

Gebrauchsinformation: Information für den Patienten

Mitoxantron TEVA®

2 mg/ml Injektionslösung

Wirkstoff: Mitoxantron

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme 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 bitte 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 TEVA*® und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von *Mitoxantron TEVA*® beachten?
3. Wie ist *Mitoxantron TEVA*® anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist *Mitoxantron TEVA*® aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist *Mitoxantron TEVA*® und wofür wird es angewendet?

Mitoxantron TEVA® ist ein Zytostatikum (Anthracendion-Derivat).

Mitoxantron TEVA® wird angewendet bei:

- fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom,
- intermediäre und hochmaligne Non-Hodgkin Lymphome (NHL) des Erwachsenen in der Kombinationstherapie,
- akute myeloische Leukämie (AML) des Erwachsenen in der Kombinationstherapie.
- fortgeschrittenes und hormonresistentes Prostata-Karzinom in Kombination mit niedrig dosierten oralen Glucocorticoiden, einschließlich Prednison und Hydrocortison, zur Schmerzlinderung bei Patienten, die auf Analgetika nicht mehr ansprechen und bei denen eine Strahlentherapie nicht indiziert ist.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von *Mitoxantron TEVA*® beachten?

Mitoxantron TEVA® darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Mitoxantronsäurechlorid oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- *Mitoxantron TEVA*® darf nicht in die Arterie, unter die Haut, in den Muskel gespritzt oder innerhalb der harten Rückenmarkshaut (intrathekal) angewendet werden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von *Mitoxantron TEVA*® ist bei Patienten mit starker Verminderung der Blutzellen aller Systeme (Panzytopenie) oder schweren florierten Infektionen erforderlich. Dies gilt ebenso bei schwerer Leber- und/oder Niereninsuffizienz. Besondere Wachsamkeit erfordern ferner Patienten mit schweren Herzerkrankungen in der Anamnese sowie Patienten, die mit Anthrazyklinen vorbehandelt und/oder auf das mittlere Gebiet des Brustraumes (Mediastinum) bestrahlt wurden.

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

Vor jeder Applikation von *Mitoxantron TEVA*® sowie mindestens einmal in jedem Behandlungszyklus ist das Blutbild zu kontrollieren. Nach Erreichen einer kumulativen Gesamtdosis von mehr als 160 mg Mitoxantron/m² Körperoberfläche (bei Risikopatienten 140 mg/m²) wird empfohlen, eine regelmäßige Kontrolle der Herzfunktion mit dafür geeigneten Methoden durchzuführen.

Die im Abschnitt 4 "Welche Nebenwirkungen sind möglich" genannten Laborwerte, insbesondere die Leberwerte, sollten vor und regelmäßig während der Behandlung kontrolliert werden.

Hinweis:

Mitoxantron TEVA® verursacht für 1 - 2 Tage nach der Verabreichung eine blaugrüne Verfärbung des Urins (Slipeinlage!).

Anwendung von *Mitoxantron TEVA*® zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Mitoxantron TEVA® darf nicht mit anderen Arzneimitteln in einer Infusionslösung oder Spritze gemischt werden.

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

Bei Kombinationsbehandlung mit anderen gegen Krebs (antineoplastisch) wirksamen Arzneimitteln ist mit stärkeren toxischen Erscheinungen, insbesondere mit einer höheren myelotoxischen (Wirkung auf das Knochenmark) und kardiotoxischen (Wirkung auf das Herz) Wirkung, zu rechnen.

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

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

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

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

Frauen sollten während und bis 6 Monate nach der Behandlung mit Mitoxantron nicht schwanger werden. Tritt während der Behandlung eine Schwangerschaft ein, so ist die Möglichkeit einer genetischen Beratung zu nutzen.

Stillzeit

Während der Behandlung darf nicht gestillt werden.

Zeugungs- und Gebärfähigkeit

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

Während der Behandlung mit *Mitoxantron TEVA*® sowie innerhalb der nächsten 6 Monate nach Beendigung der Chemotherapie ist Patienten im zeugungsfähigen Alter eine sichere Kontrazeption zu raten.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

3. Wie ist *Mitoxantron TEVA*® anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind. Für jeden Patienten sollte eine vorsichtige, individuelle Dosisanpassung vorgenommen werden. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen kann eine Reduzierung der nachstehend genannten Dosen in Abhängigkeit von den Leberwerten (ab Bilirubin 3,5 mg/dl) notwendig sein. Für die Reduktion gibt es keine allgemein gültigen Erfahrungswerte, so dass das Ausmaß der Dosisreduktion der Einzelfallentscheidung des Arztes überlassen werden muss. Ferner ist das Blutbild – hier insbesondere die Zahl der weißen Blutkörperchen und der Blutplättchen – zu berücksichtigen. Hilfsweise kann zur Orientierung nachfolgende Tabelle herangezogen werden.

Folgende allgemeine Empfehlungen können gegeben werden:

Niedrigster Wert (Nadir) der Leukozyten u. Thrombozyten (in der Regel 6 - 15 Tage nach der Applikation)	Erholungszeit auf Normalwerte	Empfohlene Dosierung von Mitoxantron
> 1500 Leukozyten/µl und > 50.000 Thrombozyten/µl	21 Tage oder weniger	wie vorhergehende Dosis
> 1.500 Leukozyten/µl und > 50.000 Thrombozyten/µl	mehr als 21 Tage	Erholung auf Normalwerte abwarten, dann wie vorhergehende Dosis
< 1.500 Leukozyten/µl oder ≤ 50.000 Thrombozyten/µl	unabhängig von der Erholungszeit	Verminderung der vorhergehenden Dosis um 2 mg/m ²
< 1.000 Leukozyten/µl oder ≤ 25.000 Thrombozyten/µl	unabhängig von der Erholungszeit	Verminderung der vorhergehenden Dosis um 4 mg/m ²

• Fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom (Brustkrebs)

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

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

Bei jeder erneuten Gabe von *Mitoxantron TEVA*® ist die Dosis stets in Abhängigkeit vom individuellen Verlauf, dem Ausmaß und der Dauer der Myelosuppression (Knochenmarkdepression) anzupassen.

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

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

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

• Intermediäre und hochmaligne Non-Hodgkin Lymphome (NHL) – Lymphknotenkrebs - des Erwachsenen in der Kombinationstherapie

Bei der Kombinationsbehandlung mit anderen knochenmarktoxischen Zytostatika sollte die Initialdosis 10 – 12 mg Mitoxantron/m² Körperoberfläche betragen. Bei weiteren Therapiezyklen orientiert sich die Mitoxantron-Dosis ebenfalls an dem individuellen Verlauf bzw. der Dauer und dem Grad der Myelosuppression. Bei Patienten mit verminderter Knochenmarkreserve infolge vorausgegangener Strahlen- und/oder Chemotherapie oder eingeschränktem Allgemeinzustand sollte die Initialdosis um 2 mg Mitoxantron/m² Körperoberfläche bzw. entsprechend dem Blutbild reduziert werden.

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

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

• Akute myeloische Leukämie (Form des Blutkrebs) des Erwachsenen in der Kombinationstherapie

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

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

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

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

• Fortgeschrittenes und hormonresistentes Prostata-Karzinom (Krebs der Vorsteherdrüse beim Mann)

Basierend auf Daten aus einer klinischen Prüfung an Patienten vor Zulassung (Phase III-Studie) mit einem anderen Mitoxantron-Präparat und oral verabreichtem Prednison (10 mg/d) gegen Prednison alleine beträgt die empfohlene Dosierung für *Mitoxantron TEVA*® 12 mg/m², verabreicht als kurze intravenöse Infusion alle 21 Tage.

Wenn der niedrigste Wert weißer Blutkörperchen über 1.000/mm³ und der niedrigste Wert der Blutplättchen über 100.000/mm³ liegt und keine inakzeptable nicht-hämatologische Toxizität aufgetreten ist, sollte die Mitoxantron-Dosis im folgenden Zyklus um 2 mg/m² erhöht werden. Liegt der Neutrophilen-Nadir unter 500/mm³ oder der der Thrombozyten-Nadir unter 50.000/mm³, sollte die Mitoxantron-Dosis um 2 mg/m² reduziert werden.

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

Bei der intrapleuralen Instillation (Verabreichung in das Brustfell) wird eine Einzelosis von 20 - 30 mg Mitoxantron empfohlen. Ein evtl. vorhandener Pleuraerguss sollte vor Therapie vom behandelnden Arzt soweit wie möglich abgelassen werden. Die Verweildauer dieser ersten Mitoxantron-Dosis im Pleuraspalt beträgt 48 Stunden.

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

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

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

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

Art der Anwendung

Die Anwendung von *Mitoxantron TEVA*® sollte nur durch einen in der Krebstherapie erfahrenen Arzt erfolgen.

Intravenöse Anwendung:

Mitoxantron TEVA® kann als langsame intravenöse Injektion (nicht unter 5 min) verabreicht werden.

Am zweckmäßigsten wird *Mitoxantron TEVA*® in eine gut laufende intravenöse Infusion langsam injiziert. Als Trägerlösungen eignen sich isotonische Natriumchloridlösung oder 5%ige Glukoselösung.

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

Sollte es zu einer Injektion außerhalb der Vene kommen, ist die Applikation umgehend zu beenden und über einen anderen venösen Zugang neu zu beginnen. Bisher wurden nur vereinzelt schwere lokale Reaktionen wie Nekrosen (Gewebeerstörung) auf Grund von paravenöser Fehlinjektion beschrieben.

Intrapleurale Instillation:

Mitoxantron TEVA® wird zur intrapleuralen Instillation mit 50 ml isotonischer Natriumchloridlösung verdünnt.

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

Dauer der Anwendung:

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

Besondere Hinweise zur sicheren Anwendung

Beim Umgang mit *Mitoxantron TEVA*[®] ist Haut- und Schleimhautkontakt zu vermeiden (Handschuhe, Schutzbrille tragen). Nach Kontakt von *Mitoxantron TEVA*[®] mit der Haut oder Schleimhaut ist die Berührungsstelle sofort mit reichlich warmem (nicht heißem) Wasser zu säubern. Augen sind lange gründlich mit Wasser zu spülen, ggf. ist ein Augenarzt um Rat zu fragen bzw. aufzusuchen. Bei der Zubereitung, Applikation und Vernichtung kontaminierter Materials sowie der Reinigung kontaminierter Gegenstände (z. B. Sanitärkeramik) ist stets darauf zu achten, dass Handschuhe und Schutzbrille getragen werden. Gegenstände, die mit Mitoxantron-haltigen Lösungen Kontakt hatten, können mit einer Suspension aus 5,5 Gewichtsteilen Calciumhypochlorit in 13 Teilen Wasser gereinigt werden. Es ist reichlich mit Wasser nachzuspülen. Geräte, die im Inneren mit Hypochlorit entgiftet wurden, dürfen erst nach Spülung mit verdünnter Essigsäure und anschließendem mehrfachen Ausspülen mit Wasser wieder als Behälter für Mitoxantron-Lösungen verwendet werden.

Wenn Sie eine größere Menge *Mitoxantron TEVA*[®] angewendet haben, als Sie sollten

Bei akuter oder chronischer Überdosierung kommt es zu einer Verstärkung der beobachteten Nebenwirkungen. Bestimmung 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, Diarrhoe (Durchfall) und anhaltenden Zeichen von Nieren- und Lebertoxizität kommen. Tritt eine Aplasie des Knochenmarks infolge akuter Überdosierung von *Mitoxantron TEVA*[®] auf, ist sie nach bisherigen Erfahrungen von längerer Dauer (ca. 3 Wochen).

Bei Patienten mit akuten Leukämien kann es vereinzelt zu ausgeprägten Stomatitiden (Mundschleimhautentzündungen) kommen. Angemessene Maßnahmen zur Prophylaxe und Behandlung sollten deshalb getroffen werden. In Einzelfällen sind akute Herz-Symptome in den verschiedenen Schweregraden möglich.

Mit dem Feststellen der Überdosierung muss eine konsequente Infektophylaxe mit Antibiotikagabe eingeleitet werden. Zur Überbrückung von Agranulozytose und Thrombozytopenie eignen sich Leukozyten- und Thrombozytenkonzentrate. Unter stationären Bedingungen sind die üblichen unterstützenden Maßnahmen (Ausgleich der Flüssigkeits- und Elektrolytbilanz, Überwachung der Nieren- und Leberfunktion, strenges kardiovaskuläres Monitoring, Soor [Mundpilz]-Prophylaxe u. ähnliches) durchzuführen. Jede Überdosierung erfordert sorgfältigste Überwachung des klinischen Befundes, um mögliche Spätkomplikationen rechtzeitig zu erkennen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des 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 Behandelte 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 Behandelte von 10.000	
Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar	

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

Bereits bei üblicher Dosierung kommt es häufig zur Knochenmarkhemmung. Vorrangig ist dabei ein Abfall der Leukozyten (weißen Blutkörperchen) festzustellen. Bei Patienten mit vorausgegangener Chemotherapie und/oder Strahlentherapie sowie bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand kann es zu einer ausgeprägten Knochenmarkhemmung kommen. Der tiefste Leukozytenwert wird im Allgemeinen 6 - 15 Tage nach Verabreichung von *Mitoxantron TEVA*[®] beobachtet. Anschließend kann eine Erholung des Knochenmarks und des Blutbildes erfolgen, die in der Regel bis zum 21. Tag abgeschlossen ist. Aufgrund der Knochenmarkhemmung und dem damit verbundenen Abfall der Leukozyten (weißen Blutkörperchen) kann es zu schweren, gelegentlich bis zu lebensbedrohlichen Infektionen kommen. Gelegentlich wird ein schwerer Abfall der Blutplättchenzahl und selten eine stark verminderte Erythrozytenzahl (Anzahl der roten Blutkörperchen) beobachtet.

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

Häufige Nebenwirkungen am Herz sind vorübergehende EKG-Veränderungen, akute Arrhythmien (Herzrhythmusstörungen) sowie bleibende Nebenwirkungen wie eine verminderte linksventrikuläre Auswurfraction (verminderte Herzleistung), Schmerzen in der Brust, Atemnot sowie Fälle von Herzinsuffizienz (kongestive Kardiomyopathie) und Herzinfarkte nach Mitoxantron-Gabe. Diese kardialen Erscheinungen treten gehäuft bei Risikopatienten (siehe Abschnitt 2 unter „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“) auf.

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

Häufig sind Überempfindlichkeiten (Hyperergien) möglich, die im Ausnahmefall auch als akute allergische Allgemeinreaktionen (Anaphylaxie) auftreten können. Immunsuppression (Schwächung des körpereigenen Abwehrsystems) wurde berichtet.

Sehr häufig können Nebenwirkungen wie Fieber und Amenorrhoe (Ausbleiben der Regelblutung) auftreten. Häufig wurde über Nebenwirkungen wie Appetitlosigkeit, Durchfall, abdominelle Schmerzen, Verstopfung, Magen-Darm-Blutungen, Müdigkeit und Schwächezustände beobachtet. Häufig wurde über das Auftreten von unspezifischen neurologischen Ausfällen und einer passageren Einschränkung der Spermienogenese (Produktion männlicher Samen) berichtet. Der Zusammenhang zwischen neurologischen Ausfällen und der Gabe von Mitoxantron ist jedoch nicht gesichert.

Nur sehr selten verändern sich vorübergehend die Leberenzym-, die Serumkreatinin-, die Blutharnstoff- und die Bilirubinwerte. Bei Patienten mit akuter Leukämie kann es häufig zu höhergradigen pathologischen Veränderungen der Leberenzymwerte und zu einer Leberfunktionsbeeinträchtigung kommen. Bisher wurden nur vereinzelt schwere lokale Reaktionen wie Nekrosen (Gewebeerstörung) auf Grund von paravenöser Fehlinjektion beschrieben.

Mitoxantron TEVA[®] verursacht für 1 - 2 Tage nach der Verabreichung eine blaugrüne Verfärbung des Urins. In seltenen Fällen wurde eine reversible Blaufärbung der Skleren (äußere feste Hülle des Augapfels), der Venen und des perivenösen Gewebes sowie der Nägel (und deren Ablösung) beobachtet. Bei der intrapleurale Instillation kann es zum Auftreten von Schmerzen kommen. Nebenwirkungen wie bei systemischer Gabe sind möglich.

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

Bei hormonresistentem Prostata-Karzinom:

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

In diesen Studien wurden Thrombozytenzahlen < 50.000/mm³ bei 4 % und 3 % der Patienten die Mitoxantron und Corticosteroide erhielten beobachtet. In einer weiteren Studie mit einem Mitoxantron-Präparat traten bei 7 von 128 (5,5 %) mit Mitoxantron und Prednison behandelten Patienten verminderte linksventrikuläre Auswurfraction (verminderte Herzleistung), Herzinsuffizienz oder myokardiale Ischämie (Durchblutungsstörungen des Herzens) auf; 3 dieser Patienten hatten Herzkrankungen in der Vorgeschichte.

Gegenmaßnahmen, die bei Nebenwirkungen zu ergreifen sind

Knochenmarkhemmung:

Je nach Schwere der Knochenmarkhemmung sollte eine konsequente Infektophylaxe mit Antibiotikagabe eingeleitet werden. Zur Überbrückung von Agranulozytose und Thrombozytopenie eignen sich Frischbluttransfusionen, Leukozyten- und Thrombozytenkonzentrat (Weitere Hinweise siehe auch Abschnitt 3 „Wie ist *Mitoxantron TEVA*[®] anzuwenden?“).

Kardiale (das Herz betreffend) Nebenwirkungen:

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

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

5. Wie ist *Mitoxantron TEVA*[®] aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Mitoxantron TEVA[®], die angebrochene Injektionsflasche und die fertige Mitoxantron-haltige Infusionslösung nicht über 25 °C aufbewahren. Nicht einfrieren!

Hinweis auf Haltbarkeit nach Anbruch oder Zubereitung

Bei Bedarf kann die Mitoxantron-Injektionslösung in Teilmengen bei aseptischer Entnahme maximal 7 Tage verwendet werden.

Mikrobiologisch ist die sofortige Verwendung von *Mitoxantron TEVA*[®] empfehlenswert, es sei denn, eine mikrobielle Kontamination wird durch die Art der Entnahme ausgeschlossen. Bei aseptischer Entnahme ist die chemische und physikalische Stabilität für 7 Tage bei 25 °C belegt. Im Falle einer Lagerung der angebrochenen Injektionsflasche obliegen Lagerzeit und -bedingungen dem Anwender und sollten 7 Tage bei 25 °C nicht überschreiten.

Fertige Mitoxantron-haltige Infusionslösung

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

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

Beseitigung nicht verwendeter Mitoxantron-haltiger Lösungen sowie entleerter Injektionsflaschen

Mitoxantron-haltige Lösungen sind getrennt von Altmitteln zu sammeln und einer dafür zugelassenen Abfallbeseitigungsanlage unter der Abfallschlüssel-Nr. 53502 zuzuführen. Entleerte Injektionsflaschen sollten analog gesammelt und beseitigt werden.

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 TEVA*[®] enthält

Der Wirkstoff ist: Mitoxantron.

1 ml Injektionslösung enthält 2 mg Mitoxantron (als Mitoxantronhydrochlorid).

Die sonstigen Bestandteile sind:

Natriumchlorid, Natriumacetat, Essigsäure, Wasser für Injektionszwecke.

Wie *Mitoxantron TEVA*[®] aussieht und Inhalt der Packung

Mitoxantron TEVA[®] ist eine Injektionslösung.

Mitoxantron TEVA[®] ist in Packungen zu

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

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

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

1 Inj.-Fl. mit 30 mg Mitoxantron in 15 ml Inj.-Lsg. erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

TEVA GmbH,

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

Hersteller

Baxter Oncology GmbH

Kantstr. 2

33790 Halle/Westfalen

oder

Merckle GmbH

Ludwig-Merckle-Str. 3

89143 Blaubeuren

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im

Mai 2014

Versionscode: Z03

