

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Onkotrone**

2 mg/ml, Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 2,328 mg Mitoxantronhydrochlorid, entsprechend 2 mg Mitoxantron.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

- Fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom,
- Intermediäre und hochmaligne Non-Hodgkin Lymphome (NHL) des Erwachsenen in der Kombinationstherapie,
- Akute myeloische Leukämie (AML) des Erwachsenen in der Kombinationstherapie.
- Fortgeschrittenes und hormonresistentes Prostata-Karzinom 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

Für jeden Patienten sollte eine vorsichtige, individuelle Dosisanpassung vorgenommen werden. 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 keine allgemein gültigen Erfahrungswerte, so dass das Ausmaß der Dosisreduktion der Einzelentscheidung des Arztes überlassen werden muss.

Ferner ist das Blutbild – hier insbesondere die Leukozyten- und Thrombozytenzahl – zu berücksichtigen. Hilfsweise kann zur Orientierung nachfolgende Tabelle herangezogen werden. Folgende allgemeine Empfehlungen können gegeben werden:

Niedrigster Wert (Nadir) der Leukozyten u. Thrombozyten (in der Regel 6–15 Tage nach der Applikation)	Erholungszeit auf Normalwerte	Empfohlene Dosierung von Mitoxantron
> 1500 Leukozyten/ μ l und > 50 000 Thrombozyten/ μ l	21 Tage oder weniger	wie vorhergehende Dosis
> 1500 Leukozyten/ μ l und > 50 000 Thrombozyten/ μ l	mehr als 21 Tage	Erholung auf Normalwerte abwarten, dann wie vorhergehende Dosis
< 1500 Leukozyten/ μ l oder \leq 50 000 Thrombozyten/ μ l	unabhängig von der Erholungszeit	Verminderung der vorhergehenden Dosis um 2 mg/m ²
< 1000 Leukozyten/ μ l oder \leq 25 000 Thrombozyten/ μ l	unabhängig von der Erholungszeit	Verminderung der vorhergehenden Dosis um 4 mg/m ²

Tabelle 1

Substanzen	Dosis	Anwendungsdauer	Zyklen	Referenz
Mitoxantron	12 mg/m ²	Tag 1	3 Zyklen alle 28 Tage	1
Leucovorin	100 mg/m ²	Tag 1		
5-Fluorouracil	370 mg/m ²	Tage 1 bis 3		
Cyclophosphamid	500 mg/m ²	Tag 1	6 Zyklen alle 21 Tage	2
Mitoxantron	12 mg/m ²	Tag 1		
5-Fluorouracil	500 mg/m ²	Tage 1 bis 3		
Vinorelbin	25 mg/m ²	Tag 1 und 8	6 Zyklen alle 21 Tage	3
Mitoxantron	12 mg/m ²	Tag 1		

Tabelle 2

Substanzen	Dosis	Anwendungsdauer	Referenz
Ifosfamid	1,5 g/m ²	Tag 1 bis 3	4
Mitoxantron	10 mg/m ²	Tag 1	
Etoposid	80 mg/m ²	Tag 1 bis 3	
Etoposid	150 mg/m ²	Tag 1	5
Mitoxantron	12 mg/m ²	Tag 1	
Cyclophosphamid	650 mg/m ²	Tag 1	
Prednison	60 mg/m ²	Tage 1 bis 5	

1. Fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom

Innerhalb der Monotherapie wird als Initialdosis für den 1. Zyklus eine Dosis von 14 mg Mitoxantron/m² Körperoberfläche empfohlen. Nach 21 Tagen kann erneut diese Dosis gegeben werden.

Bei Patienten mit verminderter Knochenmarkreserve infolge vorausgegangener Strahlen- und/oder Chemotherapie oder eingeschränktem Allgemeinzustand sollte die Initialdosis auf 12 mg/m² bzw. entsprechend dem Blutbild reduziert werden.

Bei jeder erneuten Gabe von Onkotrone ist die Dosis stets in Abhängigkeit vom individuellen Verlauf, dem Ausmaß und der Dauer der Myelosuppression anzupassen.

Bei der Kombinationsbehandlung von Onkotrone mit anderen knochenmarktoxischen Zytostatika sollte die Initialdosis um 2–4 mg Mitoxantron/m² Körperoberfläche gegenüber der vorstehend empfohlenen Dosis für die Monotherapie reduziert werden. Bei weiteren Therapiezyklen orientiert sich die Mitoxantron-Dosis ebenfalls an dem individuellen Verlauf bzw. der Dauer und dem

Grad der Myelosuppression. In der Literatur sind verschiedene Kombinationsschemata beschrieben. Beispielfhaft werden folgende erwähnt:

Siehe Tabelle 1

2. Intermediäre und hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) des Erwachsenen in der Kombinationstherapie

Bei der Kombinationsbehandlung mit anderen knochenmarktoxischen Zytostatika sollte die Initialdosis 10–12 mg Mitoxantron/m² Körperoberfläche betragen. Bei weiteren Therapiezyklen orientiert sich die Mitoxantron-Dosis ebenfalls an dem individuellen Verlauf bzw. der Dauer und dem Grad der Myelosuppression.

Bei Patienten mit verminderter Knochenmarkreserve infolge vorausgegangener Strahlen- und/oder Chemotherapie oder eingeschränktem Allgemeinzustand sollte die Initialdosis um 2 mg Mitoxantron/m² Körperoberfläche bzw. entsprechend dem Blutbild reduziert werden. In der Literatur sind verschiedene Kombinationsschemata beschrieben. Beispielfhaft werden folgende erwähnt:

Siehe Tabelle 2

3. Akute myeloische Leukämie (AML) des Erwachsenen in der Kombinationstherapie

Zur Induktionsbehandlung der akuten myeloischen Leukämie bei Erwachsenen wird beispielsweise eine Kombinationstherapie von Mitoxantron in einer Dosis von 10–12 mg/m² Körperoberfläche an 3 aufeinanderfolgenden Tagen mit Cytarabin eingesetzt. In der Literatur sind verschiedene Therapieschemata beschrieben. Beispielfhaft wird folgendes erwähnt:

Siehe Tabelle 3 auf Seite 2

Bei kombinierter Anwendung von Onkotrone mit anderen Zytostatika können, je nach Krankheitszustand des Patienten, Dosismodifikationen erforderlich sein, die entweder bereits beim ersten Induktionskurs und/oder bei allen folgenden Behandlungskursen beachtet werden müssen.

Kommt es im Verlauf des ersten Induktionskurses bereits zu schweren bzw. lebensbedrohlichen nicht-hämatologischen Nebenwirkungen, sollte erst nach Abklingen dieser Nebenwirkungen ein zweiter Behandlungskurs begonnen werden.

4. Fortgeschrittenes und hormonresistentes Prostata-Karzinom

Basierend auf Daten aus einer Phase III-Studie mit einem anderen Mitoxantron-Präparat und oral verabreichtem Prednison (10 mg/d) gegen Prednison alleine beträgt die empfohlene Dosierung für Onkotrone 12 mg/m², verabreicht als kurze intravenöse Infusion alle 21 Tage. In der Literatur sind verschiedene Kombinationsschemata beschrieben. Beispielhaft wird folgendes erwähnt:

Siehe Tabelle 4

Sofern der Neutrophilen-Nadir über 1000/mm³ und der Thrombozyten-Nadir über 100000/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 50000/mm³, sollte die Mitoxantron-Dosis um 2 mg/m² reduziert werden.

Intrapleurale Instillation (z.B. bei pleuralen Fernmetastasen bei Mammakarzinom und bei Non-Hodgkin-Lymphomen):

Bei der intrapleuralen Instillation wird eine Einzeldosis von 20–30 mg Mitoxantron empfohlen. Ein evtl. bestehender Pleuraerguss sollte vor Therapie soweit wie möglich abgelassen werden. Die Verweildauer dieser ersten Mitoxantron-Dosis im Pleuraspalt beträgt 48 Stunden.

Während dieses Zeitraumes sind die Patienten zu mobilisieren, um eine gute intrapleurale Verteilung des Zytostatikums zu erreichen.

Nach diesen 48 Stunden erfolgt wieder ein Ablassen eines eventuellen Ergusses. Beträgt die Menge des nachgelaufenen Ergusses weniger als 200 ml, wird der erste Therapiezyklus abgeschlossen. Ist die Menge größer als 200 ml, erfolgt eine weitere Instillation von 30 mg Mitoxantron. Vor dieser zweiten Gabe ist das Blutbild zu kontrollieren. Die zweite Mitoxantron-Dosis kann intrapleurale belassen werden. Die maximale Dosis für einen Behandlungszyklus beträgt 60 mg Mitoxantron.

Nach 4 Wochen kann die intrapleurale Instillation wiederholt werden, sofern Normalwerte für weiße Blutkörperchen und Blutplättchen vorliegen.

Es wird empfohlen, 4 Wochen vor und nach der intrapleuralen Mitoxantron-Gabe keine systemische Zytostatikatherapie durchzuführen.

Tabelle 3

Substanzen	Dosis	Anwendungsdauer	Referenz
Cytarabin	3 g/m ² 2 x tgl.	Tage 1, 2, 8 und 9	6
Mitoxantron	10 mg/m ²	Tage 3, 4, 10 und 11	

Tabelle 4

Substanzen	Dosis	Anwendungsdauer	Referenz
Mitoxantron	12 mg/m ²	Tag 1	7
Prednison	10 mg/Tag	Täglich	

Art und Dauer der Anwendung

Die Anwendung von Onkotrone sollte nur durch einen in der Onkologie erfahrenen Arzt erfolgen.

Intravenöse Anwendung:

Onkotrone kann als langsame intravenöse Injektion (nicht unter 5 min) verabreicht werden.

Am zweckmäßigsten wird Onkotrone in eine gut laufende intravenöse Infusion langsam injiziert. Als Trägerlösung eignen sich isotonische Natriumchloridlösung oder 5%ige Glucoselösung.

Onkotrone kann auch als Kurzinfusion (über 15–30 min) gegeben werden. Die errechnete Dosis sollte in 50 bis 100 ml einer der vorgenannten Infusionslösungen verdünnt werden.

Sollte es zu einer paravenösen Injektion kommen, ist die Applikation umgehend zu beenden und über einen anderen venösen Zugang neu zu beginnen. Bisher wurden nur vereinzelt schwere lokale Reaktionen (Nekrosen) auf Grund von paravenöser Fehl-injektion beschrieben.

Intrapleurale Instillation:

Onkotrone wird zur intrapleuralen Instillation mit 50 ml isotonischer Natriumchlorid-Lösung verdünnt.

Die Mitoxantron-haltige Lösung ist auf Körpertemperatur zu erwärmen und sehr langsam (über 5–10 min) ohne Anwendung eines merklichen Injektionsdruckes zu instillieren.

Anwendungsdauer:

Nach Erreichen der kumulativen Gesamtdosis von 200 mg Mitoxantron/m² Körperoberfläche ist die Anwendung bei allen Indikationen zu beenden.

4.3 Gegenanzeigen

Mitoxantron darf nicht angewendet werden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen anderen Bestandteil von Onkotrone.

Onkotrone darf nicht intraarteriell, subkutan, intramuskulär oder intrathekal angewendet werden.

Siehe Abschnitt 4.6.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Onkotrone darf nur von einem in der Onkologie erfahrenen Arzt angewendet werden.

Mit Vorsicht sollte Mitoxantron bei Patienten mit Panzytopenie oder schweren floriden Infektionen angewendet werden. Dies gilt

ebenso bei schwerer Leber- und/oder Niereninsuffizienz. Besondere Wachsamkeit erfordern ferner Patienten mit schweren Herzkrankungen in der Anamnese sowie Patienten, die mit Anthrazyklinen vorbehandelt und/oder auf das Mediastinum bestrahlt wurden.

Bei Patienten mit einem oder mehreren dieser genannten Risikofaktoren und bei Kombination von Mitoxantron mit kardiotoxischen Zytostatika bzw. anderen kardiotoxischen Medikamenten sind die Behandlungen sorgfältig zu überwachen (ggf. Dosisanpassung) sowie regelmäßige Kontrollen der Herzfunktion mit dafür geeigneten Methoden durchzuführen.

Besondere Hinweise zur sicheren Anwendung:

Beim Umgang mit Onkotrone ist ein Haut- und Schleimhautkontakt zu vermeiden (Handschuhe, Schutzbrille tragen). Nach Kontamination der Haut oder Schleimhaut mit Onkotrone ist die Berührungsstelle sofort mit reichlich warmem (nicht heißem) Wasser zu säubern. Augen sind lange gründlich mit Wasser zu spülen, ggf. ist ein Augenarzt zu konsultieren.

Bei der Zubereitung, Applikation und Vernichtung kontaminierten Materials sowie der Reinigung kontaminierter Gegenstände (z.B. Sanitärkeramik) ist stets darauf zu achten, dass Handschuhe und Schutzbrille getragen werden. Gegenstände, die mit Mitoxantron-haltigen Lösungen Kontakt hatten, können mit einer Suspension aus 5,5 Gewichtsteilen Calciumhypochlorit in 13 Teilen Wasser gereinigt werden. Es ist reichlich mit Wasser nachzuspülen. Geräte, die im Inneren mit Hypochlorit entgiftet wurden, dürfen erst nach Spülung mit verdünnter Essigsäure und anschließendem mehrfachen Ausspülen mit Wasser wieder als Behälter für Mitoxantron-Lösungen verwendet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Kombinationsbehandlung mit anderen antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln ist mit stärkeren toxischen Erscheinungen, insbesondere einer höheren myelotoxischen und kardiotoxischen Wirkung, zu rechnen.

Die Behandlung mit Mitoxantron in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder einer Bestrahlungstherapie wurde mit Fällen von akuter myeloischer Leukämie (AML) und myelodysplastischen Syndromen in Zusammenhang gebracht.

Während der Mitoxantrontherapie sollen keine Impfungen mit lebenden Erregern durchgeführt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Mitoxantron sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, da das Arzneimittel erbgutschädigend wirken und die Entwicklung eines Embryos beeinträchtigen kann. Bei vitaler Indikation zur Behandlung einer schwangeren Patientin sollte eine medizinische Beratung über das mit der Behandlung 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.

Mitoxantron kann erbgutschädigend wirken. Männern, die mit Mitoxantron behandelt werden, wird daher empfohlen, während der Behandlung und bis 6 Monate danach kein Kind zu zeugen und sich vor Therapie-

beginn wegen der Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität durch die Therapie mit Mitoxantron über eine Spermakonservierung beraten zu lassen. Frauen sollten während und bis 6 Monate nach der Behandlung mit Mitoxantron nicht schwanger werden.

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

Bei Patienten, die mit Onkotrone behandelt wurden, sollte wegen möglicher Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und dadurch möglicherweise auftretender Kreislaufschwäche im Einzelfall vom Arzt über die aktive Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen entschieden werden.

4.8 Nebenwirkungen

Während einer Behandlung mit Onkotrone kommt es häufig zu schweren Nebenwirkungen. Die Häufigkeit und der Schweregrad der Nebenwirkungen hängen von der Dosis, der Infusionsgeschwindigkeit und dem Abstand zwischen den einzelnen Dosen ab.

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

Siehe untenstehende Tabelle

Bereits im therapeutischen Dosisbereich kann es unter der Mitoxantron-Therapie zur Knochenmarkdepression kommen. Vorrangig betroffen sind hiervon die Leukozyten. Bei Patienten mit vorausgegangener Chemotherapie und/oder Strahlentherapie sowie bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand kann es zu einer ausgeprägten Knochenmarkdepression kommen. Der tiefste Leukozytenwert wird im Allgemeinen 6–15 Tage nach Mitoxantron-Verabreichung beobachtet. Anschließend erfolgt eine Erholung des Knochenmarks und des Blutbildes, die in der Regel bis zum 21. Tag

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Fieber		Lebensbedrohliche Infektionen		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Knochenmarkdepression, Leukopenie	Thrombozytopenie	Anämie	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen		Anaphylaxie	Immunsuppression
Erkrankungen des Nervensystems		neurologische Ausfälle			
Augenerkrankungen				Blaufärbung der Skleren	
Herzerkrankungen		EKG-Veränderungen, Arrhythmien, verminderte linksventrikuläre Auswurfraction, Atemnot	Herzinsuffizienz (kongestive Kardiomyopathie), Schmerzen in der Brust	Myokardinfarkte	Kardiomyopathie
Gefäßerkrankungen				Blaufärbung der Venen	Phlebitis (aufgrund von Extravasation)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen,	Stomatitis/Mukositis, Appetitlosigkeit, Durchfall, abdominale Schmerzen, Verstopfung,	Gastrointestinale Blutungen, Anorexie		
Leber- und Gallenerkrankungen		Leberfunktionsstörungen			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Haarausfall			Blaufärbung der Nägel (und deren Ablösung)	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Amenorrhoe, Einschränkung der Spermiogenese				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit – und Schwächezustände				Nekrosen
Untersuchungen		Blaufärbung des Urins		Veränderung der Leberenzym-, Serum-kreatinin-, Blutharnstoff- und Bilirubinwerte	

abgeschlossen ist. Aufgrund der Knochenmarkhemmung und dem damit verbundenen Abfall der Leukozyten kann es zu schweren, gelegentlich bis zu lebensbedrohlichen Infektionen kommen. Gelegentlich wird eine schwere Thrombozytopenie und selten eine stark verminderte Erythrozytenzahl beobachtet.

Bei hormonresistentem Prostata-Karzinom:

In einer randomisierten Phase III-Studie mit einem anderen Mitoxantron-Präparat, in der die Mitoxantron-Dosis ab einer Neutrophilenzahl $> 1000/\text{mm}^3$ gesteigert wurde, wurde eine Neutropenie des WHO-Grades 4 ($\text{ANC} < 500/\text{mm}^3$) bei 54 % der Patienten beobachtet, die Mitoxantron und niedrig dosiertes Prednison erhielten. Die mediane Dosis betrug hier $12 \text{ mg}/\text{m}^2$; 36 von 84 Patienten erhielten mehr als 12 mg Mitoxantron/ m^2 .

In einer separaten randomisierten Studie mit einem anderen Mitoxantron-Präparat, in der Patienten mit $14 \text{ mg}/\text{m}^2$ Mitoxantron behandelt wurden, wurde eine Neutropenie des Grades 4 bei 23 % der Patienten beobachtet, die Mitoxantron und Hydrocortison erhielten. In beiden Studien traten bei Patienten, die mit Mitoxantron und 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 systematische Infektionen in 10 %, Harnwegsinfektionen in 9 %, Hautinfektionen in 5 % und Fieber in 6 % der Fälle auf. In diesen Studien wurden Thrombozytenzahlen $< 50000/\text{mm}^3$ bei 4 % und 3 % der Patienten die Mitoxantron und Corticosteroide erhielten, beobachtet.

In einer weiteren Studie mit einem Mitoxantron-Präparat traten bei 7 von 128 (5,5 %) mit Mitoxantron und Prednison behandelten Patienten verminderte linksventrikuläre Auswurf fraktion, Herzinsuffizienz oder myokardiale Ischämie auf; 3 dieser Patienten hatten Herzerkrankungen in der Vorgeschichte.

Häufige kardiale Nebenwirkungen sind vorübergehende EKG-Veränderungen, akute Arrhythmien sowie persistierende Nebenwirkungen wie eine verminderte linksventrikuläre Auswurf fraktion, Schmerzen in der Brust, Atemnot sowie Fälle von Herzinsuffizienz (kongestive Kardiomyopathie) und Myokardinfarkte nach Mitoxantron-Gabe. Diese kardialen Erscheinungen treten gehäuft bei Risikopatienten (siehe Abschnitt 4.3) auf.

Patienten mit Herzinsuffizienz sprechen in der Regel gut auf eine supportive Behandlung mit Digitalis und/oder Diuretika an.

Vorübergehend treten sehr häufig Übelkeit und Erbrechen – zumeist niedrigen bis mittleren Schweregrades – auf. Sehr häufig wurde Haarausfall bei mit Mitoxantron behandelten Patienten beobachtet. Nach Absetzen der Therapie ist er meist reversibel.

Es kann häufig zu einer meist geringgradig ausgeprägten Stomatitis/Mukositis kommen (bei der Behandlung der Leukämie zum Teil in größerer Häufigkeit und verstärkter Ausprägung).

Häufig sind Überempfindlichkeitsreaktionen (Hyperergien) möglich, die im Ausnahmefall auch als akute allergische Allgemeinreaktionen (Anaphylaxie) auftreten können. Immunsuppression wurde berichtet. Sehr häufig können Nebenwirkungen wie Fieber und Amenorrhoe auftreten. Häufig wurde über Nebenwirkungen wie Appetitlosigkeit, Durchfall, abdominelle Schmerzen, Verstopfung, Magen-Darm-Blutungen, Müdigkeit und Schwächezustände beobachtet. Häufig wurde über das Auftreten von unspezifischen neurologischen Ausfällen und einer passageren Einschränkung der Spermiogenese berichtet. Der Zusammenhang zwischen neurologischen Ausfällen und der Gabe von Mitoxantron ist jedoch nicht gesichert.

Nur sehr selten verändern sich vorübergehend die Leberenzym-, die Serumkreatinin-, die Blutharnstoff- und die Bilirubinwerte. Bei Patienten mit akuter Leukämie kann es häufig zu höhergradigen pathologischen Veränderungen der Leberenzymwerte und zu einer Leberfunktionsbeeinträchtigung kommen.

Bisher wurden nur vereinzelt schwere lokale Reaktionen (Nekrosen) auf Grund von paravenöser Fehlinjektion beschrieben. Mitoxantron verursacht für 1–2 Tage nach der Verabreichung eine blaugrüne Verfärbung des Urins. In seltenen Fällen wurden eine reversible Blaufärbung der Skleren, der Venen und des perivenösen Gewebes sowie der Nägel (und deren Ablösung) beobachtet.

Die Behandlung mit Mitoxantron in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder einer Bestrahlungstherapie wurde mit Fällen von akuter myeloischer Leukämie (AML) und myelodysplastischen Syndromen in Zusammenhang gebracht.

Bei der intrapleurale Instillation kann es zum Auftreten von Schmerzen kommen. Nebenwirkungen wie bei systemischer Gabe sind möglich.

Hinweise:

Vor jeder Applikation von Mitoxantron sowie mindestens einmal in jedem Behandlungszyklus ist das Blutbild zu kontrollieren. Die Leberwerte sollten vor und regelmäßig während der Behandlung kontrolliert werden. Nach Erreichen einer kumulativen Gesamtdosis von mehr als 160 mg Mitoxantron/ m^2 Körperoberfläche (bei Risikopatienten $140 \text{ mg}/\text{m}^2$) und bei Patienten mit einem oder mehreren Risikofaktoren sowie kombinierter Behandlung von Onkotrone mit anderen kardiotoxischen Arzneimitteln (z. B. Anthrazyklinen, Cyclophosphamid) sollten entsprechende Kontrollen der Herzfunktion mit geeigneten Methoden erfolgen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Bei akuter oder chronischer Überdosierung kommt es zu einer Verstärkung der beobachteten Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8). Bestimmend für den weiteren Verlauf bei akuter und chronischer Überdosierung sind die Knochenmarkdepressionen in den verschiedenen Ausprägungsphasen bis hin zur Agranulozytose mit nekrotisierender Angina und kritischer Thrombozytopenie. Es kann zu Ulzerationen im Mund und im Magen-Darm-Trakt, hämorrhagischer Enterokolitis mit massiven Blutungen, Diarrhoe und anhaltenden Zeichen von Nieren- und Lebertoxizität kommen.

Tritt eine Aplasie des Knochenmarks infolge akuter Überdosierung von Mitoxantron auf, ist sie nach bisherigen Erfahrungen von längerer Dauer (ca. 3 Wochen).

Bei Patienten mit akuten Leukämien kann es vereinzelt zu ausgeprägten Stomatitiden kommen. Angemessene Maßnahmen zur Prophylaxe und Behandlung sollten deshalb getroffen werden.

In Einzelfällen sind akute kardiale Symptome in den verschiedenen Schweregraden möglich.

Therapie von Intoxikationen

Ein spezifisches Antidot gegen Mitoxantron ist nicht bekannt. Mitoxantron wird rasch aus dem Plasma eliminiert und zeigt eine hohe Affinität zum Gewebe. Deshalb kann es nicht durch Dialyse entfernt werden.

Mit dem Feststellen der Überdosierung muss eine konsequente Infektprophylaxe mit Antibiotikagabe eingeleitet werden. Zur Überbrückung von Agranulozytose und Thrombozytopenie eignen sich, Leukozyten- und Thrombozytenkonzentrate.

Unter stationären Bedingungen sind die üblichen supportiven Maßnahmen (Ausgleich der Flüssigkeits- und Elektrolytbilanz, Überwachung der Nieren- und Leberfunktion, strenges kardiovaskuläres Monitoring, Soor-Prophylaxe u. ähnliches) durchzuführen. Jede Überdosierung erfordert sorgfältigste Überwachung des klinischen Befundes, um mögliche Spätkomplikationen rechtzeitig zu erkennen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anthracycline und verwandte Substanzen
ATC-Code: L01DB07

Onkotrone (Mitoxantronshydrochlorid) ist ein synthetisches Anthracendion-Derivat, Zytostatikum.

Der genaue Mechanismus des tumorzerstörenden Effektes von Mitoxantron ist noch nicht vollständig geklärt. Mitoxantron interkaliert, ähnlich den Anthrazyklinen, in die DNS, woraus eine Schädigung der DNS resultiert, die letztlich zu einer Hemmung der Nukleinsäuresynthese mit nachfolgendem Zelltod führt. Mitoxantron hemmt die DNS- und RNS-Synthese, hat einen clusterbildenden Effekt und induziert Zellkernaberrationen mit Chromosomen-„Scattering“. Mitoxantron erzeugt darüber hinaus DNS-Proteinquervernetzungen und proteinoasso-

zierte Einzelstrangbrüche mit ca. einer Bruchstelle pro Quervernetzung.

Als ein weiterer Wirkungsmechanismus wurde neben der Interkalation eine zusätzliche elektrostatische Bindung von Mitoxantron an die DNS beschrieben, die zu zahlreichen DNS-Brüchen führt.

Mitoxantron wirkt sowohl gegen proliferierende als auch nichtproliferierende Zellen. Es ist eine Zellzyklus-(Phasen-)unspezifische Substanz. Mitoxantron blockiert im Zellzyklus besonders die G 2-Phase, verursacht damit einen Anstieg an zellulärer RNS und führt zur Polyploidie.

Die Substanz hat nur eine geringe Tendenz zur Aktivierung freier Semiquinonradikale. Gleichzeitig kommt es zu einer Hemmung der Lipidperoxidation. Beide biochemischen Reaktionen werden für die Entstehung der anthrazyklinspezifischen Kardiotoxizität mitverantwortlich gemacht. Mit diesen Beobachtungen wird die vergleichsweise geringe Kardiotoxizität von Mitoxantron gegenüber Anthrazyklinen erklärt.

Mitoxantron besitzt neben seiner antineoplastischen Wirksamkeit auch antivirale, antibakterielle, antiprotozoale und selektive immunmodulierende Eigenschaften.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Gabe wird Mitoxantron rasch aus dem Plasma eliminiert und besitzt bei extensiver Gewebeverteilung (außer ZNS) ein entsprechend großes Verteilungsvolumen.

Im Gewebekompartiment liegen 5–22 Stunden nach Mitoxantron-Gabe die Konzentrationen höher als im Plasma. Proportional zur verabreichten Dosis wurden die höchsten Substanzkonzentrationen in der Leber, der Lunge und mit abnehmender Tendenz im Knochenmark, im Herzen, in der Schilddrüse, in der Milz, im Pankreas, in den Nebennieren und den Nieren gefunden.

Liquorgängigkeit:

Die Blut-Hirn-Schranke wird nur minimal überwunden.

Plazentagängigkeit und Übergang in die Muttermilch:

Es liegen derzeit noch keine ausreichenden Erkenntnisse darüber vor, ob Mitoxantron die Plazenta passiert bzw. in die Muttermilch übergeht.

Plasmaeiweißbindung:

Mitoxantron wird zu 90 % an Plasmaproteine gebunden.

Biologische Halbwertszeit:

Die Elimination aus dem Plasma kann mit einem offenen 3-Kompartiment-Modell beschrieben werden. In der initialen Verteilungsphase beträgt die durchschnittliche Halbwertszeit ca. 12 Minuten (0,027–0,39 Stunden) und in der zweiten Distributionsphase im Mittel 93 Minuten (0,5–3 Stunden). Die terminale Eliminationshalbwertszeit unterliegt erheblichen individuellen Schwankungen und kann mit wenigstens 215 Stunden (etwa 9 Tagen) angenommen werden. Die lange terminale Halbwertszeit und das extreme Verteilungsvolumen weisen auf eine Bindung von Mitoxantron im tiefen Gewebe-

kompartiment hin, aus dem es nur langsam freigesetzt wird.

Elimination:

Der hauptsächlichste Eliminationsweg von Mitoxantron scheint die biliäre Exkretion und die Ausscheidung über die Fäzes zu sein. Die Ausscheidung über die Nieren ist von untergeordneter Bedeutung. Innerhalb von 5 Tagen werden 18,3 % (13,6–24,8 %) der verabreichten ¹⁴C-markierten Mitoxantron-Dosis über die Fäzes und nur 6,5 % (5,2–7,9 %) mit dem Urin ausgeschieden. Die renale Clearance beträgt ca. 26 ml/min. Im Urin wurden 4 Metaboliten gefunden, als Hauptmetabolit die Dicarbonsäure des Mitoxantrons.

Elimination bei eingeschränkter Nierenfunktion:

Zwischen Patienten mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion wurden bisher hinsichtlich der renalen Clearance keine signifikanten Differenzen berichtet. Bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Nierenfunktionsstörung sind Dosisanpassungen von Mitoxantron nicht notwendig.

Elimination bei eingeschränkter Leberfunktion:

Es liegen nur wenige Daten zur Pharmakokinetik von Mitoxantron bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, wie sie bei Lebermetastasen oder Lebertumoren auftritt, vor. Diese Patienten tendieren zu einer verlängerten Eliminationshalbwertszeit und einer schwankenden, ebenfalls verlängerten Clearance.

Eine Anpassung der Dosis scheint bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Leberfunktionsstörung nicht erforderlich zu sein. Dosismodifikation oder Dosierungsintervallverlängerung sollten sich am Allgemeinzustand des Patienten sowie dem Ausmaß der hämatologischen und nichthämatologischen Nebenwirkungen orientieren.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die akute Toxizität von Mitoxantron wurde an Mäusen und Ratten nach intravenöser und zum Teil intraperitonealer und subkutaner Applikation ermittelt.

Tierart	Applikationsart	LD ₅₀
Maus	i. v.	18 mg/kg
	i. p.	24 mg/kg
	s. c.	21 mg/kg
Ratte	i. v.	5 mg/kg

Chronische Toxizität

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- Testsystemen wurde ein mutagenes Potential festgestellt.

In Langzeitversuchen an kleinen Nagetieren kam es bei Ratten zu einem vermehrten Auftreten von Tumoren des äußeren Gehörganges und bei männlichen Mäusen zu Leberzelladenomen und -karzinomen.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid, Natriumacetat, Essigsäure, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Mitoxantron-Lösung darf nicht mit anderen Arzneimitteln in einer Infusionslösung oder Spritze gemischt werden.

Die Mitoxantron-Lösung darf nicht mit Heparin, Aztreonam, Piperacillin/Tazobactam, Propofol, Hydrocortison, Paclitaxel versetzt werden, da hierbei Ausfällungen auftreten können.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Onkotrone ist nach Ablauf des auf dem Behältnis und der Faltschachtel angegebenen Verfalldatums nicht mehr zu verwenden.

Anbruch der Injektionsflasche:

Bei Bedarf kann die Mitoxantron-Injektionslösung in Teilmengen bei aseptischer Entnahme maximal 7 Tage verwendet werden. Mikrobiologisch ist die sofortige Verwendung von Onkotrone empfehlenswert, es sei denn, eine mikrobielle Kontamination wird durch die Art der Entnahme ausgeschlossen.

Bei aseptischer Entnahme ist die chemische und physikalische Stabilität für 7 Tage bei 25 °C belegt. Im Falle einer Lagerung der angebrochenen Injektionsflasche obliegen Lagerzeit und -bedingungen dem Anwender und sollten 7 Tage bei 25 °C nicht überschreiten.

Fertige Mitoxantron-haltige Infusionslösung:

Die gebrauchsfertige Infusionslösung ist innerhalb von 4 Tagen bei Lagerung zwischen 4 bis 25 °C zu verbrauchen. Danach sollten vorhandene Restlösungen verworfen werden.

Mikrobiologisch ist die sofortige Verwendung der gebrauchsfertigen Infusionslösung empfehlenswert. Im Falle einer Lagerung der gebrauchsfertigen Infusionslösung, obliegen Lagerzeit und -bedingungen dem Anwender und sollten 4 Tage bei einer Lagerung zwischen 4 bis 25 °C nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Onkotrone, die angebrochene Injektionsflasche und die fertige Mitoxantron-haltige Infusionslösung nicht über 25 °C aufbewahren.

Die Lösungen dürfen nicht gefrieren!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Injektionsflaschen nach DIN-ISO, aus durchsichtigem Glas, in verschiedenen Größen. Stopfen aus Brombutyl nach DIN ISO.

1 Inj.-Fl. mit 10 mg Mitoxantron in 5 ml Inj.-Lsg. [N 1]

1 Inj.-Fl. mit 20 mg Mitoxantron in 10 ml Inj.-Lsg. [N 1]

1 Inj.-Fl. mit 25 mg Mitoxantron in 12,5 ml Inj.-Lsg. [N 1]

1 Inj.-Fl. mit 30 mg Mitoxantron in 15 ml Inj.-Lsg. [N 1]

Klinikpackungen:

5 × 1 Inj.-Fl. mit 10 mg Mitoxantron in 5 ml Inj.-Lsg.

5 × 1 Inj.-Fl. mit 20 mg Mitoxantron in 10 ml Inj.-Lsg.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Mitoxantron-haltige Lösungen sind getrennt von Altmedikamenten zu sammeln und einer dafür zugelassenen Abfallbeseitigungsanlage unter der Abfallschlüssel-Nr. 53502 zuzuführen. Entleerte Injektionsflaschen sollten analog gesammelt und beseitigt werden. Zur sicheren Handhabung siehe auch Abschnitt 4.4.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Baxter Oncology GmbH
Kantstraße 2
33790 Halle/Westfalen

Korrespondenzadresse:
Baxter Deutschland GmbH
Edisonstraße 4
85716 Unterschleißheim
Telefon: 089/31701-0
Fax: 089/31701-177
E-Mail: info@baxter-oncology.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

3000713.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 10.05.1989

Datum der Verlängerung der Zulassung: 20.03.2003

10. STAND DER INFORMATION

01/2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Referenzen:

1 Venturino A, Comandini D, Simoni C, Merlini L, Naso C, Palumbo R, Fusco V, Porcile G, Pronzato P, Rosso R, Repetto L (2000)

Is salvage chemotherapy for metastatic breast cancer always effective and well tolerated? A phase II randomized trial of vinorelbine versus 5-fluorouracil plus leucovorin versus combination of mitoxantrone, 5-fluorouracil plus leucovorin
Breast Cancer Research and Treatment **60**: 195–200

2 Ron I, Wigler N, Borovik R, Brufman G, Rizel S, Shani A, Brenner J, Farbstein H, Dale A, Inbar MJ, Brenner HJ, Chaitchik S (2001)

CMF (cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil) versus CNF (cyclophosphamide, mitoxantrone, 5-fluorouracil) as adjuvant chemotherapy for stage II lymph-node positive breast cancer. A phase III randomized multicenter study
American Journal of Clinical Oncology (CCT) **24**: 323–327

3 Namer M, Soler-Michel P, Turpin F, Chinet-Charrot P, de Gislain C, Pouillart P, Delozier T, Luporsi E, Etienne PL, Schraub S, Eymard JC, Serin D, Ganem G, Calais G, Maillart P, Colin P, Trillet-Lenoir V, Prevost G, Tigaud D, Clavère P, Marti P, Romieu G, Wendling JL (2001)

Results of a phase III prospective, randomized trial, comparing mitoxantrone and vinorelbine (MV) in combination with standard FAC/FEC in front-line therapy of metastatic cancer
European Journal of Cancer **37**: 1132–1140

4 Cabanillas F, Rodriguez-Diaz Pavón J, Hagemester F.B, Mc Laughlin P, Rodriguez M.A, Romaguera J.E, Dong K & Moon T (1998)

Alternating triple therapy for the treatment of intermediate grade and immunoblastic lymphoma
Annals of Oncology **9**: 511–518

5 Chisesi T, Polistena P, Coser P, Indrizzo L, Leoni P, Majolino I, Porcellini A, Salvagno L, Zambaldi G, Rizzoli V, Congiu AM Santini G (2001)

Cemp, a mitoxantrone containing combination, in the treatment of intermediate and high-grade non-Hodgkin's lymphoma: an effective and non toxic therapeutic alternative for adult and elderly patients
Leukemia & lymphoma **41**: (1–2): 125–136

6 Kern W, Aul C, Maschmeyer, Nabulsi-Schönrock R, Ludwig WD, Bartholomäus A, Bettelheim P, Wörmann B, Büchner T, Hiddemann W (1998).

Superiority of high-dose over intermediate-dose cytosine arabinoside in the treatment of patients with high-risk acute myeloid leukemia: results of an age-adjusted prospective randomized comparison.
Leukemia **7**: 1049–1055

7 Tannock IF, Osaba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, Armitage GR, Wilson JJ, Venner PM, Coppin CML, Murphy KC (1996)

Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: A Canadian randomized trial with palliative end points.
Journal of Clinical Oncology **14**: 1756–1764

Baxter und Onkotrone sind eingetragene Marken der Baxter International Inc.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt