

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mitoxantrone Sandoz 2 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 2 mg mitoxantron

Elke injectieflacon van 5 ml bevat 10 mg mitoxantron (als hydrochloride)

Elke injectieflacon van 10 ml bevat 20 mg mitoxantron (als hydrochloride)

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Dit geneesmiddel bevat 0,148 mmol/ml natrium (3,42 mg/ml).

Elke injectieflacon van 5 ml bevat 0,739 mmol natrium (17,10 mg).

Elke injectieflacon van 10 ml bevat 1,478 mmol natrium (34,14 mg).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Heldere, blauwe oplossing, vrij van deeltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Mitoxantron is geïndiceerd voor de behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom.

Mitoxantron is geïndiceerd voor de behandeling van non-Hodgkin lymfoom.

Mitoxantron is geïndiceerd voor de behandeling van acute myeloïde leukemie (AML) bij volwassenen.

Mitoxantron in combinatieregimes is geïndiceerd voor de remissie-inductiebehandeling van blastencrisis bij chronische myeloïde leukemie.

Mitoxantron is geïndiceerd in combinatie met corticosteroïden voor palliatie (bijv. pijnverlichting) in verband met gevorderde castratieresistente prostaatkanker.

Mitoxantron is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met zeer actieve relapsing multiple sclerose met snel voortschrijdende invaliditeit waar geen alternatieve therapeutische opties bestaan (zie rubriek 4.2, 4.4 en 5.1).

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

Mitoxantron moet worden toegediend onder toezicht van een arts die ervaring heeft met het gebruik van cytotoxische chemotherapie.

Gemetastaseerd mammacarcinoom, non-Hodgkin lymfoom:

Monotherapie:

De aanbevolen startdosis mitoxantron in monotherapie bedraagt 14 mg/m² lichaamsoppervlakte, toegediend in één enkele intraveneuze dosis, die kan worden herhaald met tussenpozen van 21 dagen. Bij patiënten met een inadequate beenmergreserve, bijv. als gevolg van een eerdere chemotherapie of van een slechte algemene toestand, wordt een lagere startdosis (12 mg/m² of minder) aanbevolen.

Aanpassing van de dosis en de timing van de volgende toedieningen moet bepaald worden op basis van het klinische oordeel, afhankelijk van de graad en de duur van de myelosuppressie. Voor volgende kuren kan doorgaans de vorige dosis worden herhaald als witte bloedcellen en bloedplaatjes na 21 dagen weer hun normale niveau hebben bereikt. De volgende tabel wordt voorgesteld als leidraad voor de dosisaanpassing bij de behandeling van geavanceerd mammacarcinoom en non-Hodgkin lymfoom, op basis van het hematologische nadir (doorgaans ongeveer 10 dagen na de toediening).

Nadir WBC en bloedplaatjes	Tijd tot herstel	Volgende dosering
Als nadir WBC > 1.500/μl en nadir bloedplaatjes > 50.000/μl	Herstel ≤ 21 dagen	Herhaal vorige dosis
Als nadir WBC > 1.500/μl en nadir bloedplaatjes > 50.000/μl	Herstel > 21 dagen	Wacht tot herstel en herhaal dan de vorige dosis.
Als nadir WBC < 1.500/μl of nadir bloedplaatjes < 50.000/μl	Onbepaald	Verminder de vorige dosis met 2 mg/m ² na herstel.
Als nadir WBC < 1.000/μl of nadir bloedplaatjes < 25.000/μl	Onbepaald	Verminder de vorige dosis met 4 mg/m ² na herstel.

Combinatietherapie

Mitoxantron is gegeven als onderdeel van combinatietherapie. In gevallen van gemetastaseerd mammacarcinoom bleken combinaties van mitoxantron met andere cytotoxische middelen, waaronder cyclofosfamide en 5-fluorouracil of methotrexaat en mitomycine C, doeltreffend te zijn.

Mitoxantron is ook in verschillende combinaties voor non-Hodgkin lymfoom gebruikt; de gegevens zijn op dit moment echter beperkt en er kunnen geen specifieke regimes worden aanbevolen.

In combinatieregimes bleek mitoxantron in startdoses van 7 tot 8 tot 10 tot 12 mg/m², afhankelijk van de gebruikte combinatie en frequentie, doeltreffend te zijn.

Als leidraad geldt dat bij gebruik van mitoxantron in combinatiechemotherapie met een ander myelosuppressief middel, de startdosis mitoxantron moet worden verminderd met 2-4 mg/m² onder de dosering aanbevolen voor gebruik in monotherapie. De volgende toediening, zoals aangegeven in de bovenstaande tabel, is afhankelijk van de ernst en de duur van de myelosuppressie.

Acute myeloïde leukemie :

Monotherapie bij recidief

De aanbevolen dosering voor remissie-inductie bedraagt 12 mg/m² lichaamsoppervlakte, toegediend in één enkele intraveneuze dosis per dag gedurende 5 opeenvolgende dagen (totaal 60 mg/m²). In klinische studies met een dosering van 12 mg/m² per dag gedurende 5 dagen werd bij patiënten, die een volledige remissie bereikten, deze remissie bereikt als gevolg van de eerste inductiebehandeling.

Combinatietherapie

Voor inductie is de aanbevolen dosis 12 mg/m² mitoxantron dagelijks op dag 1 en 3 gegeven als een intraveneuze infusie, en 100 mg/m² cytarabine gedurende 7 dagen als een continue 24-uursinfusie op dag 1 tot en met 7.

De meeste volledige remissies zullen optreden na de eerste kuur van de inductietherapie. In geval van een onvolledige antileukemische respons, kan een tweede inductiekuur worden gegeven waarbij mitoxantron 2 dagen wordt gegeven en cytarabine 5 dagen, en waarbij dezelfde dagelijkse dosisniveaus worden gebruikt. Indien ernstige of levensbedreigende niet-hematologische toxiciteit wordt waargenomen gedurende de eerste inductiekuur, mag de tweede inductiekuur niet worden gegeven tot de toxiciteit is verdwenen.

Consolidatietherapie, toegepast in twee grote gerandomiseerde klinische studies in meerdere centra, bestaat uit mitoxantron 12 mg/m² gegeven via intraveneuze infusie dagelijks op dag 1 en 2, en cytarabine 100 mg/m² gedurende 5 dagen gegeven als een continue 24-uursinfusie op dag 1 tot en met 5. De eerste kuur werd ongeveer 6 weken na de laatste inductiekuur gegeven; de tweede werd meestal 4 weken na de eerste toegediend.

Een enkele kuur met mitoxantron 6 mg/m² als intraveneuze (IV) bolus, etoposide 80 mg/m² intraveneus gedurende 1 uur, en cytarabine (Ara-C) 1 g/m² intraveneus gedurende 6 uur dagelijks gedurende 6 dagen (MEC) vertoonde antileukemische activiteit als salvagetherapie voor refractaire AML.

Behandeling van blastencrisis bij (chronische) myeloïde leukemie

Combinatietherapie bij recidief

De aanbevolen dosis bij combinatiebehandelingen bij recidief bedraagt 5 tot 12 mg/m² lichaamsoppervlakte, toegediend in één enkele intraveneuze dosis per dag gedurende 2-4 opeenvolgende dagen (maximale dosering 48 mg/m²).

Gevorderde castratieresistente prostaatkanker

Op basis van gegevens uit twee vergelijkende klinische studies van mitoxantron plus corticosteroïden versus corticosteroïden alleen, is de aanbevolen dosis mitoxantron 12 tot 14 mg/m² gegeven als een korte intraveneuze infusie elke 21 dagen, in combinatie met lage orale doses corticosteroïden.

Kankerpatiënten die oplopende doses van 140 mg/m², alleen of in combinatie met andere chemotherapeutica kregen, hadden een cumulatieve 2,6% kans op klinisch congestief hartfalen. Daarom moeten deze patiënten worden gecontroleerd op bewijs van cardiotoxiciteit en worden gevraagd naar symptomen van hartfalen voorafgaand aan de start en gedurende de behandeling.

Multiple sclerose

De behandeling met mitoxantron moet worden toegediend onder toezicht van een arts die ervaring heeft met het gebruik van cytotoxische chemotherapie voor de behandeling van multiple sclerose.

De behandeling mag alleen worden toegepast na een baten-risicobeoordeling, met name wat betreft de hematologische en cardiale risico's (zie rubriek 4.4).

De behandeling mag niet worden gestart bij patiënten die eerder zijn behandeld met mitoxantron.

De aanbevolen dosis mitoxantron bedraagt gewoonlijk 12 mg/m² lichaamsoppervlakte gegeven in een korte (ongeveer 5 tot 15 minuten) intraveneuze infusie die elke 1-3 maanden kan worden herhaald. De maximale levenslange cumulatieve dosis mag niet meer dan 72 mg/m² zijn (zie rubriek 5.1).

Als mitoxantron herhaaldelijk wordt toegediend moeten dosisaanpassingen worden geleid door de mate en duur van de beenbergsuppressie.

Differentiële bloedtelling binnen 21 dagen na infusie van mitoxantron

Tekenen en symptomen van infectie en differentiële bloedtelling met WHO graad 3: volgende dosis 10 mg/m²

Tekenen en symptomen van infectie en differentiële bloedtelling met WHO graad 4: volgende dosis 8 mg/m²

Differentiële bloedtelling 7 dagen voor infusie van mitoxantron

Tekenen en symptomen van infectie en differentiële bloedtelling met WHO graad 1: volgende dosis 9 mg/m²

Tekenen en symptomen van infectie en differentiële bloedtelling met WHO graad 2: volgende dosis 6 mg/m²

Tekenen en symptomen van infectie en differentiële bloedtelling met WHO graad 3 tot 4: stopzetting van therapie

In geval van niet-hematologische toxiciteiten WHO graad 2 tot 3 moet de volgende dosis worden bijgesteld naar 10 mg/m², in geval van niet-hematologische toxiciteit WHO graad 4 moet de behandeling worden gestaakt.

Speciale populaties

Ouderen

In het algemeen moet dosisselectie voor een oudere patiënt worden gestart aan de lage kant van het dosisbereik, als weerspiegeling van de hogere frequentie van verminderde lever-, nier- of hartfunctie en gelijktijdige ziekte of behandeling met andere geneeskundige producten.

Verminderde nierfunctie

De veiligheid van mitoxantron bij patiënten met verminderde nierfunctie is niet vastgesteld. Mitoxantron dient met voorzichtigheid te worden gebruikt.

Verminderde leverfunctie

De veiligheid van mitoxantron bij patiënten met leverinsufficiëntie is niet vastgesteld. Voor patiënten met verminderde leverfunctie kan dosisaanpassing nodig zijn omdat de klaring van mitoxantron afneemt als de leverfunctie is verminderd. Er zijn onvoldoende gegevens voor aanbevelingen over dosisaanpassingen. Laboratoriummetingen kunnen de klaring van de werkzame stof en dosisaanpassingen niet voorspellen (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen zijn niet vastgesteld. Er is geen relevante toepassing van mitoxantron bij pediatrische patiënten.

Wijze van toediening

Mitoxantrone Sandoz concentraat mag alleen intraveneus worden toegediend.

Mitoxantrone Sandoz concentraat moet langzaam worden geïnjecteerd in een vrij lopend intraveneus infuus van een isotone zoutoplossing of een 5% glucoseoplossing gedurende een periode van niet minder dan 3 tot 5 minuten. Het slangetje moet bij voorkeur in een grote ader worden ingebracht. Vermijd indien mogelijk aderen over gewrichten of in extremiteiten met bemoeilijkte veneuze of lymfatische afvoer.

Mitoxantrone Sandoz concentraat kan ook worden toegediend als een korte infusie (15 tot 30 minuten) verdund in 50 tot 100 ml isotone zoutoplossing of 5% glucoseoplossing.

Mitoxantrone Sandoz concentraat mag niet subcutaan, intramusculair of intra-arterieel worden gegeven. Ernstige plaatselijke weefselschade kan optreden als er tijdens de toediening sprake is van extravasatie. Het geneesmiddel mag ook niet worden gegeven via intrathecale injectie.

Als er zich tekenen of symptomen van extravasatie hebben voorgedaan, zoals brandend gevoel, pijn, pruritus, erytheem, zwelling, blauwe verkleuring van de huid of ulceratie, moet de toediening onmiddellijk worden stopgezet (zie rubriek 4.4).

4.3. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, waaronder sulfieten die tijdens de vervaardiging van mitoxantron kunnen zijn geproduceerd.
- Mitoxantron is gecontra-indiceerd voor vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.4 en 4.6).

Mitoxantron mag niet worden gebruikt voor de behandeling van multiple sclerose bij zwangere vrouwen (zie rubriek 4.4 en 4.6).

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen voor het hanteren of toedienen van het geneesmiddel

Mitoxantron moet langzaam worden gegeven in een vrij lopend intraveneus infuus. Mitoxantron mag niet subcutaan, intramusculair of intra-arterieel worden gegeven. Er zijn meldingen geweest van lokale/regionale neuropathie, in sommige gevallen onomkeerbaar, na intra-arteriële injectie. Ernstige plaatselijke weefselschade kan optreden als er tijdens de toediening sprake is van extravasatie. Tot op heden zijn slechts geïsoleerde gevallen van ernstige plaatselijke reacties (necrose) beschreven als gevolg van extravasatie.

Mitoxantron mag niet worden gegeven met een intrathecale injectie. Ernstig letsel met permanente sequelae kan voortvloeien uit intrathecale toediening. Er zijn meldingen geweest van neuropathie en neurotoxiciteit, zowel centraal als perifeer, na een intrathecale injectie. Deze meldingen omvatten gevallen leidend tot coma en ernstige neurologische gevolgen, en verlamming met darm- en blaasdisfunctie.

Hartfunctie

Myocardiale toxiciteit, die tot uiting komt in de ernstigste vorm via potentieel onomkeerbaar en fataal congestief hartfalen, kan optreden ofwel gedurende de behandeling met mitoxantron ofwel maanden tot jaren na beëindiging van de behandeling. Het risico stijgt met cumulatieve doses. Kankerpatiënten die cumulatieve doses kregen van 140 mg/m² ofwel alleen ofwel in combinatie met andere chemotherapeutische middelen hadden een cumulatieve kans van 2,6% op klinisch congestief hartfalen. In vergelijkende klinische oncologiestudies was de totale cumulatieve kans op matige of ernstige daling in LVEF bij deze dosis 13%.

Actieve of slapende cardiovasculaire ziekte, voorafgaand aan of gelijktijdig met radiotherapie in het mediastinale/pericardiale gebied, eerdere therapie met andere antracyclinen of antraceendionen, of gelijktijdig gebruik van andere cardiotoxische geneesmiddelen kan het risico op cardiotoxiciteit verhogen. Evaluatie van de linkerventrieklejectiefractie (LVEF) via echocardiogram of multiple-gated acquisition scan (MUGA) wordt aanbevolen voorafgaand aan toediening van de eerste dosis mitoxantron bij kankerpatiënten. Voor kankerpatiënten moet de hartfunctie gedurende de behandeling zorgvuldig worden gecontroleerd. LVEF-evaluatie wordt aanbevolen met regelmatige tussenpozen en/of indien zich tekenen of symptomen van congestief hartfalen ontwikkelen. Cardiotoxiciteit kan optreden op elk moment tijdens de mitoxantron-behandeling en het risico neemt toe met cumulatieve doses. Cardiotoxiciteit met mitoxantron kan optreden bij lagere cumulatieve doses ongeacht de aanwezigheid van cardiale risicofactoren.

Vanwege het mogelijke gevaar van cardiale effecten bij patiënten die eerder zijn behandeld met daunorubicine of doxorubicine moet de baten-risicoverhouding van mitoxantron-behandeling bij die patiënten worden vastgesteld voorafgaand aan de start van de behandeling.

Acuut congestief hartfalen kan soms optreden bij patiënten die worden behandeld met mitoxantron voor acute myeloïde leukemie.

Dit is ook gemeld voor MS-patiënten behandeld met mitoxantron. Functionele cardiale veranderingen kunnen optreden bij patiënten met multiple sclerose behandeld met mitoxantron. Evaluatie van de linkerventrieklejectiefractie (LVEF) via echocardiogram of MUGA wordt aanbevolen voorafgaand aan toediening van de eerste dosis mitoxantron en voorafgaand aan elke dosis bij patiënten met multiple sclerose en jaarlijks tot maximaal 5 jaar na het einde van de behandeling. Cardiotoxiciteit kan optreden op elk moment tijdens de mitoxantron-behandeling en het risico neemt toe met cumulatieve doses. Cardiotoxiciteit met mitoxantron kan optreden bij lagere cumulatieve doses ongeacht de aanwezigheid van cardiale risicofactoren. Normaal gesproken mogen patiënten met multiple sclerose geen levenslange cumulatieve dosis hoger dan 72 mg/m² krijgen. Mitoxantron mag normaal gesproken

niet worden toegediend aan patiënten met multiple sclerose, met ofwel LVEF van < 50% ofwel een klinisch significante daling van LVEF.

Beenmergsuppressie

Behandeling met mitoxantron moet gepaard gaan met nauwkeurige en regelmatige controle van hematologische en chemische laboratoriumparameters, evenals regelmatige observatie van de patiënt. Een volledige bloedceltelling, inclusief bloedplaatjes, moet worden uitgevoerd voorafgaand aan de toediening van de eerste dosis mitoxantron, 10 dagen na de toediening en voorafgaand aan elke volgende infusie voor het geval er tekenen en symptomen van infectie optreden. Patiënten moeten worden geïnformeerd over risico's, symptomen en tekenen van acute leukemie en worden verteld dat ze onmiddellijk medische hulp moeten inroepen als er zich dergelijke symptomen voordoen, ook als de periode van vijf jaar is verstreken.

Myelosuppressie kan heviger zijn en langer duren bij patiënten met een slechte algehele conditie of eerdere chemotherapie en/of radiotherapie.

Behalve voor de behandeling van acute myeloïde leukemie mag mitoxantron-behandeling over het algemeen niet worden gegeven aan patiënten met een neutrofielenaantal bij de basislijn van minder dan 1500 cellen/mm³. Het wordt aanbevolen om perifere bloedcellen regelmatig te tellen bij patiënten die mitoxantron ontvangen om te controleren op het ontstaan van beenmergsuppressie, met name neutropenie, die ernstig kan zijn en kan leiden tot infectie.

Wanneer mitoxantron in hoge doses (> 14 mg/m²/d x 3 dagen) wordt gebruikt zoals geïndiceerd voor de behandeling van leukemie, zal ernstige myelosuppressie optreden.

Volledig hematologisch herstel moet zeer nauwkeurig met zekerheid worden vastgesteld voordat consolidatietherapie kan worden gegeven (als die behandeling wordt gebruikt) en patiënten moeten nauwkeurig worden gecontroleerd tijdens deze fase. Mitoxantron toegediend in elke willekeurige dosis kan myelosuppressie veroorzaken.

Secundaire acute myeloïde leukemie en myelodysplastisch syndroom

Inhibitoren van topoisomerase II, waaronder mitoxantron, wanneer gebruikt als monotherapie of met name in combinatie met andere antineoplastische middelen en/of radiotherapie, zijn in verband gebracht met het ontstaan van acute myeloïde leukemie (AML) of het myelodysplastisch syndroom (MDS). Vanwege het risico op het ontstaan van secundaire maligniteiten moet de baten-risicoverhouding van mitoxantron-behandeling worden vastgesteld voorafgaand aan de start van de behandeling.

Gebruik na andere MS-specifieke behandelingen

De veiligheid en werkzaamheid van mitoxantron zijn niet bestudeerd na behandeling met natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, dimethylfumaraat of teriflunomide.

Niet-gemetastaseerd mammacarcinoom

Bij gebrek aan voldoende werkzaamheidsgegevens voor adjuvante behandeling van borstkanker en het verhoogde risico op leukemie in beschouwing nemend, mag mitoxantron alleen worden gebruikt voor gemetastaseerd mammacarcinoom.

Infecties

Patiënten die immunosuppressiva zoals mitoxantron krijgen, hebben een verminderde immunologische respons op infectie. Systemische infecties moeten worden behandeld met of net voorafgaand aan de start van behandeling met mitoxantron.

Vaccinatie

Immunisatie met levende virusvaccins (bijv. vaccinatie tegen gele koorts) verhoogt het risico op infectie en andere bijwerkingen zoals vaccinia gangrenosa en gegeneraliseerde vaccinia bij patiënten met verminderde immuuncompetentie, zoals gedurende behandeling met mitoxantron. De toediening van levende virusvaccins tijdens de behandeling dient derhalve vermeden te worden. Aanbevolen wordt voorzichtig te zijn met de toepassing van levende virusvaccins na beëindiging van

chemotherapie, en niet eerder dan 3 maanden na de laatste dosis chemotherapie te vaccineren (zie rubriek 4.5).

Anticonceptie voor mannen en vrouwen

Mitoxantron is genotoxisch en wordt beschouwd als een potentieel teratogeen voor de mens. Mannen onder behandeling moeten dan ook geadviseerd worden om geen kinderen te verwekken en anticonceptiemiddelen te nemen tijdens de behandeling en gedurende 5 maanden na voltooiing van de behandeling. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een negatieve zwangerschapstest hebben voorafgaand aan elke dosis, en effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 8 maanden na voltooiing van de behandeling.

Borstvoeding

Mitoxantron is gedurende maximaal één maand na de laatste toediening teruggevonden in de moedermelk. Vanwege de mogelijkheid van ernstige bijwerkingen door mitoxantron bij zuigelingen is borstvoeding gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) en moet worden beëindigd voor de start van de behandeling.

Vruchtbaarheid

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten worden geïnformeerd over verhoogd risico op tijdelijke of aanhoudende amenorroe (zie rubriek 4.6).

Mutageniteit en carcinogeniteit

Mitoxantron is mutageen bevonden in testsystemen met bacteriën en zoogdieren, evenals in vivo bij ratten. De werkzame stof was carcinogeen bij experimentele dieren in doses onder de voorgestelde klinische dosis. Mitoxantron heeft derhalve carcinogeen potentieel bij mensen.

Tumorlyssyndroom

Er zijn gevallen van tumorlyssyndroom gemeld bij gebruik van mitoxantron. De hoeveelheid urinezuur, elektrolyten en ureum moet worden gecontroleerd.

Verkleuring van urine en andere weefsels

Mitoxantron kan gedurende 24 uur na de toediening een blauwgroene verkleuring van de urine veroorzaken en patiënten moeten geïnformeerd worden dat dit te verwachten is. Ook kan er blauwachtige verkleuring van de sclerae, huid en nagels optreden.

Mitoxantrone Sandoz bevat natrium

10mg/5ml injectieflacon:

Dit geneesmiddel bevat 0,739 mmol (17,10 mg) natrium per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

20mg/10ml:

Dit geneesmiddel bevat 1,478 mmol (34,14 mg) natrium per injectieflacon, overeenkomend met 1,7% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Combinaties van mitoxantron met potentieel cardiotoxische werkzame stoffen (bijv. antracyclinen) verhogen het risico op cardiotoxiciteit.

Inhibitoren van het topo-isomerase II, waaronder mitoxantron, zijn bij gelijktijdig gebruik met andere antineoplastische middelen en/of radiotherapie in verband gebracht met het ontstaan van Acute Myeloïde Leukemie (AML) of Myelodysplastisch Syndroom (MDS) (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Mitoxantron veroorzaakt myelosuppressie als een verlengstuk van de farmacologische werking. Myelosuppressie kan toenemen wanneer mitoxantron wordt gebruikt in chemotherapeutische combinatie met een ander myelosuppressief middel zoals voor de behandeling van borstkanker.

De combinatie van mitoxantron met andere immunosuppressieve middelen kan het risico op overmatige immunodepressie en lymfoproliferatief syndroom verhogen.

Immunisatie met levende virusvaccins (bijv. vaccinatie tegen gele koorts) verhoogt het risico op infectie en andere bijwerkingen zoals vaccinia gangrenosa en gegeneraliseerde vaccinia bij patiënten met verminderde immuuncompetentie, zoals gedurende behandeling met mitoxantron. De toediening van levende virusvaccins tijdens de behandeling dient derhalve vermeden te worden. Aanbevolen wordt voorzichtig te zijn met de toepassing van levende virusvaccins na beëindiging van chemotherapie, en niet eerder dan 3 maanden na de laatste dosis chemotherapie te vaccineren (zie rubriek 4.4).

De combinatie van vitamine K-antagonisten en cytotoxische middelen kan resulteren in een verhoogd bloedingsrisico. Bij patiënten die orale bloedverdunders krijgen moet de protrombinetijd of INR nauwgezet worden gecontroleerd bij de toevoeging of stopzetting van behandeling met mitoxantron en regelmatig worden herbeoordeeld gedurende gelijktijdige therapie. Aanpassing van de dosis anticoagulantia kan nodig zijn om de gewenste mate van bloedverdunding te behouden.

Mitoxantron heeft laten zien een substraat te zijn voor het transporteiwit BCRP in vitro. Remmers van de BCRP-transporter (bijv. eltrombopag, gefitinib) kunnen resulteren in een verhoogde biologische beschikbaarheid. In een farmacokinetische studie met kinderen met de novo acute myeloïde leukemie resulteerde comedatie met ciclosporine in afname van de mitoxantron-klaring met 42%. Inductoren van de BCRP-transporter zouden mogelijk de mitoxantron-blootstelling kunnen verminderen.

Mitoxantron en zijn metabolieten worden uitgescheiden in gal en urine, maar het is niet bekend of de metabole of excreteire routes verzadigbaar zijn, en of mitoxantron en zijn metabolieten enterohepatische kringloop ondergaan (zie rubriek 5.2).

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Anticonceptie voor mannen en vrouwen

Mitoxantron is genotoxisch en wordt beschouwd als een potentieel teratogeen voor de mens. Mannen onder behandeling moeten dan ook geadviseerd worden om geen kinderen te verwekken en anticonceptiemiddelen te nemen tijdens de behandeling en gedurende 5 maanden na voltooiing van de behandeling.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moet geadviseerd worden om niet zwanger te worden. Ze moeten een negatieve zwangerschapstest hebben voorafgaand aan elke dosis, en effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 8 maanden na voltooiing van de behandeling.

Zwangerschap

Er is een zeer beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van mitoxantron bij zwangere vrouwen. Mitoxantron was niet teratogeen in dierstudies in doses onder de menselijke blootstelling, maar veroorzaakte reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Mitoxantron wordt beschouwd als potentieel teratogeen bij mensen vanwege het werkingsmechanisme en de ontwikkelingseffecten die zijn aangetoond bij verwante middelen. Derhalve is het gebruik van mitoxantron voor de behandeling van MS gecontra-indiceerd voor zwangere vrouwen (zie rubriek 4.3). Wanneer gebruikt voor de behandeling van andere indicaties mag mitoxantron tijdens de zwangerschap met name niet worden toegediend gedurende het eerste trimester van de zwangerschap. In elk individueel geval moet het voordeel van behandeling worden afgewogen tegen het mogelijke risico voor de foetus. Indien dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap wordt gebruikt of als de patiënt zwanger raakt tijdens het gebruik van mitoxantron, moet de patiënt worden geïnformeerd over het potentiële risico voor de foetus en moet een genetisch consult worden gegeven.

Borstvoeding

Mitoxantron wordt uitgescheiden in moedermelk en is gedurende maximaal één maand na de laatste toediening teruggevonden in de moedermelk. Vanwege de mogelijkheid van ernstige bijwerkingen door mitoxantron bij zuigelingen is borstvoeding gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) en moet worden

beëindigd voor de start van de behandeling.

Vruchtbaarheid

Vrouwen behandeld met mitoxantron hebben een verhoogd risico op tijdelijke of aanhoudende amenorroe en daarom moet het bewaren van geslachtscellen worden overwogen voorafgaand aan behandeling. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor mannen, maar tubulaire atrofie van de testes en een verminderd aantal spermacellen werden waargenomen bij dieren (zie rubriek 5.3).

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Mitoxantron heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Verwardheid en vermoeidheid kunnen optreden na toediening van mitoxantron (zie rubriek 4.8).

4.8. Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest ernstige bijwerkingen met mitoxantron zijn myocardiale toxiciteit en myelosuppressie. De vaakst voorkomende bijwerkingen met mitoxantron (gezien bij meer dan 1 op de 10 patiënten) zijn anemie, leukopenie, neutropenie, infecties, amenorroe, alopecia, misselijkheid en braken.

Getabelleerde lijst met bijwerkingen

De tabel hieronder is gebaseerd op veiligheidsgegevens afkomstig van klinische studies en spontane meldingen bij oncologische indicaties en van klinische studies, veiligheidsstudies na vergunningverlening en spontane meldingen voor patiënten behandeld voor multiple sclerose. De frequenties zijn gedefinieerd volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Frequentie	Oncologie	Multiple sclerose
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>		
Zeer vaak	Infectie (inclusief fatale uitkomst)	Infectie (inclusief fatale uitkomst) Urineweginfectie Infectie van de bovenste luchtwegen
Soms	Urineweginfectie Infectie van de bovenste luchtwegen Sepsis Opportunistische infecties	Pneumonie Sepsis Opportunistische infecties
Zelden	Pneumonie	
<i>Neoplasma's, benigne en maligne (inclusief cysten en poliepen)</i>		
Soms	Acute myeloïde leukemie myelodysplastisch syndroom, acute leukemie	Acute myeloïde leukemie myelodysplastisch syndroom, acute leukemie
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>		
Zeer vaak	Anemie Neutropenie Leukopenie	

Vaak	Trombocytopenie Granulocytopenie	Anemie Leukopenie Granulocytopenie Afwijkend aantal witte bloedcellen
Soms	Myelosuppressie Beenmergfalen Afwijkend aantal witte bloedcellen	Beenmergfalen Myelosuppressie Trombocytopenie Neutropenie
Immuunsysteemaandoeningen		
Soms	Anafylactische/anafylactoïde reacties (waaronder shock)	Anafylactische/anafylactoïde reacties (waaronder shock)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		
Vaak	Anorexie	
Soms	Schommelingen in gewicht Tumorlyssyndroom*	Anorexie Schommelingen in gewicht
* TLS komt het vaakst voor bij acute T- en B-lymfoblastaire leukemie en non-hodgkinlymfomen (NHL)		
Zenuwstelselaandoeningen		
Vaak	Lethargie	Hoofdpijn
Soms	Angst Verwardheid Hoofdpijn Paresthesie	Angst Verwardheid Paresthesie Lethargie
Oogaandoeningen		
Soms	Verkleuring van de sclerae	Verkleuring van de sclerae
Hartaandoeningen		
Vaak	Congestief hartfalen Myocardinfarct (inclusief fatale voorvallen)	Aritmieën Afwijkend electrocardiogram Afgenomen linkerventrieklejectiefractie
Soms	Aritmieën Sinus bradycardie Afwijkend electrocardiogram Afgenomen linkerventrieklejectiefractie	Congestief hartfalen Cardiomyopathie Sinus bradycardie Myocardinfarct (inclusief fatale voorvallen)
Zelden	Cardiomyopathie	
Bloedvataandoeningen		

Soms	Contusie Bloedingen Hypotensie	Contusie Bloedingen Hypotensie
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>		
Vaak	Dyspneu	
Soms		Dyspneu
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>		
Zeer vaak	Misselijkheid Braken	Misselijkheid
Vaak	Constipatie Diarree Stomatitis	Constipatie Diarree Stomatitis Braken
Soms	Buikpijn Maag-darmbloeding Ontsteking van de slijmvliezen Pancreatitis	Buikpijn Maag-darmbloeding Ontsteking van de slijmvliezen Pancreatitis
<i>Lever- en galaandoeningen</i>		
Vaak		Verhoogd aspartaat-aminotransferase
Soms	Hepatotoxiciteit Verhoogd aspartaataminotransferase	Hepatotoxiciteit
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>		
Zeer vaak	Alopecie	Alopecie
Soms	Erytheem Nagelstoornissen Huiduitslag Verkleuring van de huid Weefselnecrose (na extravasatie)	Nagelstoornissen Huiduitslag Verkleuring van de huid Weefselnecrose (na extravasatie)
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>		
Soms	Verhoogd serumcreatinine Verhoogd bloedureumstikstof Toxische nefropathie Verkleuring van de urine	Verhoogd serumcreatinine Verhoogd bloedureumstikstof Toxische nefropathie Verkleuring van de urine
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>		
Zeer vaak		Amenorroe*

Soms	Amenorroe	
* Amenorroe kan aanhouden en overeenstemmen met vroegtijdige menopauze		
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>		
Vaak	Asthenie Vermoeidheid Pyrexie	
Soms	Oedeem Extravasatie* Dysgeusie	Asthenie Vermoeidheid Oedeem Pyrexie Extravasatie* Plotselinge dood**
* Extravasatie is gemeld op de infusieplaats, wat mogelijk erytheem, zwelling, pijn, brandend gevoel en/of een blauwe verkleuring van de huid veroorzaakt. Extravasatie kan weefselnecrose tot gevolg hebben waarbij débridement en huidtransplantatie nodig zijn. Flebitis op de infusieplaats is ook gemeld. ** Causaal verband met toediening van mitoxantron is niet zeker.		

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Myocardiale toxiciteit, die tot uiting komt in de ernstigste vorm via potentieel onomkeerbaar en fataal congestief hartfalen, kan optreden ofwel gedurende de behandeling met mitoxantron ofwel maanden tot jaren na beëindiging van de behandeling. Het risico stijgt met cumulatieve doses. Kankerpatiënten die in klinische studies cumulatieve doses kregen van 140 mg/m² ofwel alleen ofwel in combinatie met andere chemotherapeutische middelen hadden een cumulatieve kans van 2,6% op klinisch congestief hartfalen.

Myelosuppressie is een dosisbeperkende bijwerking van mitoxantron. De myelosuppressie kan meer uitgesproken en langduriger zijn bij patiënten die eerder chemotherapie of radiotherapie kregen. In een klinische studie met patiënten met acute leukemie trad aanmerkelijke myelosuppressie op bij alle patiënten die chemotherapie hadden gekregen. Onder de 80 ingesloten patiënten was de mediane waarde voor de laagste witte bloedcel- en bloedplaatjestelling respectievelijk 400/μl (WHO graad 4) en 9.500/μl (WHO graad 4). Hematologische toxiciteit is moeilijk te evalueren bij acute leukemie omdat traditionele parameters voor beenmergdepressie, zoals witte bloedcelwaarden en bloedplaatjeswaarden, verstoord worden door vervangen van het beenmerg door leukemische cellen.

Patiënten met multiple sclerose

Hematologische toxiciteit

Neutropenie kan optreden na elke toediening. Dit is in het algemeen een voorbijgaande neutropenie met de laagste leukocytwaaarde op dag 10 na de infusie en herstel rond dag 20. Omkeerbare trombocytopenie kan ook worden waargenomen. De hematologische parameters moeten regelmatig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Er zijn fatale gevallen van acute myeloïde leukemie (AML) gemeld (zie rubriek 4.4).

Cardiotoxiciteit

Er zijn gevallen van ECG-afwijkingen gemeld. Er zijn ook gevallen gemeld van congestief hartfalen met linkerventriekjectiefractie (LVEF) < 50% (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Behandeling met mitoxantron wordt niet aanbevolen bij kinderen. De veiligheid en werkzaamheid zijn niet vastgesteld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9. Overdosering

Er is geen bekend specifiek antidotum voor mitoxantron. Er zijn onbedoelde overdoseringen gemeld. Vier patiënten die 140 tot 180 mg/m² als een enkele bolusinjectie kregen, overleden als gevolg van ernstige leukopenie met infectie. Hematologische ondersteuning en antimicrobiële therapie kunnen nodig zijn gedurende langere perioden met ernstige myelosuppressie.

Hoewel patiënten met ernstig nierfalen niet zijn onderzocht, wordt mitoxantron sterk gebonden in weefsel en is het onwaarschijnlijk dat het therapeutische effect of de toxiciteit verminderd worden door peritoneaal- of hemodialyse.

Er kan hematopoëtische, gastro-intestinale, hepatische of renale toxiciteit gezien worden, afhankelijk van de gegeven dosis en de fysieke conditie van de patiënt. In gevallen van overdosering moeten patiënten nauwgezet worden bewaakt. Behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, Anthracyclines en aanverwanten
ATC-code: L01D B07

Werkingsmechanisme

Mitoxantron, een DNA-reactieve stof die zich in het deoxyribonucleïnezuur (DNA) werkt door hydrogeenbinding, en crosslinking en strengbreuken veroorzaakt. Mitoxantron verstoort ook ribonucleïnezuur (RNA) en is een krachtige remmer van topoisomerase II, een enzym dat verantwoordelijk is voor het ontrollen en repareren van beschadigd DNA. Het heeft een celdodend effect op zowel prolifererende als niet-prolifererende gekweekte humane cellen, wat suggereert dat het niet celcyclusfasespecifiek is en dat het actief is tegen snel prolifererende en langzaam groeiende tumoren. Mitoxantron blokkeert de celcyclus in de G2-fase, wat leidt tot een toename van cellulaire RNA en polyploidie.

Mitoxantron heeft in vitro aangetoond dat het B-cel-, T-cel- en macrofaagproliferatie remt en antigeenpresentatie vermindert, en dat het de secretie van interferon gamma, tumornecrosefactor-alfa en interleukine-2 remt.

Farmacodynamische effecten

Mitoxantron, een synthetisch antraceendionderivaat, is een erkend cytotoxisch antineoplastisch middel. De therapeutische werkzaamheid is bij talrijke maligniteiten beschreven. Het veronderstelde werkingsmechanisme bij MS is immunosuppressie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Behandeling met mitoxantron 12 tot 14 mg/m² was effectief bij de behandeling van verschillende typen kanker. Deze dosering wordt gegeven in cycli van 21 dagen, voor inductietherapie bij AML gedurende drie opeenvolgende dagen, voor consolidatietherapie gedurende twee dagen. Mitoxantron is actief wanneer het alleen wordt gegeven of in combinatie met andere antikankermiddelen of corticosteroiden.

Mitoxantron is, in combinatie met andere cytotoxische stoffen, effectief in de behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom, ook bij patiënten bij wie adjuvante behandeling met een antracycline-bevattend regime gefaald heeft.

Mitoxantron in combinatie met corticosteroiden verbetert de pijnbeheersing, en levenskwaliteit bij patiënten met gevorderde castratieresistente prostaatkanker, zonder enige verbetering van de algehele overleving. Mitoxantron is, in combinatie met cytarabine als initiële inductiebehandeling, ten minste even effectief voor remissie-inductie als daunorubicinecombinaties bij volwassen patiënten met eerder onbehandelde AML. Mitoxantron laat, als monotherapie of gecombineerd met andere cytotoxische geneesmiddelen, objectieve responsen zien bij patiënten met diverse soorten NHL. De bruikbaarheid van mitoxantron op lange termijn wordt beperkt door zich ontwikkelende kankerresistentie, wat uiteindelijk kan resulteren in een fatale afloop indien het als laatstelijnsbehandeling wordt gebruikt.

Behandeling met 12 mg/m² mitoxantron, elke drie maanden toegediend, was superieur aan 5 mg/m² en placebo in een klinische studie met zeer actieve inflammatoire actieve MS. Er werd een afname van de verslechtering van neurologische beperkingen en frequentie van klinische recidieven geobserveerd. De werkzame cumulatieve dosis in de verschillende studies bij multiple sclerose liep van 36 mg/m² tot 120 mg/m². Enkele doses varieerden van 5 tot 12 mg/m², met dosisintervallen van eenmaal per maand tot eenmaal per 3 maanden. Ook de periode waarover de cumulatieve dosis gegeven werd, varieerde van 3 tot 24 maanden. Cardiotoxiciteit nam echter toe met cumulatieve doses. Een cumulatieve dosis van 72 mg/m² is nog steeds werkzaam en geassocieerd met minder cardiotoxiciteit dan hogere cumulatieve doses. Daarom dienen patiënten met multiple sclerose geen levenslange cumulatieve dosis van meer dan 72 mg/m² te krijgen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen zijn niet vastgesteld.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De farmacokinetiek van mitoxantron bij patiënten na een enkelvoudige intraveneuze toediening kan worden beschreven door een drie-compartmentenmodel. Bij patiënten die 15-90 mg/m² toegediend kregen, is er een lineaire relatie tussen de dosis en het oppervlak onder de concentratiecurve (AUC). Er was geen zichtbare plasma-accumulatie van de werkzame stof wanneer mitoxantron ofwel dagelijks gedurende vijf dagen ofwel als een eenmalige dosis elke drie weken werd toegediend.

Distributie

De weefseldistributie is uitgebreid: het steady-state distributievolume overstijgt 1.000 l/m². Plasmaconcentraties nemen snel af tijdens de eerste twee uur en langzaam daarna. Mitoxantron wordt voor 78% gebonden aan plasma-eiwitten. De gebonden fractie is onafhankelijk van de concentratie en wordt niet beïnvloed door de aanwezigheid van fenytoïne, doxorubicine, methotrexaat, prednison, prednisolon, heparine of aspirine. Mitoxantron komt niet voorbij de bloed-hersenbarrière. De distributie naar de testes is relatief laag.

Biotransformatie en eliminatie

De routes die leiden tot metabolisering van mitoxantron zijn niet opgehelderd. Mitoxantron wordt langzaam in urine en feces uitgescheiden als onveranderde werkzame stof of als inactieve metabolieten. In studies bij mensen werd slechts 10% en 18% van de dosis in urine en feces teruggevonden, respectievelijk als werkzame stof of metaboliet, tijdens de 5-daagse periode na toediening van het geneesmiddel. Van de stof die in urine werd teruggevonden was 65% onveranderde

werkzame stof. De resterende 35% bestond uit monocarbon- en dicarbonzuurderivaten en hun glucuronideconjugaten.

Veel van de gemelde halfwaardetijden voor de eliminatiefase lagen tussen 10 en 40 uur, maar verschillende andere auteurs hebben veel langere waarden, tussen 7 en 12 dagen, gemeld. Verschillen in deze schattingen kunnen afhangen van de beschikbaarheid van gegevens op late tijdstippen na de doses, het wege van de gegevens en de gevoeligheid van de meting.

Speciale populaties

De klaring van mitoxantron kan verminderd worden door leverfunctiestoornissen.

Er lijkt geen relevant verschil te zijn in de farmacokinetiek van mitoxantron tussen ouderen en jongvolwassen patiënten. Het effect van geslacht, ras en nierfunctiestoornissen op de farmacokinetiek van mitoxantron is onbekend.

De farmacokinetiek van mitoxantron bij pediatrische patiënten is onbekend.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er is enkelvoudig en herhaald toxiciteitsonderzoek uitgevoerd met muizen, ratten, honden, konijnen en apen. Het hematopoëtische systeem was het primaire doelwitorgaan voor toxiciteit en vertoonde myelosuppressie. Hart, nieren, maag-darmstelsel en testes waren additionele doelwitten. Er werd tubulaire atrofie van de testes en een verminderde hoeveelheid spermacellen waargenomen.

Mitoxantron was mutageen en clastogeen in alle *in-vitro* testsystemen en *in vivo* bij ratten. Er werden carcinogene effecten gezien bij ratten en mannelijke muizen. Behandeling van zwangere ratten in de organogeneseperiode tijdens de zwangerschap was geassocieerd met foetale groeivertraging bij doses > 0,01 maal de aanbevolen humane dosis op basis van mg/m². Bij zwangere konijnen die tijdens de organogenese behandeld werden, werd een toegenomen incidentie van premature geboorte geobserveerd bij doses > 0,01 maal de aanbevolen humane dosis op basis van mg/m². Er werden geen teratogene effecten geobserveerd in deze studies, maar de maximale onderzochte doses waren ruim onder de aanbevolen menselijke dosis (respectievelijk 0,02 en 0,05 maal bij ratten en konijnen op basis van mg/m²). Er werden geen effecten geobserveerd op de pupontwikkeling of fertiliteit in het twee-generatieonderzoek bij ratten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride

Natriumacetaat (E 262)

IJsazijnzuur (E 260)

Natriumsulfaat (E 514)

Zoutzuur (voor pH-aanpassing)

Water voor injecties

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Mitoxantron mag niet in hetzelfde infuus met heparine gemengd worden aangezien dit tot de vorming van een neerslag kan leiden. Mitoxantron mag niet in hetzelfde infuus met andere geneesmiddelen worden gemengd.

6.3. Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacons: 2 jaar

Na eerste opening dient het concentraat onmiddellijk verdund te worden.

De chemische en fysieke stabiliteit bij gebruik werd aangetoond gedurende 24 uur bij kamertemperatuur en gedurende maximaal 3 dagen bij 2 tot 8°C. Vanuit microbiologisch standpunt, moet het verdund geneesmiddel onmiddellijk gebruikt worden. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartermijnen tijdens gebruik en omstandigheden voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zijn gewoonlijk niet langer dan 24 uur bij 2 - 8°C, tenzij de verdunning gebeurde onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit geneesmiddel vereist geen bijzondere bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze glazen injectieflacons (Type I) met een fluoropolymeer-gecoate halobutyl rubberen stop met aluminium krimpkap. Een doos bevat 1, 5 of 10 injectieflacons.

Verpakkingsgrootten: 1x5 ml, 5x5 ml, 10x5 ml, 1x10 ml, 5x10 ml en 10x10 ml.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz nv/sa, Hermeslaan 1H, 1831 Machelen

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mitoxantrone Sandoz 2 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie - 5 ml: BE269832

Mitoxantrone Sandoz 2 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie - 10 ml: BE269823

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

22.09.2003

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 10/2025

Datum van goedkeuring van de tekst: 12/2025