



1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL
Mitoxantron HEXAL® MS 10 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Mitoxantron HEXAL® MS 20 mg/10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 2,33 mg Mitoxantronhydrochlorid (Ph.Eur.), entsprechend 2 mg Mitoxantron.

Mitoxantron HEXAL MS 10 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1 Durchstechflasche mit 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 11,65 mg Mitoxantronhydrochlorid (Ph.Eur.), entsprechend 10 mg Mitoxantron.

Mitoxantron HEXAL MS 20 mg/10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1 Durchstechflasche mit 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 23,3 mg Mitoxantronhydrochlorid (Ph.Eur.), entsprechend 20 mg Mitoxantron.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Natriumverbindungen

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Aussehen: klare blaue Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit hochaktiver schubförmiger multipler Sklerose verbunden mit sich rasch entwickelnder Behinderung, für die keine alternativen Therapieoptionen bestehen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Behandlung mit Mitoxantron muss unter Überwachung eines Arztes mit Erfahrung in der Anwendung von Zytostatika zur Behandlung der multiplen Sklerose durchgeführt werden.

Diese Behandlung darf nur nach Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen, insbesondere was die hämatologischen und kardialen Risiken anbelangt (siehe Abschnitt 4.4).

Die Behandlung darf nicht bei Patienten eingeleitet werden, die bereits früher mit Mitoxantron behandelt wurden.

Die empfohlene Dosis von Mitoxantron beträgt im Allgemeinen 12 mg/m² Körperoberfläche, verabreicht als (etwa 5-15 Minuten andauernde) intravenöse Kurzinfusion, die alle 1-3 Monate wiederholt werden kann. Die maximale lebenslange Gesamtdosis sollte 72 mg/m² nicht überschreiten (siehe Abschnitt 5.1).

Falls Mitoxantron wiederholt gegeben wird, müssen sich Dosisanpassungen nach Ausmaß und Dauer der Knochenmarkdepression richten.

Differenzialblutbild innerhalb von 21 Tagen nach Mitoxantron-Infusion

Anzeichen und Symptome einer Infektion und Differenzialblutbild WHO Grad 3: folgende Dosis 10 mg/m²

Anzeichen und Symptome einer Infektion und Differenzialblutbild WHO Grad 4: folgende Dosis 8 mg/m²

Differenzialblutbild 7 Tage vor der Mitoxantron-Infusion

Anzeichen und Symptome einer Infektion und Differenzialblutbild WHO Grad 1: folgende Dosis 9 mg/m²

Anzeichen und Symptome einer Infektion und Differenzialblutbild WHO Grad 2: folgende Dosis 6 mg/m²

Anzeichen und Symptome einer Infektion und Differenzialblutbild WHO Grad 3-4: Absetzen der Behandlung

Bei nicht-hämatologischen Toxizitäten WHO Grad 2-3 sollte die folgende Dosis 10 mg/m² betragen, bei nicht-hämatologischer Toxizität Grad 4 muss die Behandlung abgebrochen werden.

Besondere Personengruppen

Ältere Patienten

Im Allgemeinen sollte bei älteren Patienten die Behandlung mit der niedrigsten Dosis des Dosisbereichs eingeleitet werden, angesichts der häufiger eingeschränkten Leber-, Nieren- oder Herzfunktion und möglicher Begleiterkrankungen oder der Behandlung mit anderen Arzneimitteln.

Nierenfunktionsstörung

Die Sicherheit von Mitoxantron bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist nicht bewiesen. Mitoxantron sollte mit Vorsicht angewendet werden.

Leberfunktionsstörung

Die Sicherheit von Mitoxantron bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist nicht bewiesen. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung kann eine Dosisanpassung erforderlich sein, da die Mitoxantron-Clearance bei Leberfunktionsstörung vermindert ist. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um Empfehlungen für eine Dosisanpassung geben zu können. Laborwerte können die Clearance des Wirkstoffs nicht vorhersagen und daher keine Hinweise auf Dosisanpassungen geben (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen sind nicht erwiesen. Es gibt keine relevante Verwendung von Mitoxantron bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Mitoxantron HEXAL MS Konzentrat darf ausschließlich als intravenöse Infusion gegeben werden.

Mitoxantron HEXAL MS Konzentrat sollte langsam über einen Zeitraum von nicht unter 3-5 Minuten in eine gut laufende intravenöse Infusion von isotonischer Natriumchloridlösung oder 5%iger Glucoselösung injiziert werden. Der Infusionszugang sollte bevorzugt in eine große Vene gelegt werden. Wenn möglich, sind Venen über Gelenken oder in Extremitäten mit beeinträchtigtem venösem oder lymphatischem Abfluss zu vermeiden.

Mitoxantron HEXAL MS Konzentrat kann auch, verdünnt in 50-100 ml isotonischer Natriumchloridlösung oder 5%iger Glucoselösung, als Kurzinfusion (15-30 Minuten) angewendet werden.

Mitoxantron HEXAL MS Konzentrat darf nicht subkutan, intramuskulär oder intraarteriell angewendet werden. Wenn es während der Gabe zur Paravasation kommt, können schwere lokale Gewebeschädigungen auftreten. Das Arzneimittel darf auch nicht intrathekal injiziert werden.

Falls Anzeichen oder Symptome einer Paravasation auftreten, einschließlich Brennen, Schmerzen, Pruritus, Erythem, Schwellung, Blauverfärbung oder Ulzeration, muss die Gabe sofort beendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile einschließlich Sulfiten, die sich während der Herstellung von Mitoxantron bilden können.



Mitoxantron ist bei stillenden Frauen kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

Mitoxantron darf bei Schwangeren nicht zur Behandlung der multiplen Sklerose angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels

Mitoxantron sollte langsam in eine frei laufende Infusion gegeben werden. Mitoxantron darf nicht subkutan, intramuskulär oder intraarteriell gegeben werden. Es liegen Berichte über lokale/regionale Neuropathie, manchmal irreversibel, nach intraarterieller Injektion vor. Wenn es während der Gabe zur Paravasation kommt, können schwere Gewebeschädigungen auftreten. Bisher wurden nur Einzelfälle von schweren lokalen Reaktionen (Nekrosen) aufgrund von Paravasation beschrieben. Mitoxantron darf nicht intrathekal injiziert werden. Die intrathekale Gabe kann zu schweren Schäden mit dauerhaften Folgen führen. Es liegen Berichte über zentrale und periphere Neuropathie und Neurotoxizität nach intrathekaler Injektion vor. Diese Berichte beinhalten Anfälle, die zu Koma und schweren neurologischen Folgen sowie Paralyse mit Darm- und Blasenfunktionsstörungen führten.

Herzfunktion

Myokardiale Toxizität, die sich in ihrer schwersten Form als potenziell irreversible und tödlich verlaufende kongestive Herzinsuffizienz manifestiert, kann entweder während der Therapie mit Mitoxantron oder Monate bis Jahre nach Behandlungsende auftreten. Dieses Risiko nimmt mit kumulativer Dosis zu.

Eine aktive oder ruhende kardiovaskuläre Erkrankung, eine vorangegangene oder zeitgleiche Strahlentherapie des Mediastinums/perikardialen Bereichs, eine frühere Therapie mit anderen Anthracyclinen oder Anthracendionen oder die gleichzeitige Anwendung von anderen kardiotoxischen Arzneimitteln können das Risiko einer Kardiotoxizität erhöhen.

Eine akute kongestive Herzinsuffizienz kann gelegentlich bei Patienten auftreten, die wegen einer akuten myeloischen Leukämie mit Mitoxantron behandelt werden.

Das Gleiche wurde auch für Patienten mit multipler Sklerose berichtet, die mit Mitoxantron behandelt wurden. Bei mit Mitoxantron behandelten Patienten mit multipler Sklerose können funktionelle kardi-ale Veränderungen auftreten. Bei Patienten

mit multipler Sklerose wird die Untersuchung der linksventrikulären Auswurf-fraktion (LVEF) mittels Echokardiogramm oder MUGA vor Gabe der Initialdosis von Mitoxantron und vor jeder weiteren Dosis sowie jährlich bis zu 5 Jahren nach Be-handlungsende empfohlen. Kardiotoxizität kann jederzeit während der Mitoxantron-Therapie auftreten und das Risiko steigt mit kumulativer Dosis. Eine Kardiotoxizität unter Mitoxantron kann auch schon bei niedrigeren kumulativen Dosen auftreten, unabhängig davon, ob kardi-ale Risikofaktoren vorliegen oder nicht. Üblicherweise sollte bei Patienten mit multipler Sklerose die lebenslange kumulative Dosis 72 mg/m² nicht überschreiten.

Mitoxantron sollte in der Regel nicht bei MS-Patienten angewendet werden, die entweder eine LVEF < 50 % oder eine klinisch signifikante Reduktion der LVEF aufweisen.

Knochenmarkdepression

Die Therapie mit Mitoxantron sollte von einer engmaschigen und häufigen Über-wachung der hämatologischen und che-mischen Laborparameter sowie einer häufigen Beobachtung des Patienten begleitet werden. Ein komplettes Blutbild einschließlich der Thrombozyten sollte vor der Gabe der Initialdosis von Mitoxantron, 10 Tage nach der Anwendung sowie vor jeder nachfolgenden Infusion und bei Auftreten von Anzeichen und Symptomen einer Infektion angefertigt werden. Die Pa-tienten sollten über die Risiken, Sympto-me und Anzeichen einer akuten Leukämie informiert und aufgefordert werden, ärzt-liche Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn solche Symptome selbst nach einem Zeit-raum von 5 Jahren auftreten sollten.

Die Myelosuppression kann bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand oder mit vorangegangener Chemotherapie und/oder Strahlentherapie schwerer sein und länger andauern.

Eine Therapie mit Mitoxantron sollte bei Patienten mit einem Ausgangswert von weniger als 1.500 Neutrophilen/mm³ nicht durchgeführt werden. Es wird empfohlen, bei allen Patienten, die Mitoxantron er-halten, häufig ein peripheres Blutbild an-zufertigen, um das Auftreten einer Kno-chenmarkdepression, hauptsächlich einer Neutropenie, die schwer sein und zu einer Infektion führen kann, zu überwachen.

Mitoxantron kann in jeder Dosierung eine Myelosuppression hervorrufen.

Sekundäre akute myeloische Leukämie (AML) und myelodysplastisches Syndrom

Topoisomerase-II-Inhibitoren einschließ-lich Mitoxantron wurden bei Anwendung

als Monotherapie oder vor allem in Kom-bination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie mit der Entwicklung einer akuten myeloischen Leukämie oder eines myelodysplastischen Syndroms in Zu-sammenhang gebracht. Wegen des mög-lichen Risikos der Entwicklung sekundärer maligner Erkrankungen sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Mitoxantron-Thera-pie vor Beginn der Behandlung abgewo-gen werden.

Anwendung nach anderen MS-spezifischen Behandlungen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Mi-toxantron nach Behandlung mit Natali-zumab, Fingolimod, Alemtuzumab, Di-methylfumarat oder Teriflunomid wurden nicht untersucht.

Infektionen

Patienten, die Immunsuppressiva wie Mitoxantron erhalten, haben eine ver-minderte immunologische Reaktion auf Infektionen. Systemische Infektionen sollten gleichzeitig mit oder direkt vor Be-ginn der Mitoxantron-Therapie behandelt werden.

Impfung

Die Immunisierung mit Lebend-Virus-impfstoffen (z. B. die Gelbfieberimpfung) erhöht bei Patienten mit reduzierter Im-munkompetenz, wie z. B. während der Mitoxantron-Therapie, das Risiko von In-fektionen und anderen Nebenwirkungen wie Vaccinia gangränosa und Vaccinia generalisata. Deshalb sollten Lebend-Vi-rusimpfstoffe nicht während der Behand-lung gegeben werden. Es wird empfohlen, Lebend-Virusimpfstoffe nach Beendigung der Chemotherapie mit Vorsicht anzuwen-den und nicht früher als 3 Monate nach der letzten Dosis der Chemotherapie zu impfen (siehe Abschnitt 4.5).

Kontrazeption bei Frauen und Männern

Mitoxantron ist genotoxisch und gilt als ein potenzielles humanes Teratogen. Deshalb muss Männern unter Therapie geraten werden, kein Kind zu zeugen und empfängnisverhütende Maßnahmen wäh-rend und mindestens für 6 Monate nach der Behandlung anzuwenden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor jeder Gabe von Mitoxantron einen negativen Schwan-gerschaftstest haben und während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach Behandlungsende eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Stillzeit

Mitoxantron wurde für bis zu 1 Monat nach der letzten Verabreichung in der Muttermilch nachgewiesen. Wegen des Potenzials für schwerwiegende Neben-wirkungen bei Säuglingen, ist Mitoxan-



tron während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3) und das Stillen muss vor Beginn der Behandlung abgebrochen werden.

Fertilität

Frauen im gebärfähigen Alter sollten über das erhöhte Risiko einer vorübergehenden oder persistierenden Amenorrhö informiert werden (siehe Abschnitt 4.6).

Mutagenität und Karzinogenität

Mitoxantron hat sich in Bakterien- und Säugetier-Testsystemen sowie in *In-vivo*-Studien an Ratten als mutagen erwiesen. In tierexperimentellen Studien war der Wirkstoff in Dosen unterhalb der empfohlenen klinischen Dosen karzinogen. Deshalb hat Mitoxantron das Potenzial, beim Menschen karzinogen zu sein.

Verfärbung von Harn und anderen Geweben

Mitoxantron kann nach der Gabe 24 Stunden lang eine blaugrüne Verfärbung des Urins verursachen und die Patienten sollten auf diese Tatsache vorbereitet werden. Eine bläuliche Verfärbung von Skleren, Haut und Nägeln kann ebenfalls auftreten.

Sonstige Bestandteile

Je 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthalten 0,72 mmol (16,45 mg) Natrium. Je 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthalten 1,43 mmol (32,89 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/kochsalzarter) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Kombination von Mitoxantron mit potenziell kardiotoxischen Wirkstoffen (z. B. Anthracyclinen) erhöht das Risiko der Kardiotoxizität.

Topoisomerase-II-Inhibitoren einschließlich Mitoxantron wurden in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie mit der Entwicklung einer akuten myeloischen Leukämie (AML) oder eines myelodysplastischen Syndroms (MDS) in Zusammenhang gebracht (siehe Abschnitt 4.8).

Mitoxantron verursacht eine Myelosuppression in Erweiterung seiner pharmakologischen Wirkung. Die Myelosuppression kann verstärkt sein, wenn es in einer Kombinationschemotherapie mit einem anderen myelosuppressiven Wirkstoff angewendet wird, wie z. B. zur Behandlung des Mammakarzinoms.

Die Kombination von Mitoxantron mit anderen Immunsuppressiva kann das Risiko

einer exzessiven Immundepression und eines lymphoproliferativen Syndroms erhöhen.

Die Immunisierung mit Lebend-Virusimpfstoffen (z. B. die Gelbfieberimpfung) erhöht bei Patienten mit reduzierter Immunkompetenz, wie z. B. während der Mitoxantron-Therapie, das Risiko von Infektionen und anderen Nebenwirkungen wie *Vaccinia gangränosa* und *Vaccinia generalisata*. Deshalb sollten Lebend-Virusimpfstoffe nicht während der Behandlung gegeben werden. Es wird empfohlen, Lebend-Virusimpfstoffe nach Beendigung der Chemotherapie mit Vorsicht anzuwenden und nicht früher als 3 Monate nach der letzten Dosis der Chemotherapie zu impfen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Kombination von Vitamin-K-Antagonisten und Zytostatika kann zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen. Bei Patienten, die orale Antikoagulanzen erhalten, sollte der INR-Wert oder die Thromboplastinzeit bei Beginn und Absetzen der Behandlung mit Mitoxantron engmaschig kontrolliert und während der gleichzeitigen Behandlung häufiger kontrolliert werden. Möglicherweise muss die Dosis des Antikoagulans angepasst werden, um das gewünschte Ausmaß der Antikoagulation aufrechtzuerhalten.

Mitoxantron hat sich *in vitro* als Substrat für das BCRP-Transporterprotein erwiesen. Inhibitoren des BCRP-Transporters (z. B. Eltrombopag, Gefitinib) könnten zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit führen. In einer pharmakokinetischen Studie bei Kindern mit einer *de novo* akuten myeloischen Leukämie führte eine Ciclosporin-Komedikation zu einer um 42 % reduzierten Clearance von Mitoxantron. Induktoren des BCRP-Transporters könnten möglicherweise die Mitoxantron-Exposition vermindern.

Mitoxantron und seine Metaboliten werden in Galle und Urin ausgeschieden, aber es ist nicht bekannt, ob die Stoffwechsel- oder Exkretionswege sättigbar sind, gehemmt oder induziert werden können oder ob Mitoxantron und seine Metaboliten einem enterohepatischen Kreislauf unterliegen (siehe Abschnitt 5.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Kontrazeption bei Frauen und Männern

Mitoxantron ist genotoxisch und gilt als ein potenzielles humanes Teratogen. Deshalb muss Männern unter Therapie geraten werden, kein Kind zu zeugen und empfängnisverhütende Maßnahmen während und mindestens für 6 Monate nach der Behandlung anzuwenden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen dazu ermahnt werden, während der Therapie

nicht schwanger zu werden; sie müssen vor jeder Gabe von Mitoxantron einen negativen Schwangerschaftstest haben und während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach Behandlungsende eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Mitoxantron bei Schwangeren vor. In tierexperimentellen Studien war Mitoxantron in Dosen unter der Exposition beim Menschen nicht teratogen, verursachte aber eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Mitoxantron gilt aufgrund seines Wirkmechanismus und der bei verwandten Substanzen nachgewiesenen Wirkungen auf die Entwicklung als ein potenzielles humanes Teratogen. Aus diesem Grund ist die Anwendung von Mitoxantron zur Behandlung der multiplen Sklerose bei Schwangeren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Falls dieses Arzneimittel während der Schwangerschaft angewendet wird oder die Patientin während der Behandlung mit Mitoxantron schwanger wird, muss sie über das potenzielle Risiko für den Feten informiert werden und ihr eine genetische Beratung angeboten werden.

Stillzeit

Mitoxantron wird in die Muttermilch ausgeschieden und wurde für bis zu 1 Monat nach der letzten Anwendung in der Muttermilch nachgewiesen. Wegen des Potenzials für schwerwiegende Nebenwirkungen bei Säuglingen, ist Mitoxantron während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3) und das Stillen muss vor Beginn der Behandlung abgebrochen werden.

Fertilität

Mit Mitoxantron behandelte Frauen haben ein erhöhtes Risiko für eine vorübergehende oder persistierende Amenorrhö. Deshalb sollte vor Beginn der Therapie eine Konservierung der Keimzellen erwogen werden. Bei Männern liegen keine Daten vor, aber bei Tieren wurden tubuläre Hodenatrophien und verminderte Spermienzahlen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

Mitoxantron hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach der Anwendung von Mitoxantron können Verwirrtheit und Müdigkeit auftreten (siehe Abschnitt 4.8).



4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen sind myokardiale Toxizität und Myelosuppression. Die häufigsten Nebenwirkungen unter Mitoxantron (beobachtet bei mehr als 1 von 10 Patienten) sind Infektionen, Amenorrhö, Alopezie und Übelkeit.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 1 auf Seite 5 basiert auf Sicherheitsdaten, die aus klinischen Studien, Sicherheitsstudien nach Markteinführung und Spontanmeldungen bei Patienten stammen, die wegen multipler Sklerose behandelt wurden. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Myokardiale Toxizität, die sich in ihrer schwersten Form als potenziell irreversible und tödlich verlaufende kongestive Herzinsuffizienz manifestiert, kann entweder während der Therapie mit Mitoxantron oder Monate bis Jahre nach Behandlungsende auftreten. Dieses Risiko nimmt mit kumulativer Dosis zu.

Die Myelosuppression ist eine dosislimitierende Nebenwirkung von Mitoxantron. Die Myelosuppression kann bei Patienten, die bereits eine Chemotherapie oder Strahlentherapie erhalten haben, stärker ausgeprägt sein und länger anhalten.

Multiple Sklerose-Population

Hämatologische Toxizität

Eine Neutropenie kann nach jeder Verabreichung auftreten. Diese Neutropenie ist im Allgemeinen vorübergehend, weist die niedrigste Leukozytenzahl am Tag 10 nach der Infusion auf und erholt sich rund um Tag 20. Eine reversible Thrombozytopenie kann ebenfalls beobachtet werden. Die hämatologischen Parameter sollten regelmäßig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurden tödliche Fälle von akuter myeloischer Leukämie (AML) berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Kardiale Toxizität

EKG-Abweichungen wurden beschrieben. Über Fälle von kongestiver Herzin-

suffizienz mit linksventrikulärer Auswurf-fraktion (LVEF) $< 50\%$ wurde ebenfalls berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Behandlung mit Mitoxantron wird bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen. Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen sind nicht erwiesen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es ist kein spezifisches Antidot für Mitoxantron bekannt. Über versehentliche Überdosierungen wurde berichtet. 4 Patienten, die 140-180 mg/m² als Einzelbolus-Injektion erhielten, starben an schwerer Leukopenie mit Infektion. Hämatologische Unterstützung und Antibiotikatherapie können während verlängerter Phasen von schwerer Myelosuppression erforderlich sein.

Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz wurden zwar nicht untersucht, aber da Mitoxantron umfassend an Gewebe gebunden ist, ist es unwahrscheinlich, dass die therapeutische Wirkung oder Toxizität durch Peritoneal- oder Hämodialyse gemildert wird.

Je nach der angewendeten Dosis und dem körperlichen Zustand des Patienten können hämatopoetische, gastrointestinale, hepatische oder renale Toxizität auftreten. Bei einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig überwacht werden. Die Therapie sollte symptomatisch und unterstützend sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Anthracycline und verwandte Substanzen
ATC-Code: L01DB07

Wirkmechanismus

Mitoxantron, ein DNS-reaktiver Stoff, interkaliert in die Desoxyribonukleinsäure (DNS) durch Wasserstoffbrückenbindung und ruft Quervernetzungen und Strangbrüche hervor. Mitoxantron greift auch an der Ribonukleinsäure (RNS) an und ist ein potenter Inhibitor der Topoisomerase II, eines Enzyms, das für Entrollen und Reparatur geschädigter DNS verantwortlich ist. Es hat eine zelltötende Wirkung auf proliferierende und nicht proliferierende kultivierte Humanzellen, was auf eine fehlende Zellzyklus-Phasen-Spezifität und Aktivität gegen rasch proliferierende und langsam wachsende Neoplasmen hinweist. Mitoxantron blockiert den Zellzyklus in der G2-Phase, was zu einer Zunahme der zellulären RNS und Polyploidie führt.

Es wurde nachgewiesen, dass Mitoxantron *in vitro* die B-Zell-, T-Zell- und Makrophagenproliferation hemmt und die Antigenpräsentation sowie die Sekretion von Interferon gamma, Tumornekrosefaktor alpha und Interleukin 2 beeinträchtigt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Mitoxantron, ein synthetisches Anthracendionderivat, ist ein bewährtes zytotoxisches, antineoplastisches Agens. Seine therapeutische Wirksamkeit wurde bei zahlreichen malignen Erkrankungen beschrieben. Sein vermuteter Wirkmechanismus bei der multiplen Sklerose ist eine Immunsuppression.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer klinischen Studie an Patienten mit hochaktiver, entzündlich aktiver multipler Sklerose war die Behandlung mit Mitoxantron 12 mg/m² gegeben alle 3 Monate der Behandlung mit 5 mg/m² oder Placebo überlegen. Es wurde eine Reduktion der Verschlechterung der neurologischen Behinderung und der Häufigkeit klinischer Schübe beobachtet. In mehreren klinischen Studien zur multiplen Sklerose reichte die wirksame kumulative Dosis von 36-120 mg/m². Einzeldosen reichten von 5-12 mg/m² und die Dosierungsintervalle von 1-mal pro Monat bis 1-mal alle 3 Monate. Die Zeitspanne, in der die kumulative Dosis verabreicht wurde, reichte von 3-24 Monaten. Die Kardiotoxizität nimmt jedoch mit kumulativen Dosen zu. Eine kumulative Dosis von 72 mg/m² ist noch wirksam und mit weniger Kardiotoxizität verbunden als höhere kumulative Dosen. Bei Patienten mit multipler Sklerose sollte daher die lebenslange kumulative Dosis 72 mg/m² nicht überschreiten.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen sind nicht erwiesen.



Tabelle 1: Auflistung der Nebenwirkungen

Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig	Infektion (einschließlich mit tödlichem Ausgang), Infektion der Harnwege, Infektion der oberen Atemwege
Gelegentlich	Pneumonie, Sepsis, opportunistische Infektionen
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
Gelegentlich	akute myeloische Leukämie, myelodysplastisches Syndrom, akute Leukämie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig	Anämie, Leukopenie, Granulozytopenie, abnorme Leukozytenzahl
Gelegentlich	Knochenmarkinsuffizienz, Myelosuppression, Thrombozytopenie, Neutropenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich	Anaphylaxie/anaphylaktoide Reaktionen (einschließlich Schock)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Gelegentlich	Anorexie, Gewichtsschwankungen
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Kopfschmerzen
Gelegentlich	Angst, Verwirrtheit, Parästhesie, Lethargie
Augenerkrankungen	
Gelegentlich	Skleraverfärbung
Herzerkrankungen	
Häufig	Arrhythmie, Veränderungen im Elektrokardiogramm, verminderte linksventrikuläre Auswurf-fraktion
Gelegentlich	kongestive Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie, Sinusbradykardie, Myokardinfarkt (ein-schließlich tödlicher Ereignisse)
Gefäßerkrankungen	
Gelegentlich	blaue Flecken, Blutung, Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit
Häufig	Obstipation, Diarrhö, Stomatitis, Erbrechen
Gelegentlich	Bauchschmerzen, gastrointestinale Blutung, Schleimhautentzündung, Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig	erhöhte Aspartataminotransferase-Werte
Gelegentlich	Hepatotoxizität
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig	Alopezie
Gelegentlich	Nagelstörungen, Hautausschlag, Hautverfärbung, Gewebenekrose (nach Paravasation)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich	erhöhtes Serum-Kreatinin, erhöhte Blutharnstoffstickstoff-Werte, toxische Nephropathie, Harnverfärbung
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Sehr häufig	Amenorrhö (kann langanhaltend sein und einer vorzeitigen Menopause entsprechen)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gelegentlich	Asthenie, Müdigkeit, Ödem, Pyrexie, Paravasation*, plötzlicher Tod**

* Über Paravasation an der Infusionsstelle wurde berichtet. Sie kann Erythem, Schwellung, Schmerzen, Brennen und/oder bläuliche Verfärbung der Haut verursachen. Paravasation kann auch zu Gewebenekrosen führen, die Debridement und Hauttransplantation erfordern. Über Phlebitis an der Infusionsstelle wurde ebenfalls berichtet.

** Der ursächliche Zusammenhang mit der Gabe von Mitoxantron ist unklar.



5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Pharmakokinetik von Mitoxantron nach intravenöser Gabe einer Einzeldosis lässt sich bei Patienten mit einem Drei-Kompartiment-Modell beschreiben. Bei Patienten, denen 15-90 mg/m² gegeben wird, besteht eine lineare Beziehung zwischen der Dosis und der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC). Eine Plasmakumulation des Wirkstoffs war nicht ersichtlich, wenn Mitoxantron entweder täglich für 5 Tage oder als Einzeldosis alle 3 Wochen gegeben wurde.

Verteilung

Die Gewebeverteilung ist ausgeprägt: das Verteilungsvolumen im Steady State liegt über 1.000 l/m². Die Plasmakonzentration nimmt in den ersten 2 Stunden rasch und danach langsam ab. Mitoxantron ist zu 78 % an Plasmaproteine gebunden. Die gebundene Fraktion ist unabhängig von der Konzentration und wird durch die Gegenwart von Phenytoin, Doxorubicin, Methotrexat, Prednison, Prednisolon, Heparin oder Acetylsalicylsäure nicht beeinflusst. Mitoxantron durchquert nicht die Blut-Hirn-Schranke. Die Verteilung in die Hoden ist relativ gering.

Biotransformation und Elimination

Die Stoffwechselwege von Mitoxantron wurden bisher nicht aufgeklärt. Mitoxantron wird entweder als unveränderter Wirkstoff oder in Form inaktiver Metaboliten langsam über Urin und Fäzes ausgeschieden. In Studien am Menschen wurden während der 5-tägigen Phase nach Gabe des Arzneimittels nur 10 % bzw. 18 % der Dosis in Urin bzw. Fäzes als Wirkstoff oder Metabolit wiedergefunden. Das im Urin wiedergefundene Material bestand zu 65 % aus dem unveränderten Wirkstoff. Die verbliebenen 35 % setzten sich aus Monocarboxyl- und Dicarboxylsäurederivaten und ihren Glucuronidkonjugaten zusammen.

Viele der berichteten Halbwertszeiten in der Eliminationsphase liegen zwischen 10 und 40 Stunden, aber mehrere andere Autoren berichteten über viel längere Werte von zwischen 7 und 12 Tagen. Die Unterschiede in den Schätzungen sind möglicherweise auf die Verfügbarkeit von Daten zu späten Zeitpunkten nach den Gaben, die Datenauswertung und die Assaysensitivität zurückzuführen.

Besondere Personengruppen

Die Mitoxantron-Clearance kann durch Leberfunktionsstörungen vermindert sein. Zwischen älteren und jungen erwachsenen Patienten scheinen in der Pharmakokinetik von Mitoxantron keine relevanten Unterschiede zu bestehen. Der Einfluss

von Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit und Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Mitoxantron ist nicht bekannt.

Die Pharmakokinetik von Mitoxantron bei Kindern und Jugendlichen ist nicht bekannt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur akuten Toxizität und zur Toxizität bei wiederholter Gabe wurden an Mäusen, Ratten, Hunden, Kaninchen und Affen durchgeführt. Das hämatopoetische System war mit Myelosuppression das primäre Zielorgan der Toxizität. Herz, Nieren, Gastrointestinaltrakt und Hoden waren weitere Zielorgane. Es wurden tubuläre Hodenatrophien und verminderte Spermienzahlen beobachtet.

In allen *In-vitro*-Testsystemen und bei Ratten *in vivo* war Mitoxantron mutagen und klastogen. Karzinogene Wirkungen wurden bei Ratten und männlichen Mäusen beobachtet. Die Behandlung trächtiger Ratten während der Organogenese der Gestation war bei Dosen, die dem > 0,01-Fachen der empfohlenen Dosis beim Menschen auf mg/m²-Basis entsprachen, mit fetaler Wachstumsverzögerung verbunden. Wurden trächtige Ratten während der Organogenese behandelt, wurde bei Dosen, die dem > 0,01-Fachen der empfohlenen Dosis beim Menschen auf mg/m²-Basis entsprachen, eine erhöhte Inzidenz von Frühgeburten beobachtet. In diesen Studien wurden keine teratogenen Wirkungen beobachtet, aber die untersuchten Maximaldosen lagen deutlich unter der beim Menschen empfohlenen Dosis (0,02-mal bzw. 0,05-mal niedriger bei Ratten bzw. Kaninchen auf mg/m²-Basis). In den 2 Entwicklungsstudien an Ratten wurden keine Auswirkungen auf die Entwicklung der Jungtiere oder die Fertilität beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Natriumchlorid
- Natriumsulfat
- Natriumacetat-Trihydrat
- Essigsäure 99 %
- Salzsäure 10 %
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Heparin darf Mitoxantron HEXAL MS-Lösungen nicht zugesetzt werden, da es hierbei zu Ausfällungen kommen kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Dauer der Haltbarkeit nach Verdünnung

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 angewendet werden. Sofern nicht sofort angewendet, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2-8 °C nicht überschreiten, wenn die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten, aseptischen Bedingungen stattgefunden hat.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus Glas (Typ I) mit grauem teflonbeschichteten Chlorobutylstopfen und Aluminium-Bördelkappe

Mitoxantron HEXAL MS 10 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Originalpackungen mit 1, 3, 5 und 10 Durchstechflasche/n mit 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Mitoxantron HEXAL MS 20 mg/10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Originalpackungen mit 1, 3, 5 und 10 Durchstechflasche/n mit 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Personen, die mit Zytostatika umgehen oder in Bereichen arbeiten, in denen diese verwendet werden, können durch Luft oder Kontakt mit kontaminierten Objekten Zytostatika ausgesetzt werden. Mögliche Gesundheitsrisiken können durch das Befolgen von Arbeitsanweisungen der jeweiligen Einrichtung, veröffentlichten Richtlinien oder lokalen Vorschriften 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 Mitoxantron HEXAL MS ist das Tragen von Handschuhen empfehlenswert. Haut- und Schleimhautkontakte mit Mitoxantron HEXAL MS 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.

Reste des Arzneimittels sowie sämtliche Materialien, die bei der Applikation verwendet wurden, müssen entsprechend krankenhausbölicher Standardverfahren für zytotoxische Stoffe unter Beachtung der gesetzlichen Vorschriften für die Entsorgung überwachungsbedürftiger Abfälle vernichtet werden.

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Mitoxantron HEXAL MS 10 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
62526.00.00

Mitoxantron HEXAL MS 20 mg/10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
62527.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen:
02. April 2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 07. Dezember 2016

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig