

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Mitoxantrone Sandoz 2 mg/ml - solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution à diluer pour perfusion contient 2 mg de mitoxantrone.

Chaque flacon de 5 ml contient 10 mg de mitoxantrone (sous forme de chlorhydrate).

Chaque flacon de 10 ml contient 20 mg de mitoxantrone (sous forme de chlorhydrate).

Excipient(s) à effet notoire :

Ce médicament contient 0,148 mmol/ml de sodium (3,42 mg/ml).

Chaque flacon de 5 ml contient 0,739 mmol de sodium (17,10 mg).

Chaque flacon de 10 ml contient 1,478 mmol de sodium (34,14 mg).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Solution bleue limpide, exempte de particules.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

La mitoxantrone est indiquée pour le traitement du cancer du sein métastatique.

La mitoxantrone est indiquée pour le traitement du lymphome non hodgkinien.

La mitoxantrone est indiquée pour le traitement de la leucémie myéloïde aiguë (LMA) chez l'adulte.

La mitoxantrone est indiquée sous forme d'associations thérapeutiques pour le traitement d'induction de rémission d'une crise blastique en cas de leucémie myéloïde chronique.

La mitoxantrone est indiquée en association avec des corticostéroïdes pour le traitement palliatif (p.ex. analgésie) du cancer de la prostate avancé résistant à la castration.

La mitoxantrone est indiquée pour le traitement de patients atteints de sclérose en plaques récurrente hautement évolutive associée à une invalidité d'évolution rapide dans le cas où il n'existe pas d'options thérapeutiques alternatives (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La mitoxantrone doit être administrée sous la supervision d'un médecin qualifié dans l'utilisation d'agents chimiothérapeutiques cytotoxiques.

Cancer du sein métastatique, lymphome non hodgkinien :

Monothérapie :

La dose initiale recommandée de mitoxantrone en monothérapie est de 14 mg/m² de surface corporelle, administrée en une dose intraveineuse unique, pouvant être répétée à 21 jours d'intervalle. Une dose initiale plus faible (12 mg/m² ou moins) est recommandée chez les patients qui présentent des réserves médullaires inadéquates, p.ex. en raison d'une chimiothérapie antérieure ou d'un mauvais état général.

L'adaptation de la dose et le timing des administrations ultérieures doivent être déterminés sur base du jugement clinique, en fonction du degré et de la durée de la myélosuppression. Pour les cycles suivants, la dose précédente peut généralement être répétée si les numérations leucocytaire et plaquettaire ont repris un niveau normal après 21 jours. Le tableau suivant est proposé comme fil conducteur pour l'ajustement posologique dans le cadre du traitement du cancer du sein avancé et du lymphome non hodgkinien en fonction du nadir hématologique (survenant généralement environ 10 jours après l'administration).

Nadir leucocytaire et plaquettaire	Délai de rétablissement	Administration suivante
Si nadir leucocytaire > 1 500/ μ l et nadir plaquettaire > 50 000/ μ l	Rétablissement $\leq$ 21 jours	Répéter la dose précédente
Si nadir leucocytaire > 1 500/ μ l et nadir plaquettaire > 50 000/ μ l	Rétablissement > 21 jours	Attendre jusqu'au rétablissement, puis répéter la dose précédente.
Si nadir leucocytaire < 1 500/ μ l ou nadir plaquettaire < 50 000/ μ l	N'importe quelle durée	Diminuer de 2 mg/m ² par rapport à la dose précédente, après le rétablissement.
Si nadir leucocytaire < 1 000/ μ l ou nadir plaquettaire < 25 000/ μ l	N'importe quelle durée	Diminuer de 4 mg/m ² par rapport à la dose précédente, après le rétablissement.

Association de traitement

La mitoxantrone a été administrée dans le cadre d'associations de traitements. Dans les cas de cancer du sein métastatique, des associations de mitoxantrone avec d'autres agents cytotoxiques, dont le cyclophosphamide et le 5-fluorouracile ou le méthotrexate et la mitomycine C, se sont avérées efficaces.

La mitoxantrone a également été utilisée dans diverses associations pour le traitement du lymphome non hodgkinien ; néanmoins, les données sont limitées pour le moment et aucun protocole spécifique ne peut être recommandé.

Dans le cadre d'associations thérapeutiques, la mitoxantrone, à des doses initiales comprises entre 7 et 8 et 10 et 12 mg/m² en fonction de l'association utilisée et de la fréquence, a montré une efficacité.

A titre indicatif, lorsque la mitoxantrone est utilisée en association chimiothérapeutique avec un autre myélosuppresseur, la dose initiale de mitoxantrone doit être réduite de 2-4 mg/m² par rapport aux doses recommandées en monothérapie. L'administration suivante, comme indiqué dans le tableau ci-dessus, dépendra du degré et de la durée de la myélosuppression.

Leucémie myéloïde aiguë

Monothérapie en cas de récurrence

La dose recommandée pour l'induction d'une rémission est de 12 mg/m² de surface corporelle, administrée en une dose intraveineuse unique par jour pendant cinq jours consécutifs (total de 60 mg/m²). Dans les études cliniques utilisant une posologie de 12 mg/m² par jour pendant 5 jours, les patients ayant présenté une rémission complète atteignaient celle-ci à la suite du premier cycle d'induction.

Association de traitement

Pour l'induction, la dose recommandée est de 12 mg/m² de mitoxantrone par jour aux jours 1 à 3, administrée sous forme de perfusion intraveineuse, et de 100 mg/m² de cytarabine pendant 7 jours, administrée sous forme de perfusion continue sur 24 heures aux jours 1 à 7.

La plupart des rémissions complètes surviendront après le premier cycle de traitement d'induction. En cas de réponse anti-leucémique incomplète, un deuxième cycle d'induction peut être administré, consistant en l'administration de mitoxantrone pendant 2 jours et de cytarabine pendant 5 jours, aux mêmes doses journalières. Si une toxicité non hématologique sévère ou potentiellement mortelle est observée au cours du premier cycle d'induction, le deuxième cycle d'induction sera reporté jusqu'à la disparition de cette toxicité.

Le traitement de consolidation, qui a été utilisé dans le cadre de deux grandes études multicentriques randomisées, se compose de mitoxantrone à 12 mg/m², administrée par perfusion intraveineuse chaque jour aux jours 1 et 2, et de cytarabine à 100 mg/m² pendant 5 jours, administrée sous forme de perfusion continue sur 24 heures aux jours 1 à 5. Le premier cycle était administré environ 6 semaines après le cycle d'induction final ; le deuxième était généralement administré 4 semaines après le premier.

Un cycle unique composé de mitoxantrone à 6 mg/m² en bolus intraveineux (IV), d'étoposide à 80 mg/m² par voie intraveineuse sur une période d'1 heure et de cytarabine (Ara-C) à 1 g/m² par voie intraveineuse sur une période de 6 heures chaque jour pendant 6 jours (MEC) a montré une activité anti-leucémique comme traitement de rattrapage en cas de LMA réfractaire.

Traitement d'une crise blastique en cas de leucémie myéloïde (chronique)

Thérapie combinée en cas de récurrence

La dose recommandée dans les thérapies combinées en cas de récurrence est de 5 à 12 mg/m² de surface corporelle, administrée en une dose intraveineuse unique par jour pendant 2-4 jours consécutifs (dose maximale de 48 mg/m²).

Cancer de la prostate avancé résistant à la castration

Sur base des données issues de deux études comparatives ayant comparé la mitoxantrone plus corticostéroïdes aux corticostéroïdes seuls, la dose recommandée de mitoxantrone est de 12 à 14 mg/m², administrée sous forme de perfusion intraveineuse de courte durée tous les 21 jours, en association avec de faibles doses orales de corticostéroïdes.

Les patients cancéreux ayant reçu des doses cumulées de 140 mg/m², que ce soit en monothérapie ou en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques, présentaient une probabilité cumulée de 2,6 % d'insuffisance cardiaque congestive clinique. Par conséquent, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance quant à des signes de cardiotoxicité et ils doivent être interrogés sur d'éventuels symptômes d'insuffisance cardiaque avant le début du traitement ainsi qu'au cours de celui-ci.

Sclérose en plaques

Le traitement par mitoxantrone doit être administré sous la supervision d'un médecin qualifié dans l'utilisation d'agents chimiothérapeutiques cytotoxiques pour le traitement de la sclérose en plaques.

Ce traitement ne doit être utilisé qu'après une évaluation du rapport bénéfice/risque, en particulier en termes de risque hématologique et de risque cardiaque (voir rubrique 4.4).

Le traitement ne peut pas être instauré chez des patients ayant été traités avec de la mitoxantrone antérieurement.

La dose recommandée de mitoxantrone est habituellement de 12 mg/m² de surface corporelle, administrée sous forme de perfusion intraveineuse de courte durée (environ 5 à 15 minutes), pouvant être répétée tous les 1 à 3 mois. La dose maximale cumulée sur une vie ne doit pas dépasser 72 mg/m² (voir rubrique 5.1)

Si la mitoxantrone est administrée de manière répétée, il faudra ajuster la posologie selon le degré et la durée de la myélosuppression.

Formule sanguine dans les 21 jours qui suivent la perfusion de mitoxantrone

Signes et symptômes d'infection et formule sanguine de grade OMS 3 : dose suivante de 10 mg/m²

Signes et symptômes d'infection et formule sanguine de grade OMS 4 : dose suivante de 8 mg/m²

Formule sanguine 7 jours avant la perfusion de mitoxantrone

Signes et symptômes d'infection et formule sanguine de grade OMS 1 : dose suivante de 9 mg/m²

Signes et symptômes d'infection et formule sanguine de grade OMS 2 : dose suivante de 6 mg/m²

Signes et symptômes d'infection et formule sanguine de grade OMS 3 à 4 : arrêt du traitement

En cas de toxicité non hématologique de grade OMS 2 à 3, la dose suivante sera ajustée à 10 mg/m² ; en cas de toxicité non hématologique de grade 4, le traitement sera arrêté.

Populations particulières

Population âgée

De manière générale, on instaurera, chez les patients âgés, une dose comprise dans le bas de la fourchette posologique, en raison de la plus grande fréquence de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque et de maladie concomitante ou de traitement avec d'autres médicaments.

Insuffisance rénale

La sécurité de la mitoxantrone n'est pas établie chez les patients atteints d'insuffisance rénale. La mitoxantrone doit être utilisée avec prudence.

Insuffisance hépatique

La sécurité de la mitoxantrone n'est pas établie chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Un ajustement posologique peut s'avérer nécessaire chez ces patients car la clairance de la mitoxantrone est réduite en cas d'insuffisance hépatique. Les données sont insuffisantes pour permettre des recommandations d'ajustement de dose. Les analyses de laboratoire ne permettent pas de prédire la clairance de la substance active ni les ajustements posologiques (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de la mitoxantrone chez les enfants n'ont pas été établies. Il n'y a pas

d'utilisation justifiée de la mitoxantrone dans la population pédiatrique.

Mode d'administration

Le concentré de mitoxantrone Sandoz doit être administré par perfusion intraveineuse uniquement.

Le concentré de mitoxantrone Sandoz doit être injecté lentement via une perfusion intraveineuse à libre écoulement, composée d'une solution saline isotonique ou d'une solution de glucose 5 %, sur une durée d'au moins 3 à 5 minutes. La voie d'accès pour la perfusion se fera de préférence dans une grande veine. On évitera, si possible, les veines passant sur les articulations ou celles au niveau d'extrémités présentant un drainage veineux ou lymphatique compromis.

Le concentré de mitoxantrone Sandoz peut aussi être administré sous forme de perfusion de courte durée (15 à 30 minutes) diluée dans 50 à 100 ml de solution saline isotonique ou de solution de glucose 5 %.

Le concentré de mitoxantrone Sandoz ne peut pas être administré par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intra-artérielle. Des lésions tissulaires locales sévères peuvent apparaître en cas d'extravasation pendant l'administration. Ce médicament ne peut pas non plus être administré par injection intrathécale.

Si des signes ou symptômes d'extravasation apparaissent, y compris brûlure, douleur, prurit, érythème, tuméfaction, décoloration bleue ou ulcération, l'administration sera immédiatement arrêtée (voir rubrique 4.4).

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, y compris aux sulfites qui peuvent être produits pendant la fabrication de mitoxantrone.
- La mitoxantrone est contre-indiquée chez les femmes qui allaitent (voir rubriques 4.4 et 4.6).

La mitoxantrone ne peut pas être utilisée pour le traitement de la sclérose en plaques chez les femmes enceintes (voir rubriques 4.4 et 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

La mitoxantrone doit être administrée lentement via une perfusion intraveineuse à libre écoulement. La mitoxantrone ne peut pas être administrée par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intra-artérielle. Des cas de neuropathie locale/régionale ont été rapportés après une injection intra-artérielle, certains ayant été irréversibles. Des lésions tissulaires locales sévères peuvent apparaître en cas d'extravasation pendant l'administration. A ce jour, seuls des cas isolés de réactions locales sévères (nécroses) ont été décrits suite à une extravasation.

La mitoxantrone ne peut pas être administrée par injection intrathécale. Une administration intrathécale peut induire de sévères lésions associées à des séquelles permanentes. Des cas de neuropathie et de neurotoxicité, à la fois centrales et périphériques, ont été rapportés après une injection intrathécale. Ces cas se sont notamment manifestés par des convulsions ayant entraîné un coma et des séquelles neurologiques sévères, et par une paralysie accompagnée d'un dysfonctionnement intestinal et vésical.

Fonction cardiaque

Une toxicité myocardique, dont la forme la plus sévère se traduit par une insuffisance cardiaque congestive (ICC) potentiellement irréversible et fatale, peut survenir soit durant le traitement

avec la mitoxantrone, soit des mois voire des années après la fin de celui-ci. Ce risque augmente avec la dose cumulée. Les patients cancéreux ayant reçu des doses cumulées de 140 mg/m², que ce soit en monothérapie ou en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques, présentaient une probabilité cumulée de 2,6 % d'insuffisance cardiaque congestive clinique. Dans le cadre des études oncologiques comparatives, le taux global de probabilité cumulée d'une diminution modérée ou sévère de la FEVG à cette dose était de 13 %.

La présence d'une maladie cardiovasculaire active ou latente, une radiothérapie antérieure ou concomitante au niveau de la région médiastinale/péricardique, un traitement antérieur avec d'autres anthracyclines ou anthracènediones, ou l'utilisation concomitante d'autres médicaments cardiotoxiques peuvent augmenter le risque de cardiotoxicité. Il est recommandé d'évaluer la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) par échocardiographie ou ventriculographie isotopique (MUGA) avant d'administrer la première dose de mitoxantrone à des patients cancéreux. La fonction cardiaque des patients cancéreux doit faire l'objet d'une étroite surveillance au cours du traitement. Il est recommandé d'évaluer régulièrement la FEVG et/ou le développement éventuel de signes ou symptômes d'insuffisance cardiaque congestive. La cardiotoxicité peut se manifester à tout moment au cours du traitement par mitoxantrone, et ce risque augmente avec la dose cumulée. La cardiotoxicité associée à la mitoxantrone peut se manifester à des doses cumulées plus faibles selon la présence ou non de facteurs de risque cardiaque.

Etant donné le danger potentiel d'effets cardiaques chez les patients précédemment traités par daunorubicine ou doxorubicine, il convient d'évaluer le rapport bénéfice/risque du traitement par mitoxantrone avant d'entamer ce traitement chez de tels patients.

Une insuffisance cardiaque congestive aiguë peut occasionnellement apparaître chez les patients traités par mitoxantrone pour une leucémie myéloïde aiguë.

Ceci a également été rapporté chez des patients atteints de SEP traités par mitoxantrone. Des modifications cardiaques fonctionnelles peuvent apparaître chez les patients atteints de sclérose en plaques traités par mitoxantrone. Il est recommandé d'évaluer la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) par échocardiographie ou ventriculographie isotopique (MUGA) avant d'administrer la première dose de mitoxantrone et avant chaque dose ultérieure chez les patients atteints de SEP, ainsi que chaque année pendant une période allant jusqu'à 5 ans après la fin du traitement. La cardiotoxicité peut se manifester à tout moment au cours du traitement par mitoxantrone, et ce risque augmente avec la dose cumulée. La cardiotoxicité associée à la mitoxantrone peut se manifester à des doses cumulées plus faibles selon la présence ou non de facteurs de risque cardiaque. Normalement, la dose cumulée sur une vie ne doit pas dépasser 72 mg/m² chez les patients souffrant de sclérose en plaques. La mitoxantrone ne doit normalement pas être administrée à des patients atteints de sclérose en plaques présentant soit une FEVG < 50 %, soit une diminution cliniquement significative de la FEVG.

Myélosuppression

Le traitement par mitoxantrone doit s'accompagner d'une étroite et fréquente surveillance des paramètres hématologiques et biochimiques, ainsi que d'une fréquente observation du patient. Une formule sanguine complète, y compris les plaquettes, doit être obtenue avant l'administration de la première dose de mitoxantrone, 10 jours après l'administration et avant chaque perfusion ultérieure, ainsi qu'en cas de développement de signes et symptômes d'infection. Les patients doivent être informés des risques, symptômes et signes de leucémie aiguë et incités à consulter un médecin si de tels symptômes venaient à se manifester, même après la période de cinq ans.

La myélosuppression peut être plus sévère et de plus longue durée chez les patients en mauvais état général ou ayant subi une chimiothérapie et/ou radiothérapie antérieure.

De manière générale, à l'exception du traitement de la leucémie myéloïde aiguë, il ne faut pas administrer un traitement par mitoxantrone à des patients présentant un taux initial de neutrophiles inférieur à 1 500 cellules/mm³. Il est recommandé d'effectuer de fréquentes numérations sanguines périphériques chez tous les patients sous mitoxantrone afin de contrôler l'apparition d'une myélosuppression, essentiellement une neutropénie, laquelle peut être sévère et entraîner des infections.

Lorsque la mitoxantrone est utilisée à des doses élevées (> 14 mg/m²/j x 3 jours), comme il est indiqué en cas de traitement d'une leucémie, une myélosuppression sévère apparaîtra.

Il faudra particulièrement veiller à un rétablissement hématologique complet avant d'entreprendre un traitement de consolidation (si un tel traitement est utilisé) et les patients devront faire l'objet d'une étroite surveillance au cours de cette phase. La mitoxantrone peut provoquer une myélosuppression à n'importe quelle dose.

Leucémie myéloïde aiguë secondaire et syndrome myélodysplasique

Les inhibiteurs de la topoisomérase II, dont la mitoxantrone, ont été associés au développement d'une leucémie myéloïde aiguë (LMA) ou d'un syndrome myélodysplasique (SMD) en cas d'utilisation en monothérapie ou particulièrement en cas d'utilisation concomitante avec d'autres agents antinéoplasiques et/ou une radiothérapie. Étant donné le risque de développement d'affections malignes secondaires, il faut évaluer le rapport bénéfice-risque du traitement par mitoxantrone avant d'entamer ce traitement.

Utilisation après d'autres traitements spécifiques de la SEP

La sécurité et l'efficacité de la mitoxantrone n'ont pas été étudiées après un traitement par natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, diméthyl fumarate ou tériflunomide.

Cancer du sein non métastatique

En l'absence de données d'efficacité suffisantes dans le cadre du traitement adjuvant du cancer du sein et compte tenu du risque accru de leucémie, la mitoxantrone doit uniquement être utilisée en cas de cancer du sein métastatique.

Infections

Les patients sous immunosuppresseurs tels que la mitoxantrone présentent une diminution de la réponse immunologique aux infections. Les infections systémiques doivent être traitées simultanément ou juste avant de débiter le traitement par mitoxantrone.

Vaccination

Une immunisation avec des vaccins viraux vivants (p.ex. vaccination contre la fièvre jaune) augmente le risque d'infection et d'autres effets indésirables, tels que vaccine gangréneuse et vaccine généralisée, chez les patients immunodéprimés, comme c'est le cas durant le traitement par mitoxantrone. Par conséquent, il ne faut pas administrer de vaccins viraux vivants au cours du traitement. Il est conseillé d'être prudent lors de l'utilisation de vaccins viraux vivants après l'arrêt de la chimiothérapie et de vacciner au plus tôt 3 mois après la dernière dose de chimiothérapie (voir rubrique 4.5).

Contraception chez l'homme et la femme

La mitoxantrone est génotoxique et est considérée comme un tératogène potentiel pour l'humain. Par conséquent, il faut conseiller aux hommes sous traitement de ne pas concevoir d'enfant et d'utiliser des méthodes contraceptives pendant le traitement et pendant les 5 mois suivant la fin du traitement. Les femmes en âge de procréer doivent présenter un test de grossesse négatif avant chaque dose et utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant les 8 mois suivant la fin du traitement.

Allaitement

La mitoxantrone a été détectée dans le lait maternel jusqu'à un mois après la dernière administration. Etant donné le risque d'effets indésirables graves de la mitoxantrone chez les nourrissons, l'allaitement est contre-indiqué (voir rubrique 4.3) et doit être arrêté avant d'entamer le traitement.

Fertilité

Les femmes en âge de procréer doivent être informées de l'augmentation du risque d'aménorrhée transitoire ou persistante (voir rubrique 4.6).

Mutagenicité et carcinogénicité

Il a été constaté que la mitoxantrone est mutagène dans des systèmes expérimentaux bactériens et mammifères, ainsi qu'*in vivo* chez le rat. La substance active était carcinogène chez les animaux expérimentaux à des doses inférieures à la dose clinique proposée. Par conséquent, la mitoxantrone est potentiellement carcinogène chez l'être humain.

Syndrome de lyse tumorale

Des cas de syndrome de lyse tumorale ont été rapportés avec l'utilisation de mitoxantrone. Les taux d'acide urique, d'électrolytes et d'urée doivent être contrôlés.

Décoloration de l'urine et d'autres tissus

La mitoxantrone peut provoquer une coloration bleu-vert de l'urine pendant 24 heures après l'administration et il convient d'informer les patients de s'y attendre au cours du traitement. Une décoloration bleutée de la sclère, de la peau et des ongles peut également apparaître.

Mitoxantrone Sandoz contient du sodium

10mg/5ml flacon :

Ce médicament contient 0,739 mmol (17,10 mg) de sodium par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

20mg/10ml:

Ce médicament contient 1,478 mmol (34,14 mg) de sodium par flacon, ce qui équivaut à 1,7% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'association de mitoxantrone avec des substances actives potentiellement cardiotoxiques (p.ex. anthracyclines) augmente le risque de cardiotoxicité.

Les inhibiteurs de la topoisomérase II, dont la mitoxantrone, ont été associés au développement d'une leucémie myéloïde aiguë (LMA) ou d'un syndrome myélodysplasique (SMD) en cas d'utilisation en association avec d'autres agents antinéoplasiques et/ou une radiothérapie (voir rubriques 4.4 et 4.8).

La mitoxantrone provoque une myélosuppression dans le prolongement de son action pharmacologique. Cette myélosuppression peut être accentuée en cas d'utilisation en association chimiothérapeutique avec un autre agent myélosuppresseur, comme dans le cas du traitement du cancer du sein.

L'association de la mitoxantrone avec d'autres agents immunosuppresseurs peut augmenter le risque d'immunodépression excessive et de syndrome lymphoprolifératif.

Une immunisation avec des vaccins viraux vivants (p.ex. vaccination contre la fièvre jaune) augmente le risque d'infection et d'autres effets indésirables, tels que vaccine gangréneuse et vaccine généralisée, chez les patients immunodéprimés, comme c'est le cas durant le traitement par mitoxantrone. Par conséquent, il ne faut pas administrer de vaccins viraux vivants au cours du traitement. Il est conseillé d'être prudent lors de l'utilisation de vaccins viraux vivants après

l'arrêt de la chimiothérapie et de vacciner au plus tôt 3 mois après la dernière dose de chimiothérapie (voir rubrique 4.4).

L'association d'antagonistes de la vitamine K et d'agents cytotoxiques peut entraîner une augmentation du risque de saignements. Chez les patients sous anticoagulothérapie orale, le temps de Quick ou l'INR doivent être étroitement surveillés lors de l'ajout et de l'arrêt du traitement par mitoxantrone et ces paramètres doivent être réévalués plus souvent au cours du traitement concomitant. Des ajustements de la dose d'anticoagulant peuvent s'avérer nécessaires pour maintenir le niveau d'anticoagulation souhaité.

Il a été démontré que la mitoxantrone est un substrat pour la protéine de transport BCRP *in vitro*. Les inhibiteurs de la BCRP (p.ex. eltrombopag, géfitinib) pourraient entraîner une biodisponibilité accrue. Dans le cadre d'une étude pharmacocinétique chez des enfants atteints de leucémie myéloïde aiguë de novo, l'administration concomitante de ciclosporine a entraîné une diminution de 42 % de la clairance de la mitoxantrone. Les inducteurs de la BCRP pourraient potentiellement réduire l'exposition à la mitoxantrone.

La mitoxantrone et ses métabolites sont excrétés dans la bile et dans l'urine mais on ignore si les voies métaboliques ou excrétrices sont saturables, si elles peuvent être inhibées ou induites, ou si la mitoxantrone et ses métabolites subissent une circulation entéro-hépatique (voir rubrique 5.2).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Contraception chez l'homme et la femme

La mitoxantrone est génotoxique et est considérée comme un tératogène potentiel pour l'humain. Par conséquent, il faut conseiller aux hommes sous traitement de ne pas concevoir d'enfant et d'utiliser des méthodes contraceptives pendant le traitement et pendant les 5 mois suivant la fin du traitement.

Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer d'éviter une grossesse. Elles doivent présenter un test de grossesse négatif avant chaque dose et utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant les 8 mois suivant la fin du traitement.

Grossesse

Il existe des données très limitées sur l'utilisation de la mitoxantrone chez la femme enceinte. La mitoxantrone n'était pas tératogène dans le cadre des études menées chez l'animal à des doses inférieures à l'exposition humaine mais elle a provoqué une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). La mitoxantrone est considérée comme un tératogène humain potentiel en raison de son mécanisme d'action et des effets sur le développement affichés par des substances apparentées. Par conséquent, l'utilisation de mitoxantrone pour traiter une SEP est contre-indiquée chez la femme enceinte (voir rubrique 4.3). Lorsqu'elle est utilisée pour d'autres indications, il convient de ne pas administrer la mitoxantrone durant la grossesse, en particulier au cours du premier trimestre de grossesse. Les avantages du traitement doivent être évalués au cas par cas par rapport aux risques éventuels pour le fœtus. Si ce médicament est utilisé durant la grossesse ou si la patiente tombe enceinte alors qu'elle est sous mitoxantrone, celle-ci devra être informée du danger potentiel pour le fœtus et bénéficier de consultations génétiques.

Allaitement

La mitoxantrone est excrétée dans le lait maternel et elle a été détectée dans celui-ci jusqu'à un mois après la dernière administration. Etant donné le risque d'effets indésirables graves de la mitoxantrone chez les nourrissons, l'allaitement est contre-indiqué (voir rubrique 4.3) et doit être arrêté avant d'entamer le traitement.

Fertilité

Les femmes traitées par mitoxantrone présentent un risque accru d'aménorrhée transitoire ou persistante ; il convient donc d'envisager la conservation d'ovocytes avant le traitement. Il n'existe pas de données disponibles pour les hommes mais une atrophie tubulaire des testicules et une diminution du nombre de spermatozoïdes ont été observées chez l'animal (voir rubrique 5.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La mitoxantrone a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Une confusion et une fatigue peuvent se manifester après l'administration de mitoxantrone (voir rubrique 4.8).

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus graves associés à la mitoxantrone sont une toxicité myocardique et une myélosuppression. Les effets indésirables les plus fréquents associés à la mitoxantrone (observés chez plus de 1 patient sur 10) sont : anémie, leucopénie, neutropénie, infections, aménorrhée, alopecie, nausées et vomissements.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau ci-dessous repose sur les données d'innocuité issues d'études cliniques et de notifications spontanées dans le cadre d'indications oncologiques, ainsi que d'études cliniques, d'études d'innocuité post-autorisation et de notifications spontanées chez des patients traités pour une sclérose en plaques. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Fréquence	Oncologie	Sclérose en plaques
<i>Infections et infestations</i>		
Très fréquent	Infection (y compris issue fatale)	Infection (y compris issue fatale) Infection des voies urinaires Infection des voies respiratoires supérieures
Peu fréquent	Infection des voies urinaires Infection des voies respiratoires supérieures Septicémie Infections opportunistes	Pneumonie Septicémie Infections opportunistes
Rare	Pneumonie	
<i>Tumeurs bénignes et malignes (incl kystes et polypes)</i>		

Peu fréquent	Leucémie myéloïde aiguë, syndrome myélodysplasique, leucémie aiguë	Leucémie myéloïde aiguë, syndrome myélodysplasique, leucémie aiguë
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>		
Très fréquent	Anémie Neutropénie Leucopénie	
Fréquent	Thrombocytopénie Granulocytopénie	Anémie Leucopénie Granulocytopénie Numération leucocytaire anormale
Peu fréquent	Myélosuppression Insuffisance médullaire Numération leucocytaire anormale	Insuffisance médullaire Myélosuppression Thrombocytopénie Neutropénie
<i>Affections du système immunitaire</i>		
Peu fréquent	Anaphylaxie/réactions anaphylactoïdes (y compris choc)	Anaphylaxie/réactions anaphylactoïdes (y compris choc)
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>		
Fréquent	Anorexie	
Peu fréquent	Fluctuations de poids Syndrome de lyse tumorale*	Anorexie Fluctuations de poids
* Les leucémies aiguës lymphoblastiques T et B et les lymphomes non hodgkiniens (LNH) sont le plus souvent associés à un SLT		
<i>Affections du système nerveux</i>		
Fréquent	Léthargie	Céphalées
Peu fréquent	Anxiété Confusion Céphalées Paresthésie	Anxiété Confusion Paresthésie Léthargie
<i>Affections oculaires</i>		
Peu fréquent	Décoloration de la sclère	Décoloration de la sclère
<i>Affections cardiaques</i>		

Fréquent	Insuffisance cardiaque congestive Infarctus du myocarde (y compris événements fatals)	Arythmies Electrocardiogramme anormal Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche
Peu fréquent	Arythmies Bradycardie sinusale Electrocardiogramme anormal Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche	Insuffisance cardiaque congestive Cardiomyopathie Bradycardie sinusale Infarctus du myocarde (y compris événements fatals)
Rare	Cardiomyopathie	
<i>Affections vasculaires</i>		
Peu fréquent	Contusion Hémorragie Hypotension	Contusion Hémorragie Hypotension
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>		
Fréquent	Dyspnée	
Peu fréquent		Dyspnée
<i>Affections gastro-intestinales</i>		
Très fréquent	Nausées Vomissements	Nausées
Fréquent	Constipation Diarrhée Stomatite	Constipation Diarrhée Stomatite Vomissements
Peu fréquent	Douleur abdominale Hémorragie gastro-intestinale Inflammation des muqueuses Pancréatite	Douleur abdominale Hémorragie gastro-intestinale Inflammation des muqueuses Pancréatite
<i>Affections hépatobiliaires</i>		
Fréquent		Elévation des taux d'aspartate aminotransférase
Peu fréquent	Hépatotoxicité Elévation des taux d'aspartate aminotransférase	Hépatotoxicité
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>		
Très fréquent	Alopécie	Alopécie

Peu fréquent	Erythème Troubles unguéaux Rash Décoloration de la peau Nécrose tissulaire (après extravasation)	Troubles unguéaux Rash Décoloration de la peau Nécrose tissulaire (après extravasation)
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>		
Peu fréquent	Elévation de la créatininémie Elévation des taux sanguins d'azote uréique Néphropathie toxique Décoloration de l'urine	Elévation de la créatininémie Elévation des taux sanguins d'azote uréique Néphropathie toxique Décoloration de l'urine
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>		
Très fréquent		Aménorrhée*
Peu fréquent	Aménorrhée	
* L'aménorrhée peut être prolongée et signer une ménopause précoce		
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>		
Fréquent	Asthénie Fatigue Pyrexie	
Peu fréquent	Œdème Extravasation* Dysgueusie	Asthénie Fatigue Œdème Pyrexie Extravasation* Mort subite**
* Des cas d'extravasation au niveau du site de perfusion ont été rapportés, pouvant entraîner érythème, tuméfaction, douleur, brûlure et/ou décoloration bleue de la peau. Une extravasation peut provoquer une nécrose tissulaire nécessitant un débridement et une greffe cutanée. Des cas de phlébite ont également été rapportés au niveau du site de perfusion. ** Le lien de causalité avec l'administration de mitoxantrone est incertain.		

Description d'effets indésirables choisis

Une toxicité myocardique, dont la forme la plus sévère se traduit par une insuffisance cardiaque congestive (ICC) potentiellement irréversible et fatale, peut survenir soit durant le traitement avec la mitoxantrone, soit des mois voire des années après la fin de celui-ci. Ce risque augmente avec la dose cumulée. Dans les études cliniques, les patients cancéreux ayant reçu des doses cumulées de 140 mg/m², que ce soit en monothérapie ou en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques, présentaient une probabilité cumulée de 2,6 % d'insuffisance cardiaque congestive clinique.

La myélosuppression est un effet indésirable dose-limitant de la mitoxantrone. La myélosuppression peut être plus prononcée et de plus longue durée chez les patients ayant subi une chimiothérapie ou radiothérapie antérieure. Dans une étude clinique menée chez des patients atteints de leucémie aiguë, une myélosuppression significative s'est manifestée chez tous les patients ayant reçu un traitement par mitoxantrone. Parmi les 80 patients recrutés, les valeurs médianes des plus faibles numérations leucocytaire et plaquettaire étaient respectivement de 400/ μ l (grade OMS 4) et 9 500/ μ l (grade OMS 4). La toxicité hématologique est difficile à évaluer en cas de leucémie aiguë car les paramètres traditionnels de dépression médullaire, tels que les numérations leucocytaire et plaquettaire, se confondent avec le remplacement médullaire par des cellules leucémiques.

Population atteinte de sclérose en plaques

Toxicité hématologique

Une neutropénie peut apparaître après chaque administration. Il s'agit généralement d'une neutropénie transitoire où la numération leucocytaire atteint son niveau le plus bas au jour 10 après la perfusion et se rétablit aux alentours du jour 20. Une thrombocytopénie réversible peut également être observée. Les paramètres hématologiques doivent faire l'objet d'une surveillance régulière (voir rubrique 4.4).

Des cas fatals de leucémie myéloïde aiguë (LMA) ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

Cardiotoxicité

Des cas d'anomalies de l'ECG ont été rapportés. Des cas d'insuffisance cardiaque congestive avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) < 50 % ont également été rapportés (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Le traitement par mitoxantrone n'est pas recommandé au sein de la population pédiatrique. La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Belgique	Luxembourg
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé www.afmps.be Division Vigilance : Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be e-mail: adr@fagg-afmps.be	Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9. Surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique à la mitoxantrone. Des cas de surdosage accidentel ont été rapportés. Quatre patients ayant reçu 140 à 180 mg/m² sous forme d'une injection unique en bolus sont décédés des suites d'une leucopénie sévère avec infection. Un soutien hématologique et un traitement antimicrobien peuvent s'avérer nécessaires au cours de périodes prolongées de myélosuppression sévère.

Bien qu'elle n'ait pas été étudiée chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère, la

mitoxantrone est largement liée aux tissus et il est peu probable que son effet thérapeutique ou sa toxicité puissent être atténués par une dialyse péritonéale ou une hémodialyse.

Une toxicité hématopoïétique, gastro-intestinale, hépatique ou rénale peut être observée, en fonction de la dose administrée et de l'état physique du patient. En cas de surdosage, les patients doivent faire l'objet d'une étroite surveillance. Le traitement sera symptomatique et de soutien.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, anthracyclines et substances apparentées

Code ATC : L 01 DB 07

Mécanisme d'action

La mitoxantrone, un agent agissant sur l'acide désoxyribonucléique (ADN) en s'y intercalant par des liaisons hydrogène, provoque des réticulations et des ruptures de brins. La mitoxantrone interfère également avec l'acide ribonucléique (ARN) et elle est un inhibiteur puissant de la topoisomérase II, une enzyme responsable du déroulement et de la réparation de l'ADN endommagé. En culture de cellules humaines, elle possède un effet cytocide à la fois sur les cellules en prolifération et non en prolifération, ce qui suggère une absence de spécificité envers une phase du cycle cellulaire et une activité contre les néoplasmes à prolifération rapide ou à croissance lente. La mitoxantrone bloque le cycle cellulaire en phase G2, ce qui entraîne une augmentation de l'ARN cellulaire et une polyploïdie.

In vitro, il a été démontré que la mitoxantrone inhibe la prolifération des lymphocytes B et T et des macrophages et qu'elle entrave la présentation antigénique ainsi que la sécrétion de l'interféron gamma, du facteur de nécrose tumorale alpha et de l'interleukine 2.

Effets pharmacodynamiques

La mitoxantrone, un dérivé synthétique d'anthracènedione, est un agent antinéoplasique cytotoxique établi. Son efficacité thérapeutique a été rapportée dans de multiples affections malignes. Son mécanisme d'action présumé en cas de SEP est une immunosuppression.

Efficacité et sécurité cliniques

Le traitement par mitoxantrone à une dose de 12 à 14 mg/m² s'est avéré efficace pour le traitement de divers cancers. En cas de LMA, cette dose s'administre en cycles de 21 jours, pendant trois jours consécutifs pour le traitement d'induction et pendant deux jours pour le traitement de consolidation. La mitoxantrone est active lorsqu'elle est administrée en monothérapie ou en association avec d'autres anticancéreux ou des corticostéroïdes.

La mitoxantrone en association avec d'autres substances actives cytotoxique est efficace dans le traitement du cancer du sein métastatique, ainsi que chez les patients pour lesquels un traitement adjuvant avec un protocole à base d'anthracycline a échoué.

La mitoxantrone en association avec des corticostéroïdes améliore l'analgésie et la qualité de vie chez les patients atteints d'un cancer de la prostate avancé résistant à la castration, sans amélioration de la survie globale. La mitoxantrone en association avec la cytarabine comme traitement d'induction initial est au moins aussi efficace pour l'induction d'une rémission que les associations à base de daunorubicine chez les patients adultes atteints de LMA non encore traitée. La mitoxantrone en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments cytotoxique induit une réponse objective chez les patients atteints de différents types de LNH. L'utilité à long terme de la mitoxantrone est limitée par l'émergence d'une résistance du cancer,

susceptible de mener finalement au décès lors d'une utilisation comme traitement de dernière ligne.

Le traitement par mitoxantrone à 12 mg/m², administrée tous les trois mois s'est avéré supérieur à la dose de 5 mg/m² et au placebo dans le cadre d'une étude clinique portant sur une forme inflammatoire hautement évolutive de SEP. On a observé une diminution de l'aggravation de l'invalidité neurologique et de la fréquence des poussées cliniques. Dans les quelques études menées sur la sclérose en plaques, la dose cumulée efficace était comprise entre 36 mg/m² et 120 mg/m². Les doses individuelles étaient comprises entre 5 et 12 mg/m² et la fréquence des doses allait d'une fois par mois à une fois tous les 3 mois. La durée pendant laquelle la dose cumulée était administrée variait elle aussi entre 3 et 24 mois. Toutefois, la cardiotoxicité augmente avec les doses cumulées. Une dose cumulée de 72 mg/m² est encore efficace et est associée à une moindre cardiotoxicité par rapport à des doses cumulées plus élevées. Par conséquent, les patients souffrant de sclérose en plaques ne doivent pas recevoir de dose cumulée sur une vie supérieure à 72 mg/m².

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité chez les enfants n'ont pas été établies.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La pharmacocinétique de la mitoxantrone après l'administration intraveineuse d'une dose unique chez des patients peut être caractérisée par un modèle à trois compartiments. Chez les patients ayant reçu 15-90 mg/m², on observe une corrélation linéaire entre la dose et l'aire sous la courbe de concentration (ASC). Aucune accumulation plasmatique de la substance active n'était apparente lorsque la mitoxantrone était administrée chaque jour pendant cinq jours ou lorsqu'elle était administrée sous forme d'une dose unique toutes les trois semaines.

Distribution

La distribution tissulaire est étendue : le volume de distribution à l'équilibre dépasse 1 000 l/m². Les concentrations plasmatiques diminuent rapidement au cours des deux premières heures puis lentement par la suite. La mitoxantrone est liée à 78 % aux protéines plasmatiques. La fraction liée est indépendante de la concentration et n'est pas influencée par la présence de phénytoïne, doxorubicine, méthotrexate, prednisone, prednisolone, héparine ou aspirine. La mitoxantrone ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique. La distribution dans les testicules est relativement faible.

Biotransformation et élimination

Les voies menant au métabolisme de la mitoxantrone n'ont pas été élucidées. La mitoxantrone est excrétée lentement dans l'urine et les selles, soit sous forme de substance active inchangée, soit sous forme de métabolites inactifs. Dans le cadre des études humaines, seuls 10 % et 18 % de la dose ont été retrouvés respectivement dans l'urine et les selles sous forme de substance active ou de métabolites, au cours de la période de 5 jours suivant l'administration du médicament. Parmi les substances retrouvées dans l'urine, 65 % se composaient de substance active inchangée. Les 35 % restants se composaient de dérivés d'acide monocarboxylique et dicarboxylique et de leurs glucuronoconjugués.

Bon nombre des valeurs de demi-vie rapportées pour la phase d'élimination sont comprises entre 10 et 40 heures mais quelques autres auteurs ont rapporté des valeurs nettement plus élevées comprises entre 7 et 12 jours. Ces différences d'estimations peuvent être dues à la disponibilité de données à des moments tardifs après les doses, à la pondération des données et à la sensibilité de la méthode de dosage.

Populations particulières

La clairance de la mitoxantrone peut être réduite par une insuffisance hépatique. Il ne semble pas y avoir de différences significatives du point de vue de la pharmacocinétique de la mitoxantrone entre les patients âgés et les jeunes adultes. Les effets du sexe, de la race et de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de la mitoxantrone ne sont pas connus. La pharmacocinétique de la mitoxantrone au sein de la population pédiatrique n'est pas connue.

5.3. Données de sécurité préclinique

Des études de toxicité en administration unique et répétée ont été réalisées chez la souris, le rat, le chien, le lapin et le singe. L'organe cible principal de la toxicité était le système hématopoïétique, cette toxicité se traduisant par une myélosuppression. Les autres cibles étaient le cœur, les reins, le tube digestif et les testicules. Une atrophie tubulaire des testicules et une diminution du nombre de spermatozoïdes ont été observées.

La mitoxantrone s'est révélée mutagène et clastogène dans tous les systèmes expérimentaux *in vitro* ainsi que chez le rat *in vivo*. Des effets carcinogènes ont été observés chez le rat et la souris mâle. Le traitement de rattes gravides au cours de la période d'organogenèse de la gestation était associé à un retard de croissance fœtale à des doses > 0,01 fois la dose humaine recommandée sur une base en mg/m². Lorsque des lapines gravides étaient traitées durant l'organogenèse, une augmentation de l'incidence de mise-bas prématurée était observée à des doses > 0,01 fois la dose humaine recommandée sur une base en mg/m². Aucun effet tératogène n'a été observé dans le cadre de ces études mais les doses maximales testées étaient bien inférieures à la dose humaine recommandée (respectivement 0,02 et 0,05 fois inférieures chez le rat et le lapin, sur une base en mg/m²). Aucun effet n'a été observé sur le développement des petits ni sur la fertilité dans l'étude menée sur deux générations de rats.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chlorure de sodium
Acétate de sodium (E 262)
Acide acétique glacial (E 260)
Sulfate de sodium (E 514)
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)
Eau pour injection

6.2. Incompatibilités

La mitoxantrone ne doit pas être mélangée avec de l'héparine dans la même perfusion car un précipité peut se former. La mitoxantrone ne doit pas être mélangée avec un autre médicament dans la même perfusion.

6.3. Durée de conservation

Flacons non ouvert : 2 ans
Après la première ouverture la solution concentrée doit être diluée immédiatement.

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à température ambiante et pendant au maximum 3 jours à 2-8°C. D'un point de vue

microbiologique, le médicament dilué doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de conservation jusqu'à l'emploi sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre +2°C et +8°C, à moins que la dilution n'ait été réalisée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en verre incolore (Type I) munis d'un bouchon de caoutchouc halobutyle enduit de polymère fluoré avec une capsule de sertissage en aluminium. 1, 5 ou 10 flacons sont emballés dans une boîte.

Présentations : 1x5 ml, 5x5 ml, 10x5 ml, 1x10 ml, 5x10 ml et 10x10 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sandoz nv/sa, Hermeslaan 1H, 1831 Machelen

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Belgique :

Mitoxantrone Sandoz 2 mg/ml - solution à diluer pour perfusion - 5 ml : BE269832

Mitoxantrone Sandoz 2 mg/ml - solution à diluer pour perfusion - 10 ml : BE269823

Luxembourg :

Mitoxantrone Sandoz 2 mg/ml - solution à diluer pour perfusion : 2005069016

Numéro national :

1 x 1 flacon 5ml : 0401092

1 x 1 flacon 10 ml : 0401108

1 x 5 flacons 10 ml : 0779222

1 x 5 flacons 5 ml 0779205

1 x 10 flacons 5 ml : 0779219

1 x 10 flacons 10 ml : 0779236

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

22.09.2003

10. DATE DE MISE A JOUR/D'APPROBATION DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 10/2025

Date d'approbation du texte : 12/2025