

Gebrauchsinformation: Information für den Anwender

Raleno[®] 2 mg/ml

Injektionslösung bzw. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Wirkstoff: Mitoxantronhydrochlorid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.

1. Was ist Raleno[®] 2 mg/ml und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Raleno[®] 2 mg/ml beachten?
3. Wie ist Raleno[®] 2 mg/ml anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Raleno[®] 2 mg/ml aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST RALENOVA 2 MG/ML UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Raleno[®] ist ein Arzneimittel, das die Funktion Ihres körpereigenen Abwehrsystems (Immunsystems) beeinflusst [Immunmodulator (Immunsuppressivum)].

Raleno[®] ist indiziert für die Behandlung von nicht-rolstuhlpflichtigen Patienten mit chronisch-fortschreitender (sekundär-progredienter) oder progressiv-schubförmiger Multipler Sklerose mit einem EDSS von 3 bis einschließlich 6 mit und ohne überlagernden Schüben bei Versagen oder Unverträglichkeit einer Vortherapie mit Immunmodulatoren, die sich in einem aktiven Krankheitsstadium, definiert durch zwei Schübe oder eine EDSS-Verschlechterung um mindestens einen Punkt in 18 Monaten, befinden.

Anmerkung: „EDSS“ (Kurtzke Expanded Disability Status Scale) ist eine Bewertungsmethode, bei der die Beeinträchtigungen verschiedener neurologischer Funktionssysteme wie z.B. Sehen, Blase, Hirnstamm bewertet werden. Die Summe dieser Bewertungen ergibt eine Zahl, die ein Maß für die Behinderung darstellt.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON RALENOVA 2 MG/ML BEACHTEN?

Raleno[®] darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegenüber Mitoxantron oder einem der sonstigen Bestandteile von Raleno[®] sind,
- bei schweren, stark entwickelten Infekten,
- wenn Sie schwanger sind oder stillen (siehe entsprechender Abschnitt weiter unten),
- wenn Sie bereits eine kumulative Lebenszeitdosis von 140 mg/m² erhalten haben,
- wenn Sie entweder eine LVEF (linksventrikuläre Ejektionsfraktion, eine Kennzahl zur Leistungsmessung Ihres Herzens, die von Ihrem Arzt ermittelt wird) von unter 50 % oder eine klinisch signifikante Reduktion der LVEF haben,
- wenn Ihr Arzt feststellt, dass die Zahl Ihrer Neutrophilen (eine bestimmte Art von Zellen im Blut) bei Behandlungsbeginn unter 1.500 Zellen je mm³ liegt.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Raleno[®] ist erforderlich,

- wenn Sie Bronchialasthmatiker sind:
Aufgrund des Gehaltes an Natriumdisulfit kann es, insbesondere bei Bronchialasthmatikern, zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen, die sich als Erbrechen, Durchfall, keuchende Atmung, akuter Asthmaanfall, Bewusstseinsstörungen oder Schock äußern können.
1 ml Raleno[®] enthält max. 0,1 mg Natriumdisulfit, entsprechend 0,06 mg Sulfid (SO₂⁻²).
- wenn Sie in Ihrer Vorgeschichte Herzerkrankungen haben:
Bei Ihnen sollte die Behandlung mit Raleno[®] mit besonderer Vorsicht vorgenommen und sorgfältig überwacht werden.
Vor Beginn der Therapie mit Raleno[®] ist durch geeignete Untersuchungsmethoden (u.a. Echokardiogramm) eine normale Herzfunktion sicherzustellen.
- wenn Sie an einer schweren Funktionseinschränkung der Leber oder Nieren (Leber- oder Niereninsuffizienz) leiden:
Bei Ihnen soll Raleno[®] mit Vorsicht eingesetzt werden. Ein Leberfunktionstest wird vor jeder Anwendung von Raleno[®] empfohlen.

Bei Anwendung von Raleno[®] mit anderen Arzneimitteln:

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Im Falle einer Krebserkrankung kann die Wirkung von Mitoxantron durch Zellgifte zur Krebsbehandlung bis in den akut giftigen Bereich verstärkt werden. Der Patient/die Patientin ist im Falle einer Krebserkrankung unter Hinweis auf die Verwendung von Mitoxantron zur Behandlung der Multiplen Sklerose an einen onkologischen Facharzt zu überweisen.

Die Behandlung von Patienten mit bestimmten Hemmstoffen von Enzymen, die für die Funktion der Erbsubstanz DNA wichtig sind (so genannten Topoisomerase II-Inhibitoren, wie z.B. Mitoxantron), in Kombination mit anderen Zellgiften (Zytostatika), vor allem auch mit Bestrahlungstherapie, in der Onkologie wurde mit Fällen von bösartigen Erkrankungen des blutbildenden Systems (so genannter akuter therapiebedingter myeloischer Leukämie [AML] oder myelodysplastischem Syndrom) in Zusammenhang gebracht. Einige Fälle von AML führten zum Tod.

Aufgrund der derzeit nur begrenzt vorliegenden Erfahrung bei der Anwendung von Mitoxantron zur Monotherapie der Multiplen Sklerose kann das potentielle Risiko, dass die Patienten in der Folge bösartige (maligne) Erkrankungen (Leukämien) entwickeln, noch nicht abgeschätzt werden.

Zu Wechselwirkungen zwischen Mitoxantron bei Anwendung bei der Multiplen Sklerose und anderen Arzneimitteln liegen bislang kaum Erfahrungen vor.

Aufgrund der möglicherweise herzscheidigenden Wirkung (kardiotoxisches Potential) von Mitoxantron darf Raleno[®] nicht zusammen mit anderen herzscheidigenden (kardiotoxischen) Substanzen angewandt werden.

Im Rahmen einer Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie traten bei 25 Frauen, die Mitoxantron erhielten und orale Kontrazeptiva („Pille“) verwendeten, keine Schwangerschaften auf. Eine negative Beeinflussung der Wirkung der „Pille“ erscheint nach derzeitigem Kenntnisstand unwahrscheinlich.

Die gleichzeitige oder vorherige Anwendung von Solcoseryl (einem eiweißfreien Blut-Dialysat vom Kalb) und Mitoxantron in vivo ergab keinen Hinweis auf eine Verstärkung der Toxizität von Mitoxantron.

Im Versuch mit Bakterienkulturen (in vitro) wurde gezeigt, dass Mitoxantron unterhalb von 10 mg/l keinen eigenen, gegen die Bakterien gerichteten (antimikrobiellen) Effekt besitzt. Bei Kombination von Mitoxantron mit den Antibiotika Ampicillin, Trimethoprimulfadiazin, Cephadroxil und Doxycyclin wurde in vitro kein verstärkender (synergistischer) Effekt nachgewiesen. Bei Imipenem wurde bei je 1 Stamm von je 5 Stämmen der Bakterien *Escherichia coli* und *Staphylococcus aureus* eine Wirkungsverstärkung des Antibiotikums beobachtet.

Im Tierversuch wurde bei Anwendung von Metoclopramid (zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen) und Nitrendipin (zur Behandlung bestimmter Herzbeschwerden, Calciumantagonist) in Kombination mit Mitoxantron zur Behandlung von Leukämien keine Verstärkung der toxischen Wirkung von Mitoxantron beobachtet.

Erfahrungen zur Beurteilung der Wechselwirkungen von Amifostin (einem Mittel zum Schutz von Zellen) und Mitoxantron liegen nicht vor.

Natriumdisulfit ist eine sehr reaktionsfähige Verbindung. Es muss deshalb damit gerechnet werden, dass mit Raleno[®] zusammen verabreichtes Thiamin (Vitamin B 1) abgebaut wird.

Im Allgemeinen ist unter immunsuppressiver Therapie, wie z.B. mit Raleno[®], der Impferfolg beeinträchtigt oder in Frage gestellt.

Die Impfung mit Lebendimpfstoffen kann zu schweren Reaktionen wie Vaccinia gangraenosa, generalisierten Kuhpocken oder Tod führen. Unterrichten Sie daher Ihren impfenden Arzt vor einer Impfung von Ihrer Behandlung mit Raleno[®].

Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Vor jeder Anwendung von Raleno[®] sollte ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden und dessen Ergebnis vorliegen.

Im Tierversuch zeigten sich keine Hinweise auf ein frucht-schädigendes (teratogenes) Potential von Mitoxantron. Jedoch kann Mitoxantron erbgutschädigend wirken und die Entwicklung eines Embryos beeinträchtigen. Raleno[®] darf daher nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, da im Rahmen einer MS-Therapie in der Regel keine lebensbedrohliche (vitale) Indikation vorliegt.

Während der Behandlung mit Raleno[®] ist eine sichere Kontrazeption durchzuführen. Tritt dennoch während der Behandlung eine Schwangerschaft ein oder sollte eine vitale Indikation zur Behandlung einer schwangeren Patientin vorliegen, muss eine medizinische Beratung über das mit der Behandlung verbundene Risiko von frucht-schädigenden Wirkungen für das Kind erfolgen.

Empfängnisverhütende Maßnahmen:

Der Wirkstoff Mitoxantron kann erbgutschädigend wirken. Männer, die mit Raleno[®] behandelt werden, dürfen während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach kein Kind zeugen. Aufgrund tierexperimenteller Befunde sollten sich Männer vor Beginn der Behandlung wegen der Möglichkeit einer nicht wieder umkehrbaren Unfruchtbarkeit (irreversiblen Infertilität) durch die Therapie mit Mitoxantron über eine Spermakonservierung beraten lassen.

Frauen müssen während einer Therapie mit Mitoxantron eine anerkannte sichere Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.

Stillzeit:

Raleno[®] wird mit der Muttermilch ausgeschieden, und 28 Tage nach seiner letzten Anwendung wurden signifikante Konzentrationen (18 ng/ml) berichtet. Daher ist die Behandlung mit Raleno[®] während der Stillzeit und auch danach kontraindiziert. Vor einer Behandlung mit Raleno[®] muss abgestellt werden.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen:

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt.

3. WIE IST RALENOVA 2 MG/ML ANZUWENDEN?

Der Sie behandelnde Arzt oder medizinisches Fachpersonal wird Raleno[®] bei Ihnen anwenden, indem er/es Ihnen verdünntes Raleno[®] in eine geeignete Vene (intravenös, i.v.) einleitet. Das medizinische Fachpersonal bereitet Raleno[®] vor.

Falls nicht anders angegeben, ist die übliche Dosis:

12 mg Mitoxantron/m² Körperoberfläche, verabreicht alle 3 Monate.

Eine Dosisanpassung bei wiederholter Gabe sollte sich am Ausmaß und der Dauer der Knochenmarkssuppression orientieren und wird von Ihrem Arzt vorgenommen.

Ihr Arzt findet weitergehende Angaben hierzu am Ende dieser Gebrauchsinformation im Abschnitt „Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt.“ Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Raleno[®] zu stark oder zu schwach ist.

Wenn Sie eine größere Menge Raleno[®] erhalten haben als Sie sollten:

Raleno[®] wird Ihnen vom Arzt oder medizinischen Fachpersonal verabreicht. Sollte dennoch eine Überdosierung aufgetreten sein, so findet Ihr Arzt im Abschnitt „Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt.“ Informationen zum Umgang mit dieser Situation.

Wenn Sie die Anwendung von Raleno[®] vergessen haben:

Wenn Sie einen Termin zur Anwendung von Raleno[®] vergessen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren behandelnden Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Raleno[®] Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

| | |
|----------------------|--|
| Sehr häufig: | mehr als 1 von 10 Behandelten |
| Häufig: | weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten |
| Gelegentlich: | weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1000 Behandelten |
| Selten: | weniger als 1 von 1000, aber mehr als 1 von 10 000 Behandelten |
| Sehr selten: | weniger als 1 von 10 000 Behandelten, einschließlich Einzelfälle |

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:

Sehr häufig: Harnwegsinfektion, Infektion der oberen Atemwege.

Häufigkeit unbekannt: Infektion, Lungenentzündung (Pneumonie), Blutvergiftung (Sepsis), opportunistische Infektionen.

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen):

Häufigkeit unbekannt: Akute myeloide Leukämie, myelodysplastisches Syndrom, akute Leukämie.

Die Behandlung von Patienten mit bestimmten Hemmstoffen von Enzymen, die für die Funktion der Erbsubstanz DNA wichtig sind (so genannten Topoisomerase II-Inhibitoren, wie z.B. Mitoxantron), in Kombination mit anderen Zellgiften (Zytostatika), vor allem auch mit Bestrahlungstherapie, in der Onkologie wurde mit Fällen von bösartigen Erkrankungen des blutbildenden Systems (so genannter akuter therapiebedingter myeloischer Leukämie [AML] oder myelodysplastischem Syndrom) in Zusammenhang gebracht. Einige Fälle von AML führten zum Tod.

Aufgrund der derzeit nur begrenzt vorliegenden Erfahrung bei der Anwendung von Mitoxantron zur Monotherapie der Multiplen Sklerose kann das potentielle Risiko, dass die Patienten in der Folge bösartige (maligne) Erkrankungen (Leukämien) entwickeln, noch nicht abgeschätzt werden.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Sehr häufig: Abnahme der Blutplättchen (Thrombozytopenie), Abnahme bestimmter weißer Blutkörperchen (Granulozytopenie).

Häufig: Abnahme der weißen Blutkörperchen (Leukozytopenie), Blutarmut (Anämie).

Häufigkeit unbekannt: Hemmung der Knochenmarksfunktion (Myelosuppression, Knochenmarkshypoplasie, Myeloaplasie), Abnahme bestimmter weißer Blutkörperchen (Neutropenie), Blutung (Hämorrhagie), abnormales weißes Blutbild (Leukozytopenie).

Leukozytopenien wurden bei der Anwendung in der klinischen Erprobung von Raleno[®] beobachtet, jedoch nicht als „schwer“ eingestuft. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass es bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand zu einer ausgeprägten Knochenmarkshemmung kommen kann. Ein Abfall der Blutplättchen wird selten gefunden.

Zur Überwachung der Therapie werden entsprechende Blutbildkontrollen während eines Behandlungszyklus sowie vor jeder Verabreichung von Raleno[®] empfohlen.

Erkrankungen des Immunsystems:

Häufigkeit unbekannt: Anaphylaxie/anaphylaktische Reaktionen (einschl. anaphylaktischer Schock), Immunsuppression.

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Kopfschmerzen.

Häufigkeit unbekannt: Angstgefühl, Verwirrung, Schläfrigkeit, Gefühlsstörungen (Parästhesien), Essstörung (Anorexie).

Gelegentlich wurde über das Auftreten von unspezifischen neurologischen Ausfällen berichtet. Ein Zusammenhang mit der Mitoxantron-Behandlung ist hierbei jedoch schwer zu beurteilen.

Herzerkrankungen:

Sehr häufig: Herzrhythmusstörungen (Arrhythmie), abnormales Elektrokardiogramm.

Häufigkeit unbekannt:

Herzversagen durch Blutstau (kongestives Herzversagen), asymptomatische Abnahme der linksventrikulären Auswurf-fraktion, Schwäche des Herzmuskels (Kardiomyopathie), Verlangsamung des Herzschlages (sog. Sinusbradykardie), Herzinfarkt (Myokardinfarkt), niedriger Blutdruck.

Geringe bis mittelschwere kardiovaskuläre Veränderungen wurden während der klinischen Erprobung im Anwendungsgebiet „Multiple Sklerose“ beobachtet. Es handelt sich hierbei um vorübergehende EKG-Veränderungen und verminderte linksventrikuläre Auswurf-fraktion. Eine Vorbehandlung der Patienten mit bestimmten Zellgiften (Anthracycline) und/oder einer Strahlentherapie (z.B. im Rahmen einer Krebstherapie) erhöht das Risiko von Veränderungen des Herzens (kardiale Veränderungen).

Erkrankungen der Atemwege:

Häufigkeit unbekannt: Atemnot.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr häufig: Übelkeit, Durchfall, Verstopfung, Entzündungen der Mundscheidhaut (Stomatitis).

Häufigkeit unbekannt: Erbrechen, Blutungen im Magen-Darm-Trakt (gastrointestinale Blutungen), Entzündungen der Schleimhäute allgemein (Mukositis), Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis).

Raleno[®] kann zu vorübergehender Übelkeit bis Erbrechen von leichter oder mittlerer - selten schwerer - Ausprägung führen. Auch wurde berichtet über: Durchfall, Leibscherzen und Verstopfung sowie Zahnschmerzen.

Es kann zu einer meist geringgradig ausgeprägten, reversiblen Entzündung der Schleimhäute (Mukositis/Stomatitis) kommen.

Leber- und Gallenerkrankungen:

Häufig: erhöhte Spiegel der Leberenzyme (AST, ALT, γ-GT).

Häufigkeit unbekannt: Giftigkeit gegenüber der Leber (Hepatotoxizität).

Vorübergehender Anstieg der Leberenzym-Werte und des Gesamt-Bilirubins wurde vereinzelt beobachtet.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Sehr häufig: Haarausfall (Alopezie), Veränderungen des Nagelbettes.

Häufigkeit unbekannt: Zerstörungen des Gewebes (Gewebsnekrose), Rötung, bläuliche Verfärbung der Haut und Lederhaut der Augen (Skleren), Fehlanwendung bei der Verabreichung (Paravasate).

Gering- bis mittelgradiger Haarausfall, der nach Absetzen der Therapie meistens rückgängig (reversibel) ist, wurde nach Verabreichung von Raleno[®] in der klinischen Erprobung im Anwendungsgebiet „Multiple Sklerose“ beobachtet und ist selten schwer. In Einzelfällen wurde eine reversible Blauverfärbung der Skleren (des Augapfels), der Venen, des perivenösen Gewebes, der Nägel (und deren Ablösung) beobachtet.

Über eine Entzündung der Venen (Phlebitis) sowie schwere lokale Reaktionen (Nekrosen) infolge von Paravasaten wurde bislang in Einzelfällen berichtet. Zur Behandlung dieser Paravasate siehe weiter unten bei den Informationen für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt.

Erkrankungen der Nieren und der Brustdrüse:

Sehr häufig: Ausbleiben der monatlichen Regelblutung (Dys- und Amenorrhöe).

Das Ausbleiben der monatlichen Regelblutung kann länger andauern und in vorzeitige Wechseljahre übergehen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Sehr häufig: abdominale Schmerzen.

Sehr selten: Gewichtsveränderungen.

Häufigkeit unbekannt: Schwächezustände/Ernüchterung (Fatigue), Ödeme, Fieber.

Plötzlicher Tod wurde bei Patienten mit Multipler Sklerose berichtet. Der mögliche Zusammenhang mit der Anwendung von Mitoxantron ist unbekannt.

Natriumdisulfit kann sehr selten, insbesondere bei Bronchialasthmatikern, Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen (siehe Abschnitt 2).

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST RALENOVA 2 MG/ML AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. Sie müssen dieses Produkt nicht selbst aufbewahren. Die Aufbewahrungshinweise finden sich weiter unten unter „Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt“.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Ralenova enthält:

Der Wirkstoff ist: Mitoxantronhydrochlorid, 2,33 mg/ml, entsprechend Mitoxantron 2 mg/ml.

Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumdisulfid (max. 0,1 mg/ml), Natriumchlorid, Natriumsulfat, Natriumacetat, Essigsäure (99 %) und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Ralenova aussieht und Inhalt der Packung:

Ralenova ist eine dunkelblaue Lösung, die vor ihrer Anwendung verdünnt werden muss. Sie wird in einer klaren Durchstechflasche mit einem Butylgummistopfen, der von einer Aluminium-Bördelkappe gehalten wird und mit einem farbigen „flip-off“-Deckel aus Plastik verschlossen ist, geliefert.

Eine Durchstechflasche mit 5 ml Injektionslösung bzw. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 11,64 mg Mitoxantronhydrochlorid entsprechend 10 mg Mitoxantron.

Eine Durchstechflasche mit 10 ml Injektionslösung bzw. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 23,3 mg Mitoxantronhydrochlorid entsprechend 20 mg Mitoxantron.

Ralenova ist in folgenden Packungen erhältlich: Packung mit 1 Durchstechflasche zu 5 / 10 ml Injektionslösung bzw. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Pharmazeutischer Unternehmer/Hersteller

MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Benzstraße 1
61352 Bad Homburg
Tel. (06172) 888 - 01
Fax (06172) 888 - 27 40

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im September 2009.

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Zu „Gegenanzeigen“, „Wechselwirkungen“ und „Nebenwirkungen“ s. oben in den Abschnitten 2. und 4.

VORSICHTSMAßNAHMEN FÜR DIE ANWENDUNG

Welche Vorsichtsmaßnahmen müssen beachtet werden?

Vor Beginn der Therapie mit Ralenova und im gesamten Therapieverlauf ist durch geeignete Untersuchungsmethoden (z.B. durch Echokardiogramm, ECHO oder MUGA) eine normale kardiale Funktion sicherzustellen.

Die Kardiotoxizität, die sich in ihrer schwersten Form als möglicherweise tödlich verlaufendes kongestives Herzversagen darstellt, kann entweder schon während der Therapie mit Mitoxantron oder Monate bis Jahre nach Therapieende auftreten. Mitoxantron wurde mit dem Auftreten einer Kardiotoxizität in Verbindung gebracht. Das Risiko steigt mit der kumulativen Dosis. Eine kumulative Gesamtdosis von 100 mg Mitoxantron pro m² Körperoberfläche darf auch bei Patienten ohne kardiale Risikofaktoren bis zum Vorliegen weiterer Daten bei MS-Patienten nicht überschritten werden, es sei denn, der zu erwartende Nutzen überwiegt das Risiko (vgl. „Dauer der Anwendung“ unter 3.2.).

Eine Kardiotoxizität unter Mitoxantron kann auch ohne Vorliegen kardiologischer Risikofaktoren schon bei niedrigeren kumulativen Dosen (unter 100 mg/m²) auftreten, wobei das Vorliegen einer aktiven oder verborgenen kardiovaskulären Erkrankung, vorhergehende oder zeitgleiche Strahlentherapie des Mediastinums/perikardialen Bereichs, vorherige Therapie mit anderen Anthracyclinen oder Anthracendionen oder zeitgleiche Anwendung von anderen kardiotoxischen Arzneimitteln das Risiko einer Kardiotoxizität erhöhen können.

Plötzlicher Tod wurde bei Patienten mit Multipler Sklerose berichtet. Der mögliche Zusammenhang mit der Anwendung von Mitoxantron ist unbekannt.

Im Allgemeinen ist unter immunsuppressiver Therapie, wie z.B. mit Ralenova, der Impferfolg beeinträchtigt oder in Frage gestellt. Die Impfung mit Lebendimpfstoffen kann zu schweren Reaktionen wie Vaccinia gangraenosa, generalisierten Kuhpocken oder Tod führen. Die Verwendung von Lebendvirus-Impfstoffen ist sorgfältig abzuwägen.

Die Therapie mit Ralenova sollte durch eine engmaschige Überwachung der hämatologischen und chemischen Laborwerte sowie Beobachtung des Patienten begleitet werden.

Mitoxantron kann, unabhängig von der Dosis, zur Myelosuppression führen.

Zur Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung bei pädiatrischen MS-Patienten liegen keine Daten vor.

Ralenova darf niemals subkutan, intramuskulär oder intraarteriell verabreicht werden.

Es liegen Berichte über lokale/regionale Neuropathie, manchmal irreversibel, nach intraarterieller Injektion vor.

Ralenova darf niemals intrathekal verabreicht werden.

Eine intrathekale Verabreichung kann zu schweren Schäden mit dauerhaften Folgen führen. Es liegen Berichte über Neuropathien und Neurotoxizität, in beiden Fällen zentral und peripher, nach der intrathekalen Injektion vor. Diese Berichte schließen Anfälle, die zum Koma und schweren neurologischen Folgen führten, und Paralyse mit Darm- und Blasenfunktionsstörungen ein.

Wenn möglich, muss die Gabe in Venen oberhalb von Gelenken oder in Extremitäten mit beeinträchtigtem venösem oder lymphatischem Abfluss vermieden werden.

Es liegen einzelne Berichte über das Auftreten einer akuten Leukämie nach der Therapie der Multiplen Sklerose mit Mitoxantron vor. Manche dieser Leukämien verliefen tödlich.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen fand sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der renalen Clearance der Substanz. Eine Dosisanpassung bei Patienten mit leichten bis mittleren Nierenfunktionsstörungen ist nicht erforderlich.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Ein Leberfunktionstest wird vor jeder Anwendung von Ralenova empfohlen.

Beim Vorliegen einer Leberfunktionsstörung (Leberinsuffizienz) wird die Anwendung von Ralenova nicht empfohlen, da die Ausscheidung (Clearance) von Mitoxantron durch Leberfunktionsstörungen beeinträchtigt ist und es keine Laborparameter gibt, die die Clearance und Dosisanpassung voraussagen können.

Bei geringen bis mäßiggradigen Leberfunktionsstörungen scheint eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Bilirubin höher als 3,4 mg/dl) haben im Vergleich zu Gesunden bei gleicher Dosis die 3fache AUC (die AUC, „Area under the curve“, ist das Produkt aus Konzentration im Blutserum und der Zeit zur Ausscheidung). Dosismodifikationen oder Verlängerung des Dosierungsintervalls müssten sich daher nach der klinischen bzw. hämatologischen Verträglichkeit richten.

Hinweise zur Handhabung:

Personen, die mit Zytostatika (Zellgiften) umgehen oder in Bereichen arbeiten, in denen diese verwendet werden, können durch Luft oder Kontakt mit kontaminierten Objekten Zytostatika ausgesetzt werden. Mögliche Gesundheitsrisiken können durch das Befolgen von Arbeitsanweisungen der jeweiligen Einrichtung, veröffentlichten Richtlinien oder lokalen Vorschriften bezüglich Herstellung, Transport und Entsorgung gefährlicher Güter verringert werden. Es besteht kein allgemeines Einverständnis darüber, dass alle Prozeduren, die in den Richtlinien empfohlen werden, notwendig oder angemessen sind.

Beim Umgang mit Ralenova ist das Tragen von Handschuhen empfehlenswert. Haut- und Schleimhaut-Kontakte mit Ralenova sind zu vermeiden. Im Falle einer Kontamination sind die betroffenen Stellen sofort mit reichlich warmem (nicht heißem) Wasser abzuspuhlen. Bei Augenkontakt sollte eine entsprechende Spülung fachmännisch erfolgen, ggf. sollten weitere augenärztliche Kontrollen durchgeführt werden.

Reste des Arzneimittels sowie sämtliche Materialien, die bei der Applikation verwendet wurden, müssen entsprechend krankenhausbüchlicher Standardverfahren für zytotoxische Stoffe unter Beachtung der gesetzlichen Vorschriften für die Entsorgung überwachungsbedürftiger Abfälle entsorgt werden.

Gegenstände, die mit Ralenova-Lösungen in Kontakt kommen, können mit einer Lösung aus 5,5 Gewichtsteilen Calciumhypochlorit in 13 Teilen Wasser gereinigt werden. Hierbei sollten Handschuhe und Schutzbrille getragener werden.

Wichtige Inkompatibilitäten

– Ralenova soll nicht mit anderen Medikamenten in der gleichen Infusion gemischt werden.

– Heparin darf Ralenova-Lösungen nicht zugesetzt werden, da es hierbei zu Ausfällungen kommen kann.

WIE IST RALENOVA 2 MG/ML ANZUWENDEN?

Ralenova sollte nur von in der Behandlung der Multiplen Sklerose erfahrenen Ärzten angewendet werden.

Art der Anwendung

Ralenova muss vor dem Gebrauch verdünnt werden. Ralenova muss streng intravenös gegeben werden.

Das Infusionsbesteck sollte vorzugsweise in eine Hauptvene eingestochen werden.

Ralenova kann in eine gut laufende intravenöse Infusion von isotoner Natriumchloridlösung (50 oder 100 ml) oder 5 % Glucose (50 oder 100 ml) kurzinfusion langsam über einen Zeitraum von nicht unter 5 Minuten gegeben werden.

Eine Verabreichung außerhalb der venösen Blutgefäße (Paravasat) ist zu vermeiden. Falls es zu einer paravenösen Infiltration kommt, ist die Behandlung umgehend zu beenden. Über schwere lokale Reaktionen (Nekrosen) infolge von Paravasaten wurde bislang in Einzelfällen berichtet.

Dosierung und Anwendungsdauer

Die Dosis beträgt 12 mg Mitoxantron/m² Körperoberfläche, verabreicht alle 3 Monate.

Die Dosisanpassung bei wiederholter Gabe sollte sich am Ausmaß und der Dauer der Knochenmarksuppression orientieren. Innerhalb von 21 Tagen nach der Applikation sollte mehrmals und erneut vor der nächsten Applikation (bis zu 7 Tagen vorher) die zu erwartende Knochenmarksuppression gemessen werden. In Abhängigkeit von der möglicherweise verbliebenen Knochenmarksuppression sollte eine Dosisanpassung gemäß Tabelle 1 (21 Tage nach der Applikation) und Tabelle 2 (bis zu 7 Tagen vor der nächsten Applikation) erfolgen.

Tabelle 1:

| | WHO-Grad 0 | WHO-Grad 1 | WHO-Grad 2 | WHO-Grad 3 | WHO-Grad 4 |
|-----------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------------------|
| Leukozyten (10 ⁹ /l) | ≥ 4,0 | 3,0–3,99 | 2,0–2,99 | 1,0–1,99 | <1,0 |
| und/oder | | | | | |
| Thrombozyten (10 ⁹ /l) | ≥ 100 | 75–99 | 50–74 | 25–49 | <25 |
| Folgende Dosierung | 12 mg/m ² | 12 mg/m ² | 12 mg/m ² | 10 mg/m ² | 8 mg/m ² |

Angaben gelten für die Blutbildbestimmung in den ersten 21 Tagen nach der Infusion.

Weitere Kriterien zur Dosisadjustierung sind: Wenn der (Haus-)Arzt in den 3 Wochen nach Applikation festgestellt hat:

- Anzeichen und Symptome einer Infektion und Differenzialblutbild mit WHO-Grad 3: Folgende Dosis 10 mg/m².
- Anzeichen und Symptome einer Infektion und Differenzialblutbild mit WHO-Grad 4: Folgende Dosis 8 mg/m².

Sollte eine Dosisanpassung aufgrund der Knochenmarksuppression in den ersten 21 Tagen nach der Infusion notwendig werden, sollte die Therapie nach 3 Monaten mit der niedrigeren Dosis fortgeführt werden (siehe Tabelle 1), auch wenn sich das Blutbild bis dahin erholt hat.

Lag bei den Blutbildbestimmungen innerhalb der ersten 21 Tage nach Verabreichung der letzten Dosis keine Knochenmarksuppression wie in Tabelle 1 dargestellt vor, wird jedoch bis zu 7 Tage vor der Applikation der nächsten Dosis eine Beeinträchtigung der Knochenmarksfunktion wie in Tabelle 2 ausgeführt festgestellt, ist die Dosis wie in Tabelle 2 gezeigt zu reduzieren.

Tabelle 2:

| | WHO-Grad 0 | WHO-Grad 1 | WHO-Grad 2 | WHO-Grad 3 | WHO-Grad 4 |
|-----------------------------------|----------------------|---------------------|---------------------|------------------------|------------|
| Leukozyten (10 ⁹ /l) | ≥ 4,0 | 3,0–3,99 | 2,0–2,99 | 1,0–1,99 | <1,0 |
| und/oder | | | | | |
| Thrombozyten (10 ⁹ /l) | ≥ 100 | 75–99 | 50–74 | 25–49 | <25 |
| Folgende Dosierung | 12 mg/m ² | 9 mg/m ² | 6 mg/m ² | Abbruch der Behandlung | |

Angaben gelten für Blutbildbestimmungen bis zu 7 Tage vor der Infusion.

Bei nicht-hämatologischen Toxizitäten der Grade 2 – 3 sollte die folgende Dosis 10 mg/m² betragen, bei nicht-hämatologischen Toxizitäten des Grades 4 sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen kann eine Reduzierung der nachfolgend genannten Dosis in Abhängigkeit von den Leberwerten (ab Gesamt-Bilirubin 2,0 mg%) notwendig sein. Für die Reduktion gibt es keine allgemein gültigen Erfahrungswerte, so dass das Ausmaß der Dosisreduktion der Einzelfallentscheidung des Arztes überlassen werden muss.

Die zu verabreichende Menge Mitoxantron wird auf der Basis der Körperoberfläche errechnet.

Dauer der Anwendung

Erfahrungen aus einer zufallsverteilten (randomisierten), doppelblinden Studie zur Verwendung von Ralenova bei der Behandlung der Multiplen Sklerose liegen bis zu einer kumulativen Gesamtdosis von 96 mg/m² Körperoberfläche (24 Monate Behandlungsdauer) vor. Außerhalb dieser Studie wurden Patienten auch länger, bis zu einer kumulativen Dosis von über 100 mg/m² behandelt.

Die Entscheidung über eine Behandlung über 2 Jahre hinaus und bis zu einer maximalen kumulativen Gesamtdosis von 140 mg/m² sollte vom behandelnden Arzt, der MS-Spezialist sein oder sich mit einem MS-Spezialisten besprechen sollte, im Einzelfall unter strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und gleichzeitiger Überwachung der Herzfunktion (vor allem EKG + LVEF) getroffen werden.

Wenn Sie eine größere Menge von Ralenova angewendet haben, als Sie sollten

Was ist zu tun, wenn Ralenova in zu großen Mengen angewendet wurde (unabsichtliche Überdosierung)?

a) Symptome der Vergiftung (Intoxikation)

Bei Überdosierung kommt es zu einer Verstärkung der beobachteten unerwünschten Wirkungen. Die Hauptnebenwirkung ist eine Unterdrückung der Knochenmarksfunktion (Myelosuppression) mit einem Abfall der Zellzahlen des peripheren Blutbildes; der tiefste Wert wird in der Regel 10 - 12 Tage nach der Anwendung beobachtet.

Bei den bisher beschriebenen Fällen von akuter Überdosierung bestand die Hauptkomplikation in einer ausgeprägten Myelosuppression mit einer langdauernden Störung der Neubildung von Blutzellen (Myeloaplasie, ca. 3 Wochen).

Über akute Krankheitszeichen des Herzens (kardiale Symptome) wurde bei Überdosierung in Einzelfällen berichtet.

b) Behandlung von Vergiftungen

Ein spezifisches Antidot (Gegengift) steht nicht zur Verfügung. Mitoxantron kann aufgrund der raschen Ausscheidung (Elimination) aus dem Plasma und der hohen Gewebeeaffinität nicht durch Blutwäsche (Dialyse) entfernt werden.

An Maßnahmen zur Behandlung einer Überdosierung können daher nur unterstützende Maßnahmen (hämatologische Unterstützung, antimikrobielle Therapie während länger anhaltender Myelosuppression) empfohlen werden.

c) Versehentliche Verabreichung außerhalb der venösen Blutgefäße (Paravasate)

Der Wirkstoff Mitoxantron gilt als „reizend“/ „geringe lokale Toxizität“.

Im Fall eines Paravasates besteht das Risiko einer lokalen Entzündung oder Nekrose. Außerdem können, besonders bei empfindlichen Patienten, Schmerzen auftreten.

Die extravasale Gabe von Ralenova ist als iatrogene Schädigung immer wie ein akuter Notfall zu behandeln, um die akute und chronische Schädigung für den Patienten zu vermeiden.

Alle Paravasate, Vorgehensweisen und Maßnahmen müssen genauestens dokumentiert werden.

Maßnahmen beim Auftreten eines Paravasates:

Die Infusion bzw. Injektion ist sofort zu unterbrechen. Die Schlauchverbindung ist zu trennen, die Kanüle bzw. Injektionsnadel muss aber am Ort (in situ) verbleiben.

5 ml-Spritze auf den Zugang aufsetzen und nach Möglichkeit Paravasat aspirieren, danach Nadel entfernen. Bei Hautblasen oder großem Paravasat transkutan abpunktieren.

Danach Dimethylsulfoxid (DMSO) 99 % alle 3 - 4 Stunden für mindestens 3 Tage (bis zu 14 Tagen) mit Watteträger auf gesamtes Paravasatgebiet auftragen und trocknen lassen.

Zusätzlich ggf. Extremität in den ersten 24 – 48 Stunden hochlagern, bei Bedarf lokale Eiskühlung (schmerz lindern).

Bei progredienter Gewebnekrose/Ulzeration frühzeitig Vorstellung beim Chirurgen. Ggf. Debridement/Nekrosenentfernung/plastische Deckung.

Beobachtung des Patienten über mindestens 6 Wochen (nekrotisierende Veränderungen treten z.T. erst nach Wochen oder Monaten auf).

WIE IST RALENOVA 2 MG/ML AUFZUBEWAHREN UND ZU ENTSORGEN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des auf der Packung aufgedruckten Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

Bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) lagern. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren (unter 8 °C).

Für die gebrauchsfertigen Injektions- und Infusionslösungen wurde die chemische und physikalische Stabilität für 72 Stunden bei 23 °C nachgewiesen.

Andere Zeiten und Bedingungen bei Gebrauch unterliegen der Verantwortung des Anwenders.

Die fertigen Infusionslösungen sollen bei Raumtemperatur aufbewahrt werden. Die Lösungen dürfen nicht gefrieren.

Vom mikrobiologischen Punkt aus betrachtet kann Ralenova nach 7 Tagen bei Raumtemperatur aufbewahrt werden. Andere Lagerzeiten und Lagerbedingungen unterliegen der Verantwortung des Anwenders.

Nicht gebrauchte Lösungen und damit kontaminierte Gegenstände sind gemäß der jeweils geltenden Vorschriften fachgerecht zu entsorgen (siehe auch oben unter „Hinweise zur Handhabung“).