

Gebrauchsinformation

Novantron® 10 mg/5 ml

Novantron® 20 mg/10 ml

Lösung zur Injektion/Infusion nach Verdünnung
Wirkstoff: Mitoxantron

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben und darf nicht an Dritte weitergegeben werden. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dasselbe Krankheitsbild haben wie Sie.

1. Was ist Novantron 10 mg/5 ml / - 20 mg/10 ml und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Novantron 10 mg/5 ml / - 20 mg/10 ml beachten?
3. Wie ist Novantron 10 mg/5 ml / - 20 mg/10 ml anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Novantron 10 mg/5 ml / - 20 mg/10 ml aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST NOVANTRON UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Novantron ist ein Arzneimittel, das zur Wachstumshemmung bösartiger Zellen (Krebszellen) verwendet wird (Zytostatikum und Metastasenhemmer).

Novantron wird angewendet zur/bei der

- Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses (Mamma-Karzinoms)
- Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen
- Behandlung der akuten Leukämie der Erwachsenen, Blastenschub der chronischen myeloischen Leukämie
- Therapie des fortgeschrittenen und hormonresistenten Prostata-Karzinoms in Kombination mit niedrig dosierten oralen Glucocorticoiden, einschließlich Prednison und Hydrocortison, zur Schmerzlinderung bei Patienten, die auf Schmerzmittel nicht mehr ansprechen und bei denen eine Strahlentherapie nicht angezeigt ist.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON NOVANTRON BEACHTEN?

Novantron darf nicht angewendet werden

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegenüber Mitoxantron, Natriumdisulfid oder einen der sonstigen Bestandteile von Novantron sind.

Novantron darf nicht bei Bronchialasthmatikern mit Sulfitempfindlichkeit angewendet werden.

1 ml Novantron enthält max. 0,1 mg Natriumdisulfid entsprechend 0,08 mg Sulfid.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme/Anwendung von Novantron ist erforderlich

- wenn Sie Novantron zur adjuvanten Therapie des Mamma-Karzinoms erhalten sollen: Die adjuvante Therapie des Mamma-Karzinoms ist aufgrund mangelnder Daten und des erhöhten Leukämie-Risikos nicht angezeigt (kontraindiziert).
- wenn Sie an einer starken Verminderung aller Blutzellen, vorbestehender schwerer Myelosuppression oder an schweren, stark entwickelten Infekten leiden: Bei einer vorliegenden Panzytopenie (starke Verminderung aller Blutzellen), vorbestehenden schweren Myelosuppression oder bei schweren, stark entwickelten Infekten ist bei der Anwendung von Novantron Vorsicht geboten. Systemische Infektionen sollten zeitgleich zur oder vor der Therapie mit Mitoxantron behandelt werden.
- wenn Sie eine Herzerkrankung haben oder hatten oder schon mit bestimmten Arzneimitteln gegen Krebs vorbehandelt wurden: Bei Patienten mit schweren Herzerkrankungen in der Vorgeschichte sollte die Behandlung mit Novantron mit besonderer Vorsicht vorgenommen und im gesamten Therapieverlauf sorgfältig überwacht werden. Dies gilt insbesondere bei Patienten, bei denen diese durch eine Anthracyclin-Vorbehandlung verursacht wurden bzw. infolge einer Vorbestrahlung des Mediastinums (mittlerer Brustraum).
- wenn Sie eine schwere Funktionseinschränkung der Leber oder Nieren haben: Bei Patienten mit schwerer Funktionseinschränkung der Leber oder Nieren (Leber- oder Niereninsuffizienz) soll Novantron mit Vorsicht eingesetzt werden. Insbesondere Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sind engmaschig zu überwachen, da mit einer verminderten Ausscheidung (Elimination) von Mitoxantron und erhöhter Giftigkeit (Toxizität) gerechnet werden muss (vgl. Dosierungsanleitung). Ein Leberfunktionstest wird vor jeder Anwendung von Novantron empfohlen.

Weitere Hinweise für den Arzt bzw. das medizinische Fachpersonal:

Novantron darf niemals innerhalb der Hirn- oder Rückenmarkshaut (intrathekal bzw. in den Liquorraum) 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 schließt Anfälle, die zum Koma und schweren neurologischen Folgen führten, und Paralyse mit Darm- und Blasenfunktionsstörungen ein.

Novantron darf niemals subkutan, intramuskulär oder intraarteriell verabreicht werden.

Es liegen Berichte über lokale/regionale Neuropathie, manchmal irreversibel, nach intraarterieller Injektion vor.

Das Auftreten eines Paravasates kann schwere Gewebeschädigungen zur Folge haben.

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.

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

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 Knochenmarksuppression, 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.

Bei Patienten mit 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.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Bei geringen bis mäßiggradigen Leberfunktionsstörungen scheint eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Bilirubin höher als 3,4 mg/dl) haben im Vergleich zu Gesunden bei gleicher Dosis die 3fache AUC (die AUC ist das Produkt aus Konzentration im Blutserum und der Zeit zur Ausscheidung). Derzeit gibt es jedoch leider keine Laboraten, die eine Empfehlung zum Umfang der Dosisreduktion ermöglichen. Dosismodifikationen oder Verlängerung des Dosierungsintervalls müssten sich daher nach der klinischen bzw. hämatologischen Verträglichkeit richten.

Bei nicht bestimmungsgemäßer Anwendung können schwere, zum Teil bleibende Schädigungen des Nervensystems (Neuropathien) sowie Lähmungen (Paralysen) und Störungen der Eingeweide- und Blasenfunktion auftreten.

Kardiotoxizität

Vor Beginn der Therapie mit Novantron und im gesamten Therapieverlauf ist durch geeignete Untersuchungsmethoden (u.a. Echokardiogramm [ECHO] oder MUGA) eine normale Herzfunktion sicherzustellen.

Die Kardiotoxizität, die sich in ihrer schwersten Form als möglicherweise tödlich verlaufendes Herzversagen durch Blutstau (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 zeitliche Strahlentherapie des Mediastinums/perikardialen Bereichs, vorherige Therapie mit anderen Anthracyclinen oder Anthracendionen oder zeitliche 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 Hormonrefraktärem Prostata-Karzinom behandelt werden.

Sekundäre Leukämien

Bei onkologischen Patienten, die mit Anthracyclinen behandelt wurden, wurde das Auftreten einer sekundären myeloischen Leukämie (AML) berichtet. Mitoxantron, ein Anthracyclin, ist eine verwandte Substanz. Das Auftreten einer refraktären sekundären Leukämie ist häufiger, wenn Anthracycline in Kombination mit DNA-schädigenden 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 bestimmten Hemmstoffen von Enzymen, die für die Funktion der Erbsubstanz DNA wichtig sind (so genannte Topoisomerase II-Inhibitoren), wie z.B. Mitoxantron, in Kombination mit anderen Zellgiften (Zytostatika), vor allem auch mit Bestrahlungstherapie, in der Onkologie wurde mit Fällen von bösartigen Erkrankungen des blutbildenden Systems (so genannter akuter myeloischer Leukämie (AML) oder myelodysplastischem Syndrom (MDS)) in Zusammenhang gebracht.

Wenn Mitoxantron in hohen Dosen (z.B. 12 mg/m² x 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 Supportiveinrichtungen, 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.

Kinder

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

Bei Anwendung von Novantron mit anderen Arzneimitteln:

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Bei Kombinationsbehandlungen mit anderen gegen bösartige Tumore (antineoplastisch) wirksamen Substanzen kann eine erhöhte Giftigkeit (Toxizität) (insbesondere für Herz und blutbildende Organe, Myelo- und Kardiotoxizität) auftreten.

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. Unterrichten Sie daher Ihren Arzt vor einer Impfung von Ihrer Behandlung mit Novantron.

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

In vitro wurde gezeigt, dass Mitoxantron unterhalb von 10 mg/l keinen eigenen antimikrobiellen Effekt besitzt. Bei Kombination von Mitoxantron mit den Antibiotika Ampicillin, Trimethoprim-sulfadiazin, Cephadroxiol und Doxycyclin wurde *in vitro* weder ein synergistischer noch antagonistscher Effekt nachgewiesen. Bei Imipenem wurde bei je 1 Stamm von je 5 Stämmen von *Escherichia coli* und *Staphylococcus aureus* ein synergistischer Effekt (Wirkungsverstärkung des Antibiotikums) beobachtet.

Im Tierversuch wurde bei Anwendung von Metoclopramid (Antiemetikum) und Nitrendipin (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 zytoprotektiven Agens) 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.

Beachten Sie bitte, dass diese Angaben auch für vor kurzem angewandte Arzneimittel gelten können.

Wichtige Inkompatibilitäten

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

Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Vor jeder Anwendung von Novantron sollte ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden und dessen Ergebnis vorliegen.

Im Tierversuch zeigten sich keine Hinweise auf ein fruchtschädigendes (teratogenes) Potential von Mitoxantron. Jedoch kann Mitoxantron erbgutschädigend wirken und die Entwicklung eines Embryos beeinträchtigen. Bei lebensnotwendiger Behandlung (vitaler Indikation) 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.

Empfangnisverhütende 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 dauerhaften Zeugungsunfähigkeit (irreversiblen Infertilität) durch die Therapie mit Mitoxantron über die Möglichkeit einer Spermakonservierung beraten zu lassen.

Frauen müssen während einer Therapie mit Mitoxantron eine anerkannt sichere Methode zur Empfängnisverhütung anwenden und sollten während einer Behandlung mit Mitoxantron und bis zu 6 Monate nach Behandlungsende nicht schwanger werden.

Stillzeit

Unter der Behandlung mit Mitoxantron darf nicht gestillt werden.

Mitoxantron gelangt in die Muttermilch. Beispielsweise wurden 28 Tage nach seiner letzten Anwendung Konzentrationen von 18 ng/ml gemessen.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

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

Wichtige Warnhinweise über bestimmte sonstige Bestandteile von Novantron

Novantron enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. WIE IST NOVANTRON ANZUWENDEN?

Novantron wird Ihnen in die Vene (intravenös) verabreicht.

Der Sie behandelnde Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Novantron bei Ihnen anwenden. Das medizinische Personal bereitet Novantron vor (siehe den Abschnitt 6 weiter unten).

Dauer der Anwendung:

Über die Dauer der Behandlung entscheidet der Sie behandelnde Arzt.

Häufigkeit der Verabreichung:

Die Häufigkeit der Verabreichung legt Ihr Arzt fest.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Novantron zu stark oder zu schwach ist.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Novantron Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

| | |
|----------------------|--|
| Sehr häufig: | mehr als 1 von 10 Behandelten |
| Häufig: | weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten |
| Gelegentlich: | weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1000 Behandelten |
| Selten: | weniger als 1 von 1000, aber mehr als 1 von 10 000 Behandelten |
| Sehr selten: | weniger als 1 von 10 000 Behandelten, einschließlich Einzelfälle |

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:

Sehr häufig: Infektion
Häufig: Infektion der oberen Atemwege, Lungenentzündung (Pneumonie), Blutvergiftung (Sepsis)

Häufigkeit unbekannt: Harnwegsinfektion

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

Häufigkeit unbekannt: Akute myeloide Leukämie, myelodysplastisches Syndrom, akute Leukämie

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Sehr häufig: Hemmung der Knochenmarksfunktion (Myelosuppression*, Knochenmarkshypoplasie), Abnahme der Blutplättchen* (Thrombozytopenie), Abnahme der weißen Blutkörperchen* (Leukozytopenie), Abnahme bestimmter weißer Blutkörperchen* (Granulozytopenie, Neutropenie), Blutarmut* (Anämie), Hämorrhagie, abnormales weißes Blutbild*
Häufig: Blutung
Häufigkeit unbekannt: Quetschung

* In einer klinischen Studie mit Patienten mit akuter Leukämie trat bei allen Patienten, die Mitoxantron erhielten, eine klinisch bedeutende (signifikante) Hemmung der Knochenmarksfunktion (Myelosuppression) auf. Bei den 80 eingeschlossenen Patienten betrug die mediane Werte für das weiße Blutbild 400/µl (WHO-Grad 4) und für die Blutplättchen (Thrombozyten) 9 500/µl (WHO-Grad 4). Bei Patienten mit akuter Leukämie ist die Giftigkeit für das blutbildende System (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 Knochenmarksuppression kommen. Bei Beachtung der Dosierungsrichtlinien wird der tiefste Leukozytenwert in der Regel 6-15 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 hormonell nicht therapierbarem Prostata-Karzinom:

In einer Studie, in der Patienten zufallsverteilt verschiedenen Behandlungsschemata zugeteilt wurden (randomisierte Phase III-Studie), in der die Mitoxantron-Dosis ab einer Neutrophilenzahl (Zahl weißer Blutkörperchen) > 1 000/mm³ gesteigert wurde, wurde ein Mangel an weißen Blutkörperchen (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 Mitoxantron 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 %, Harnwegs-Infektionen in 9 %, Hautinfektionen in 5 % und Fieber in 6 % der Fälle auf.

In diesen Studien wurde eine Erniedrigung der Blutplättchenzahl (Thrombozytenzahl) unter 50 000/mm³ bei 4 % bzw. 3 % der Patienten, die Novantron + Corticosteroide erhielten, beobachtet.

Erkrankungen des Immunsystems:

Häufigkeit unbekannt: Anaphylaxie/anaphylaktoide Reaktionen (einschl. anaphylaktischer Schock), Immunsuppression, Exanthem

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Appetitlosigkeit (Anorexie), Kopfschmerzen
Gelegentlich: Beklemmung, Verwirrung
Häufigkeit unbekannt: Schläfrigkeit, Gefühlsstörungen (Parästhesien)

Gelegentlich wurde über das Auftreten von unspezifischen neurologischen Ausfällen, wie z.B. Missempfindungen (Parästhesien), Schläfrigkeit (Somnolenz), Nervenentzündung (Neuritis), Verwirrtheit, Angstzuständen und Krampfanfällen berichtet. Ein Zusammenhang mit der Novantron-Behandlung ist hierbei jedoch schwer zu beurteilen.

Herzerkrankungen:

Häufig: Herzversagen durch Blutstau (kongestives Herzversagen), unzureichende Herzleistung (Herzinsuffizienz), Verlangsamung des Herzschlages (sog. Sinusbradykardie), abnormales Elektrokardiogramm, Schmerzen in der Brust, niedriger Blutdruck

Häufigkeit unbekannt: asymptomatische (ohne erkennbare Krankheitszeichen) Abnahme der linksventrikulären Auswurfleistung, Schwäche des Herzmuskels (Kardiomyopathie), Herzinfarkt (Myokardinfarkt), Herzrhythmusstörungen (Arrhythmie)

Kardiovaskuläre 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 Brustkorregion vorausgegangen, einige Patienten wiesen Herzerkrankungen in der Vorgeschichte auf.

Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse, die das Herz und die Gefäße betreffen (kardiovaskuläre Ereignisse) war bei unvorbehandelten Patienten, die an bestimmten Erkrankungen der blutbildenden Organe (akute Leukämien oder Non-Hodgkin-Lymphome) litten und zufallsverteilt (randomisiert) in Studien mit Kombinationen verschiedener Arzneimittel (Polychemotherapie) mit Mitoxantron oder Anthracyclinen behandelt wurden, vergleichbar: so trat z.B. eine dauerhafte Erniedrigung der Herzleistung (chronische Herzinsuffizienz) bei jeweils 6,5 % der mit der Kombination Mitoxantron/Cytarabin bzw. Daunorubicin/Cytarabin behandelten Patienten mit akuter myeloischer Leukämie auf.

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

Hormonell nicht therapierbares Prostata-Karzinom:

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

Eine Vorbehandlung mit Anthracyclinen, Bestrahlung des Brustkorbes (Thoraxregion) und Herzerkrankungen in der Vorgeschichte erhöhen das Risiko herschädigender (kardiotoxischer) 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 kardiotoxischen Zytostatika sollten entsprechende Kontrollen der Herzfunktion mit geeigneten Methoden regelmäßig erfolgen. Die bisher berichteten Fälle von Herzinsuffizienz sprachen im Allgemeinen gut auf eine unterstützende (supportive) Behandlung mit Diuretika und/oder Diuretika an.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Häufigkeit unbekannt: Atemnot

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Verstopfung, Entzündungen der Mundschleimhaut (Stomatitis) und der Schleimhäute allgemein (Mukositis)

Häufig: Blutungen im Magen-Darm-Trakt (gastrointestinale Blutungen)

Novantron kann zu vorübergehender Übelkeit mit Erbrechen leichter oder mittlerer – selten schwerer – Ausprägung führen. Auch wurde berichtet über Appetitlosigkeit, Durchfall, Leibschmerzen, Verstopfung und Magen-Darm-Blutungen.

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

Leber- und Gallenerkrankungen:

Häufig: Giftigkeit gegenüber der Leber (Hepatotoxizität)
Häufigkeit unbekannt: erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Level

Vorübergehender Anstieg der Leberenzym-Werte und des Bilirubins wurden vereinzelt beobachtet. Bei Patienten mit akuter Leukämie kam es gelegentlich zu höhergradigen pathologischen Veränderungen der Leberenzym-Werte und zu einer Beeinträchtigung der Leberfunktion. Deshalb müssen Leberfunktionswerte engmaschig kontrolliert werden.

Erkrankungen der Haut und des Hautzellgewebes:

Sehr häufig: Haarausfall (Alopezie)
Häufig: Rötung, auch entzündlich (Erythem)
Gelegentlich: bläuliche Verfärbung der Haut und Lederhaut der Augen (Skleren)
Häufigkeit unbekannt: Zerstörungen des Gewebes (Gewebsnekrose), Veränderungen des Nagelbettes, Fehlanwendung bei der Verabreichung (Paravasate*)

* Paravasate an der Infusionsstelle, die zu entzündlichen Rötungen der Haut (Erythemen), Schwellung, Schmerzen, Brennen und/oder blauer Verfärbung der Haut führen können, wurden beobachtet. Zu Therapie und Komplikationen s. Abschnitt „Über- oder Fehldosierung, Anwendungsfehler“. Oberflächliche Venenentzündungen (Phlebitis) sowie schwere lokale Reaktionen (Nekrosen) infolge von Paravasaten an der Infusionsstelle wurden ebenfalls berichtet.

Haarausfall, der nach Absetzen der Therapie meistens umkehrbar (reversibel) ist, wird nach Verabreichung von Novantron nur bei ca. 20 % der Patienten beobachtet und ist selten schwer.

In Einzelfällen wurde eine vorübergehende (reversible) Blaufärbung des Augapfels (Skleren), der Venen, des perivenösen Gewebes und der Nägel (und deren Ablösung) beobachtet.

Über eine Venenentzündung (Phlebitis) sowie schwere lokale Reaktionen (Nekrosen) infolge von Paravasaten wurde bislang in Einzelfällen berichtet.

zur Verfügung gestellt von Gebrauchz.info

Vorübergehende Veränderungen von Laborparametern, wie beispielsweise von Serumkreatinin und Blutharnstoff, wurden vereinzelt beobachtet. Novantron kann in den ersten 24 Stunden nach Verabreichung zu einer blau-grünen, jedoch harmlosen Verfärbung des Urins führen.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Häufigkeit unbestimmt: Ausbleiben der monatlichen Regelblutung (Amenorrhöe)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Sehr häufig: Bauchschmerzen sowie Fieber

Häufig: Ermattung, Ödeme

Häufigkeit unbekannt: Schwächezustände, Gewichtsveränderungen

Über Todesfälle im Zusammenhang mit der Behandlung wurde berichtet.

Örtliche (Lokoregionale) Verabreichung:

Einbringen in die Brusthöhle (Intrapleurale Instillation):

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

Einbringen in den Bauchraum (Intraperitoneale Instillation):

Bei der intraperitonealen Instillation kann es zum Auftreten von Schmerzen im Bauchraum, gastrointestinalen Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall), Hämatotoxizität 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 Schmerzmitteln (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 nicht-steroidalen Antirheumatika versucht werden.

Bezüglich hämatologischer Nebenwirkungen ist zu bedenken, dass eine gleichzeitige systemische Chemotherapie die Gefahr der Hämatotoxizität erhöht. Nebenwirkungen, die auch bei systemischer Gabe beobachtet werden, sind möglich.

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

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

| |
|---|
| 5. WIE IST NOVANTRON AUFZUBEWAHREN? |
| Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. Sie müssen dieses Produkt nicht selber aufbewahren. Die Aufbewahrungshinweise finden sich weiter unten unter „Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt“. |

| |
|---------------------------------|
| 6. WEITERE INFORMATIONEN |
|---------------------------------|

Was Novantron enthält:

Der Wirkstoff ist: Mitoxantronhydrochlorid

1 ml Injektionslösung enthält 2,33 mg Mitoxantronhydrochlorid, entsprechend 2 mg Mitoxantron.

Novantron ist eine dunkelblaue Lösung, die vor ihrer Anwendung verdünnt werden muss. Sie wird in einer klaren Durchstechflasche, die mit einem Butylgummistopfen, der von einer Aluminium-Bördelkappe gehalten wird und mit einem farbigen „flip-off“-Deckel aus Plastik verschlossen ist, geliefert.

Novantron 10 mg/5 ml:

Eine Durchstechflasche mit 5 ml Injektionslösung enthält 11,64 mg Mitoxantronhydrochlorid entsprechend 10 mg Mitoxantron.

Novantron 20 mg/10 ml:

Eine Durchstechflasche mit 10 ml Injektionslösung enthält 23,28 mg Mitoxantronhydrochlorid entsprechend 20 mg Mitoxantron.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Natriumsulfitt (max. 0,1 mg/ml), Natriumchlorid, Natriumsulfat, Natriumacetat, Essigsäure 99 %, Wasser für Injektionszwecke.

Novantron 10 mg/5 ml / - 20 mg/10 ml ist in Packungen mit 1 und 3 Durchstechflaschen erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer/Hersteller

MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Benzstraße 1

61352 Bad Homburg

Tel. (06172) 888 - 01

Fax (06172) 888 - 27 40

| |
|---|
| <i>Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im: August 2009</i> |
|---|

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Zu „Gegenanzeigen“, „Besondere Vorsichtsmaßnahmen“, „Wechselwirkungen“ und „Nebenwirkungen“ s. oben in den Abschnitten 2. und 4.

Art der Anwendung

Novantron muss vor der Anwendung verdünnt werden.

Novantron darf nicht angewendet werden, wenn der Patient allergisch gegenüber Mitoxantron, Natriumsulfitt oder einem sonstigen Bestandteil von Novantron ist (vgl. 2.1).

Novantron darf niemals intrathekal verabreicht werden (vgl. 2.2).

Novantron darf niemals subkutan, intramuskulär oder intraarteriell verabreicht werden (siehe Abschnitt 2.2).

Handhabung bei der Zubereitung

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

Intravenöse Applikation:

Novantron muss streng intravenös gegeben werden.

Novantron kann in eine gut laufende intravenöse Infusion von isotoner Natriumchloridlösung 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 Natriumchloridlösung 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 von Paravasaten siehe Abschnitt „Anwendungsfehler und Überdosierung“ weiter unten.

Intrapleurale Instillation:

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 Instillation:

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-Karzinoms 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.

Dosierung

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 Einzelfallentscheidung des Arztes überlassen werden muss (s. Abschnitt 2 weiter oben).

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

Intravenöse Anwendung

1) Mamma-Karzinom, 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 Anfangsdosis von 12 mg Mitoxantron/m² Körperoberfläche wird bei Patienten mit verminderter Knochenmarksreserve infolge vorausgegangener Chemotherapie und/oder Strahlentherapie oder schlechten Allgemeinzustands empfohlen.

Die Dosisanpassung bei wiederholter Gabe sollte sich am Ausmaß und der Dauer der Knochenmarks-suppression 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. Die folgende Tabelle gibt einen Hinweis auf die empfohlene Dosierung in Abhängigkeit von der Knochenmarksdepression:

| Niedrigste Werte (Nadir) der weißen Blutkörperchen und Blutplättchen (üblicherweise) an den Tagen 6-15 nach Zyklusbeginn | Erholungszeit auf Normalwerte | Nachfolgende Dosierung nach entsprechender Erholung des Blutbildes |
|--|-------------------------------|--|
| 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 erwarten, 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 |

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 aufeinander folgenden Tagen höhere Remissionsquoten erzielt wurden, wird diese Dosierung bevorzugt empfohlen, 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) Hormonell nicht therapierbares Prostata-Karzinom:

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 Mitoxantron 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 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.

Intrapleurale Instillation (z.B. pleurale Fermetastasen von Mamma-Karzinomen und Non-Hodgkin-Lymphomen)

Die Einzeldosis beträgt bei der intrapleuralen Instillation 20 - 30 mg Mitoxantron. Die Mitoxantron-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. Vor Therapie-Beginn sollte der Pleuraerguss soweit wie möglich abgelassen werden. Die Verweildauer dieser ersten Mitoxantron-Dosis im Pleuraspalt beträgt 48 Stunden. Während dieses Zeitraumes 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 Instillation von 30 mg Mitoxantron. Vor dieser Instillation 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 Instillation 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.

Intraperitoneale Instillation (z.B. bei intraperitonealen Fermetastasen von Mamma-Karzinomen mit malignem Aszites)

Die Einzeldosis beträgt bei der intraperitonealen Instillation 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.

Über- oder Fehldosierung, Anwendungsfehler

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 Verabreichung 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 Abnahme der weißen Blutkörperchen (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 Bolus-Dosis geringer zu sein scheint als bei dem in der Leukämie-Therapie verwendeten Behandlungsregime mit Gabe von 10 - 12 mg/m² Mitoxantron an fünf aufeinander folgenden Tagen.

Über akute kardiale Symptome wurde bei Überdosierung in Einzelfällen berichtet.

b) Therapie von Intoxikationen

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

An Maßnahmen zur Behandlung einer Überdosierung können deswegen nur die unterstützenden Maßnahmen 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 unterstützenden Therapie (hämatologische Unterstützung, antimikrobielle Therapie während länger anhaltender Myelosuppression) verfügt.

c) Paravasate

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

Im Fall eines Paravasates besteht das Risiko einer lokalen Entzündung oder Nekrose. Außerdem können, besonders bei empfindlichen Patienten, Schmerzen auftreten.

Die extravasale Gabe/ein Paravasat 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 Schlauchverbindung ist zu trennen, die Kanüle bzw. Injektionsnadel muss aber am Ort (*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 Dimethylsulfoxid (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 fortschreitender Zerstörung des Gewebes (progredienter Gewebsnekrose/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).

Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

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 zu 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.

HINWEISE UND ANGABEN ZUR HALTBARKEIT DES ARZNEIMITELS

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des auf der Packung aufgedruckten Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

Bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) lagern. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren (unter 8 °C).

Die Novantron-Injektionslösung selbst besitzt antimikrobielle Eigenschaften.

Vom mikrobiologischen Standpunkt aus kann das Arzneimittel nach Erstanbruch maximal für 7 Tage bei Raumtemperatur aufbewahrt werden. Bei Bedarf kann die Injektionslösung in Teilmengen über einen Zeitraum von 7 Tagen entnommen werden.

Für die gebrauchsfertigen Injektions- und Infusionslösungen wurde die chemische und physikalische Stabilität für 72 Stunden bei 23 °C nachgewiesen.

Andere Zeiten und Bedingungen für die Aufbewahrung unterliegen der Verantwortung des Anwenders.

Nicht gebrauchte Lösungen und damit kontaminierte Gegenstände sind gemäß der jeweils geltenden Vorschriften fachgerecht zu entsorgen (siehe auch oben unter „Hinweise für die Handhabung“).