, die Ihr Herz schädigen können (z. B. Anthracycline)
- Arzneimittel, die die Bildung von Blutzellen und Blutplättchen im Knochenmark unterdrücken (myelosuppressive Arzneimittel)
- Arzneimittel, die Ihr Immunsystem unterdrücken (Immunsuppressiva)

- Vitamin K-Hemmer, vor allem, wenn Sie Novantron erhalten, weil Sie Krebs haben.
- Topoisomerase-II-Inhibitoren (eine Gruppe von Mitteln gegen Krebs einschließlich Novantron) in Kombination mit einer anderen Chemotherapie und/oder Strahlenbehandlung. Dies kann zu Folgendem führen:
 - o Krebs der weißen Blutkörperchen (akute myeloische Leukämie [AML])
 - o Erkrankung des Knochenmarks, die zur Bildung unnormale geformter Blutzellen und letztendlich zu Leukämie führt (myelodysplastisches Syndrom)

Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie sich nicht sicher sind, ob Ihr Arzneimittel eins der oben aufgeführten ist.

Diese Arzneimittel müssen während Ihrer Behandlung mit Novantron mit Vorsicht angewendet oder ganz vermieden werden. Wenn Sie eins dieser Arzneimittel einnehmen oder anwenden, wird Ihr Arzt Ihnen möglicherweise ein anderes Arzneimittel verschreiben müssen.

Sie müssen Ihren Arzt auch informieren, wenn Sie Novantron bereits erhalten und Ihnen ein neues Arzneimittel verschrieben wird, dass Sie noch nicht während der Behandlung mit Novantron eingenommen haben.

Impfungen und Immunisierung (Schutz gegen Impfstoffe) können während der Behandlung mit Novantron und in den ersten drei Monaten nach Behandlungsende beeinträchtigt werden.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, bevor Ihnen dieses Arzneimittel gegeben wird.

Schwangerschaft

Novantron kann Ihrem ungeborenen Kind Schaden zufügen. Deshalb müssen Sie vermeiden, schwanger zu werden. Novantron darf während der Schwangerschaft nicht zur Behandlung der multiplen Sklerose angewendet werden (speziell in den ersten drei Monaten der Schwangerschaft).

Wenn Sie während der Behandlung mit Novantron schwanger werden, müssen Sie sofort Ihren Arzt informieren und die Behandlung mit Novantron beenden.

Sie müssen vermeiden, schwanger zu werden. Männer müssen während der Behandlung und für mindestens 6 Monate nach Behandlungsende eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor jeder Gabe von Novantron einen negativen Schwangerschaftstest haben und müssen für mindestens 4 Monate nach Behandlungsende eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Stillzeit

Novantron wird in die Muttermilch ausgeschieden und kann bei Ihrem Baby schwerwiegende Nebenwirkungen hervorrufen. Sie dürfen während der Anwendung von Novantron und bis zu einem Monat nach der letzten Anwendung nicht stillen.

Fortpflanzungsfähigkeit

Novantron kann das Risiko für ein vorübergehendes oder dauerhaftes Ausbleiben der Monatsblutung (Amenorrhö) bei Frauen im gebärfähigen Alter erhöhen. Deshalb müssen Sie mit Ihrem Arzt sprechen, wenn Sie beabsichtigen, in Zukunft schwanger zu werden; möglicherweise müssen Ihre Eizellen eingefroren werden. Bei Männern liegen keine Daten vor. Bei männlichen Tieren wurden jedoch Schädigungen der Hoden und verminderte Spermienzahlen beobachtet.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Novantron hat einen geringen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Dies ist bedingt durch mögliche Nebenwirkungen wie Verwirrtheit oder Müdigkeitsgefühl (siehe Abschnitt 4).

Wenn Sie unter diesen Nebenwirkungen leiden, dürfen Sie kein Fahrzeug fahren und/oder keine Maschinen bedienen.

3. Wie ist Novantron anzuwenden?

Dosierung und Art der Anwendung

Novantron wird Ihnen unter Überwachung durch einen Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Zytostatika gegeben. Es muss immer als intravenöse Infusion (in eine Vene) gegeben und immer vorher verdünnt werden. Die Infusionsflüssigkeit kann aus der Vene in das angrenzende Gewebe auslaufen (Paravasation). Wenn dies geschieht, muss die Infusion gestoppt und in einer anderen Vene wieder begonnen werden. Sie müssen den Kontakt mit Novantron vermeiden, insbesondere mit der Haut, den Schleimhäuten (feuchten Körperoberflächen wie der Hautschicht im Mund) und den Augen. Die individuelle Dosis von Novantron wird von Ihrem Arzt berechnet. Die empfohlene Dosis basiert auf Ihrer Körperoberfläche, die aus Ihrer Größe und Ihrem Gewicht in Quadratmetern (m²) errechnet wird. Außerdem wird während der Behandlung Ihr Blut regelmäßig untersucht. Die Dosierung des Arzneimittels wird entsprechend den Ergebnissen dieser Untersuchungen angepasst.

Die übliche Dosis beträgt:

Metastasiertes Mammakarzinom, Non-Hodgkin-Lymphom

Wenn Novantron allein angewendet wird:

Die empfohlene Anfangsdosis von Novantron als Monotherapie beträgt 14 mg/m² Körperoberfläche, die als Einmalgabe in eine Vene erfolgt. Diese Dosis kann in 21-tägigen Abständen wiederholt werden, wenn Ihre Blutwerte wieder akzeptable Werte erreicht haben.

Eine niedrigere Anfangsdosis (12 mg/m² oder weniger) wird bei Patienten mit niedriger Knochenmarkreserve empfohlen, z. B. infolge einer vorausgegangenen Chemotherapie oder eines schlechten Allgemeinzustands.

Ihr Arzt wird genau bestimmen, welche nachfolgende Dosierung Sie benötigen.

Für nachfolgende Zyklen kann üblicherweise die vorhergehende Dosis wiederholt werden, wenn die Zahl der weißen Blutkörperchen und Blutplättchen nach 21 Tagen wieder auf Normalwerte zurückgekehrt ist.

Kombinationstherapie (wenn es zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet wird)

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

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

Als Richtschnur gilt, dass die Anfangsdosis von Novantron bei Anwendung in Kombination mit anderen Chemotherapien um 2-4 mg/m² unter die für die alleinige Behandlung mit Novantron empfohlenen Dosen verringert werden.

Akute myeloische Leukämie:

Wenn es zur Behandlung eines Rezidivs (Wiederkehr des Krebses) allein angewendet wird

Die empfohlene Dosis zur Einleitung einer Remission beträgt 12 mg/m² Körperoberfläche, die als tägliche Einmalgabe an fünf aufeinanderfolgenden Tagen in eine Vene erfolgt (insgesamt 60 mg/m² in 5 Tagen).

Kombinationstherapie (Anwendung zusammen mit anderen Arzneimitteln gegen Krebs):

Ihr Arzt wird genau bestimmen, welche Dosis Sie benötigen. Diese Dosis wird möglicherweise angepasst, wenn:

- die Kombination der Arzneimittel die Bildung weißer und roter Blutkörperchen sowie der Blutplättchen in Ihrem Knochenmark stärker verringert als die alleinige Anwendung von Novantron.
- wenn Sie schwere Leber oder Nierenprobleme haben.

Behandlung der Blastenkrise bei (chronischer) myeloischer Leukämie

Bei alleiniger Anwendung zur Behandlung eines Rezidivs (Wiederkehr des Krebses)
Die empfohlene Dosis bei einem Rezidiv beträgt 10 bis 12 mg/m² Körperoberfläche, die als tägliche Einmalgabe an 5 aufeinanderfolgenden Tagen in eine Vene erfolgt (insgesamt 50 bis 60 mg/m²).

Fortgeschrittener kastrationsresistenter Prostatakrebs

Die empfohlene Dosis von Novantron beträgt 12 bis 14 mg/m², alle 21 Tage als kurze Infusion in eine Vene gegeben in Kombination mit niedrigen Dosen von Corticosteroiden (hormonelle Arzneimittel, die das Immunsystem unterdrücken) zum Einnehmen.

Multiple Sklerose

Zur Behandlung der multiplen Sklerose wird Ihnen Novantron unter Überwachung eines Arztes mit Erfahrung in der Anwendung von Zytostatika bei multipler Sklerose gegeben.

Die empfohlene Dosis von Novantron beträgt im Allgemeinen 12 mg/m² Körperoberfläche, gegeben als (etwa 5-15 Minuten andauernde) Kurzinfusion in eine Vene, die alle 1 bis 3 Monate wiederholt werden kann. Die maximale lebenslange Gesamtdosis sollte 72 mg/m² nicht überschreiten.

Falls Novantron wiederholt angewendet wird, müssen sich Dosisanpassungen nach Ausmaß und Dauer der Abnahme der Zahl der weißen und roten Blutkörperchen sowie der Blutplättchen in Ihrem Blut richten.

Ältere Patienten

Ältere Patienten sollten aufgrund möglicher eingeschränkter Leber, Nieren oder Herzfunktion und möglicher Begleiterkrankung oder Behandlung mit anderen Arzneimitteln die niedrigsten Dosen des Dosisbereichs erhalten.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen sind eine Schädigung des Herzens (myokardiale Toxizität) und eine verminderte Aktivität des Knochenmarks (Myelosuppression).

Einige Nebenwirkungen können möglicherweise schwerwiegend sein

Informieren Sie den Arzt umgehend, wenn irgendetwas des Folgenden auftritt:

- Wenn Ihre Haut blass wird und Sie sich schwach fühlen oder plötzlich Kurzatmigkeit bekommen. Dies können Anzeichen einer Abnahme der roten Blutkörperchen sein
- Ungewöhnliche blaue Flecken oder Blutungen, z. B. Blutspucken, Blut im Erbrochenen oder im Harn oder schwarz verfärbter Stuhl (mögliche Anzeichen einer Abnahme der Blutplättchen)
- Neue oder zunehmende Schwierigkeiten beim Atmen
- Schmerzen in der Brust, Veränderungen Ihres Herzschlags (langsamer oder schneller), Schwellungen in Knöcheln oder Beinen (mögliche Anzeichen oder Symptome von Herzproblemen)
- Stark juckender Hautausschlag (Nesselsucht), Anschwellung von Händen, Füßen, Knöcheln, Gesicht, Lippen, Mund oder Rachen (kann Schluck oder Atembeschwerden hervorrufen) oder das Gefühl, ohnmächtig zu werden. Dies können Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion sein
- Fieber oder Infektionen

Bei Patienten, die wegen Krebs behandelt werden:

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Infektionen
- Niedrige Anzahl der roten Blutkörperchen (Anämie), die ein Gefühl von Müdigkeit und Kurzatmigkeit hervorrufen kann. Möglicherweise benötigen Sie eine Bluttransfusion
- Niedrige Anzahl von bestimmten weißen Blutkörperchen (Neutrophilen und Leukozyten)
- Übelkeit

- Erbrechen
- Haarausfall

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Niedrige Anzahl der Blutplättchen, was Blutungen oder blaue Flecken hervorrufen kann
- Niedrige Anzahl von bestimmten weißen Blutkörperchen (Granulozyten)
- Appetitmangel
- Müdigkeit, Schwäche und Energiemangel
- Herzschwäche (Herzinsuffizienz, eine schwere Erkrankung, bei der das Herz nicht mehr genügend Blut in den Körper pumpen kann)
- Herzanfall
- Kurzatmigkeit
- Verstopfung
- Durchfall
- Entzündung von Mund und Lippen
- Fieber

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Verminderte Aktivität des Knochenmarks. Ihr Knochenmark kann stärker oder länger unterdrückt sein, wenn Sie eine Chemotherapie oder Strahlenbehandlung bekommen haben
- Unzureichende Bildung von Blutzellen im Knochenmark (Knochenmarkinsuffizienz)
- Unnormale Zahl der weißen Blutkörperchen
- Schwere allergische Reaktion (anaphylaktische Reaktion einschließlich anaphylaktischem Schock) – es kann zu einem plötzlichen juckenden Hautausschlag (Nesselsucht) sowie Anschwellung von Händen, Füßen, Knöcheln, Gesicht, Lippen, Mund und zu einer Anschwellung des Rachens kommen, die Schluck oder Atembeschwerden hervorrufen kann, oder Sie können das Gefühl haben, ohnmächtig zu werden
- Infektionen der oberen Atemwege
- Infektionen der Harnwege
- Blutvergiftung (Sepsis)
- Infektionen durch Krankheitserreger, die normalerweise bei einem gesunden Immunsystem keine Erkrankungen hervorrufen (opportunistische Infektionen)
- Krebs der weißen Blutkörperchen (akute myeloische Leukämie [AML])
- Erkrankung des Knochenmarks, die zur Bildung fehlerhafter Blutzellen und letztendlich zu Leukämie führt (myelodysplastisches Syndrom [MDS])
- Veränderung des Körpergewichts
- Stoffwechselentgleisung (Tumorlysesyndrom)
- Angst
- Verwirrtheit
- Kopfschmerzen
- Kribbeln
- Unregelmäßiger Herzschlag oder verlangsamter Herzschlag
- Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG)
- Abnahme des Blutvolumens, das die linke Herzkammer pumpen kann, ohne Symptome
- Blaue Flecken
- Starke Blutung
- Niedriger Blutdruck
- Bauchschmerzen
- Blutungen im Magen oder Darm, die Blut im Erbrochenen, Blutungen bei der Darmentleerung oder schwarzen Teerstuhl hervorrufen können
- Schleimhautentzündung
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse
- Leberfunktionsstörungen
- Hautentzündung (Erythem)
- Nagelstörungen (z. B. Ablösung des Nagels vom Nagelbett, Veränderungen der Beschaffenheit und Struktur der Nägel)
- Hautausschlag

- Farbveränderungen des Weißen im Auge
- Hautverfärbung
- Auslaufen von Flüssigkeit in das umgebende Gewebe (Paravasation):
 - o Rötung der Haut (Erythem)
 - o Schwellung
 - o Schmerzen
 - o Brennendes Gefühl und/oder Verfärbung der Haut
 - o Absterben von Gewebezellen, das die Entfernung der abgestorbenen Zellen und eine Hauttransplantation erfordern kann
- Auffällige Ergebnisse der Blutuntersuchungen zur Überprüfung der Leber und Nierenfunktion (erhöhte Aspartataminotransferase-Werte, erhöhte Kreatinin und Harnstoffstickstoff-Konzentration im Blut)
- Schädigung der Nieren, die Schwellung und Schwäche hervorruft (Nephropathie)
- Harnverfärbung
- Unnatürliches Ausbleiben der Monatsblutung (Amenorrhö)
- Schwellung (Ödem)
- Geschmacksstörungen

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 10 von 1.000 Behandelten betreffen)

- Lungenentzündung (Pneumonie)
- Schädigung des Herzmuskels, die das Herz am ausreichenden Pumpen hindert (Kardiomyopathie)

Bei Patienten, die wegen multipler Sklerose behandelt werden:

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Infektionen einschließlich Infektionen der oberen Atemwege und der Harnwege
- Übelkeit
- Haarausfall
- Ausbleiben der Monatsblutung (Amenorrhö)

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Niedrige Zahl der roten Blutkörperchen (Anämie), die ein Gefühl von Müdigkeit und Kurzatmigkeit hervorrufen kann. Möglicherweise benötigen Sie eine Bluttransfusion
- Niedrige Zahl von bestimmten weißen Blutkörperchen (Granulozyten und Leukozyten)
- Verstopfung
- Erbrechen
- Durchfall
- Entzündung von Mund und Lippen
- Unnormale Zahl der weißen Blutkörperchen
- Kopfschmerzen
- Unregelmäßiger Herzschlag
- Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG)
- Abnahme des Blutvolumens, das die linke Herzkammer pumpen kann, ohne Symptome
- Auffällige Ergebnisse der Blutuntersuchungen zur Überprüfung der Leberfunktion (erhöhte Aspartataminotransferase-Werte)

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Lungenentzündung (Pneumonie)
- Blutvergiftung (Sepsis)
- Infektionen durch Krankheitserreger, die normalerweise bei einem gesunden Immunsystem keine Erkrankungen hervorrufen (opportunistische Infektionen)
- Krebs der weißen Blutkörperchen (akute myeloische Leukämie [AML])
- Erkrankung des Knochenmarks, die zur Bildung fehlerhafter Blutzellen und letztendlich zu Leukämie führt (myelodysplastisches Syndrom [MDS])
- Unzureichende Bildung von Blutzellen im Knochenmark (Knochenmarkinsuffizienz)
- Verminderte Aktivität des Knochenmarks. Ihr Knochenmark kann stärker oder länger unterdrückt sein, wenn Sie eine Chemotherapie oder Strahlenbehandlung bekommen haben

- Niedrige Zahl der Blutplättchen, was Blutungen oder blaue Flecken hervorrufen kann
- Niedrige Zahl von bestimmten weißen Blutkörperchen (Neutrophilen)
- Schwere allergische Reaktion (anaphylaktische Reaktion einschließlich anaphylaktischem Schock) – es kann zu einem plötzlichen juckenden Hautausschlag (Nesselsucht) sowie Anschwellung von Händen, Füßen, Knöcheln, Gesicht, Lippen, Mund und zu einer Anschwellung des Rachens kommen, die Schluck oder Atembeschwerden hervorrufen kann, oder es kann das Gefühl auftreten, ohnmächtig zu werden
- Appetitmangel
- Veränderung des Körpergewichts
- Angst
- Verwirrtheit
- Kribbeln
- Müdigkeit, Schwächegefühl und Energiemangel
- Herzschwäche (Herzinsuffizienz, eine schwere Erkrankung, bei der das Herz nicht mehr genügend Blut in den Körper pumpen kann)
- Schädigung des Herzmuskels, die das Herz am ausreichenden Pumpen hindert (Kardiomyopathie)
- Unregelmäßiger Herzschlag
- Herzanfall
- Blaue Flecken
- Starke Blutung
- Niedriger Blutdruck
- Kurzatmigkeit
- Bauchschmerzen
- Blutungen im Magen oder Darm, die Blut im Erbrochenen, Blutungen bei der Darmentleerung oder schwarzen Teerstuhl hervorrufen können
- Schleimhautentzündung
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse
- Leberfunktionsstörungen
- Nagelstörungen (z. B. Ablösung des Nagels vom Nagelbett, Veränderungen der Beschaffenheit und Struktur der Nägel)
- Hautausschlag
- Farbveränderungen des Weißen im Auge
- Hautverfärbung
- Auslaufen von Flüssigkeit in das umgebende Gewebe (Paravasation):
 - o Rötung der Haut (Erythem)
 - o Schwellung
 - o Schmerzen
 - o Brennendes Gefühl und/oder Verfärbung der Haut
 - o Absterben von Gewebezellen, das die Entfernung der abgestorbenen Zellen und eine Hauttransplantation erfordern kann
- Auffällige Ergebnisse der Blutuntersuchungen zur Überprüfung der Leber und Nierenfunktion (erhöhte Kreatinin und Harnstoffstickstoff-Konzentration im Blut)
- Schädigung der Nieren, die Schwellung und Schwäche hervorruft (Nephropathie)
- Harnverfärbung
- Schwellung (Ödem)
- Fieber
- Plötzlicher Tod

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

Keine

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Appendix V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen.

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden können.

5. Wie ist Novantron aufzubewahren?

[Ist national auszufüllen]

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Novantron enthält

[Ist national auszufüllen]

Wie Novantron aussieht und Inhalt der Packung

[Ist national auszufüllen]

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

[Siehe Anhang I Ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

{Tel.}

{Fax}

{EMail}

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter der folgenden Bezeichnung zugelassen:

[Siehe Anhang I Ist national auszufüllen]

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.

[Ist national auszufüllen]

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten {Name des Mitgliedsstaates/Agentur} verfügbar.