zur Verfügung gestellt von Gebrauchs.info

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Mitoxantron 20 mg HEXAL®
Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zur Infusion oder Instillation

Wirkstoff: Mitoxantron

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Mitoxantron 20 mg HEXAL und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Mitoxantron 20 mg HEXAL beachten?
3. Wie ist Mitoxantron 20 mg HEXAL anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Mitoxantron 20 mg HEXAL aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1 Was ist Mitoxantron 20 mg HEXAL und wofür wird es angewendet?

Mitoxantron 20 mg HEXAL ist ein Zytostatikum (tumorhemmendes Arzneimittel) und Metastasenhemmer.

Mitoxantron 20 mg HEXAL wird angewendet
- beim fortgeschrittenen und/oder metastasierten Mammakarzinom
- bei Non-Hodgkin-Lymphomen
- bei der akuten myeloischen Leukämie des Erwachsenen
- bei der Therapie des fortgeschrittenen und hormonresistenten Prostatakarzinoms in Kombination mit niedrig dosierten oralen Glucocorticoiden, einschließlich Prednison und Hydrocortison, zur Schmerzlinderung bei Patienten, die auf Schmerzmittel (Analgetika) nicht mehr ansprechen und bei denen eine Strahlentherapie nicht indiziert ist

2 Was sollten Sie vor der Anwendung von Mitoxantron 20 mg HEXAL beachten?

Mitoxantron 20 mg HEXAL darf nicht angewendet werden,
- wenn Sie allergisch gegen Mitoxantron oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn bei Ihnen eine vorbestehende schwere herabgesetzte blutbildende Funktion des Knochenmarks (Myelosuppression) vorliegt.
- wenn Sie Mitoxantron zur adjuvanten Therapie von Brustkrebs (Mammakarzinom) erhalten sollen. Die adjuvante Therapie des Mammakarzinoms ist aufgrund mangelnder Daten und des erhöhten Leukämie-Risikos nicht angezeigt (kontraindiziert).
- wenn Sie schwanger sind oder stillen (siehe auch Abschnitt „Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit").

Mitoxantron 20 mg HEXAL darf niemals innerhalb der Hirn- oder Rückenmarkhaut (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 schließen Anfälle, die zu Koma und schweren neurologischen Folgen führten, und Lähmung (Paralyse) mit Darm- und Blasenfunktionsstörungen ein.

Mitoxantron 20 mg HEXAL darf niemals unter die Haut (subkutan), in einen Muskel (intramuskulär) oder in eine Arterie (intraarteriell) verabreicht werden. Es liegen Berichte über lokale/regionale Schädigung des Nervensystems (Neuropathie), manchmal irreversibel, nach intraarterieller Injektion vor.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Mitoxantron 20 mg HEXAL anwenden.

Mitoxantron 20 mg HEXAL sollte nur von in der Onkologie erfahrenen Ärzten angewendet werden.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Mitoxantron 20 mg HEXAL ist erforderlich,
- wenn bei Ihnen eine starke Verminderung aller Blutzellen (Panzytopenie) vorliegt.
- wenn Sie an schweren stark entwickelten Infekten leiden. 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 Mitoxantron 20 mg HEXAL mit besonderer Vorsicht vorgenommen und sorgfältig überwacht werden. Dies gilt insbesondere bei Patienten, bei denen diese durch eine Anthrazyklin-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 Mitoxantron 20 mg HEXAL 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 Mitoxantron empfohlen.

Weitere Hinweise für den Arzt bzw. das medizinische Fachpersonal
Bei nicht bestimmungsgemäßer Anwendung können schwere, z. T. nicht umkehrbare Schädigungen des Nervensystems (irreversible Neuropathien) sowie Lähmungen (Paralysen) und Störungen der Eingeweide- und Blasenfunktion auftreten (siehe auch unter „Mitoxantron 20 mg HEXAL darf nicht angewendet werden").

Das Auftreten eines Paravasates kann schwere Gewebeschädigungen zur Folge haben. Zur Behandlung von Paravasaten siehe unter „Paravasate" in diesem Abschnitt.

Im Allgemeinen ist während einer Behandlung, in deren Verlauf das Immunsystem unterdrückt wird (wie z. B. bei einer Behandlung mit Mitoxantron), der Erfolg von Impfungen beeinträchtigt oder in Frage gestellt. Die Impfung mit Lebendimpfstoffen kann zu schweren Reaktionen wie Vaccinia gangraenosa, generalisierten Kuhpocken oder Tod führen. Lebendvirus-Impfstoffe dürfen erst nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses verabreicht werden.

Plötzlicher Tod wurde bei Patienten mit Multipler Sklerose berichtet. Der mögliche Zusammenhang mit der Anwendung von Mitoxantron ist unbekannt.

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

Die Therapie mit Mitoxantron sollte durch eine engmaschige Überwachung der klinischen, hämatologischen und biochemischen 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. Während eines Behandlungszyklus muss regelmäßig eine umfassende Blutbildkontrolle durchgeführt werden. Während der Behandlungszyklen sollte regelmäßig ein komplettes Blutbild erstellt werden. Abhängig von den bestimmten Werten kann eine Dosisanpassung erforderlich sein.

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 3-fache AUC (die AUC ist das Produkt aus Konzentration im Blutserum und der Zeit zur Ausscheidung). Derzeit gibt es jedoch leider keine Labordaten, die eine Empfehlung zum Umfang der Dosisreduktion ermöglichen. Dosismodifikationen oder Verlängerung des Dosierungsintervalls müssten sich daher nach der klinischen bzw. hämatologischen Verträglichkeit richten.

Kardiotoxizität
Vor Beginn der Therapie mit Mitoxantron 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 zeitgleiche Strahlentherapie des Mediastinums/perikardialen Bereichs, vorherige Therapie mit anderen Anthrazyklinen oder Anthracendionen, oder zeitgleiche Anwendung von anderen kardiotoxischen Arzneimitteln können das Risiko einer Kardiotoxizität erhöhen. Wenn Sie einen oder mehrere dieser genannten Risikofaktoren aufweisen und/oder wenn Sie mit einer Kombination von Mitoxantron mit kardiotoxischen Zytostatika bzw. anderen kardiotoxischen Medikamenten behandelt werden, sind die Behandlungen sorgfältig zu überwachen (ggf. Dosisanpassung) sowie regelmäßige Kontrollen der Herzfunktion mit dafür geeigneten Methoden durchzuführen.

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 einer 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 können bei Patienten auftreten, die mit Mitoxantron bei hormonrefraktärem Prostatakarzinom behandelt werden.

Sekundäre Leukämien
Bei onkologischen Patienten, die mit Anthrazyklinen 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 Anthrazykline in Kombination mit DNA-schädigenden Antineoplastika gegeben werden, die Patienten mit zytotoxischen Arzneimitteln stark vorbehandelt wurden, oder wenn die Anthrazyklin-Dosen gesteigert wurden. Das kumulative Risiko, eine mit der Therapie zusammenhängende AML zu entwickeln, wurde bei 1.774 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 (sogenannte 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 (sogenannter akuter myeloischer Leukämie [AML] oder myelodysplastischem Syndrom [MDS]) in Zusammenhang gebracht.

Wenn Mitoxantron in hohen Dosen (z. B. 12 mg/m²/d 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 Knochenmarkhypoplasie 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.

Besondere Hinweise zum Umgang mit Mitoxantron 20 mg HEXAL können unter „Informationen für Fachkreise" am Ende dieser Gebrauchsinformation entnommen werden.

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 Mitoxantron 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
Beim Auftreten eines Paravasates ist die Infusion sofort zu unterbrechen und die Schlauchverbindung zu trennen, wobei die Kanüle bzw. Injektionsnadel am Ort (*in situ*) verbleiben muss. 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).

Anwendung von Mitoxantron 20 mg HEXAL zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Dies ist auch bei nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln zu beachten.

Bei Kombinationsbehandlungen mit anderen gegen bösartige Tumoren (antineoplastisch) wirksamen Substanzen kann eine erhöhte Giftigkeit (Toxizität) insbesondere für Herz und blutbildende Organe (Myelo- und Kardiotoxizität) nicht ausgeschlossen werden.

Die Behandlung mit Hemmern eines Enzyms zur Vervielfältigung der Erbsubstanz, sogenannten Topoisomerase II-Inhibitoren (wie z. B. Mitoxantron), in Kombination mit anderen gegen bösartige Tumoren (antineoplastisch) wirksamen Substanzen, vor allem auch mit Bestrahlungstherapie, wurde mit Fällen von akuter myeloischer Leukämie (AML) oder myelodysplastischem Syndrom (MDS) in Zusammenhang gebracht.

Im Allgemeinen ist unter immunsuppressiver Therapie, wie z. B. mit Mitoxantron, 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 impfenden Arzt vor einer Impfung von Ihrer Behandlung mit Mitoxantron 20 mg HEXAL. Eine Impfung mit Lebendvirus-Impfstoffen sollte während einer Behandlung mit Mitoxantron nicht durchgeführt werden.

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, Trimethoprimsulfadiazin, Cephadroxil und Doxycyclin wurde *in vitro* weder ein synergistischer noch antagonistischer 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.

Bitte beachten Sie, dass diese Angaben auch für vor Kurzem angewandte Arzneimittel gelten können.

Wichtigste Inkompatibilitäten
Mitoxantron 20 mg HEXAL soll nicht mit anderen Arzneimitteln in der gleichen Infusion gemischt werden.

Heparin darf Mitoxantron 20 mg HEXAL nicht zugesetzt werden, da es hierbei zu Ausfällungen kommen kann.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit
Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

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

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

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.

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.

Zeugungs-/Gebärfähigkeit
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.

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

Mitoxantron kann aufgrund der möglichen Nebenwirkungen indirekt zu einer Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit oder der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen führen.

Mitoxantron 20 mg HEXAL enthält Natrium
Dieses Arzneimittel enthält Natrium. Eine Durchstechflasche mit 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zur Infusion oder Instillation enthält 1,43 mmol (32,89 mg) Natrium. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies beachten.

3 Wie ist Mitoxantron 20 mg HEXAL anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

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 allgemeingültigen Erfahrungswerte, sodass das Ausmaß der Dosisreduktion der Einzelfallentscheidung des Arztes überlassen werden muss.

Die empfohlene Dosis beträgt:
Intravenöse Anwendung

1. Mammakarzinom, Non-Hodgkin-Lymphome
   In der 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 Knochenmarkreserve infolge vorausgegangener Chemotherapie und/oder Strahlentherapie oder schlechtem Allgemeinzustand empfohlen.

   Die Dosisanpassung bei wiederholter Gabe sollte sich am Ausmaß und der Dauer der Knochenmarksuppression orientieren. Falls am 21. Tag nach Verabreichung von Mitoxantron 20 mg HEXAL Normalwerte für weiße Blutkörperchen und Blutplättchen vorliegen, kann gewöhnlich die vorhergehende Dosis von Mitoxantron verabreicht werden.

   Die empfohlene Dosierung in Abhängigkeit von der Knochenmarkdepression bei Mammakarzionom und Non-Hodgkin-Lymphomen, siehe Tabelle 1 am Ende dieser Seite.

   Dosierung von Mitoxantron 20 mg HEXAL bei Kombination mit anderen Zytostatika
   Bei Kombination mit anderen knochenmarktoxischen 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 des Erwachsenen 10-12 mg Mitoxantron/m² Körperoberfläche über 5 Tage (Gesamtdosis: 50-60 mg Mitoxantron/m²). Da bei Verwendung von 12 mg Mitoxantron/m² Körperoberfläche an 5 aufeinanderfolgenden 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 Mitoxantron 20 mg HEXAL nur noch an 2 Tagen und Cytarabin an 5 Tagen gegeben werden.

   Bei Kombinationen von Mitoxantron 20 mg HEXAL 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 Prostatakarzinom
   Basierend auf Daten aus einer vergleichenden Phase III-Studie von Mitoxantron + oral verabreichtem Prednison (10 mg/d) gegen Prednison alleine beträgt die empfohlene Dosierung für Mitoxantron 12 mg/m² Körperoberfläche, 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 Körperoberfläche 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 Körperoberfläche reduziert werden.

Örtliche (lokoregionale) Anwendung

1. Einbringen in die Brusthöhle (intrapleurale Instillation), z. B. bei pleuralen Fernmetastasen von Mammakarzinomen und Non-Hodgkin-Lymphomen
   Die Einzeldosis beträgt bei der intrapleuralen Instillation 20-30 mg Mitoxantron. Mitoxantron 20 mg HEXAL wird mit isotonischer Natriumchloridlösung

Tabelle 1: Empfohlene Dosierung in Abhängigkeit von der Knochenmarkdepression bei Mammakarzinom und Non-Hodgkin-Lymphomen

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 abwarten, dann wie vorhergehende Dosis
weniger als 1.500 weiße Blutkörperchen/µl oder weniger als 50.000 Blutplättchen/µl	unabhängig von der Erholungszeit	Verminderung der vorhergehenden Dosis um 2 mg Mitoxantron/m² Körperoberfläche
weniger als 1.000 weiße Blutkörperchen/µl oder weniger als 25.000 Blutplättchen/µl	unabhängig von der Erholungszeit	Verminderung der vorhergehenden Dosis um 4 mg Mitoxantron/m² Körperoberfläche

Fortsetzung auf der Rückseite >>

Aktualisierungsstand Gebrauchs.info September 2015

zur Verfügung gestellt von Gebrauchs.info

auf 50 ml aufgefüllt, auf Körpertemperatur erwärmt und sehr langsam (über 5-10 Minuten) ohne Anwendung eines merklichen Injektionsdruckes instilliert.

Vor Therapiebeginn 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 Therapiezyklus 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 Behandlungszyklus 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 Gabe von Mitoxantron 20 mg HEXAL keine systemische Zytostatikatherapie durchzuführen.

2. Einbringen in den Bauchraum (intraperitoneale Instillation), z. B. bei intraperitonealen Fernmetastasen von Mammakarzinomen 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 Natriumchloridlösung 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 umgelegt 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 Mitoxantron 20 mg HEXAL kann in 3-wöchigen Abständen wiederholt werden.

Art der Anwendung
Mitoxantron 20 mg HEXAL sollte nur von in der Onkologie erfahrenen Ärzten angewendet werden.

Mitoxantron 20 mg HEXAL muss vor dem Gebrauch verdünnt werden.

Intravenöse Applikation
Mitoxantron HEXAL muss streng intravenös gegeben werden.

Mitoxantron HEXAL kann in eine gut laufende intravenöse Infusion von isotoner Natriumchloridlösung oder 5%iger Glucoselösung langsam über einen Zeitraum nicht unter 3-5 Minuten injiziert werden.

Mitoxantron HEXAL kann auch zur Kurzinfusion in 50 ml oder 100 ml isotoner Natriumchloridlösung oder 5%iger Glucoselösung verdünnt werden.

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.

Intrapleurale Instillation
Mitoxantron HEXAL wird mit isotonischer Natriumchloridlösung 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 Natriumchloridlösung auf 1 Liter aufgefüllt, auf Körpertemperatur erwärmt und langsam (30-60 Minuten) instilliert.

Dauer der Anwendung
Erfahrungen zur Verwendung von Mitoxantron bei der Kombinationstherapie des hormonresistenten Prostatakarzinoms 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 Mitoxantron 20 mg HEXAL ergibt sich aus der Vorschrift, die Gesamtdosis von Mitoxantron bei allen Indikationen auf eine kumulative Dosis von 200 mg Mitoxantron/m² Körperoberfläche zu begrenzen.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Mitoxantron 20 mg HEXAL zu stark oder zu schwach ist.

Wenn Sie eine größere Menge von Mitoxantron 20 mg HEXAL angewendet haben als Sie sollten
Symptome der Intoxikation (Vergiftung)
Bei Überdosierung kommt es zu einer Verstärkung der beobachteten unerwünschten Wirkungen (siehe Abschnitt „Welche Nebenwirkungen sind möglich?"). Bestimmend für den weiteren Verlauf bei akuter und chronischer Überdosierung ist die Unterdrückung des Knochenmarks in verschiedenen Schweregraden bis hin zum Verlust aller Blutkörperchen mit lebensgefährlichen Komplikationen. So kann es unter anderem zu Ulzerationen im Mund und im Magen-Darm-Trakt, zu nekrotisierender Angina, hämorrhagischer Enterokolitis mit massiven Blutungen, Diarrhö (Durchfall) und anhaltenden Zeichen von Nieren- und Lebertoxizität kommen.

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 Bolusdosis geringer zu sein scheint, als bei dem in der Leukämie-Therapie verwendeten Behandlungsregime mit Gabe von 10-12 mg/m² Mitoxantron 20 mg HEXAL an 5 aufeinanderfolgenden Tagen.

Über akute kardiale Symptome wurde bei Überdosierung in Einzelfällen berichtet.

Therapie von Intoxikationen
Ein spezifisches Antidot steht nicht zur Verfügung. Mitoxantron 20 mg HEXAL 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 unterstützenden (supportiven) 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 (konsequente Infektprophylaxe mit Antibiotikagabe, Leukozyten- und Thrombozytenkonzentrate zur Überbrückung von Agranulozytose und Thrombozytopenie) verfügt. Unter stationären Bedingungen sind die üblichen unterstützenden Maßnahmen (Ausgleich der Flüssigkeits- und Elektrolytbilanz, Überwachung der Nieren- und Leberfunktion, strenges kardiovaskuläres Monitoring, Soor [Mundpilz]-Prophylaxe und ähnliches) durchzuführen. Jede Überdosierung erfordert sorgfältigste Überwachung des klinischen Befundes, um mögliche Spätkomplikationen rechtzeitig zu erkennen.

Wenn Sie die Anwendung von Mitoxantron 20 mg HEXAL vergessen haben
Mitoxantron 20 mg HEXAL wird nach einem festen Schema verabreicht. Nehmen Sie daher alle Termine wahr. Wenn Sie eine Dosis versäumen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber. Dieser entscheidet, wann Sie Ihre nächste Dosis von Mitoxantron 20 mg HEXAL erhalten sollen.

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

4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	mehr als 1 Behandelter von 10
Häufig:	1 bis 10 Behandelte von 100
Gelegentlich:	1 bis 10 Behandelte von 1.000
Selten:	1 bis 10 Behandelte von 10.000
Sehr selten:	weniger als 1 Behandelter von 10.000
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Mögliche Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Sehr häufig: Infektion, Blutvergiftung (Sepsis)
Häufig: Infektion der oberen Atemwege, Lungenentzündung (Pneumonie), Harnwegsinfekte, Hautinfektionen, lebensbedrohliche Infektionen
Nicht bekannt: opportunistische Infektion

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)
Sehr selten: Einzelfälle von akuter myeloischer Leukämie, akuter promyelozytischer Leukämie oder myelodysplastischem Syndrom (siehe auch Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen")

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Sehr häufig: Hemmung der Knochenmarkfunktion (Myelosuppression*, Knochenmarkhypoplasie*), Abnahme der Blutplättchen (Thrombozytopenie*), Abnahme der weißen Blutkörperchen (Leukopenie*), Abnahme bestimmter weißer Blutkörperchen (Granulozytopenie*, Neutropenie und neutropenisches Fieber*), Blutarmut* (Anämie)
Häufig: Blutung (Hämorrhagie)

* In einer klinischen Studie mit Patienten mit akuter Leukämie trat bei allen Patienten, die Mitoxantron erhielten, eine klinisch bedeutende (signifikante) Hemmung der Knochenmarkfunktion (Myelosuppression) auf. Bei den 80 eingeschlossenen Patienten betrugen die medianen Werte für das weiße Blutbild 400/µl (WHO Grad 4) und für die Thrombozyten 9.500/µl (WHO-Grad 4). Bei Patienten mit akuter Leukämie ist die hämatologische Toxizität schwer zu beurteilen, da die traditionellen Parameter zur Bestimmung der Knochenmarkdepression 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 Knochenmarkhemmung kommen.

Bei Beachtung der Dosierungsrichtlinien wird der tiefste Leukozytenwert in der Regel 6 bis 15 Tage nach Verabreichung von Mitoxantron 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 Mitoxantron empfohlen.

- Bei hormonell nicht therapierbarem Prostatakarzinom
In einer Studie, in der Patienten zufallsverteilt verschiedenen Behandlungsschemata zugeteilt wurden (randomisierte Phase III-Studie), in der die Mitoxantron-Dosis ab einer Zahl bestimmter weißer Blutkörperchen (Neutrophilenzahl) > 1.000/mm³ gesteigert wurde, wurde ein Mangel an bestimmten weißen Blutkörperchen (Neutropenie) des WHO-Grades 4 (ANC < 500/mm³) bei 54 % der Patienten beobachtet, die Mitoxantron 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 %, Harnwegsinfektionen in 9 %, Hautinfektionen in 5 % und Fieber in 6 % der Fälle auf. In diesen Studien wurde eine Erniedrigung der Blutplättchen (Thrombozytenzahl) unter 50.000/mm³ bei 4 % und 3 % der Patienten, die Mitoxantron + Corticosteroide erhielten, beobachtet.

Erkrankungen des Immunsystems
Häufig: allergische Reaktionen z. B. Exanthem, Atemnot, Blutdruckabfall (Hypotension)
Gelegentlich: Immunsuppression
Sehr selten: anaphylaktischer Schock (Einzelfälle)

Psychiatrische Erkrankungen
Nicht bekannt: Angstgefühl, Verwirrung

Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Kopfschmerzen, unspezifische neurologische Nebenwirkungen z. B. Angstgefühle/Angstzustände, Verwirrtheit, Schläfigkeit (Somnolenz), Gefühlsstörungen (Parästhesien), Nervenentzündung (Neuritis), Krampfanfälle

Augenerkrankungen
Gelegentlich: reversible bläuliche Verfärbung der weißen Augenhaut
Nicht bekannt: Bindehautentzündung

Herzerkrankungen
Häufig: Herzversagen durch Blutstau (kongestives Herzversagen), unzureichende Herzleistung (Herzinsuffizienz), verminderte Herzleistung (verminderte linksventrikuläre Auswurffraktion), Verlangsamung des Herzschlages (Sinusbradykardie), abnormales Elektrokardiogramm, akute Herzrhythmusstörung (Arrhythmien), Schmerzen in der Brust
Selten: Schwäche des Herzmuskels (Kardiomyopathie), Herzinfarkt (Myokardinfarkt)

Kardiovaskuläre Veränderungen wurden auch bei kumulativen Dosen von weniger als 100 mg/m² beobachtet. Bei fast allen Patienten war eine Behandlung mit Anthrazyklinen und/oder eine Strahlentherapie der Thoraxregion 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-Lymphomen) litten und zufallsverteilt (randomisiert) in Studien mit Kombination verschiedener Arzneimittel (Polychemotherapien) mit Mitoxantron oder Anthrazyklinen behandelt wurden, vergleichbar. So trat z. B. eine 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.

- Fortgeschrittenes hormonell nicht therapierbares Prostatakarzinom
In einer Studie traten bei 7 von 128 (5,5 %) mit Mitoxantron und Prednison behandelten Patienten verminderte linksventrikuläre Auswurffraktion, mangelhafte Herzleistung (Herzinsuffizienz) oder mangelhafte Durchblutung der Herzmuskelwand (myokardiale Ischämie) auf; 3 dieser Patienten hatten Herzerkrankungen in der Vorgeschichte.

Eine Vorbehandlung mit Anthrazyklinen, Bestrahlung des Brustkorbes (Thoraxregion) und Herzerkrankungen in der Vorgeschichte erhöhen das Risiko herzschädigender (kardiotoxischer) Wirkungen von Mitoxantron.

Hinweise
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 Mitoxantron 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 Digitalis und/oder Diuretika an.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums
Häufig: Atemnot

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Sehr häufig: Übelkeit und Erbrechen (selten schwerer Ausprägung), Durchfall, Verstopfung, Entzündungen der Mundschleimhaut (Stomatitis) und der Schleimhäute allgemein (Mukositis) meist geringgradig ausgeprägt, Leibschmerzen, Appetitlosigkeit
Häufig: Blutungen im Magen-Darm-Trakt (gastrointestinale Blutungen)
Nicht bekannt: Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis), Geschmacksstörungen

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

Leber- und Gallenerkrankungen
Häufig: Leberfunktionsstörungen (Hepatotoxizität), höhergradige pathologische Veränderungen der Leberenzym-Werte bei Patienten mit akuter Leukämie
Nicht bekannt: vorübergehender Anstieg der Leberenzym-Werte (GOT, GPT, GGT) und des Gesamt-Bilirubins

Eine engmaschige Kontrolle der Leberfunktionswerte ist angezeigt.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Sehr häufig: Haarausfall (Alopezie), nach Absetzen der Therapie meist reversibel, selten schwer
Häufig: lokale Rötung, auch entzündlich (Erythem)
Gelegentlich: reversible bläuliche Verfärbung der Haut und der Nägel, Ablösung der Nägel (Onycholysis)

Gefäßerkrankungen
Häufig: niedriger Blutdruck (Hypotonie)
Selten: blaue Verfärbung der Venen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Sehr häufig: blau-grüne Verfärbung des Urins innerhalb 24 Stunden nach Verabreichung von Mitoxantron
Häufig: Nierentoxizität
Sehr selten: erhöhte Serumkreatinin- und Blutharnstoff-Spiegel

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Sehr häufig: Menstruationsstörungen (Amenorrhö), Verminderung der Spermienbildung

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Sehr häufig: Fieber
Häufig: Ermattung, Ödeme, Phlebitis an der Infusionsstelle
Selten: Schwächezustände, Gewichtsveränderungen
Sehr selten: Gewebsnekrose (Einzelfälle infolge von Parasavaten*)

Selten kann ein sogenanntes Tumorlysesyndrom auftreten, welches gekennzeichnet ist durch hohe Harnstoff-, Kalium- und Phosphatspiegel sowie niedrige Kalziumspiegel im Blut.

Über Todesfälle im Zusammenhang mit der Behandlung wurde berichtet. Zwei plötzliche Todesfälle sind bei Patienten mit Multipler Sklerose unter Mitoxantron-Therapie aufgetreten (akute Meningitis, septischer Schock). Es ist unklar, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Mitoxantron-Therapie bestand.

* Parasavate an der Infusionsstelle, die zu Erythemen, Schwellungen, Schmerzen, brennen und/oder blauer Verfärbung der Haut führen können, wurden berichtet. Zu Therapie und Komplikationen siehe Abschnitt 2.

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, Diarrhö), 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 nichtsteroidalen 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.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

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

5 Wie ist Mitoxantron 20 mg HEXAL aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „verwendbar bis" angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Aufbewahrungsbedingungen
Nicht über 25 °C lagern.

Angaben zu Haltbarkeit und Aufbewahrungsbedingungen nach Zubereitung siehe unter „Informationen für Fachkreise" am Ende der Gebrauchsinformation.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6 Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Mitoxantron 20 mg HEXAL enthält
Der Wirkstoff ist Mitoxantronhydrochlorid. 1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zur Infusion oder Instillation enthält 2,33 mg Mitoxantronhydrochlorid (Ph.Eur.), entsprechend 2 mg Mitoxantron.

1 Durchstechflasche mit 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zur Infusion oder Instillation enthält 23,28 mg Mitoxantronhydrochlorid (Ph.Eur.), entsprechend 20 mg Mitoxantron.

Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumchlorid, Natriumsulfat, Natriumacetat-Trihydrat, Salzsäure 10 %, Essigsäure 99 %, Wasser für Injektionszwecke.

Wie Mitoxantron 20 mg HEXAL aussieht und Inhalt der Packung
Mitoxantron 20 mg HEXAL ist eine klare blaue Lösung.

Originalpackungen mit 1 Durchstechflasche mit 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zur Infusion oder Instillation.

Pharmazeutischer Unternehmer
Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: service@hexal.com

Hersteller
Salutas Pharma GmbH,
ein Unternehmen der Hexal AG
Otto-von-Guericke-Allee 1
39179 Barleben

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im September 2013.

Ihre Ärztin/Ihr Arzt, Ihre Apotheke und Hexal wünschen gute Besserung!

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

Besondere Hinweise zum Umgang mit Mitoxantron 20 mg HEXAL und zur 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 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 Mitoxantron 20 mg HEXAL ist das Tragen von Handschuhen empfehlenswert. Haut- und Schleimhautkontakte mit Mitoxantron 20 mg HEXAL sind zu vermeiden. Im Falle einer Kontamination die betroffenen Stellen sofort mit reichlich warmen (nicht heißem) Wasser abspülen. Bei Augenkontakt sollte eine entsprechende Spülung fachmännisch erfolgen, ggf. sollten weitere augenärztliche Kontrollen durchgeführt werden.

Gegenstände, die mit Mitoxantron 20 mg HEXAL Kontakt hatten, können mit einer Lösung aus 5,5 Gewichtsteilen Calciumhypochlorit in 13 Teilen Wasser gereinigt werden. Hierbei sollten Handschuhe und Schutzbrille getragen werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen für zytotoxische Substanzen zu entsorgen.

Dauer der Haltbarkeit nach Zubereitung
Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde bei einer Verdünnung mit 0,9%iger Natriumchloridlösung und 5%iger Glucoselösung für 24 Stunden bei 2-8 °C unter Lichtschutz und bei 25 °C bei Lichtschutz und unter Tageslicht nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus.

Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

50041534

Aktualisierungsstand Gebrauchs.info September 2015