

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mitoxantron 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 met 5 ml bevat 10 mg mitoxantron (als hydrochloride)

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

Hulpstof 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

Contraat voor oplossing voor infusie.

Heldere, blauwe oplossing, vrij van deeltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Mitoxantron is geïndiceerd voor de behandeling van gemetastaseerde borstkanker.

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 combinatiebehandelingen is geïndiceerd voor de remissie-inductiebehandeling van de blastencrisis in chronische myeloïde leukemie.

Mitoxantron is in combinatie met corticosteroiden geïndiceerd voor palliatie (bijv. pijnverlichting) gerelateerd aan gevorderde castratieresistente prostaatkanker.

Mitoxantron is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met zeer actieve recidiverende multipale sclerose geassocieerd met snel ontwikkelende beperkingen waar geen alternatieve therapeutische opties voor bestaan (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Mitoxantron dient toegediend te worden onder supervisie van een arts die ervaren is in het gebruik van cytotoxische chemotherapeutica.

Gemetastaseerd mammacarcinoom, non-Hodgkin lymfoom

Monotherapie

De aanbevolen startdosering van mitoxantron als monotherapie is 14 mg/m² lichaamsoppervlak, gegeven als een eenmalige intraveneuze dosis, die met 21-daagse intervallen herhaald kan worden. Een lagere startdosering (12 mg/m² of minder) wordt aanbevolen bij patiënten met ontoereikende beenmergreserves bijv. vanwege eerdere chemotherapie of een slechte algemene conditie.

Doseringsaanpassing en de timing van vervolgdoseringen dient te worden bepaald op basis van klinische beoordeling afhankelijk van de mate en duur van myelosuppressie. Voor vervolgcuren kan de eerdere dosis gewoonlijk worden herhaald als de aantallen witte bloedcellen (WBC) en bloedplaatjes na 21 dagen weer tot normale niveaus zijn teruggekeerd.

De volgende tabel kan gebruik worden als een richtlijn voor dosisaanpassing bij de behandeling van gemetastaseerde borstkanker en non-Hodgkin lymfoom op basis van de hematologische nadir (die meestal ongeveer 10 dagen na dosering optreedt).

WBC en bloedplaatjes nadir	Tijd tot herstel	Vervolgdosis
Als WBC nadir > 1.500/μl en bloedplaatjes nadir > 50.000/μl	Herstel ≤ 21 dagen	Herhaal eerdere dosis
Als WBC nadir > 1.500/μl en bloedplaatjes nadir > 50.000/μl	Herstel > 21 dagen	Wacht tot herstel, herhaal dan eerdere dosis.
Als WBC nadir < 1.500/μl of bloedplaatjes nadir < 50.000/μl	Elke tijdsduur	Verminder met 2 mg/m ² ten opzichte van de eerdere dosis, na herstel.
Als WBC nadir < 1.000/μl of bloedplaatjes nadir < 25.000/μl	Elke tijdsduur	Verminder met 4 mg/m ² ten opzichte van de eerdere dosis, na herstel.

Combinatiebehandeling

Mitoxantron is gegeven als onderdeel van combinatiebehandeling. In gemetastaseerde borstkanker is aangetoond dat combinaties van mitoxantron met andere cytotoxische middelen waaronder cyclofosfamide en 5-fluorouracil of methotrexaat en mitomycine C effectief waren.

Mitoxantron is ook gebruikt in diverse combinaties voor non-Hodgkin-lymfoom, maar er zijn op dit moment beperkte gegevens en specifieke regimes kunnen niet worden aanbevolen.

Voor mitoxantron is effectiviteit aangetoond in combinatiebehandelingen met startdoseringen van 7 tot 8 tot 10 tot 12 mg/m², afhankelijk van de combinatie en gebruikte frequentie.

Als richtlijn dient de startdosering van mitoxantron, wanneer mitoxantron gebruikt wordt in combinatiebehandeling met een ander myelosuppressief middel, verlaagd te worden met 2 tot 4 mg/m² onder de doses die aanbevolen worden voor monotherapie; vervolgdoses, zoals aangegeven in de bovenstaande tabel, zijn afhankelijk van de mate en duur van myelosuppressie.

Acute myeloïde leukemie

Monotherapie bij recidief:

De aanbevolen dosis voor remissieinductie bedraagt 12 mg/m² lichaamsoppervlak, gegeven als een enkele intraveneuze dosis dagelijks gedurende 5 opeenvolgende dagen (totaal 60 mg/m²). In klinische studies met een dosering van 12 mg/m² dagelijks gedurende 5 dagen bereikten patiënten met een complete remissie dat als gevolg van de eerste inductiekuur.

Combinatiebehandeling

De aanbevolen dosering voor inductie is 12 mg/m² mitoxantron dagelijks op dag 1 tot 3, gegeven als een intraveneuze infusie, en 100 mg/m² cytarabine gedurende 7 dagen, gegeven als een continu 24-uursinfuus op dag 1 tot 7.

De meeste complete remissies zullen na de initiële kuur met de inductietherapie optreden. In het geval van een onvolledige antileukemische respons kan een tweede inductiekuur gegeven worden met mitoxantron gegeven gedurende 2 dagen en cytarabine gedurende 5 dagen, met dezelfde dagelijkse dosisniveaus. Als ernstige of levensbedreigende niet-hematologische toxiciteit wordt waargenomen tijdens de eerste inductiekuur, dient gewacht te worden met de tweede inductiekuur tot de toxiciteit hersteld is.

Consolidatiebehandeling, die werd gebruikt in twee grote, gerandomiseerde multicenter studies, bestond uit 12 mg/m² mitoxantron, gegeven per dagelijks intraveneus infuus op dag 1 en 2, en 100 mg/m² cytarabine gedurende 5 dagen, gegeven als een continu 24-uursinfuus op dag 1 tot 5. De eerste kuur werd ongeveer 6 weken na de laatste inductiekuur gegeven; de tweede werd in het algemeen 4 weken na de eerste toegediend.

Een enkele kuur met mitoxantron, 6 mg/m² als intraveneuze (IV) bolus, etoposide, 80 mg/m² intraveneus gedurende een periode van 1 uur, en cytarabine (Ara-C), 1 g/m² intraveneus gedurende een periode van 6 uren per dag gedurende 6 dagen (MEC) vertoonde antileukemische activiteit als salvage behandeling voor refractaire AML.

Behandeling van de blastencrisis bij chronische myeloïde leukemie

Combinatiebehandeling bij recidief

De aanbevolen dosering bij combinatiebehandelingen bij recidief is 5 tot 12 mg/m² lichaamsoppervlak, gegeven als een enkele intraveneuze dosis dagelijks gedurende 2-4 opeenvolgende dagen (maximale dosering 48 mg/m²).

Gevorderde castratieresistente prostaatkanker

Op basis van data van twee vergelijkende studies met mitoxantron plus corticosteroiden versus alleen corticosteroiden is de aanbevolen dosering mitoxantron 12 tot 14 mg/m², gegeven als een kort intraveneus infuus om de 21 dagen, in combinatie met lage orale doses corticosteroiden. Kankerpatiënten die cumulatieve doses van 140 mg/m², alleen of in combinatie met andere chemotherapeutica kregen, hadden een cumulatieve 2,6% kans op klinisch congestief hartfalen. Daarom dienen patiënten gecontroleerd te worden op tekenen van cardiale toxiciteit en gevraagd te worden naar symptomen van hartfalen voor het starten van en tijdens de behandeling.

Multipele sclerose

De behandeling met mitoxantron dient plaats te vinden onder supervisie van een arts die ervaren is in het gebruik van cytotoxische chemotherapeutica voor de behandeling van multipele sclerose. Deze behandeling dient alleen plaats te vinden na beoordeling van de voordeel-risico balans, vooral betreffende de hematologische en cardiale risico's (zie rubriek 4.4).

De behandeling mag niet gestart worden bij patiënten die eerder behandeld zijn met mitoxantron. De aanbevolen dosering mitoxantron is meestal 12 mg/m² lichaamsoppervlak, gegeven als een kort (ongeveer 5 tot 15 minuten) intraveneus infuus, dat elke 1-3 maanden herhaald mag worden. De maximale levenslange cumulatieve dosis dient niet meer te zijn dan 72 mg/m² (zie rubriek 5.1).

Als mitoxantron herhaald toegediend wordt, dienen dosisaanpassingen gebaseerd te worden op de mate en duur van beenmergsuppressie.

Differentiële bloedceltelling binnen 21 dagen na mitoxantroninfuus

Tekenen en symptomen van infectie en differentiële bloedceltelling met WHO graad 3: vervolgdosis 10 mg/m²

Tekenen en symptomen van infectie en differentiële bloedceltelling met WHO graad 4: vervolgdosis 8 mg/m²

Differentiële bloedceltelling 7 dagen voor mitoxantroninfuus

Tekenen en symptomen van infectie en differentiële bloedceltelling met WHO graad 1: vervolgdosis 9 mg/m²

Tekenen en symptomen van infectie en differentiële bloedceltelling met WHO graad 2: vervolgdosis 6 mg/m²

Tekenen en symptomen van infectie en differentiële bloedceltelling met WHO graad 3 tot 4: staken behandeling

In het geval van niet-hematologische toxiciteiten met WHO graad 2 tot 3 dient de vervolgdosis aangepast te worden tot 10 mg/m², in het geval van niet-hematologische toxiciteit graad 4 dient de behandeling gestaakt te worden.

Bijzondere patiëntengroepen

Ouderen

In het algemeen dient de dosisselectie voor een oudere patiënt te beginnen aan de lage kant van de doseringsschaal, rekening houdend met de hogere frequentie van afnemende lever-, nier- of hartfunctie, en bijkomende aandoeningen of behandeling met andere geneesmiddelen.

Nierfunctiestoornis

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

Leverfunctiestoornis

De veiligheid van mitoxantron bij patiënten met een leverfunctiestoornis is niet vastgesteld. Dosisaanpassing kan noodzakelijk zijn bij patiënten met een leverfunctiestoornis, omdat de klaring van mitoxantron verminderd is bij een leverfunctiestoornis. Er zijn onvoldoende gegevens om aanbevelingen te kunnen geven voor dosisaanpassing. Laboratoriumbepalingen kunnen de klaring van de werkzame stof en dosisaanpassingen niet voorspellen (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Mitoxantron Sandoz concentraat mag uitsluitend via intraveneuze infusie toegediend worden.

Mitoxantron Sandoz concentraat dient langzaam geïnjecteerd te worden in een vrijstromend intraveneus infuus met isotone zoutoplossing of 5% glucoseoplossing gedurende een periode van niet minder dan 3 tot 5 minuten. De slang dient bij voorkeur ingebracht te worden in een grote ader. Vermijd, indien mogelijk, aders over gewrichten of in extremiteiten met verminderde veneuze of lymfatische drainage.

Mitoxantron Sandoz concentraat kan ook toegediend worden als een kort infuus (15 tot 30 minuten), verdund in 50 tot 100 ml isotone zoutoplossing of 5% glucoseoplossing.

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

Als er tekenen of symptomen van extravasatie zijn opgetreden, inclusief branden, pijn, jeuk, erytheem, zwelling, blauwe verkleuring of ulceratie, dient de toediening onmiddellijk gestaakt te worden (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgmaatregelen bij gebruik

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Mitoxantron dient langzaam in een vrijstromend intraveneus infuus gegeven te worden. Mitoxantron mag niet subcutaan, intramusculair of intra-arterieel gegeven worden. Er zijn gevallen gemeld van lokale/regionale neuropathie, soms irreversibel, na intra-arteriële injectie. Ernstige lokale weefselschade kan optreden als er sprake is van extravasatie tijdens de toediening. Tot nu toe zijn er slechts geïsoleerde gevallen van ernstige lokale reacties (necroses) ten gevolge van extravasatie beschreven.

Mitoxantron Sandoz mag niet als intrathecale injectie gegeven worden. Ernstige verwondingen met permanente restschade kunnen het gevolg zijn van intrathecale toediening. Er zijn gevallen gemeld van neuropathie en neurotoxiciteit, zowel centraal als perifeer, na een intrathecale injectie. Deze meldingen omvatten convulsies leidend tot coma en ernstige neurologische restschade, en verlamming met darm- en blaasdisfunctie.

Hartfunctie

Myocardiale toxiciteit, dat zich in zijn ernstigste vorm uit als mogelijk irreversibel en fataal congestief hartfalen (CHF), kan optreden tijdens behandeling met mitoxantron of maanden tot jaren na beëindiging van de behandeling. Het risico neemt toe met elke stapsgewijs oplopende dosis. 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. In vergelijkende oncologische studies was de algehele cumulatieve kans op matige tot ernstige afnames in LVEF 13% bij deze dosis.

Actieve of latente cardiovasculaire aandoeningen, voorafgaande of gelijktijdige radiotherapie van het mediastinale/pericardiale gebied, voorafgaande behandeling met andere antracyclines of antracenedionen, of gelijktijdig gebruik van andere cardiotoxische geneesmiddelen kunnen het risico op cardiale toxiciteit verhogen. Evaluatie van de linkerventrieklejectiefractie (LVEF) middels echocardiografie of 'multiple-gated acquisition' (MUGA) wordt aanbevolen vóór de toediening van de eerste dosis mitoxantron bij kankerpatiënten. De hartfunctie van kankerpatiënten dient zorgvuldig gecontroleerd te worden tijdens de behandeling. Het wordt aanbevolen om LVEF met regelmatige intervallen te evalueren en/of wanneer er tekenen of symptomen van congestief hartfalen ontstaan. Cardiotoxiciteit kan op elk moment tijdens de mitoxantronbehandeling ontstaan en het risico neemt

toe met cumulatieve doses. Cardiale toxiciteit met mitoxantron kan optreden bij lagere cumulatieve doses ongeacht of er cardiale risicofactoren aanwezig zijn of niet.

Vanwege het mogelijke gevaar van cardiale bijwerkingen bij patiënten die eerder behandeld zijn met daunorubicine of doxorubicine, dient de voordeel-risico balans van mitoxantronbehandeling bij dergelijke patiënten bepaald te worden voordat de behandeling gestart wordt.

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

Dit is ook gemeld bij MS patiënten die met mitoxantron behandeld worden. Functionele cardiale veranderingen kunnen optreden bij patiënten met multipale sclerose, die behandeld worden met mitoxantron. Evaluatie van de linkerventrieklejectiefractie (LVEF) middels echocardiografie of MUGA wordt aanbevolen vóór toediening van de eerste dosis mitoxantron en vóór elke dosis bij multipale sclerose patiënten en jaarlijks tot 5 jaar na beëindiging van de behandeling. Cardiotoxiciteit kan op elk moment tijdens de mitoxantronbehandeling ontstaan en het risico neemt toe met cumulatieve doses. Cardiale toxiciteit met mitoxantron kan optreden bij lagere cumulatieve doses ongeacht of er cardiale risicofactoren aanwezig zijn of niet. Normaal gesproken dienen patiënten met multipale sclerose geen levenslange cumulatieve dosis van meer dan 72 mg/m^2 te krijgen. Mitoxantron zou normaal gesproken niet toegediend mogen worden aan multipale sclerose patiënten met een LVEF van $< 50\%$ of een klinisch significante afname van LVEF.

Beenmergsuppressie

Behandeling met mitoxantron dient gepaard te gaan met nauwgezette en frequente monitoring van hematologische en chemische laboratoriumparameters en frequente observatie van de patiënt. Een complete bloedwaardebepaling, inclusief bloedplaatjes, dient gedaan te worden vóór toediening van de startdosis mitoxantron, 10 dagen na de toediening en vóór elk vervolginfuus en wanneer er tekenen en symptomen van infectie ontstaan. Patiënten dienen geïnformeerd te worden over de risico's, symptomen en tekenen van acute leukemie en aangespoord te worden om medische hulp te zoeken als zich dergelijke symptomen voordoen, zelfs als de periode van vijf jaar verlopen is.

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

Met uitzondering van de behandeling van acute myeloïde leukemie dient mitoxantronbehandeling in het algemeen niet gegeven te worden aan patiënten met een baseline neutrofielwaarde van minder dan $1.500 \text{ cellen/mm}^3$. Het wordt aanbevolen om regelmatig perifere bloedwaarden te bepalen bij alle patiënten die mitoxantron krijgen om het optreden van beenmergsuppressie te monitoren, met name neutropenie, dat ernstig kan zijn en kan resulteren in infectie.

Wanneer mitoxantron in hoge doses ($> 14 \text{ mg/m}^2/\text{d} \times 3$ dagen) gebruikt wordt, zoals geïndiceerd voor de behandeling van leukemie, zal er ernstige myelosuppressie optreden.

Bijzondere aandacht dient geschonken te worden aan het zorgen voor volledig hematologisch herstel voordat consolidatietherapie (als deze behandeling wordt gebruikt) begonnen wordt en patiënten dienen tijdens deze fase nauwgezet te worden gecontroleerd. Mitoxantron kan bij elke toegediende dosis myelosuppressie veroorzaken.

Secundaire acute myeloïde leukemie en myelodysplastisch syndroom

Topo-isomerase II-remmers, waaronder mitoxantron, zijn, bij gebruik als monotherapie of in het bijzonder bij gelijktijdig gebruik met andere antineoplastische middelen en/of radiotherapie, geassocieerd met de ontwikkeling van acute myeloïde leukemie (AML) of myelodysplastisch syndroom (MDS). Vanwege het risico op het ontwikkelen van secundaire maligniteiten dient de voordeel-risico balans van mitoxantronbehandeling bepaald te worden voordat de behandeling gestart

wordt.

Gebruik na andere MS-specifieke behandelingen

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

Niet-gemetastaseerde borstkanker

In de afwezigheid van voldoende werkzaamheidsgegevens over de adjuvante behandeling van borstkanker en rekening houdend met het toegenomen risico op leukemie dient mitoxantron alleen gebruikt te worden voor gemetastaseerde borstkanker.

Infecties

Patiënten die immunosuppressieve middelen zoals mitoxantron hebben ontvangen, hebben een verminderde immunologische respons op infectie. Systemische infecties dienen samen met of net voor aanvang van de behandeling met mitoxantron behandeld te worden.

Vaccinaties

Immunisatie met levende virus vaccins (bijv. gele koortsvaccin) verhoogt het risico op infectie en andere ongewenste reacties zoals vaccinia gangrenosa en gegeneraliseerde vaccinia bij patiënten met een verminderde weerstand, zoals tijdens de behandeling met mitoxantron. Daarom dienen levende virus vaccins niet toegediend te worden tijdens de behandeling. Het wordt aangeraden om levende virus vaccins met voorzichtigheid te gebruiken na het staken van chemotherapie en niet eerder dan 3 maanden na de laatste chemotherapiedosis te vaccineren (zie rubriek 4.5).

Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Mitoxantron is genotoxisch en wordt beschouwd als een mogelijk humaan teratogeen. Daarom dienen mannen onder behandeling geadviseerd te worden om geen kind te verwekken en om een betrouwbare anticonceptiemethode toe te passen tijdens en gedurende ten minste 6 maanden na behandeling. Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen een negatieve zwangerschapstest te hebben vóór elke dosis en dienen effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens en gedurende ten minste 4 maanden na beëindiging van de behandeling.

Borstvoeding

Mitoxantron is in moedermelk aangetoond tot één maand na de laatste toediening. Vanwege de mogelijkheid op ernstige ongewenste reacties bij zuigelingen op mitoxantron is borstvoeding gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) en moet deze gestaakt worden voordat begonnen wordt met de behandeling.

Vruchtbaarheid

Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen geïnformeerd te worden over het toegenomen risico op tijdelijke of aanhoudende amenorroe (zie rubriek 4.6).

Mutageniteit en carcinogeniteit

Mitoxantron bleek mutageen te zijn in zowel bacteriële en zoogdierstestsystemen als in vivo bij ratten. De werkzame stof was carcinogeen voor proefdieren bij doses onder de voorgestelde klinische dosis. Daarom is mitoxantron mogelijk carcinogeen voor mensen.

Tumorlyssyndroom

Er zijn gevallen van tumorlyssyndroom gemeld bij gebruik van mitoxantron. Urinezuur-, elektrolyt- en ureumwaarden dienen te worden bewaakt.

Verkleuring van urine en andere weefsels

Mitoxantron kan een blauw-groene verkleuring van de urine veroorzaken gedurende 24 uur na toediening en patiënten dient verteld te worden dit te kunnen verwachten tijdens de behandeling. Een blauwachtige verkleuring van de sclera, huid en nagels kan ook optreden.

Mitoxantron Sandoz 2 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie bevat natrium

10 mg/5 ml flacon:

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

20 mg/10 ml flacon:

Dit middel bevat 1,478 mmol (34,14 mg) natrium per flacon, 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

Combinatie van mitoxantron met mogelijk cardiotoxisch werkzame stoffen (bijv. antracyclines) verhoogt het risico op cardiale toxiciteit.

Topo-isomerase II-remmers, waaronder mitoxantron, zijn, bij gelijktijdig gebruik met andere antineoplastische middelen en/of radiotherapie, geassocieerd met de ontwikkeling van acute myeloïde leukemie (AML) of myelodysplastisch syndroom (MDS) (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Mitoxantron veroorzaakt myelosuppressie als gevolg van zijn farmacologische werking.

Myelosuppressie kan worden versterkt wanneer het gebruikt wordt in combinatiechemotherapie met een ander myelosuppressief middel zoals bij de behandeling van borstkanker.

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

Immunisatie met levende virus vaccins (bijv. gele koortsvaccin) verhoogt het risico op infectie en andere ongewenste reacties zoals vaccinia gangrenosa en gegeneraliseerde vaccinia bij patiënten met een verminderde weerstand, zoals tijdens de behandeling met mitoxantron. Daarom dienen levende virus vaccins niet toegediend te worden tijdens de behandeling. Het wordt aangeraden om levende virus vaccins met voorzichtigheid te gebruiken na het staken van chemotherapie en niet eerder dan 3 maanden na de laatste chemotherapiedosis te vaccineren (zie rubriek 4.4).

De combinatie van vitamine K-antagonisten en cytotoxische middelen kan mogelijk leiden tot een verhoogd bloedingsrisico. Bij patiënten die orale anticoagulatiebehandeling krijgen dient de protrombintijd-ratio of INR nauwgezet bewaakt te worden tijdens het toevoegen en weer stoppen van de behandeling met mitoxantron en dient vaker opnieuw gemeten te worden tijdens gelijktijdige behandeling. Aanpassingen van de anticoagulansdosis kan noodzakelijk zijn om het gewenste niveau van anticoagulatie te behouden.

Het is aangetoond dat mitoxantron in vitro een substraat voor het BCRP-transporteiwit is. Remmers van het BCRP-transporteiwit (bijv. eltrombopag, gefitinib) kunnen zorgen voor een verhoogde biologische beschikbaarheid. In een farmacokinetische studie bij kinderen met de novo acute myeloïde leukemie resulteerde ciclosporine co-medicatie in een 42% afname van de klaring van mitoxantron. Induceerders van het BCRP-transporteiwit kunnen mogelijk de blootstelling aan mitoxantron verlagen.

Mitoxantron en zijn metabolieten worden uitgescheiden in gal en urine, maar het is niet bekend of de metabole of uitscheidingsroutes verzadigbaar zijn, geremd of versterkt kunnen worden en of mitoxantron en zijn metabolieten enterohepatische circulatie ondergaan (zie rubriek 5.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Mitoxantron is genotoxisch en wordt beschouwd als een mogelijk humaan teratogeen. Daarom dienen mannen onder behandeling geadviseerd te worden om geen kind te verwekken en om een betrouwbare anticonceptiemethode toe te passen tijdens en gedurende ten minste 6 maanden na behandeling. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moet aangeraden worden om zwangerschap te vermijden, dienen een negatieve zwangerschapstest te hebben vóór elke dosis en dienen effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens en gedurende ten minste 4 maanden na beëindiging van de behandeling.

Zwangerschap

Er zijn zeer beperkte gegevens over het gebruik van mitoxantron bij zwangere vrouwen. Mitoxantron was niet teratogeen in dieronderzoek met doses onder humane blootstelling, maar veroorzaakte reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Mitoxantron wordt beschouwd als een mogelijk humaan teratogeen vanwege zijn werkingsmechanisme en de effecten op de ontwikkeling die door gerelateerde middelen aangetoond zijn. Daarom is het gebruik van mitoxantron voor de behandeling van MS gecontra-indiceerd bij zwangere vrouwen (zie rubriek 4.3). Wanneer mitoxantron gebruikt wordt als behandeling voor andere indicaties, dient het niet toegediend te worden tijdens zwangerschap, met name tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. In elk individueel geval dient het behandelvoordeel afgewogen te worden tegen het mogelijk risico voor de foetus. Als dit geneesmiddel gebruikt wordt tijdens de zwangerschap of als de patiënt zwanger raakt tijdens het gebruik van mitoxantron, dient de patiënt geïnformeerd te worden over het mogelijke risico voor de foetus en dient genetische counseling aangeboden te worden.

Borstvoeding

Mitoxantron wordt uitgescheiden in moedermelk en is in moedermelk aangetoond tot één maand na de laatste toediening. Vanwege de mogelijkheid op ernstige ongewenste reacties bij zuigelingen op mitoxantron is borstvoeding gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) en moet deze gestaakt worden voordat begonnen wordt met de behandeling.

Vruchtbaarheid

Vrouwen die behandeld worden met mitoxantron hebben een verhoogd risico op voorbijgaande of aanhoudende amenorroe en daarom dient het opslaan van eicellen overwogen te worden voordat de behandeling gestart wordt. Bij mannen zijn er geen gegevens beschikbaar, maar er werd tubulaire atrofie van de testes en een verminderde hoeveelheid spermacellen waargenomen in proefdieren (zie rubriek 5.3).

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest ernstige bijwerkingen van mitoxantron zijn myocardiale toxiciteit en myelosuppressie. De meest voorkomende bijwerkingen met mitoxantron (gezien in meer dan 1 per 10 patiënten) zijn anemie, leukopenie, neutropenie, infecties, amenorroe, haaruitval, misselijkheid en braken.

Bijwerkingentabel

De onderstaande tabel is gebaseerd op veiligheidsgegevens uit klinische studies en spontane meldingen bij oncologische indicaties en uit klinische studies, post-autorisatie veiligheidsstudies en

spontane meldingen bij patiënten die behandeld werden voor multipale sclerose. Frequenties zijn gedefinieerd op basis van de volgende conventie:
 Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ en $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ en $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ en $\leq 1/1000$), zeer zelden ($\leq 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Frequentie	Oncologie	Multipale sclerose
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>		
Zeer vaak	Infectie (inclusief fatale afloop)	Infectie (inclusief fatale afloop) Urineweginfectie Bovenste luchtweginfectie
Soms	Urineweginfectie Bovenste luchtweginfectie Sepsis Opportunistische infecties	Longontsteking Sepsis Opportunistische infecties
Zelden	Longontsteking	
<i>Neoplasmata, 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 Abnormale witte bloedcelwaarden
Soms	Myelosuppressie Beenmergfalen Abnormale witte bloedcelwaarden	Beenmergfalen Myelosuppressie Trombocytopenie Neutropenie
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>		
Soms	Anafylaxie/anafylactoïde reacties (inclusief shock)	Anafylaxie/anafylactoïde reacties (inclusief shock)
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>		
Vaak	Anorexie	

Frequentie	Oncologie	Multipele sclerose
Soms	Gewichtsschommelingen Tumorlyssyndroom*	Anorexie Gewichtsschommelingen
* Acute T- en B-lymfoblastische leukemie en non-Hodgkin-lymfomen (NHL) zijn het vaakst geassocieerd met TLS		
Zenuwstelselaandoeningen		
Vaak	Lethargie	Hoofdpijn
Soms	Angst Verwardheid Hoofdpijn Paresthesie	Angst Verwardheid Paresthesie Lethargie
Oogaandoeningen		
Soms	Verkleuring sclera	Verkleuring sclera
Hartaandoeningen		
Vaak	Congestief hartfalen Myocardinfarct (inclusief fatale afloop)	Hartritmestoornis Abnormaal electrocardiogram Verminderde linkerventrikel-ejectiefractie
Soms	Hartritmestoornis Sinusbradycardie Abnormaal electrocardiogram Verminderde linkerventrikel-ejectiefractie	Congestief hartfalen Cardiomyopathie Sinusbradycardie Myocardinfarct (inclusief fatale afloop)
Zelden	Cardiomyopathie	
Bloedvataandoeningen		
Soms	Kneuzing Bloeding Hypotensie	Kneuzing Bloeding Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		
Vaak	Dyspneu	
Soms		Dyspneu
Maagdarmsstelselaandoeningen		
Zeer vaak	Misselijkheid Braken	Misselijkheid

Frequentie	Oncologie	Multipele sclerose
Vaak	Obstipatie Diarree Stomatitis	Obstipatie Diarree Stomatitis Braken
Soms	Buikpijn Gastro-intestinale bloeding Slijmvliesontsteking Pancreatitis	Buikpijn Gastro-intestinale bloeding Slijmvliesontsteking Pancreatitis
<i>Lever- en galaandoeningen</i>		
Vaak		Verhoogde aspartaat-aminotransferasewaarden
Soms	Levertoxiciteit Verhoogde aspartaat-aminotransferasewaarden	Levertoxiciteit
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>		
Zeer vaak	Haaruitval	Haaruitval
Soms	Erytheem Nagelafwijkingen Huiduitslag Huidverkleuring Weefselnecrose (na extravasatie)	Nagelafwijkingen Huiduitslag Huidverkleuring Weefselnecrose (na extravasatie)
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>		
Soms	Verhoogd serumcreatinine Verhoogde bloedureumstikstofwaarden Toxische nefropathie Urineverkleuring	Verhoogd serumcreatinine Verhoogde bloedureumstikstofwaarden Toxische nefropathie Urineverkleuring
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>		
Zeer vaak		Amenorroe*
Soms	Amenorroe*	
* Amenorroe kan langdurig zijn en samenhangen met premature menopauze		
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>		
Vaak	Asthenie Vermoeidheid Pyrexie	

Frequentie	Oncologie	Multipele sclerose
Soms	Oedeem Extravasatie* Dysgeusie	Asthenie Vermoeidheid Oedeem Pyrexie Extravasatie* Plotselinge dood**
<p>* Extravasatie op de infuusplaats is gemeld, wat kan resulteren in erytheem, zwelling, pijn, brandend gevoel en/of blauwe verkleuring van de huid. Extravasatie kan leiden tot weefselnecrose met als gevolg de noodzaak voor debridement en huidtransplantatie. Flebitis op de infuusplaats is ook gemeld.</p> <p>** De causale relatie met de toediening van mitoxantron is onzeker.</p>		

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Myocardiale toxiciteit, dat zich in zijn ernstigste vorm uit als mogelijk irreversibel en fataal congestief hartfalen (CHF), kan optreden tijdens behandeling met mitoxantron of maanden tot jaren na beëindiging van de behandeling. Het risico neemt toe met elke stapsgewijs oplopende dosis. 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.

Myelosuppressie is een dosisbeperkende bijwerking van mitoxantron. Myelosuppressie kan ernstiger zijn en langer duren bij patiënten die eerder chemotherapie of radiotherapie hebben gekregen. In een klinische studie bij patiënten met acute leukemie trad significante myelosuppressie op bij alle patiënten aan wie mitoxantron was toegediend. 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 in acute leukemie omdat traditionele parameters voor beenmergdepressie, zoals witte bloedcelwaarden en bloedplaatjeswaarden, verstoord worden door vervangen van het beenmerg door leukemische cellen.

Multipele sclerose populatie

Hematologische toxiciteit

Neutropenie kan na elke toediening optreden. Dit is in het algemeen een voorbijgaande neutropenie met de laagste leukocytwarde op dag 10 na de infusie en herstel rond dag 20. Een reversibele trombocytopenie kan ook worden gezien. Hematologische parameters dienen regelmatig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).

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

Cardiale toxiciteit

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

Pediatrische patiënten

Behandeling met mitoxantron wordt niet aanbevolen bij pediatrische patiënten. 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

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 ten gevolge van ernstige leukopenie met infectie. Hematologische ondersteuning en antimicrobiële behandeling kunnen noodzakelijk zijn tijdens langdurige 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. Bij een overdosering dient de patiënt nauwgezet te worden bewaakt. Behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: antineoplastische middelen, antracyclines en verwante verbindingen.
ATC-code: L01D B07

Werkingsmechanisme

Mitoxantron is 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 topo-isomerase 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 antracenedionderivaat, 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 12 tot 14 mg/m² mitoxantron was effectief bij de behandeling van diverse types kanker. Deze dosering wordt in 21-daagse cycli gegeven, tijdens drie opeenvolgende dagen als inductiebehandeling bij AML, tijdens twee opeenvolgende dagen als consolidatiebehandeling. Mitoxantron is actief als monotherapie of in combinatie met andere antikankermiddelen of corticosteroiden.

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

Mitoxantron verbetert, in combinatie met corticosteroiden, de pijnbeheersing en levenskwaliteit bij patiënten met gevorderde castratieresistente prostaatkanker, zonder 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 als het als laatstelijsbehandeling wordt gebruikt.

Behandeling met 12 mg/m² mitoxantron, elke drie maanden toegediend, was superieur aan 5 mg/m² en placebo in een klinische studie bij 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 multipole 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 multipole sclerose geen levenslang cumulatieve dosis van meer dan 72 mg/m² te krijgen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid bij pediatrische patiënten 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 of als een eenmalige dosis elke drie weken werd toegediend.

Distributie

De weefseldistributie is uitgebreid: het steady-state distributievolume overstijgt 1.000 l/m². Plasmaconcentraties namen snel af tijdens de eerste twee uren 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 monocarboxyline- en dicarboxylinezuurderivaten 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.

Bijzondere patiëntengroepen

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 pediatrie patiënten is onbekend.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Enkelvoudig en herhaald toxiciteitsonderzoek is uitgevoerd met muizen, ratten, honden, konijnen en apen. Het hematopoëtische systeem was het primaire doelwitorgaan voor toxiciteit en vertoonde myelosuppressie. Hart, nieren, maagdarmsstelsel 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-vitrotestsystemen 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 onderzoeken, maar de maximale onderzochte doses waren ruim onder de aanbevolen humane dosis (0,02 en 0,05 maal respectievelijk bij ratten en konijnen op basis van mg/m²). Er werden geen effecten geobserveerd op de pupontwikkeling of fertiliteit in het tweegeneratieonderzoek bij ratten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Natriumacetaat (E 262)
Azijnzuur (E 260)
Natriumsulfaat (E 514)
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Water voor injectie

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 injectieflacon: 2 jaar

Na eerste opening moet het concentraat onmiddellijk worden verdund.

De chemische en fysieke stabiliteit bij gebruik werden aangetoond gedurende 24 uur bij kamertemperatuur en voor maximaal 3 dagen bij 2-8°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het verdunde geneesmiddel onmiddellijk gebruikt worden. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de gebruikstermijn en bewaarcondities voor gebruik onder verantwoordelijkheid van de gebruiker; ze zouden normaal niet meer mogen bedragen dan 24 uur bij 2 tot 8°C, tenzij de verdunning gebeurde onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden. Zie rubriek 6.6, Speciale voorzorgsmaatregelen voor verwijdering en andere instructies.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze glazen injectieflacon (Type I) met een fluorpolymeer beklede halobutylrubber stop met een aluminium geribbelde dop. 1, 5 of 10 injectieflacons zijn verpakt in een kartonnen doos.

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor verwijdering 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 B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

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

RVG 29568

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 november 2005
Datum van laatste verlenging: 5 maart 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.2 en 5.1: 13 februari 2025