

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Mitoxantron 10 mg HEXAL

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Mitoxantron 20 mg HEXAL

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 2 mg Mitoxantron (als Hydrochlorid).

Mitoxantron 10 mg HEXAL

Jede Durchstechflasche mit 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 10 mg Mitoxantron (als Hydrochlorid).

Mitoxantron 20 mg HEXAL

Jede Durchstechflasche mit 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 20 mg Mitoxantron (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 0,143 mmol (3,29 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Klare, blaue Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms.

Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms.

Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung der akuten myeloischen Leukämie (AML) bei Erwachsenen.

Mitoxantron ist in Kombinationsregimen indiziert zur Remissionsinduktion in der Blastenkrise der chronischen myeloischen Leukämie.

Mitoxantron ist in Kombination mit Corticosteroiden indiziert zur Palliation (z. B. Schmerzlinderung) bei fortgeschrittenem kastrationsresistenten Prostatakarzinom.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Mitoxantron muss unter Überwachung durch einen Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Zytostatika angewendet werden.

Metastasiertes Mammakarzinom, Non-Hodgkin-Lymphom

Monotherapie

Die empfohlene Initialdosis von Mitoxantron als Monotherapie beträgt 14 mg/m² Körperoberfläche, angewendet als intravenöse Einmalgabe. Diese Dosis kann in 21-tägigen Intervallen wiederholt werden. Eine niedrigere Initialdosis (12 mg/m² oder weniger) wird bei Patienten mit unzureichender Knochenmarkreserve infolge vorausgegangener Chemotherapie oder schlechten Allgemeinzustands empfohlen.

Dosisanpassungen und die zeitliche Planung nachfolgender Dosierungen sollten anhand klinischer Beurteilung auf der Basis von Grad und Dauer der Myelosuppression festgelegt werden. Für nachfolgende Zyklen kann üblicherweise die vorhergehende Dosis wiederholt werden, wenn die Leukozyten und Thrombozytenzahlen nach 21 Tagen wieder auf Normalwerte zurückgekehrt sind.

Die nachfolgende Tabelle dient als Leitfaden für die Dosisanpassung bei der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms und des Non-Hodgkin-Lymphoms entsprechend dem hämatologischen Nadir (der für gewöhnlich etwa 10 Tage nach der Gabe eintritt).

Leukozyten- und Thrombozyten-Nadir	Zeit bis zur Erholung	Nachfolgende Dosierung
Bei Leukozyten-Nadir > 1.500/µl und Thrombozyten-Nadir > 50.000/µl	Erholung ≤ 21 Tage	Vorhergehende Dosis wiederholen.
Bei Leukozyten-Nadir > 1.500/µl und Thrombozyten-Nadir > 50.000/µl	Erholung > 21 Tage	Warten bis zur Erholung, dann vorhergehende Dosis wiederholen.
Bei Leukozyten-Nadir < 1.500/µl oder Thrombozyten-Nadir < 50.000/µl	Jede Dauer	Nach Erholung vorhergehende Dosis um 2 mg/m ² reduzieren.
Bei Leukozyten-Nadir < 1.000/µl oder Thrombozyten-Nadir < 25.000/µl	Jede Dauer	Nach Erholung vorhergehende Dosis um 4 mg/m ² reduzieren.

Kombinationstherapie

Mitoxantron wurde als Teil von Kombinationstherapien angewendet. Beim metastasierten Mammakarzinom haben sich Kombinationen von Mitoxantron mit anderen Zytostatika einschließlich Cyclophosphamid und Fluorouracil oder Methotrexat und Mitomycin C als wirksam erwiesen.

Mitoxantron wurde auch in verschiedenen Kombinationen zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms angewendet. Die Daten sind jedoch zurzeit begrenzt und spezifische Regime können nicht empfohlen werden.

In Kombinationsregimen hat sich Mitoxantron in Anfangsdosen von 7-8 mg/m² bis zu 10-12 mg/m² je nach Kombination und Anwendungshäufigkeit als wirksam erwiesen.

Als Richtschnur gilt, dass die Anfangsdosis von Mitoxantron bei Anwendung in Kombination mit einem anderen myelosuppressiven Arzneimittel um 2-4 mg/m² unter die für die Monotherapie empfohlenen Dosen reduziert werden sollte; die nachfolgende Dosierung hängt, wie in der Tabelle oben angegeben, von Grad und Dauer der Myelosuppression ab.

Akute myeloische Leukämie

Monotherapie bei Rezidiv

Die empfohlene Dosis zur Remissionsinduktion beträgt 12 mg/m² Körperoberfläche, angewendet als tägliche intravenöse Einmalgabe an 5 aufeinanderfolgenden Tagen (insgesamt 60 mg/m²). In klinischen Studien mit einer Dosierung von 12 mg/m² täglich für 5 Tage erzielten die Patienten mit kompletter Remission diese nach dem 1. Induktionszyklus.

Kombinationstherapie

Für die Induktion beträgt die empfohlene Dosis 12 mg/m² Mitoxantron täglich an den Tagen 1-3 als intravenöse Infusion, und 100 mg/m² Cytarabin für 7 Tage als 24-Stunden-Dauerinfusion an den Tagen 1-7.

Zu den meisten kompletten Remissionen kommt es nach dem 1. Zyklus der Induktionstherapie. Bei einer unvollständigen antileukämischen Reaktion kann ein 2. Induktionszyklus mit Mitoxantron für 2 Tage und Cytarabin für 5 Tage mit den gleichen Tagesdosen gegeben werden. Wird während des 1. Induktionszyklus eine schwere oder lebensbedrohliche nicht-hämatologische Toxizität beobachtet, sollte mit dem 2. Induktionszyklus abgewartet werden, bis die Toxizität abgeklungen ist.

Die Konsolidierungstherapie, die in 2 großen randomisierten Multizenterstudien angewendet wurde, besteht aus 12 mg/m² Mitoxantron als intravenöse Infusion täglich an den Tagen 1 und 2, und 100 mg/m² Cytarabin für 5 Tage als 24-Stunden-Dauerinfusion an den Tagen 1-5. Der 1. Zyklus wurde etwa 6 Wochen nach dem letzten Induktionszyklus gegeben; der zweite wurde im Allgemeinen 4 Wochen nach dem ersten gegeben.

Ein einzelner Zyklus mit Mitoxantron 6 mg/m² als intravenösem (i.v.) Bolus, Etoposid 80 mg/m² als intravenöser Infusion über 1 Stunde und Cytarabin (Ara-C) 1 g/m² als intravenöser Infusion über 6 Stunden täglich für 6 Tage (MEC) zeigte als Salvage-Therapie der refraktären AML antileukämische Wirksamkeit.

Behandlung der Blastenkrise bei chronischer myeloischer Leukämie

Kombinationstherapie bei Rezidiv

Die empfohlene Dosis in Kombinationsregimen bei einem Rezidiv beträgt 5-12 mg/m² Körperoberfläche, angewendet als tägliche intravenöse Einmalgabe an 2-4 aufeinanderfolgenden Tagen (maximale Dosis 48 mg/m²).

Fortgeschrittenes kastrationsresistentes Prostatakarzinom

Basierend auf Daten aus 2 Vergleichsstudien mit Mitoxantron plus Corticosteroiden versus Corticosteroiden allein beträgt die empfohlene Dosis von Mitoxantron 12-14 mg/m², angewendet als intravenöse Kurzinfusion alle 21 Tage, in Kombination mit niedrigen oralen Corticosteroiddosen.

Krebspatienten, die kumulative Dosen von 140 mg/m² entweder allein oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika erhielten, hatten eine kumulative Wahrscheinlichkeit einer klinischen kongestiven Herzinsuffizienz von 2,6 %. Aus diesem Grund müssen die Patienten im Hinblick auf Hinweise einer kardialen Toxizität überwacht sowie vor und während der Behandlung zu Symptomen einer Herzinsuffizienz befragt 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 erwiesen. 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 Konzentrat darf ausschließlich als intravenöse Infusion gegeben werden.

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

Mitoxantron HEXAL 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).

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. Krebspatienten, die kumulative Dosen von 140 mg/m² entweder allein oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika erhielten, hatten eine kumulative Wahrscheinlichkeit einer klinischen kongestiven Herzinsuffizienz von 2,6 %. In onkologischen Vergleichsstudien betrug die kumulative Wahrscheinlichkeit einer mittelschweren oder schweren Abnahme der LVEF bei dieser Dosis 13 %.

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. Bei Krebspatienten wird vor Gabe der Initialdosis von Mitoxantron die Untersuchung der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF) mittels Echokardiogramm oder Multiple Gated Acquisition (MUGA) empfohlen. Die Herzfunktion von Krebspatienten sollte während der Behandlung sorgfältig überwacht werden. Die Untersuchung der LVEF ist in regelmäßigen Abständen und/oder bei Auftreten von Anzeichen oder Symptomen einer kongestiven Herzinsuffizienz angezeigt. Eine 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 kardiale Risikofaktoren vorliegen oder nicht.

Wegen der möglichen Gefahr von kardialen Effekten bei vorher mit Daunorubicin oder Doxorubicin behandelten Patienten, sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Mitoxantron-Therapie vor Beginn der Behandlung abgewogen werden.

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

Knochenmarkdepression

Die Therapie mit Mitoxantron sollte von einer engmaschigen und häufigen Überwachung der hämatologischen und chemischen 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 Patienten sollten über die Risiken, Symptome und Anzeichen einer akuten Leukämie informiert und aufgefordert werden, ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn solche Symptome selbst nach einem Zeitraum 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.

Außer für die Behandlung einer akuten myeloischen Leukämie sollte eine Therapie mit Mitoxantron bei Patienten mit einem Ausgangswert von weniger als 1.500 Neutrophilen/mm³ nicht durchgeführt werden. Es wird empfohlen, bei allen Patienten, die Mitoxantron erhalten, häufig ein peripheres Blutbild anzufertigen, um das Auftreten einer Knochenmarkdepression, hauptsächlich einer Neutropenie, die schwer sein und zu einer Infektion führen kann, zu überwachen.

Wird Mitoxantron in hohen Dosen angewendet ($> 14 \text{ mg/m}^2/\text{Tag} \times 3 \text{ Tage}$), wie zur Behandlung der Leukämie angezeigt, kommt es zu schwerer Myelosuppression.

Besondere Sorgfalt sollte darauf verwendet werden, die volle hämatologische Erholung sicherzustellen, bevor eine Konsolidierungstherapie begonnen wird (falls diese Behandlung erfolgt) und die Patienten in dieser Phase engmaschig zu überwachen. Mitoxantron kann in jeder Dosierung eine Myelosuppression hervorrufen.

Sekundäre akute myeloische Leukämie (AML) und myelodysplastisches Syndrom

Topoisomerase-II-Inhibitoren einschließlich Mitoxantron wurden bei Anwendung als Monotherapie oder vor allem in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie mit der Entwicklung einer akuten myeloischen Leukämie oder eines myelodysplastischen Syndroms in Zusammenhang gebracht. Wegen des möglichen Risikos der Entwicklung sekundärer maligner Erkrankungen sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Mitoxantron-Therapie vor Beginn der Behandlung abgewogen werden.

Nicht metastasiertes Mammakarzinom

Wegen des Fehlens ausreichender Daten zur Wirksamkeit der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms und angesichts des erhöhten Leukämierisikos sollte Mitoxantron nur beim metastasierten Mammakarzinom angewendet werden.

Infektionen

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

Impfung

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 4.5).

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 während der Behandlung und für 5 Monate nach Abschluss der Behandlung anzuwenden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor jeder Gabe von Mitoxantron einen negativen Schwangerschaftstest haben und während der Behandlung und für 8 Monate nach Abschluss der Behandlung 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 Nebenwirkungen bei Säuglingen, ist Mitoxantron 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.

Tumorlysesyndrom

Unter der Anwendung von Mitoxantron wurden Fälle von Tumorlysesyndrom berichtet. Die Harnsäure-, Elektrolyt- und Harnstoffspiegel sollten überwacht werden.

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

Mitoxantron 10 mg HEXAL enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 5-ml-Durchstechflasche, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Mitoxantron 20 mg HEXAL enthält 32,89 mg Natrium pro 10-ml-Durchstechflasche, entsprechend 1,64 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

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 der Behandlung und für 5 Monate nach Abschluss der Behandlung anzuwenden.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen darauf hingewiesen 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 8 Monate nach Abschluss der Behandlung 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. Mitoxantron sollte nicht während der Schwangerschaft und vor allem nicht im 1. Trimester der Schwangerschaft gegeben werden. In jedem einzelnen Fall muss der Nutzen der Behandlung gegen das mögliche Risiko für den Feten abgewogen werden. 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 Anämie, Leukopenie, Neutropenie, Infektionen, Alopezie, Übelkeit und Erbrechen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nachfolgende Tabelle basiert auf Sicherheitsdaten, die aus klinischen Studien und Spontanmeldungen bei onkologischen Indikationen stammen. 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).

Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig	Infektion (einschließlich mit tödlichem Ausgang)
Gelegentlich	Infektion der Harnwege, Infektion der oberen Atemwege, Sepsis, opportunistische Infektionen
Selten	Pneumonie
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
Gelegentlich	akute myeloische Leukämie, myelodysplastisches Syndrom, akute Leukämie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig	Anämie, Neutropenie, Leukopenie
Häufig	Thrombozytopenie, Granulozytopenie
Gelegentlich	Myelosuppression, Knochenmarkinsuffizienz, abnorme Leukozytenzahl
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich	Anaphylaxie/anaphylaktoide Reaktionen (einschließlich Schock)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Anorexie
Gelegentlich	Gewichtsschwankungen, Tumorlysesyndrom*
* Akute lymphoblastische Leukämie (T-Zell-ALL und B-Zell-ALL) und Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) sind am häufigsten mit TLS verbunden.	
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Lethargie
Gelegentlich	Angst, Verwirrtheit, Kopfschmerzen, Parästhesie
Augenerkrankungen	
Gelegentlich	Skleraverfärbung

Häufigkeit	Nebenwirkungen
Herzerkrankungen	
Häufig	kongestive Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt (einschließlich tödlicher Ereignisse)
Gelegentlich	Arrhythmie, Sinusbradykardie, Veränderungen im Elektrokardiogramm, verminderte linksventrikuläre Auswurfraction
Selten	Kardiomyopathie
Gefäßerkrankungen	
Gelegentlich	blaue Flecken, Blutung, Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit, Erbrechen
Häufig	Obstipation, Diarrhö, Stomatitis
Gelegentlich	Bauchschmerzen, gastrointestinale Blutung, Schleimhautentzündung, Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich	Hepatotoxizität, erhöhte Aspartataminotransferase-Werte
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Sehr häufig	Alopezie
Gelegentlich	Erythem, 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	
Gelegentlich	Amenorrhö (kann langanhaltend sein und einer vorzeitigen Menopause entsprechen)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Asthenie, Müdigkeit, Pyrexie
Gelegentlich	Ödem, Paravasation*, Geschmacksstörung
* 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.	

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. Krebspatienten, die kumulative Dosen von 140 mg/m² entweder allein oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika erhielten, hatten eine kumulative Wahrscheinlichkeit einer klinischen kongestiven Herzinsuffizienz von 2,6 %.

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. In einer klinischen Studie mit Patienten mit akuter Leukämie kam es bei allen Patienten, die eine Mitoxantron-Therapie erhielten, zu einer signifikanten Myelosuppression. Bei den 80 teilnehmenden Patienten betrugen die Medianwerte der niedrigsten Leukozyten- und Thrombozytenzahlen 400/μl (WHO-Grad 4) bzw. 9.500/μl (WHO-Grad 4). Die hämatologische Toxizität ist bei akuter Leukämie schwierig zu beurteilen, da

herkömmliche Parameter einer Knochenmarkdepression wie Leukozyten- und Thrombozytenzahlen durch den Knochenmarkersatz mit leukämischen Zellen überlagert werden.

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.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Behandlung mit Mitoxantron 12-14 mg/m² war bei der Behandlung verschiedener Krebserkrankungen wirksam. Diese Dosierung wird in 21-tägigen Zyklen gegeben, bei der Induktionstherapie der AML an 3 aufeinanderfolgenden Tagen und bei der Konsolidierungstherapie an 2 Tagen. Mitoxantron ist sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit anderen Zytostatika oder mit Corticosteroiden wirksam.

In Kombination mit anderen Zytostatika ist Mitoxantron bei der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms wirksam, auch bei Patienten, bei denen die adjuvante Therapie mit einem Anthracyclin-haltigen Regime versagt hat.

In Kombination mit Corticosteroiden verbessert Mitoxantron bei Patienten mit fortgeschrittenem kastrationsresistenten Prostatakarzinom die Schmerzkontrolle und Lebensqualität, ohne das Gesamtüberleben zu verlängern. Mitoxantron in Kombination mit Cytarabin als initiale Induktionstherapie ist bei erwachsenen Patienten mit vorher unbehandelter AML hinsichtlich der Remissionsinduktion mindestens so wirksam wie Daunorubicin-Kombinationen. Mitoxantron allein oder in Kombination mit anderen Zytostatika zeigt bei Patienten mit verschiedenen NHL-Typen ein objektives Ansprechen. Der Langzeitnutzen von Mitoxantron ist durch aufkommende Resistenz des Karzinoms begrenzt, was bei Anwendung als Last-Line-Therapie letztlich zu einem tödlichen Ausgang führen kann.

Kinder und Jugendliche

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

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-haltigen Lösungen nicht zugesetzt werden, da es hierbei zu Ausfällungen kommen kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Im unversehrten Behältnis: 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 unter Lichtschutz und bei 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 10 mg HEXAL

Originalpackungen mit 1 und 3 Durchstechflasche/n (mit oder ohne Kunststoffhülle) mit je 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Mitoxantron 20 mg HEXAL

Originalpackungen mit 1 und 3 Durchstechflasche/n (mit oder ohne Kunststoffhülle) mit je 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 ist das Tragen von Handschuhen empfehlenswert. Haut- und Schleimhautkontakte sind zu vermeiden. Im Falle einer Kontamination die betroffenen Stellen sofort mit reichlich warmem (nicht heißem) Wasser abspülen. Bei Augenkontakt sollte eine entsprechende Spülung fachmännisch erfolgen, ggf. sollten weitere augenärztliche Kontrollen durchgeführt werden.

Gegenstände, die mit Mitoxantron 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 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 10 mg HEXAL
50540.00.00

Mitoxantron 20 mg HEXAL
50540.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen: 20. Mai 2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 12. Juni 2013

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig