

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Novantron 10 mg/5 ml
Novantron 20 mg/10 ml

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung oder zur Herstellung einer Lösung zur intrapleurale oder intraperitoneale Anwendung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2,328 mg Mitoxantronhydrochlorid (Ph. Eur.) pro ml (entsprechend 2 mg Mitoxantron pro ml)

Sonstige Bestandteile:
Natriumdisulfit (E223, max. 0,1 mg/ml und weitere Natriumverbindungen)

Der Gesamt-Natriumgehalt beträgt 0,14 mmol (3,21 mg) Na⁺ pro ml sterilem Konzentrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung oder zur Herstellung einer Lösung zur intrapleurale oder intraperitoneale Anwendung

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

- metastasierendes Mamma-Carcinom
- Non-Hodgkin-Lymphome
- akute myeloische Leukämie des Erwachsenen, akute lymphoblastische Leukämie des Erwachsenen, Blastenschub der chronischen myeloischen Leukämie
- Therapie des fortgeschrittenen und hormonresistenten Prostata-Carcinoms in Kombination mit niedrig dosierten oralen Glucocorticoiden, einschließlich Prednison und Hydrocortison, zur Schmerzlinderung bei Patienten, die auf Analgetika nicht mehr ansprechen und bei denen eine Strahlentherapie nicht indiziert ist.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen kann eine Reduzierung der nachstehend genannten Dosen in Abhängigkeit von den Leberwerten (ab Bilirubin 3,5 mg/dl) notwendig sein. Für die Reduktion gibt es kei-

ne allgemein gültigen Erfahrungswerte, so dass das Ausmaß der Dosisreduktion der Einzelfallentscheidung des Arztes überlassen werden muss [siehe Abschnitte 4.3, und 5.2].

Intravenöse Anwendung:

- 1) Mamma-Carcinom, Non-Hodgkin-Lymphome:

In Monotherapie wird für den ersten Behandlungszyklus eine Dosis von 14 mg Mitoxantron/m² Körperoberfläche empfohlen. Diese Dosis kann nach 21 Tagen wiederholt werden.

Eine niedrigere Initialdosis von 12 mg Mitoxantron/m² Körperoberfläche wird bei Patienten mit verminderter Knochenmarkreserve infolge vorausgegangener Chemotherapie und/oder Strahlentherapie oder schlechten Allgemeinzustands empfohlen.

Die Dosisanpassung bei wiederholter Gabe sollte sich am Ausmaß und der Dauer der Knochenmarkssuppression orientieren. Falls am 21. Tag nach Verabreichung von Novantron Normalwerte für weiße Blutkörperchen und Blutplättchen vorliegen, kann gewöhnlich die vorhergehende Dosis von Mitoxantron verabreicht werden. Tabelle 1 gibt einen Hinweis auf die empfohlene Dosierung in Abhängigkeit von der Knochenmarksdepression:

Siehe Tabelle 1

Dosierung von Novantron bei Kombination mit anderen Zytostatika:

Bei Kombination mit anderen knochenmarkstoxischen Zytostatika soll die Initialdosis um 2–4 mg Mitoxantron/m² Körperoberfläche unter die vorstehend empfohlene Dosis für die Einzelbehandlung reduziert werden. Wie vorhergehend ausgeführt, richten sich die nachfolgenden Dosierungen nach Dauer und Grad der Myelosuppression.

- 2) Leukämie:

Zur Induktionstherapie der akuten myeloischen Leukämie der Erwachsenen 10–12 mg Mitoxantron/m² Körperoberfläche über 5 Tage (Gesamtdosis: 50–60 mg Mitoxantron/m²). Da bei Verwendung von 12 mg Mitoxantron/m² an fünf aufeinanderfolgenden Tagen höhere Remissionsquoten erzielt wurden, wird diese Dosierung bevorzugt emp-

fohlen, sofern es der Zustand des Patienten erlaubt.

Kombinationschemotherapie bei Leukämie: Zur Induktionstherapie sollten 10–12 mg Mitoxantron/m² Körperoberfläche über 3 Tage und 100 mg Cytarabin/m² Körperoberfläche über 7 Tage gegeben werden (letzteres als Dauerinfusion über jeweils 24 Stunden).

Sollte ein zweiter Behandlungskurs notwendig werden, dann empfiehlt sich dazu die gleiche Kombination in der gleichen täglichen Dosierung; dabei sollte Novantron nur noch an zwei Tagen und Cytarabin an 5 Tagen gegeben werden.

Bei Kombinationen von Novantron mit anderen Zytostatika können Dosisanpassungen erforderlich sein und sind bei der Induktionstherapie zu berücksichtigen sowie bei weiteren Behandlungskursen.

Treten während des ersten Induktionskurses schwere oder lebensbedrohliche nicht-hämatologische Nebenwirkungen auf, sollte ein zweiter Induktionskurs erst nach Abklingen dieser Nebenwirkungen durchgeführt werden.

- 3) Hormonresistentes Prostata-Carcinom: Basierend auf Daten aus einer vergleichenden Phase III-Studie von Novantron + oral verabreichtem Prednison (10 mg/d) gegen Prednison alleine beträgt die empfohlene Dosierung für Novantron 12 mg/m², verabreicht als kurze intravenöse Infusion alle 21 Tage. Sofern der Neutrophilen-Nadir über 1.000/mm³ und der Thrombozyten-Nadir über 100.000/mm³ liegt und keine inakzeptable nicht-hämatologische Toxizität aufgetreten ist, sollte die Mitoxantron-Dosis im folgenden Zyklus um 2 mg/m² erhöht werden. Liegt der Neutrophilen-Nadir unter 500/mm³ oder der Thrombozyten-Nadir unter 50.000/mm³, sollte die Mitoxantron-Dosis um 2 mg/m² reduziert werden.

Lokoregionale Anwendung:

- 1) Intrapleurale Anwendung (z. B. bei pleuralen Fernmetastasen von Mamma-Carcinom und Non-Hodgkin-Lymphomen):

Die Einzeldosis beträgt bei der intrapleurale Anwendung 20–30 mg Mitoxantron. Die Novantron-Lösung wird mit isotonischer

Tabelle 1:

| niedrigste Werte (Nadir) der weißen Blutkörperchen und Blutplättchen (üblicherweise) an den Tagen 6–15 nach Zyklusbeginn | Erholungszeit auf Normalwerte | Nachfolgende Dosierung nach entsprechender hämatologischer Erholung |
|--|-------------------------------|--|
| mehr als 1.500 weiße Blutkörperchen/μl und mehr als 50.000 Blutplättchen/μl | 21 Tage oder weniger | wie vorhergehende Dosis |
| mehr als 1.500 weiße Blutkörperchen/μl und mehr als 50.000 Blutplättchen/μl | mehr als 21 Tage | Erholung auf Normalwerte abwarten, dann wie vorhergehende Dosis |
| weniger als 1.500 weiße Blutkörperchen/μl oder weniger als 50.000 Blutplättchen/μl | unabhängig von Erholungszeit | Verminderung der vorhergehenden Dosis um 2 mg Mitoxantron/m ² |
| weniger als 1.000 weiße Blutkörperchen/μl oder weniger als 25.000 Blutplättchen/μl | unabhängig von Erholungszeit | Verminderung der vorhergehenden Dosis um 4 mg Mitoxantron/m ² |

Natriumchlorid-Lösung auf 50 ml aufgefüllt, auf Körpertemperatur erwärmt und sehr langsam (über 5–10 Minuten) ohne Anwendung eines merklichen Injektionsdruckes instilliert. Vor Therapie-Beginn sollte der Pleuraerguss soweit wie möglich abgelassen werden. Die Verweildauer dieser ersten Mitoxantron-Dosis im Pleuraspalt beträgt 48 Stunden. Während dieses Zeitraums ist der/die Patient(in) zu mobilisieren, um intrapleural eine gute Verteilung des Zytostatikums zu erreichen.

Nach 48 Stunden erfolgt das Ablassen eines evtl. wieder nachgelaufenen Ergusses. Beträgt die Menge dieses Ergusses weniger als 200 ml, wird der erste Therapie-Zyklus abgeschlossen. Ist die Menge größer als 200 ml, erfolgt eine weitere Anwendung von 30 mg Mitoxantron. Vor dieser Anwendung ist das Blutbild zu kontrollieren. Die zweite Mitoxantron-Dosis kann intrapleural belassen werden. Die maximale Mitoxantron-Dosis pro Behandlungs-Zyklus einer Pleura-Seite beträgt somit 60 mg. Nach 4 Wochen kann die intrapleurale Anwendung wiederholt werden, wenn Normalwerte für weiße Blutkörperchen und Blutplättchen vorliegen.

Hinweis:

Es wird empfohlen, 4 Wochen vor und nach der intrapleuralen Novantron-Gabe keine systemische Zytostatika-Therapie durchzuführen.

2) Intraperitoneale Anwendung (z.B. bei intraperitonealen Fernmetastasen von Mamma-Carcinomen mit malignem Aszites):

Die Einzeldosis beträgt bei der intraperitonealen Anwendung 25–30 mg Mitoxantron.

Zunächst sollte die Menge der Aszitesflüssigkeit in der Peritonealhöhle über Ultraschall bestimmt werden. Der Aszites sollte vor der Therapie soweit wie möglich – bis zu maximal 4 Litern – abgelassen werden.

25–30 mg Mitoxantron werden mit isotonischer Natriumchlorid-Lösung auf 1 Liter aufgefüllt, auf Körpertemperatur erwärmt und langsam (30–60 Minuten) instilliert. Um eine gleichmäßige Verteilung des Instillates zu erreichen, sollte der Patient mehrfach umgelagert werden.

Die Instillatmenge kann im Bauchraum belassen werden. Wird sie aus klinischen Überlegungen (z.B. Spannungsgefühl) wieder abgelassen, so sollte dies frühestens nach 3–6 Stunden geschehen.

Die intraperitoneale Applikation von Novantron kann in 3-wöchigen Abständen wiederholt werden.

Art und Dauer der Anwendung

Intravenöse Applikation:

Novantron muss streng intravenös gegeben werden.

Novantron Konzentrat kann in eine gut laufende intravenöse Infusion von isotoner Natriumchlorid-Lösung oder 5 % Glucose langsam über einen Zeitraum nicht unter 3–5 Minuten injiziert werden.

Novantron kann auch zur Kurzinfusion in 50 ml oder 100 ml isotoner Natriumchlorid-Lösung oder 5 % Glucose verdünnt werden.

Der Infusionszugang sollte bevorzugt in eine große Vene eingelegt werden.

Wenn möglich, Venen über Gelenken oder in Extremitäten mit beeinträchtigtem venösem oder lymphatischem Abfluss vermeiden.

Paravasate sind zu vermeiden. Falls es zu paravenöser Infiltration kommt, ist die Behandlung umgehend zu beenden. Über schwere lokale Reaktionen (Nekrosen) infolge von Paravasaten wurde bislang in Einzelfällen berichtet. Zur Behandlung siehe Abschnitt 4.9 c.

Intrapleurale Anwendung:

Die Novantron-Lösung wird mit isotonischer Natriumchlorid-Lösung auf 50 ml aufgefüllt, auf Körpertemperatur erwärmt und sehr langsam (über 5–10 Minuten) ohne Anwendung eines merklichen Injektionsdruckes instilliert.

Intraperitoneale Anwendung:

25–30 mg Mitoxantron werden mit isotonischer Natriumchlorid-Lösung auf 1 Liter aufgefüllt, auf Körpertemperatur erwärmt und langsam (30–60 Minuten) instilliert.

Dauer der Anwendung:

Erfahrungen zur Verwendung von Novantron bei der Kombinationstherapie des hormonresistenten Prostata-Carcinoms liegen bis zu einer kumulativen Gesamtdosis von 120 mg/m² Körperoberfläche vor. Eine Entscheidung über eine Behandlung über diese Dosis hinaus sollte vom behandelnden Arzt im Einzelfall getroffen werden.

Die Anwendungsdauer von Novantron ergibt sich aus der Vorschrift, die Gesamtdosis von Mitoxantron bei allen Indikationen auf eine kumulative Dosis von 200 mg Mitoxantron/m² Körperoberfläche zu begrenzen.

4.3 Gegenanzeigen

Novantron darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegenüber Mitoxantron, Natriumdisulfid, Natriumverbindungen oder einem der sonstigen Bestandteile
- vorbestehender schwerer Myelosuppression

Novantron darf nicht bei Bronchialasthmatikern mit Sulfitüberempfindlichkeit angewendet werden.

1 ml Novantron enthält max. 0,1 mg Natriumdisulfid entsprechend 0,08 mg Sulfid (SO₃²⁻).

Bei einer vorliegenden Panzytopenie oder bei schweren floriden Infekten ist bei der Anwendung von Novantron Vorsicht geboten. Systemische Infektionen sollten zeitgleich zur oder vor der Therapie mit Mitoxantron behandelt werden.

Die adjuvante Therapie des Mamma-Carcinoms ist aufgrund mangelnder Daten und dem erhöhten Leukämie-Risiko kontraindiziert.

Novantron darf nicht intrathekal oder intraarteriell verabreicht werden.

Bei Patienten mit schweren Herzerkrankungen in der Vorgeschichte sollte die Behandlung mit Novantron mit besonderer Vorsicht vorgenommen und sorgfältig überwacht werden. Dies gilt insbesondere bei Patienten, bei denen diese durch eine Anthracyclin-Vorbehandlung verursacht wurden bzw. infolge einer Vorbestrahlung des Mediastinums.

Bei Patienten mit schwerer Leber- oder Niereninsuffizienz soll Novantron mit Vorsicht eingesetzt werden. Ein Leberfunktions-test wird vor jeder Anwendung von Novantron empfohlen.

Insbesondere Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sind engmaschig zu überwachen, da mit einer verminderten Elimination von Mitoxantron und erhöhter Toxizität gerechnet werden muss (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

a) Allgemeine Hinweise

Zur Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung bei pädiatrischen Patienten liegen keine Daten vor.

Novantron darf niemals subkutan, intramuskulär oder intra-arteriell verabreicht werden. Es liegen Berichte über lokale/regionale Neuropathie, manchmal irreversibel, nach intraarterieller Injektion vor.

Novantron darf niemals intrathekal verabreicht werden.

Intrathekale Verabreichung kann zu schweren Schäden mit dauerhaften Folgen führen. Es liegen Berichte über Neuropathie und Neurotoxizität, beides zentral und peripher, nach der intrathekalen Injektion vor. Diese Berichte schließen Anfälle, die zum Koma und schweren neurologischen Folgen führten, und Paralyse mit Darm- und Blasen-funktionsstörungen ein.

Das Auftreten eines Paravasates kann schwere Gewebeschädigungen zur Folge haben (siehe Abschnitt 4.9 c).

Die Therapie mit Novantron sollte durch eine engmaschige Überwachung der hämatologischen und chemischen Laborwerte sowie Beobachtung des Patienten begleitet werden.

Vor jeder Anwendung von Mitoxantron, und wenn sich Anzeichen und Symptome einer Infektion zeigen, sollte ein vollständiges Blutbild, einschließlich der Thrombozyten, gemacht werden.

Außer bei der Therapie der akuten nicht-lymphozytären Leukämie (ANLL, AML) sollte eine Therapie mit Mitoxantron bei Patienten mit einem Ausgangswert von weniger als 1.500 Neutrophilen/mm³ nicht angewendet werden. Um das Auftreten einer Knochenmarkssuppression, in erster Linie als Neutropenie, die schwerwiegend sein und zu einer Infektion führen kann, zu überwachen, wird empfohlen, dass bei allen Patienten, die Mitoxantron erhalten, häufig ein peripheres Blutbild angefertigt wird.

Im Allgemeinen ist unter immunsuppressiver Therapie, wie z.B. mit Novantron, der Impf-erfolg beeinträchtigt oder in Frage gestellt. Die Impfung mit Lebendimpfstoffen kann zu

schweren Reaktionen wie Vaccinia gangraenosa, generalisierten Kuhpocken oder Tod führen (siehe auch Abschnitt 4.5).

Kardiotoxizität

Vor Beginn der Therapie mit Novantron sowie während ihres Verlaufes ist durch geeignete Untersuchungsmethoden (u.a. Echokardiogramm [ECHO] oder MUGA) eine normale kardiale Funktion sicherzustellen.

Die Kardiotoxizität, die sich in ihrer schwersten Form als möglicherweise tödlich verlaufendes kongestives Herzversagen darstellt, kann entweder schon während der Therapie mit Mitoxantron oder Monate bis Jahre nach Therapieende auftreten. Mitoxantron wurde mit dem Auftreten einer Kardiotoxizität in Verbindung gebracht. Das Risiko steigt mit der kumulativen Dosis. Eine Kardiotoxizität unter Mitoxantron kann auch ohne Vorliegen kardiologischer Risikofaktoren schon bei niedrigeren kumulativen Dosen (von unter 100 mg/m²) auftreten. Viele Patienten, die Mitoxantron wegen einer onkologischen Indikation erhielten, wurden auch mit anderen kardiotoxischen Arzneimitteln behandelt.

Das Vorliegen einer aktiven oder verborgenen kardiovaskulären Erkrankung, vorhergehende oder zeitgleiche Strahlentherapie des Mediastinums/perikardialen Bereichs, vorherige Therapie mit anderen Anthracyclinen oder Anthracendionen, oder zeitgleiche Anwendung von anderen kardiotoxischen Arzneimitteln können das Risiko einer Kardiotoxizität erhöhen.

Wegen der möglichen Gefahr von kardialen Effekten bei Patienten, die zuvor mit Daunorubicin oder Doxorubicin behandelt wurden, sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis vor einer Mitoxantron-Therapie bestimmt werden.

Bei onkologischen Patienten, die im Rahmen einer Mono- oder Kombinationstherapie eine kumulative Dosis bis zu 140 mg/m² erhalten hatten, wurde das Risiko eines symptomatischen kongestiven Herzversagens auf 2,6 % geschätzt. In vergleichenden onkologischen Studien betrug die kumulative Wahrscheinlichkeit, bei dieser Dosis eine mittelschwere oder schwere Abnahme der LVEF zu entwickeln, 13 %. Daher sollten die Patienten auf Hinweise auf eine Kardiotoxizität überwacht und vor Beginn der Behandlung zu Symptomen eines Herzversagens befragt werden.

Ein akutes kongestives Herzversagen kann gelegentlich bei Patienten auftreten, die Mitoxantron zur Therapie einer ANLL (AML) erhalten.

Funktionale kardiale Veränderungen wie die Abnahme der LVEF und kongestives Herzversagen kann bei Patienten auftreten, die mit Mitoxantron bei hormon-refraktärem Prostata-Carcinom behandelt werden.

Sekundäre Leukämien

Bei onkologischen Patienten, die mit Anthracyclinen behandelt wurden, wurde das Auftreten einer sekundären myeloischen Leukämie (AML) berichtet. Mitoxantron, ein Anthracendion, ist eine verwandte Substanz. Das Auftreten einer refraktären sekundären Leukämie ist häufiger, wenn Anthracycline in Kombination mit DNA-schädi-

genden Antineoplastika gegeben werden, die Patienten mit zytotoxischen Arzneimitteln stark vorbehandelt wurden, oder wenn die Anthracyclin-Dosen gesteigert wurden. Das kumulative Risiko, eine mit der Therapie zusammenhängende AML zu entwickeln, wurde bei 1774 Patienten mit Brustkrebs, die Mitoxantron in Kombination mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln und Strahlentherapie erhalten haben, nach 5 Jahren auf 1,1 %, bzw. nach 10 Jahren auf 1,6 % geschätzt.

Die Behandlung von Patienten mit Topoisomerase II-Inhibitoren (wie z. B. Mitoxantron) in Kombination mit anderen Zytostatika, vor allem auch mit Bestrahlungstherapie, in der Onkologie wurde mit Fällen von akuter myeloischer Leukämie (AML) oder myelodysplastischem Syndrom in Zusammenhang gebracht.

Wenn Mitoxantron in hohen Dosen (z. B. 12 mg/m²/d × 5 Tage) angewendet wird, wie es zur Therapie der Leukämie empfohlen wird, wird eine schwere Myelosuppression auftreten. Mitoxantron sollte unter der Überwachung durch einen Arzt, der Erfahrung mit zytotoxischen Chemotherapeutika hat, angewendet werden. Labor- und Supporteinrichtungen, um Hämatologie und Chemie zu überwachen, müssen verfügbar sein, sowie unterstützende Therapien, einschließlich Antibiotika. Blut und Blutprodukte müssen verfügbar sein, um die Patienten während der erwarteten Periode der Knochenmarkshypoplasie und schweren Myelosuppression zu unterstützen. Besondere Sorgfalt sollte darauf verwendet werden, um sicherzustellen, dass vor Beginn der Konsolidierungstherapie (wenn diese Behandlung durchgeführt werden sollte) eine vollständige hämatologische Erholung eintritt, und die Patienten sollten während dieser Phase engmaschig überwacht werden.

Mitoxantron kann, unabhängig von der Dosis, zu Myelosuppression führen.

Novantron enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml.

Bei nicht bestimmungsgemäßer Anwendung können schwere, z.T. irreversible Neuropathien sowie Paralysen und Störungen von Eingeweide- und Blasenfunktion auftreten.

b) Hinweise zur Handhabung

Novantron sollte nur von in der Onkologie erfahrenen Ärzten angewendet werden.

Vor jeder Anwendung von Mitoxantron sollte ein vollständiges Blutbild, einschließlich der Thrombozyten, gemacht werden.

Novantron muss vor dem Gebrauch verdünnt werden.

Beim Umgang mit Novantron ist das Tragen von Handschuhen empfehlenswert. Haut und Schleimhaut-Kontakte mit Novantron sind zu vermeiden. Im Falle einer Kontamination die betroffenen Stellen sofort mit reichlich warmem (nicht heißem) Wasser abspülen. Bei Augenkontakt sollte eine entsprechende Spülung fachmännisch erfolgen, ggf. sollten weitere augenärztliche Kontrollen durchgeführt werden (siehe auch Abschnitt 6.6.).

Der Gesamt-Natriumgehalt beträgt 0,14 mmol (3,21 mg) Na⁺ pro ml sterilem Konzentrat.

4.5 Besondere Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Kombinationsbehandlungen mit anderen antineoplastisch wirksamen Substanzen kann eine erhöhte Toxizität (insbesondere Myelo- und Cardiotoxizität) nicht ausgeschlossen werden.

Die Behandlung mit Topoisomerase II-Inhibitoren (wie z. B. Mitoxantron) in Kombination mit anderen Zytostatika, vor allem auch mit Bestrahlungstherapie, wurde mit Fällen von akuter myeloischer Leukämie (AML) oder myelodysplastischem Syndrom in Zusammenhang gebracht.

Im Allgemeinen ist unter immunsuppressiver Therapie, wie z. B. mit Novantron, der Impferfolg beeinträchtigt oder in Frage gestellt. Die Impfung mit Lebendimpfstoffen kann zu schweren Reaktionen wie Vaccinia gangraenosa, generalisierten Kuhpocken oder Tod führen. Die Verwendung von Lebendvirus-Impfstoffen ist sorgfältig abzuwägen.

Die gleichzeitige oder vorherige Anwendung von Solcoseryl (einem eiweißfreien Blut-Dialysat vom Kalb) und Mitoxantron *in vivo* ergab keinen Hinweis auf eine Verstärkung der Toxizität von Mitoxantron.

Im Versuch mit Bakterienkulturen (*in vitro*) wurde gezeigt, dass Mitoxantron unterhalb von 10 mg/l keinen eigenen, gegen die Bakterien gerichteten (antimikrobiellen) Effekt besitzt. Bei Kombination von Mitoxantron mit den Antibiotika Ampicillin, Trimethoprim-sulfadiazin, Cephadroxil und Doxycyclin wurde *in vitro* kein verstärkender (synergistischer) Effekt nachgewiesen. Bei Imipenem wurde bei je 1 Stamm von je 5 Stämmen der Bakterien *Escherichia coli* und *Staphylococcus aureus* eine Wirkungsverstärkung des Antibiotikums beobachtet.

Im Tierversuch wurde bei Anwendung von Metoclopramid (zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen) und Nitrendipin (zur Behandlung bestimmter Herzbeschwerden, Calciumantagonist) in Kombination mit Mitoxantron zur Behandlung von Leukämien keine Verstärkung der toxischen Wirkung von Mitoxantron beobachtet.

Erfahrungen zur Beurteilung der Wechselwirkungen von Amifostin (einem Mittel zum Schutz von Zellen) und Mitoxantron liegen nicht vor.

Natriumdisulfid ist eine sehr reaktionsfähige Verbindung. Es muss deshalb damit gerechnet werden, dass mit Novantron zusammen verabreichtes Thiamin (Vitamin B 1) abgebaut wird.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Mitoxantron kann erbgutschädigend wirken und die Entwicklung eines Embryos beeinträchtigen. Mitoxantron sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden.

Bei vitaler Indikation zur Behandlung einer schwangeren Patientin sollte eine medizinische Beratung über das mit der Behand-

lung verbundene Risiko von schädigenden Wirkungen für das Kind erfolgen. Tritt während der Behandlung eine Schwangerschaft ein, so ist die Möglichkeit einer genetischen Beratung zu nutzen. Während der Behandlung darf nicht gestillt werden.

Empfängnisverhütende Maßnahmen:
Mitoxantron kann erbgutschädigend wirken.

Männern, die mit Mitoxantron behandelt werden, wird daher empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach kein Kind zu zeugen und sich vor Therapiebeginn wegen der Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität durch die Therapie mit Mitoxantron über eine Spermakonservierung beraten zu lassen.

Frauen sollten während einer Behandlung mit Mitoxantron nicht schwanger werden und eine sichere Kontrazeption durchführen.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abfallendem Schweregrad angegeben.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:

Sehr häufig: Infektionen, Sepsis
Häufig: Infektion der oberen Atemwege, Pneumonie, Harnwegsinfekte, Hautinfektionen

Häufigkeit unbekannt: opportunistische Infektionen

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen):

Sehr selten: Einzelfälle von akuter myeloischer Leukämie, akuter promyelozytischer Leukämie oder myelodysplastischem Syndrom

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Sehr häufig: Myelosuppression*, Knochenmarkshypoplasie*, Thrombozytopenie*, Leukozytopenie*, Granulozytopenie*, Neutropenie* und neutropenisches Fieber, Anämie*, abnormales weißes Blutbild*

Häufig: Hämorrhagie

* In einer klinischen Studie mit Patienten mit akuter Leukämie trat bei allen Patienten, die Mitoxantron erhielten, eine sig-

nifikante Myelosuppression auf. Bei den 80 eingeschlossenen Patienten betrugen die medianen Werte für das weiße Blutbild 400/μl (WHO Grad 4) und für die Thrombozyten 9500/μl (WHO-Grad 4). Bei Patienten mit akuter Leukämie ist die hämatologische Toxizität schwer zu beurteilen, da die traditionellen Parameter zur Bestimmung der Knochenmarksdepression wie weißes Blutbild und Bestimmung der Thrombozyten durch die Ersetzung von Knochenmark durch leukämische Zellen beeinträchtigt werden.

Bei Patienten mit vorausgegangener Chemotherapie und/oder Strahlentherapie sowie bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand kann es zu einer ausgeprägten Knochenmarkshemmung kommen. Bei Beachtung der Dosierungsrichtlinien wird der tiefste Leukozytenwert in der Regel 6 bis 15 Tage nach Verabreichung von Novantron beobachtet mit anschließender Erholung des Knochenmarks und des peripheren Blutbildes, die in der Regel am 21. Tag nach Verabreichung abgeschlossen ist. Ein schwerer Abfall der Blutplättchen wird selten gefunden, noch seltener ein Abfall der roten Blutkörperchen.

Zur Überwachung der Therapie werden entsprechende Blutbildkontrollen während eines Behandlungszyklus sowie vor jeder Verabreichung von Novantron empfohlen.

Bei hormonresistentem Prostata-Carcinom:

In einer randomisierten Phase III-Studie, in der die Mitoxantron-Dosis ab einer Neutrophilenzahl > 1.000/mm³ gesteigert wurde, wurde eine Neutropenie des WHO-Grades 4 (ANC < 500/mm³) bei 54 % der Patienten beobachtet, die Novantron und niedrig dosiertes Prednison erhielten. Die mediane Dosis betrug hierbei 12 mg/m²; 36 von 84 Patienten erhielten mehr als 12 mg Mitoxantron/m². In einer separaten randomisierten Studie, in der Patienten mit 14 mg/m² Novantron behandelt wurden, wurde eine Neutropenie des Grades 4 bei 23 % der Patienten beobachtet, die Mitoxantron + Hydrocortison erhielten. In beiden Studien traten bei Patienten, die mit Mitoxantron + Corticosteroiden behandelt wurden, neutropenisches Fieber und Infektionen auf. Hierbei lag in einer der Studien die Inzidenz der Infektionen bei 17 % und die des Fiebers ohne Infektion bei 14 %, in der anderen traten systemische Infektionen in 10 %, Harnwegsinfektionen in 9 %, Hautinfektionen in 5 % und Fieber in 6 % der Fälle auf. In diesen Studien wurden Thrombozytenzahlen < 50.000/mm³ bei 4 % und 3 % der Patienten, die Novantron + Corticosteroide erhielten, beobachtet.

Erkrankungen des Immunsystems:

Häufig: allergische Reaktionen (z. B. Exanthem, Atemnot, Hypotension)

Gelegentlich: Immunsuppression

Sehr selten: anaphylaktischer Schock (Einzelfälle)

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Kopfschmerzen, unspezifische neurologische Nebenwirkungen (z. B. Angstgefühle/

Angstzustände, Verwirrtheit, Somnolenz, Parästhesien, Neuritis, Krampfanfälle)

Herzerkrankungen:

Sehr häufig: asymptomatische Abnahme der linksventrikulären Auswurfraction

Häufig: kongestives Herzversagen, Herzinsuffizienz, Sinusbradikardie, abnormales Elektrokardiogramm, akute Arrhythmien, Schmerzen in der Brust, Hypotonie

Selten: Kardiomyopathie, Myokardinfarkt

Cardiovaskuläre Veränderungen wurden auch bei kumulativen Dosen von weniger als 100 mg/m² beobachtet. Bei fast allen Patienten war eine Behandlung mit Anthracyclinen und/oder eine Strahlentherapie der Thoraxregion vorausgegangen, einige Patienten wiesen Herzerkrankungen in der Vorgeschichte auf.

Die Häufigkeit cardiovaskulärer unerwünschter Ereignisse war bei unvorbehandelten Patienten mit akuten Leukämien oder Non-Hodgkin-Lymphomen, die in randomisierten Studien mit Mitoxantron- oder Anthracyclinhaltigen Polychemotherapien behandelt wurden, vergleichbar (z. B. chronische Herzinsuffizienz bei jeweils 6,5 % der mit Mitoxantron/Cytarabin bzw. Daunorubicin/Cytarabin behandelten Patienten mit akuter myeloischer Leukämie).

In sehr seltenen Fällen wurde unter Mitoxantron-Therapie das Auftreten einer Kardiomyopathie beobachtet.

Fortgeschrittenes hormonrefraktäres Prostata-Carcinom:

In einer Studie traten bei 7 von 128 (5,5 %) mit Mitoxantron und Prednison behandelten Patienten verminderte linksventrikuläre Auswurfraction, Herzinsuffizienz oder myocardiale Ischämie auf; 3 dieser Patienten hatten Herzerkrankungen in der Vorgeschichte.

Eine Vorbehandlung mit Anthracyclinen, Bestrahlung der Thoraxregion und Herzerkrankungen in der Vorgeschichte erhöhen das Risiko cardiotoxischer Wirkungen von Mitoxantron.

Hinweis:

Bei einer kumulativen Gesamtdosis von über 160 mg Mitoxantron pro m² Körperoberfläche sind auch bei Patienten ohne die vorgenannten Risikofaktoren regelmäßige Kontrollen der Herzfunktion durchzuführen. Bei Patienten mit einem oder mehreren der genannten Risikofaktoren sowie bei der kombinierten Behandlung von Novantron mit cardiotoxischen Zytostatika sollten entsprechende Kontrollen der Herzfunktion mit geeigneten Methoden regelmäßig erfolgen. Die bisher berichteten Fälle von Herzinsuffizienz sprachen im Allgemeinen gut auf eine supportive Behandlung mit Digitalis und/oder Diuretika an.

Erkrankungen der Atemwege:

Häufig: Atemnot

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr häufig: Übelkeit und Erbrechen (selten schwerer Ausprägung), Durchfall, Verstopfung, Sto-

matitis und Mukositis (meist geringgradig ausgeprägt), Leibschmerzen, Appetitlosigkeit

Häufig: gastrointestinale Blutungen

Häufigkeit unbekannt: Pankreatitis

Bei der Behandlung der akuten Leukämie zum Teil in größerer Häufigkeit und verstärkter Ausprägung.

Leber- und Gallenerkrankungen:

Häufig: Hepatotoxizität (Leberfunktionsstörungen, höhergradige pathologische Veränderungen der Leberenzym-Werte) bei Patienten mit akuter Leukämie

Selten: vorübergehender Anstieg der Leberenzym-Werte (GOT, GPT, γ -GT) und des Gesamt-Bilirubins

Eine engmaschige Kontrolle der Leberfunktionswerte ist angezeigt.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Sehr häufig: Alopezie (nach Absetzen der Therapie meist reversibel, selten schwer)

Häufig: lokale Rötung, Erythem

Gelegentlich: reversible bläuliche Verfärbung der Haut, der Skleren und der Nägel, Onycholysis

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Sehr häufig: blau-grüne Verfärbung des Urins innerhalb 24 Stunden nach Verabreichung von Novantron

Häufig: Nierentoxizität

Sehr selten: erhöhte Serumkreatinin- und Blutharnstoff-Spiegel

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Sehr häufig: Menstruationsstörungen Amenorrhöe

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Sehr häufig: Fieber

Häufig: Ermattung, Ödeme, Phlebitis an der Infusionsstelle

Selten: Schwächezustände, Gewichtsveränderungen

Sehr selten: Gewebnekrose (Einzelfälle infolge von Paravasaten*)

Über Todesfälle im Zusammenhang mit der Behandlung wurde berichtet.

* Paravasaten an der Infusionsstelle, die zu Erythemen, Schwellung, Schmerzen, Brennen und/oder blauer Verfärbung der Haut führen können, wurde berichtet. Zu Therapie und Komplikationen siehe Abschnitt 4.9

Lokoregionale Verabreichung:

Intrapleurale Anwendung:

Bei der intrapleuralen Anwendung kann es zum Auftreten von Schmerzen kommen. Nebenwirkungen, die auch bei systemischer Gabe beobachtet werden, sind möglich.

Intraperitoneale Anwendung:

Bei der intraperitonealen Anwendung kann es zum Auftreten von Schmerzen im Bauchraum, gastrointestinalen Nebenwirkungen

(Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe), Hämatoxizität und fibrösen Veränderungen des Peritoneums kommen.

Sowohl Intensität der Symptome als auch Nebenwirkungsfrequenz sind dosisabhängig, so dass eine Begrenzung der maximalen Dosis auf 30 mg Mitoxantron empfehlenswert ist. Bei Beachtung dieser Empfehlung kann davon ausgegangen werden, dass Schmerzen im Bauchraum tolerabel und mit Analgetika/Antiphlogistika zu beherrschen sind. Auch gastrointestinale Nebenwirkungen sind selten schwer ausgeprägt und damit symptomatisch zu behandeln.

Um eine überschießende Fibrosebildung zu verhindern, kann eine Adhäsionsprophylaxe mit nichtsteroidalen Antirheumatika versucht werden. Bezüglich hämatologischer Nebenwirkungen ist zu bedenken, dass eine gleichzeitige systemische Chemotherapie die Gefahr der Hämatoxizität erhöht. Nebenwirkungen, die auch bei systemischer Gabe beobachtet werden, sind möglich.

Aufgrund des Gehaltes an Natriumdisulfid kann es, insbesondere bei Bronchialasthmatikern, sehr selten zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen, die sich als Erbrechen, Durchfall, keuchende Atmung, akuter Asthmaanfall, Bewusstseinsstörung oder Schock äußern können.

4.9 Überdosierung

a) Symptome der Intoxikation

Bei Überdosierung kommt es zu einer Verstärkung der beobachteten unerwünschten Wirkungen. Die Hauptnebenwirkung ist eine Myelosuppression mit einem Abfall der Zellzahlen des peripheren Blutbildes; der tiefste Wert wird in der Regel 10–12 Tage nach Applikation beobachtet.

Bei den bisher beschriebenen Fällen von akuter Überdosierung bestand die Hauptkomplikation in einer ausgeprägten Myelosuppression mit einer langdauernden Aplasie (ca. 3 Wochen). 140–180 mg/m² als Bolus-Einzeldosis führten bei 4 Patienten zum Tod als Folge einer schweren Leukopenie mit Infektion.

Bei Patienten mit akuten Leukämien kam es in einigen Fällen zu ausgeprägten Stomatitiden. Es sind deswegen entsprechende Vorkehrungen zu treffen, obwohl die Stomatitis infolge einer hohen Bolusdosis geringer zu sein scheint als bei dem in der Leukämie-Therapie verwendeten Behandlungsregime mit Gabe von 10–12 mg/m² Novantron an fünf aufeinanderfolgenden Tagen.

Über akute cardiale Symptome wurde bei Überdosierung in Einzelfällen berichtet.

b) Therapie von Intoxikationen

Ein spezifisches Antidot steht nicht zur Verfügung. Novantron kann aufgrund der raschen Elimination aus dem Plasma und der hohen Gewebeaffinität nicht durch Dialyse entfernt werden.

An Maßnahmen zur Behandlung einer Überdosierung können deswegen nur die supportiven Maßnahmen (hämatologische Unterstützung, antimikrobielle Therapie während länger anhaltender Myelosuppression) empfohlen werden, die bei der Behandlung

von Patienten mit akuten Leukämien üblich sind. Die Patienten sollten deshalb umgehend in einer entsprechenden Einheit stationär aufgenommen werden, die Erfahrungen in der Behandlung akuter Leukämien hat und über sämtliche Möglichkeiten der supportiven Therapie verfügt.

c) Paravasate

Mitoxantron gilt als „reizend“/„geringe lokale Toxizität“.

Die extravasale Gabe von Novantron ist als iatrogene Schädigung immer wie ein akuter Notfall zu behandeln, um die akute und chronische Schädigung für den Patienten zu vermeiden.

Alle Paravasate, Vorgehensweisen und Maßnahmen müssen genauestens dokumentiert werden.

Maßnahmen beim Auftreten eines Paravasates:

Die Infusion bzw. Injektion ist sofort zu unterbrechen.

Die Kanüle bzw. Injektionsnadel muss dabei *in situ* verbleiben.

5 ml-Spritze auf den Zugang aufsetzen und nach Möglichkeit Paravasat aspirieren, danach Nadel entfernen. Bei Blasen oder großem Paravasat transkutan abpunktieren.

Danach DMSO 99 % alle 3–4 Stunden für mindestens 3 Tage (bis zu 14 Tagen) mit Watteträger auf gesamtes Paravasatgebiet auftragen und trocknen lassen.

Zusätzlich ggf. Extremität in den ersten 24–48 Stunden hochlagern, bei Bedarf lokale Eiskühlung (schmerzlindernd).

Bei Gewebnekrose/Ulzeration frühzeitig Vorstellung beim Chirurgen. Ggf. Debridement/Nekrosenentfernung/plastische Deckung.

Beobachtung des Patienten über mindestens 6 Wochen (nekrotisierende Veränderungen treten z. T. erst nach Wochen oder Monaten auf).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Zytotoxische Antibiotika und verwandte Substanzen, Anthracycline und verwandte Substanzen, Mitoxantron
ATC-Code: L01DB07

Novantron (Mitoxantronhydrochlorid (Ph. Eur.)) ist ein synthetisches Anthracendion.

Mehrere Studien haben gezeigt, dass Mitoxantron mit DNS interkaliert und darüber hinaus Quervernetzungen innerhalb und zwischen den DNS-Strängen hervorruft. Wenngleich der genaue Mechanismus der Antitumor-Aktivität noch nicht vollständig geklärt ist, wird ein Zusammenhang mit der Hemmung der Nukleinsäure-Synthese angenommen. Mitoxantron ist ein wirksamer Inhibitor der DNS- und RNS-Synthese und verursacht Zellkern-Aberrationen und ein chromosomales „Scattering“. Die tumorzerstörende Wirkung von Mitoxantron ist Zellzyklus-(Phasen)-unspezifisch. Die Substanz führt zu einer Blockierung des Zellzyklus in der G₂-Phase mit einer Zunahme an zellulärer RNS und Polyploidie.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetische Untersuchungen haben ergeben, dass Mitoxantron nach intravenöser Gabe rasch aus dem Plasma eliminiert wird und bei extensiver Gewebeverteilung ein entsprechend großes Verteilungsvolumen besitzt.

5–22 Stunden nach einer Injektion von Mitoxantron liegen die Konzentrationen im Gewebe höher als im Plasma.

Liquorgängigkeit:

Verhältnis: Serum-Liquor

In Tiermodellen kam es nur zu einem minimalen Übertritt von Mitoxantron über die Blut-Hirn-Schranke.

Eiweißbindung:

Ca. 90 %

Biologische Halbwertszeit:

Bei den meisten Patienten kann die Elimination aus dem Plasma mit einem 3-Kompartimentmodell mit einer langen terminalen Halbwertszeit (T_{1/2} y) von ca. 215 Stunden (ca. 9 Tage) beschrieben werden.

Die Ausscheidung von Mitoxantron erfolgt sowohl beim Tier als auch beim Menschen sehr langsam über die Nieren und über den hepatobiliären Weg. Beim Menschen werden nach Applikation einer Einzaldosis von 12 mg/m² ca. 10,1 % der Dosis über den Urin innerhalb von 120 Stunden ausgeschieden; der Hauptanteil davon während der ersten 24 Stunden. 6,5 % wurden als unverändertes Mitoxantron, 3,6 % als Metaboliten identifiziert. Die renale Clearance beträgt nur 5 % der totalen Körper-Plasma-Clearance.

Elimination bei eingeschränkter Nierenfunktion:

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen fand sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der renalen Clearance der Substanz. Eine Dosisanpassung bei Patienten mit leichten bis mittleren Nierenfunktionsstörungen ist nicht erforderlich.

Elimination bei eingeschränkter Leberfunktion:

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen (Lebermetastasen bzw. Lebertumor) ist die Eliminationshalbwertszeit verlängert und die Clearance vermindert (siehe Abschnitt 4.2 und 4.3).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Durch die besondere Wirkung auf proliferierende Zellen trat bei den geprüften Tierarten Ratte, Hund und Affe vor allem eine dosislimitierende Myelosuppression und Gastroenteropathie auf. Bei Ratten kam es zusätzlich zur Ausbildung einer Nephrose, während bei Hunden eine Degeneration des spermatogenen Epithels mit nachfolgender Atrophie zu beobachten war.

Eine dosislimitierende kardiotoxische Wirkung, wie sie beim Menschen auftritt, konnte im Tierversuch nicht nachgewiesen werden. In mehreren *in vitro*- und *in vivo*-Versuchen wurde ein mutagenes Potential festgestellt. In Langzeitversuchen an kleinen Nagetieren kam es bei Ratten zu einem vermehrten Auftreten von Tumoren des äußeren Ge-

hörangs und bei männlichen Mäusen zu Leberzelltumoren.

In Teratogenitätsstudien an Ratte und Kaninchen und Fertilitätsstudien an der Ratte wurden keine Effekte gefunden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdisulfit (E223), Natriumchlorid, Natriumsulfat, Natriumacetat, Essigsäure 99 % und Wasser für Injektionszwecke.

Der Gesamt-Natriumgehalt beträgt 0,14 mmol (3,21 mg) Na⁺ pro ml sterilem Konzentrat.

6.2 Inkompatibilitäten

- Novantron soll 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

Im unversehrten Behältnis: 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.

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.

Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 8 Stunden bei 8 °C bis 25 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Zwischen + 8 °C und + 25 °C lagern.

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren (unter 8 °C).

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klarglasdurchstechflasche (Typ I) mit Butylgummistopfen und Aluminium-Bördelkappe mit einem farbigen „flip-off“-Deckel aus Plastik.

Novantron 10 mg/5 ml:

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

Novantron 20 mg/10 ml:

1 Durchstechflasche mit 10 ml sterilem Konzentrat enthält 23,28 mg Mitoxantronhydrochlorid (Ph.Eur.), entsprechend 20 mg Mitoxantron

Packung mit 1 Durchstechflasche mit 10 ml sterilem Konzentrat

Packung mit 3 Durchstechflaschen mit je 10 ml sterilem Konzentrat

Klinikpackung mit 10 Durchstechflaschen mit je 10 ml sterilem Konzentrat

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Personen, die mit Zytostatika umgehen oder in Bereichen arbeiten, in denen diese verwendet werden, können durch Luft oder Kontakt mit kontaminierten Objekten Zytostatika ausgesetzt werden. Mögliche Gesundheitsrisiken können durch das Befolgen von Arbeitsanweisungen der jeweiligen Einrichtung, veröffentlichten Richtlinien oder lokalen Vorschriften zur Herstellung, Transport und Entsorgung gefährlicher Güter verringert werden. Es besteht kein allgemeines Einverständnis darüber, dass alle Prozeduren, die in den Richtlinien empfohlen werden, notwendig oder angemessen sind.

Beim Umgang mit Novantron ist das Tragen von Handschuhen empfehlenswert. Haut und Schleimhaut-Kontakte mit Novantron sind zu vermeiden. Im Falle einer Kontamination die betroffenen Stellen sofort mit reichlich warmem (nicht heißem) Wasser abspülen. Bei Augenkontakt sollte eine entsprechende Spülung fachmännisch erfolgen, ggf. sollten weitere augenärztliche Kontrollen durchgeführt werden.

Gegenstände, die mit Novantron Lösung Kontakt hatten, können mit einer Lösung aus 5,5 Gewichtsteilen Calciumhypochlorit in 13 Teilen Wasser gereinigt werden. Hierbei sollten Handschuhe und Schutzbrille getragen werden.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Benzstraße 1
61352 Bad Homburg
Tel. (06172) 888-01
Fax (06172) 888-27 40

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Novantron 10 mg/5 ml: 42913.00.00
Novantron 20 mg/10 ml: 42914.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

DATUM DER ZULASSUNG:

23.11.1999

VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG:

08.10.2013

10. STAND DER INFORMATION

August 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt