

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Novantrone 2 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra Novantrone infuusiokonsentraattia sisältää mitoksantronihydrokloridia määrän, joka vastaa 2 mg mitoksantronia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:
Natriummetabisulfiitti (E223)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Novantrone 2 mg/ml infuusiokonsentraatti on kirkas sininen liuos. Infuusiokonsentraatin pH on 3,0 - 4,5.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Novantronen käyttöaiheena on metastasoituneen rintasyövän hoito.

Novantronen käyttöaiheena on non-Hodgkinin lymfooman hoito.

Novantronen käyttöaiheena on akuutin myeloisen leukemian hoito aikuisille.

Novantrone-yhdistelmähoidon käyttöaiheena on elpymävaiheen aikaansaamiseen tähtäävä hoito kroonisessa myeloisessa leukemiassa esiintyvässä blastikriisissä.

Yhdistelmähoitona kortikosteroidien kanssa Novantronen käyttöaiheena on edenneen, kastraatioresistentin eturauhassyövän oireenmukainen hoito (esim. kivun lievitys).

Novantronen käyttöaiheena on hyvin aktiivisen, relapsoivan multippelin skleroosin hoito, kun sairaus johtaa nopeasti toimintakyvyttömyyteen, eikä muita hoitokeinoja ole (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Novantronea on annosteltava sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta solunsalpaajien käytöstä.

Metastasoitunut rintasyöpä, non-Hodgkinin lymfooma

Yksilääkehoito

Novantronen suositeltu aloitusannos on yksin käytettynä 14 mg/m² kehon pinta-alaa kohti, ja se annetaan kerta-annoksena laskimoon. Tämä annos voidaan toistaa 21 päivän välein. Potilailla, joilla on esim. aiemman kemoterapian tai huonon yleiskunnon takia riittämättömät luuydinvarannot, suositellaan pienempää aloitusannosta (12 mg/m² tai vähemmän).

Muutokset annostuksessa ja seuraavan annostelun ajoitus on määritettävä klinisen arvion perusteella myelosuppression asteesta ja kestosta riippuen. Peräkkäiset annokset voivat yleensä olla keskenään yhtä suuria, jos valkosolujen ja verihiutaleiden määrä on normaalistunut 21 päivän kuluttua hoidosta.

Seuraavaa taulukkoa ehdotetaan ohjeeksi muokattaessa annostusta metastasoituneen rintasyövän ja non-Hodgkinin lymfooman hoidossa veriarvojen matalimman tason mukaisesti (mikä yleensä tapahtuu noin 10 päivää annostelun jälkeen).

Valkosolut ja verihiutaleet	Toipumiseen kulunut aika	Seuraava annostelu
Jos valkosolut >1,5 E9/L ja verihiutaleet >50 E9/L (matalin taso)	Toipuminen ≤21 päivää	Toista aiempi annos
Jos valkosolut >1,5 E9/L ja verihiutaleet > 50 E9/L (matalin taso)	Toipuminen >21 päivää	Odota arvojen toipumista ja toista sitten aiempi annos.
Jos valkosolut <1,5 E9/L tai verihiutaleet <50 E9/L (matalin taso)	Mikä tahansa kesto	Pienennä annosta 2 mg/m ² aiempaan nähden, kunnes arvot ovat korjautuneet.
Jos valkosolut <1,0 E9/L tai verihiutaleet <25 E9/L (matalin taso)	Mikä tahansa kesto	Pienennä annosta 4 mg/m ² aiempaan nähden, kunnes arvot ovat korjautuneet.

Yhdistelmähoito

Mitoksantronia on annettua osana yhdistelmähoitoa. Mitoksantronin ja muiden solunsalpaajien, mukaan lukien syklofosfamidin ja 5-fluorourasiilin tai metotreksaatin ja mitomysiini C:n, yhdistelmien on osoitettu olevan tehokkaita metastasoituneessa rintasyövässä.

Mitoksantronia on myös käytetty monenlaisina yhdistelminä non-Hodgkinin lymfoomien hoidossa; tiedot ovat kuitenkin tällä hetkellä rajallisia, eikä erityistä annosteluohjelmaa voida suositella.

Mitoksantronin on osoitettu olevan tehokas yhdistelmähoidossa, kun aloitusannos on ollut 7-8 - 10-12 mg/m² käytetystä yhdistelmästä ja toistuvuudesta riippuen.

Seuraavaa ohjetta voidaan käyttää: kun mitoksantronia käytetään solunsalpaajahoitona yhdessä muiden myelosuppressiivisten lääkeaineiden kanssa, mitoksantronin aloitusannosta on laskettava 2-4 mg/m² yksilääkehoidossa suositeltuihin annoksiin nähden. Seuraava annostelu riippuu myelosuppression asteesta ja kestosta, kuten yllä olevassa taulukossa on esitetty.

Akuutti myeloinen leukemia

Ainoana lääkkeenä relapsin hoidossa

Mitoksantronin suositeltu annos elpymävaiheen aikaansaamiseksi on 12 mg/m² kehon pinta-alaa kohti, ja se annetaan yhtenä päivittäisenä annoksena laskimoon viitenä päivänä peräkkäin (yhteensä 60 mg/m²).

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa annostus oli 12 mg/m²/vrk viiden päivän ajan, täydellisen remission saavuttaneet potilaat pääsivät siihen ensimmäisen hoitojakson tuloksena.

Yhdistelmähoito

Elpymävaiheen aikaansaamiseksi suositeltu annos on 12 mg/m² mitoksantronia vuorokaudessa, joka annetaan infuusiona laskimoon päivinä 1-3, ja 100 mg/m² sytarabiinia seitsemän päivän ajan, joka annetaan jatkuvana 24 tunnin infuusiona päivinä 1-7.

Useimmat täydelliset remissiot tapahtuvat elpymävaiheen aikaansaamiseen tähtäävän hoidon alkuvaiheessa. Jos vaste leukemian hoitoon ei ole täydellinen, voidaan elpymävaiheen aikaansaamiseksi antaa toinen hoitojakso, jossa mitoksantronia annetaan kaksi päivää ja sytarabiinia viisi päivää samoja päivittäisiä annostasoja käyttäen. Jos ensimmäisen elpymävaiheen aikaansaamiseen tähtäävän hoitojakson aikana havaitaan vakavaa tai henkeä uhkaavaa ei-hematologista toksisuutta, on toista hoitojaksoa lykättävä, kunnes toksisuus on lievittynyt.

Konsolidaatiohoito, jota käytettiin kahdessa suuressa satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa, koostuu mitoksantronista, jota annetaan 12 mg/m² vuorokaudessa infuusiona laskimoon päivinä 1 ja 2, ja sytarabiinista, jota annetaan 100 mg/m² viiden päivän ajan jatkuvana 24 tunnin infuusiona päivinä 1-5. Ensimmäinen hoitajakso annettiin suunnilleen 6 viikkoa viimeisen elpymisvaiheen aikaasaamiseen tähtäävän hoitajakson jälkeen; toinen annosteltiin yleensä 4 viikkoa ensimmäisen jälkeen.

Yksi yksittäinen hoitajakso, jossa annettiin 6 mg/m² mitoksantronia boluksena laskimoon (i.v.), 80 mg/m² etoposidia laskimoon 1 tunnin ajan ja 1g/m² sytarabiinia (Ara-C) laskimoon 6 tunnin ajan päivittäin kuuden päivän ajan (MEC), osoitti antileukeemista aktiivisuutta salvage-hoitona refraktorisessa akuutissa myelooisessa leukemiassa.

Blastikriisin hoito (kroonisessa) myelooisessa leukemiassa

Yhden annoksen hoito relapsivaiheessa

Suosittelu annos relapsivaiheessa on 10-12 mg/m² kehon pinta-alaa kohti, ja se annetaan yhtenä päivittäisenä annoksena laskimoon viitenä päivänä peräkkäin (yhteensä 50-60 mg/m²).

Edennyt kastraatioresistentti eturauhassyöpä

Kahden vertailututkimuksen tulosten perusteella, joissa mitoksantronin ja kortikosteroidien yhdistelmää verrattiin pelkkiin kortikosteroideihin, mitoksantronin suositusannos on 12-14 mg/m², joka annetaan lyhyenä infuusiona laskimoon 21 päivän välein yhdessä pienten, suun kautta annettavien kortikosteroidiannosten kanssa.

Syöpäpotilailla, jotka saivat kumulatiivisia 140 mg/m² annoksia joko yksin tai yhdessä muiden solunsalpaajien kanssa, oli kumulatiivinen 2,6 % todennäköisyys saada kliininen kongestiivinen sydämen vajaatoiminta. Tästä syystä potilaita on seurattava sydäntoksisuuden merkkien varalta ja heiltä on kysyttävä sydämen vajaatoiminnan oireista ennen hoidon alkua ja sen aikana.

Multippeli skleroosi

Mitoksantronia on annosteltava sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta solunsalpaajien käytöstä multippelin skleroosin hoidossa.

Tätä hoitoa voidaan käyttää ainoastaan hyöty-riskiarvion tarkastelun jälkeen, erityisesti hematologiset ja sydämen terveyteen liittyvät riskit huomioon ottaen (ks. kohta 4.4).

Hoitoa ei saa aloittaa potilailla, joita on aiemmin hoidettu Novantronella.

Suosittelu mitoksantroniannos on yleensä 12 mg/m² kehon pinta-alaa kohti, joka annetaan lyhyenä (noin 5-15 minuutin) infuusiona laskimoon, joka voidaan toistaa 1-3 kuukauden välein. Elinikäinen kumulatiivinen enimmäisannos ei saa ylittää 72 mg/m² (ks. kohta 5.1).

Jos mitoksantronia annostellaan toistuvasti, muutoksia annostelussa ohjaa luuydinsuppression syvyys ja kesto.

Verisolujen erittelylaskenta 21 päivän kuluessa mitoksantroni-infusiosta

Infektion merkit ja oireet ja verisolujen erittelylaskenta WHO-luokituksen 3 mukaisesti: annoksen 10 mg/m² jälkeen

Infektion merkit ja oireet ja verisolujen erittelylaskenta WHO-luokituksen 4 mukaisesti: annoksen 8 mg/m² jälkeen

Verisolujen erittelylaskenta 7 päivää ennen mitoksantroni-infusiota

Infektion merkit ja oireet ja verisolujen erittelylaskenta WHO-luokituksen 1 mukaisesti: annoksen 9 mg/m² jälkeen

Infektion merkit ja oireet ja verisolujen erittelylaskenta WHO-luokituksen 2 mukaisesti: annoksen 6 mg/m² jälkeen

Infektion merkit ja oireet ja verisolujen erittelylaskenta WHO-luokituksen 3-4 mukaisesti: hoidon lopettaminen

Jos esiintyy WHO-luokituksen 2-3 mukaista ei-hematologista toksisuutta, seuraavien annosten on oltava 10 mg/m^2 , jos ei-hematologinen toksisuus on luokkaa 4, hoito on lopetettava.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Iäkkään potilaan annos on yleensä valittava annosalueen alemmasta päästä, koska iäkkäillä esiintyy enemmän maksan, munuaisten ja sydämen toiminnan heikkenemistä, samanaikaisia sairauksia ja muilla lääkevalmisteilla tapahtuvaa hoitoa.

Munuaisten vajaatoiminta

Mitoksantronin turvallisuutta munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole varmistettu. Mitoksantronia on käytettävä varoen.

Maksan vajaatoiminta

Mitoksantronin turvallisuutta maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole varmistettu. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla annoksen muuttaminen voi olla tarpeen, sillä maksan vajaatoiminta heikentää mitoksantronin puhdistumaa. Tiedot ovat riittämättömiä, jotta suosituksia annoksen muuttamisesta voitaisiin antaa. Laboratoriomittaukset eivät pysty ennustamaan vaikuttavan aineen puhdistumaa ja muutoksia annostuksessa (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Turvallisuutta ja tehoa pediatrisilla potilailla ei ole varmistettu. Mitoksantronin käyttö ei ole asianmukaista pediatristen potilaiden hoidossa.

Antotapa

Novantrone-konsentraattia on annettava ainoastaan infuusiona laskimoon.

Novantrone-konsentraatti injektoidaan hitaasti vapaasti virtaavana infuusiona isotonisessa suolaliuoksessa tai 5 % glukoosiliuoksessa vähintään 3-5 minuutin pituisen aikajakson aikana. Letku on kiinnitettävä mieluiten suureen laskimoon. Jos mahdollista, vältä nivelten yli kulkevia suonia ja raajojen suonia, joissa laskimoveren tai imunesteen suodattuminen on heikkoa.

Novantrone-konsentraattia voidaan annostella myös lyhyenä infuusiona (15-30 minuuttia) laimennettuna 50-100 ml:aan isotonista suolaliuosta tai 5 % glukoosiliuosta.

Novantrone-konsentraattia ei saa antaa ihon alle, lihaksen sisään tai valtimeen. Jos annostelun aikana esiintyy ekstravasaatiota, voi paikallisissa kudoksissa tapahtua vakavia vaurioita. Lääkevalmistetta ei myöskään saa antaa kovakalvonalaisena injektiona.

Jos on ilmennyt merkkejä tai oireita ekstravasaatiosta, mukaan lukien polttavaa tunnetta, kipua, kutinaa, punoitusta, turvotusta, sinisyyttä tai haavaumia, annostelu on lopetettava välittömästi (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille, mukaan lukien sulfiitit, joita voi muodostua mitoksantronin tuotannon yhteydessä.

Mitoksantroni on vasta-aiheista imettäville naisille (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

Mitoksantronia ei saa käyttää multipplelin skleroosin hoidossa raskaana oleville naisille (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Mitoksantroni on annettava hitaasti vapaasti virtaavana infuusiona laskimoon. Mitoksantronia ei saa antaa ihon alle, lihakseen tai valtimoon. Valtimoon annetun injektion jälkeen on raportoitu paikallisesta/alueellisesta neuropatiasta. Osa tapauksista on ollut pysyviä. Jos annostelun aikana esiintyy ekstravasaatiota, voi paikallisissa kudoksissa tapahtua vakavia vaurioita. Tähän asti on raportoitu vain yksittäisistä tapauksista, joissa ekstravasaatio on aiheuttanut vakavia paikallisia reaktioita (nekroosia). Mitoksantronia ei saa antaa kovakalvonalaisena injektiona. Kovakalvonalaisesta annostelusta voi seurata vakavia vaurioita ja pysyviä myöhäisvaikutuksia. Kovakalvonalaisen injektion seurauksena on raportoitu sekä sentraalisesta että perifeerisestä neuropatiasta ja neurotoksisuudesta. Raportteihin on lukeutunut koomaan johtaneita kohtauksia ja vakavia neurologisia myöhäisvaikutuksia sekä halvaantumisia ja suolen ja rakan toimintahäiriöitä.

Sydämen toiminta

Sydäntoksisuus, joka vakavimmassa muodossaan ilmenee mahdollisesti pysyvänä ja kuolemaan johtavana kongestiivisena sydämen vajaatoimintana, voi ilmaantua joko mitoksantronihoitoa aikana tai kuukausia - vuosia hoidon päättymisen jälkeen. Riski kasvaa annoksen kumuloidessa. Syöpäpotilaille, jotka saivat kumulatiivisia 140 mg/m² annoksia joko yksin tai yhdessä muiden solunsalpaajien kanssa, oli kumulatiivinen 2,6 % todennäköisyys saada kliininen kongestiivinen sydämen vajaatoiminta. Onkologisissa vertailututkimuksissa vasemman kammion ejektiofraktion keskivaikkeen tai vaikean pienenemisen kumulatiivinen kokonaistodennäköisyys oli tällä annoksella 13 %.

Aktiivinen tai piilevä sydämeen ja verisuoniin liittyvä sairaus, aiempi tai samanaikainen sädehoito välikarsinan tai sydämen alueella, aiempi hoito muilla antrasykliineillä tai antraseenidioneilla tai muiden sydäntoksisten lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö voi lisätä sydäntoksisuuden riskiä. Vasemman kammion ejektiofraktion arvioimista sydämen vaikututkimuksella tai radiokardiografialla (multiple-gated acquisition, MUGA) suositellaan ennen ensimmäisen mitoksantroniannoksen annostelua syöpäpotilaille. Syöpäpotilaiden sydämen toimintaa on seurattava huolellisesti hoidon aikana. Vasemman kammion ejektiofraktion arvioimista suositellaan säännöllisin väliajoin ja/tai jos kehitty kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan merkkejä tai oireita. Sydäntoksisuutta voi esiintyä milloin tahansa mitoksantronihoitoa aikana, ja riski kasvaa annoksen kumuloidessa. Mitoksantronilla voi olla sydäntoksisia vaikutuksia alemmilla kumulatiivisilla annoksilla riippumatta siitä, onko sydämen terveyteen liittyviä riskitekijöitä läsnä vai ei.

Koska potilailla, joita on aiemmin hoidettu daunorubisiinilla tai doksorubisiinilla, on mahdollinen sydänvaikutusten vaara, mitoksantronihoitoa riski-hyöty-suhde on tällaisilla potilailla määritettävä ennen hoidon aloittamista.

Akuuttia kongestiivista sydämen vajaatoimintaa voi joskus esiintyä potilailla, joita on hoidettu mitoksantronilla akuutin myeloosin leukemian takia.

Samanaikaisesti on raportoitu myös mitoksantronihoitoa saaneilla MS-potilailla. Multippleia skleroosia sairastavilla, mitoksantronihoitoa saaneilla potilailla voi esiintyä muutoksia sydämen toiminnassa. Vasemman kammion ejektiofraktion arvioimista sydämen vaikututkimuksella tai radiokardiografialla (multiple-gated acquisition, MUGA) suositellaan ennen ensimmäisen mitoksantroniannoksen annostelua MS-potilaille ja vuosittain aina siihen asti, kunnes hoidon päättymisestä on kulunut viisi vuotta. Sydäntoksisuutta voi esiintyä milloin tahansa mitoksantronihoitoa aikana, ja riski kasvaa annoksen kumuloidessa. Mitoksantronilla voi olla sydäntoksisia vaikutuksia alemmilla kumulatiivisilla annoksilla riippumatta siitä, onko sydämen terveyteen liittyviä riskitekijöitä läsnä vai ei. Tavallisesti multippleia skleroosia sairastavien potilaiden elinikäinen kumulatiivinen annos ei saa ylittää 72 mg/m². Mitoksantronia ei tavallisesti pidä annostella multippleia skleroosia sairastaville potilaille, joilla vasemman kammion ejektiofraktio on < 50 % tai joilla vasemman kammion ejektiofraktio on merkittävästi pienentynyt.

Luuydinsuppressio

Mitoksantronihoiton aikana on toteutettava tarkka ja usein toistuva hematologisten ja kemiallisten laboratorioarvojen seuranta, samoin kuin potilaan usein toistuva seuranta. Täydellinen verenkuva, mukaan lukien verihiutaleet, on tehtävä ennen ensimmäisen mitoksantroniannoksen annostelua, 10 päivää annostelun jälkeen ja ennen jokaista seuraavaa infuusiota ja silloin, kun kehittyvät infektion merkkejä ja oireita. Potilaille on kerrottava akuutin leukemian riskeistä, oireista ja merkeistä ja heitä on kehoitettava hakeutumaan lääkärin vastaanotolle, jos tällaisia oireita ilmenee, vaikka viiden vuoden aikajakso olisi jo päättynyt.

Myelosuppressio voi olla vakavampaa ja pitkälisempää potilailla, joiden yleiskunto on huono, tai ennen solunsalpaajahoidoa ja/tai sädehoitoa.

Paitsi akuutin myelooisen leukemian hoidossa, mitoksantronihoitoa ei yleensä pidä antaa potilaille, joilla neutrofiilien lukumäärä on lähtötasolla alle $1,5 \times 10^9/L$. On suositeltavaa, että kaikkien mitoksantronia saavien potilaiden kohdalla suoritetaan perifeeristen verisolujen laskenta, jotta voidaan seurata luuydinsuppression, ensisijaisesti neutropenian, esiintymistä, joka voi olla vakavaa ja johtaa infektiin.

Kun mitoksantronia käytetään suurina annoksina ($> 14 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ 3 päivän ajan), niin kuin leukemian hoidossa on tarkoitettu, aikaansaadaan vaikea myelosuppressio.

On noudatettava erityistä huolellisuutta, jotta varmistetaan täydellinen hematologinen palautuminen ennen konsolidaatiohoidon alkua (jos tällaista hoitoa käytetään), ja potilaita on seurattava tarkasti tämän vaiheen aikana. Mitoksantroni voi millä tahansa annoksella annosteltuna aiheuttaa myelosuppressiota.

Sekundaarinen akuutti myeloinen leukemia ja myelodysplastinen oireyhtymä

Topoisomeraasi II:n estäjien, myös mitoksantronin, käyttö monoterapiana tai erityisesti samanaikaisesti muiden antineoplastisten lääkeaineiden ja/tai sädehoidon kanssa, on liitetty akuutin myelooisen leukemian tai myelodysplastisen oireyhtymän kehittymiseen. Sekundaaristen kasvainten kehittymisriskin takia mitoksantronihoiton hyöty-riskisuhde on määritettävä ennen hoidon aloittamista.

Käyttö muiden MS-taudille spesifisten hoitojen jälkeen

Mitoksantronin turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu natalitsumabi-, fingolimodi-, alemtutsumabi-, dimetyylifumaraatti- tai terifluonomidihoidon jälkeen.

Ei-metastasoitunut rintasyöpä

Riittävien mitoksantronin tehoa rintasyövän liitännäishoidossa kuvaavien tietojen puuttuessa ja suurentunut leukemian riski huomioon ottaen mitoksantronia saa käyttää ainoastaan metastasoituneen rintasyövän hoidossa.

Infektiot

Potilailla, jotka saavat mitoksantronin kaltaisia immunosuppressiivisia lääkkeitä, on alentunut immunologinen vaste infektioille. Systemiset infektiot on hoidettava samanaikaisesti tai juuri ennen mitoksantronihoiton aloittamista.

Rokottaminen

Immunisoiminen elävillä virusrokotteilla (esim. keltakuumerokote) lisää infektoriskiä ja muiden haittavaikutusten, kuten vaccinia gangrenosan ja yleistyneen rokotuksen aiheuttaman ihoreaktion, riskiä potilailla, joiden vastustuskyky on heikentynyt esimerkiksi mitoksantronihoiton aikana. Siksi eläviä viruksia ei pidä annostella hoidon aikana. Ohjeena on, että eläviä virusrokotteita käytetään varoen solunsalpaajahoidon päättymisen jälkeen ja ettei rokotuksia anneta ennen kuin viimeisestä solunsalpaaja-annoksesta on kulunut kolme kuukautta (ks. kohta 4.5).

Ehkäisy naisilla ja miehillä

Mitoksantroni on genotoksista, ja sitä pidetään ihmisillä mahdollisena teratogeeninä. Siksi miehiä on hoidon aikana neuvottava pidättäytymään lasten siittämisestä ja käyttämästä ehkäisyä hoidon aikana ja ainakin kuusi kuukautta hoidon jälkeen. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä negatiivinen raskaustesti ennen

jokaista annosta ja käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään neljä kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

Imetys

Mitoksantronia on havaittu rintamaidossa jopa kuukauden kuluttua viimeisestä annostelusta. Koska mitoksantroni voi aiheuttaa imeväisillä vakavia haittavaikutuksia, se on vasta-aiheista imetyksen aikana (ks. kohta 4.3) ja imetys pitää lopettaa ennen hoidon aloittamista.

Hedelmällisyys

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on kerrottava ohimenevän tai jatkuvan amenorrean riskistä (ks. kohta 4.6).

Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

Mitoksantronin on huomattu olevan mutageenistä bakteereissa ja nisäkkäitä koskevissa testijärjestelmissä samoin kuin rotissa *in vivo*. Vaikuttava aine oli karsinogeeninen koe-eläimissä ehdotettua kliinistä annosta pienemmillä annoksilla. Siksi mitoksantroni on ihmisillä mahdollisesti karsinogeeninen.

Tuumorinhajoamisoireyhtymä

Mitoksantronin käytön yhteydessä on raportoitu tuumorinhajoamisoireyhtymätapauksista. Virtsahapon, elektrolyyttien ja urean määrää on seurattava.

Virtsan ja muiden kudosten värjäytyminen

Mitoksantroni voi aiheuttaa virtsaan sinivihreää väriä 24 tuntia annostelun jälkeen, ja potilaita on neuvottava ottamaan tämä hoidon aikana huomioon. Myös kovakalvon, ihon ja kynsien värjäytymistä sinertäviksi voi esiintyä.

Apuainevaroitukset (ks. kohta 6.1)

Novantrone sisältää natriummetabisulfiittia (E223). Saattaa aiheuttaa vakavia yliherkkyysoireyhtymiä ja bronkospasmeja.

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia. Natriumin kokonaismäärä on 0,14 mmol (3,21 mg) per ml steriiliä konsentraattia. Natriumin konsentraatio on 5 ml:n injektio-pullossa vähemmän kuin 1 mmol (17 mg) natriumia, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”. 10 ml:n injektio-pullo sisältää 33 mg natriumia, joka vastaa 1,65 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Mitoksantronin yhdistäminen muiden mahdollisesti sydäntoksisien vaikuttavien aineiden (esim. antrasykliinien) kanssa lisää sydäntoksisuuden riskiä.

Topoisomeraasi II:n estäjien, myös mitoksantronin, käyttö samanaikaisesti muiden antineoplastisten lääkeaineiden ja/tai sädehoidon kanssa, on liitetty akuutin myeloidisen leukemian tai myelodysplastisen oireyhtymän kehittymiseen (ks. kohta 4.8).

Mitoksantroni aiheuttaa myelosuppressiota sen farmakologisen vaikutuksen jatkeena. Myelosuppressio voi lisääntyä, kun sitä käytetään solunsalpaajahoitona yhdessä muiden myelosuppressiivisten aineiden kanssa, kuten rintasyövän hoidossa.

Mitoksantronin yhdistäminen muiden immunosuppressiivisten lääkeaineiden kanssa voi lisätä liiallisen immunodepression ja lymfoproliferatiivisen oireyhtymän riskiä.

Immunisoiminen elävillä virusrokotteilla (esim. keltakuumerokote) lisää infektoriskiä ja muiden haittavaikutusten, kuten vaccinia gangrenosan ja yleistyneen rokotuksen aiheuttaman ihoreaktion, riskiä potilailla, joiden vastustuskyky on heikentynyt, esimerkiksi mitoksantronihoidon aikana. Siksi eläviä viruksia ei pidä annostella hoidon aikana. Ohjeena on, että eläviä virusrokotteita käytetään varoen

solunsalpaajahoidon päättymisen jälkeen ja ettei rokotuksia anneta ennen kuin viimeisestä solunsalpaaja-annoksesta on kulunut kolme kuukautta (ks. kohta 4.4).

K-vitamiiniantagonistien ja sytotoksisten aineiden yhdistelmä voi johtaa lisääntyneeseen verenvuotoriskiin. Potilailla, jotka saavat suun kautta otettavaa veren hyytymisen estolääkettä, protrombiiniaikaa tai INR-arvoa on seurattava tarkasti, kun mitoksantroni lisätään tai kun se otetaan pois potilaan lääkityksestä, ja tarkistettava useammin samanaikaisen lääkityksen aikana. Veren hyytymisen estolääkkeen annokseen saattaa olla tarpeen tehdä muutoksia, jotta veren hyytymisen estovaikutus säilyy halutulla tasolla.

Mitoksantronin on osoitettu olevan BCRP-kuljettajaproteiinin substraatti *in vitro*. BCRP-transportterin estäjät (esim. eltrombopagi, gefitinibi) saattavat aiheuttaa biologisen hyötyosuuden kasvua. Akuuttia myeloista leukemiaa *de novo* sairastavilla lapsilla tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa siklosporiinin yhtäaikainen annostelu johti 42 % alenemaan mitoksantronin puhdistumassa. BCRP-transportterin induktorit saattavat mahdollisesti vähentää mitoksantronialtistusta.

Mitoksantroni ja sen metaboliitit erittyvät sappinesteeseen ja virtsaan, mutta ei tiedetä, voivatko metabolia- ja eliminaatioreitit saturoitua, voiko niitä estää tai indusoida tai voivatko mitoksantroni ja sen metaboliitit päätyä enterohepaattiseen kiertoon (ks. kohta 5.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ehkäisy naisilla ja miehillä

Mitoksantroni on genotoksista, ja sitä pidetään ihmisillä mahdollisena teratogeeninä. Siksi miehiä on hoidon aikana neuvottava pidättäytymään lasten siittämisestä ja käyttämään ehkäisyä hoidon aikana ja ainakin kuusi kuukautta hoidon jälkeen. Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava välttämään raskautta, heidän on tehtävä negatiivinen raskaustesti ennen jokaista annosta ja käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään neljä kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

On vain vähän tietoja mitoksantronin käytöstä raskaana oleville naisille. Mitoksantroni ei ollut teratogeenistä eläinkokeissa, kun annokset olivat pienempiä kuin ihmiselle aiheutuva altistus, mutta aiheuttivat lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Mitoksantronia pidetään mahdollisena teratogeeninä ihmisillä sen vaikutusmekanismin ja sen sukuisilla lääkeaineilla osoitettujen kehitykseen kohdistuvien vaikutusten takia. Tästä syystä mitoksantronin käyttö on vasta-aiheista MS-taudin hoidossa raskaana olevilla naisilla (ks. kohta 4.3). Kun mitoksantronia käytetään hoitona muissa käyttöaiheissa, sitä ei pidä annostella raskauden aikana, eikä erityisesti raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana. Jokaisessa yksittäistapauksessa hoidon hyötyä on punnittava sikiölle mahdollisesti koituvaa riskiä vasten. Jos tätä lääkevalmistetta käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi käyttäessään mitoksantronia, potilaalle on kerrottava sikiölle mahdollisesti koituvasta riskistä ja hänelle on tarjottava perinnöllisyysneuvontaa.

Imetys

Mitoksantroni erittyy rintamaitoon, ja sitä on havaittu rintamaidossa jopa kuukauden kuluttua viimeisestä annostelusta. Koska mitoksantroni voi aiheuttaa imeväisillä vakavia haittavaikutuksia, se on vasta-aiheista imetyksen aikana (ks. kohta 4.3) ja imetys pitää lopettaa ennen hoidon aloittamista.

Hedelmällisyys

Mitoksantronihoitoa saaneilla naisilla on kohonnut ohimenevän tai pysyvän amenorrean riski, ja siksi sukusolujen talteenottoa on harkittava ennen hoitoa. Miehillä tietoja ei ole saatavilla, mutta eläimillä havaittiin kivesten tubulaarista atrofiaa ja siittiösolujen vähenemistä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Mitoksantronilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Mitoksantronin annostelusta voi seurata sekavuutta ja väsymystä (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Mitoksantronin vakavimmat haittavaikutukset ovat sydäntoksisuus ja myelosuppressio. Mitoksantronin tavallisimmat haittavaikutukset (esiintyy useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä) ovat anemia, leukopenia, neutropenia, infektiot, amenorrea, alopecia, pahoinvointi ja oksentelu.

Taulukoitu lista haittavaikutuksista

Taulukko perustuu kliinisistä tutkimuksista saatuihin turvallisuustietoihin ja spontaaneihin raportteihin onkologisissa käyttöaiheissa ja kliinisissä tutkimuksissa, myyntiluvan myöntämisen jälkeisiin turvallisuustutkimuksiin ja spontaaneihin raportteihin hoitoa saaneista multippelia skleroosia sairastavista potilaista. Yleisyydet on määritelty seuraavaa tapaa noudattaen: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100 < 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000 < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000 < 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Yleisyys	Onkologia	Multippeli skleroosi
Infektiot		
Hyvin yleinen	Infektio (myös kuolemaan johtaneet)	Infektio (myös kuolemaan johtaneet) Virtsatieinfektio Ylähengitysteiden infektio
Melko harvinainen	Virtsatieinfektio Ylähengitysteiden infektio Sepsis Opportunistiset infektiot	Keuhkokuume Sepsis Opportunistiset infektiot
Harvinainen	Keuhkokuume	
Hyvänlaatuiset ja pahanlaatuiset kasvaimet (myös kystat ja polyypit)		
Melko harvinainen	Akuutti myeloinen leukemia, myelodysplastinen oireyhtymä, akuutti leukemia	Akuutti myeloinen leukemia, myelodysplastinen oireyhtymä, akuutti leukemia
Veri ja imukudos		
Hyvin yleinen	Anemia Neutropenia Leukopenia	
Yleinen	Trombosytopenia Granulosytopenia	Anemia Leukopenia Granulosytopenia Epänormaali veren valkosolujen lukumäärä
Melko harvinainen	Myelosuppressio Luuytimen vajaatoiminta Epänormaali veren valkosolujen lukumäärä	Luuytimen vajaatoiminta Myelosuppressio Trombosytopenia Neutropenia
Immuunijärjestelmä		
Melko harvinainen	Anafylaksia/anafylaktiset reaktiot (myös sokki)	Anafylaksia/anafylaktiset reaktiot (myös sokki)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		
Yleinen	Anoreksia	
Melko harvinainen	Painon vaihtelu Tuumorinhajoamisoireyhtymä*	Anoreksia Painon vaihtelu

Yleisyys	Onkologia	Multippeli skleroosi
* Akuutti T- ja B-lymfoblastileukemia ja non-Hodgkinin lymfoomat ovat useimmiten yhteydessä tuumorinhaljoamisoireyhtymään		
Hermosto		
Yleinen	Letargia	Päänsärky
Melko harvinainen	Ahdistuneisuus Sekavuus Päänsärky Harhatuntemukset	Ahdistuneisuus Sekavuus Harhatuntemukset Letargia
Silmät		
Melko harvinainen	Kovakalvon värjäytyminen	Kovakalvon värjäytyminen
Sydän		
Yleinen	Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta Sydäninfarkti (myös kuolemaan johtaneet)	Rytmihäiriöt Epänormaali sydämen elektrokardiogrammi Pientynyt vasemman kammion ejektiofraktio
Melko harvinainen	Rytmihäiriöt Bradycardia sinuosis Epänormaali sydämen elektrokardiogrammi Pientynyt vasemman kammion ejektiofraktio	Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta Kardiomyopatia Bradycardia sinuosis Sydäninfarkti (myös kuolemaan johtaneet)
Harvinainen	Kardiomyopatia	
Verisuonisto		
Melko harvinainen	Ruhjoutat Verenvuoto Alhainen verenpaine	Ruhjoutat Verenvuoto Alhainen verenpaine
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		
Yleinen	Hengenahdistus	
Melko harvinainen		Hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö		
Hyvin yleinen	Pahoinvointi Oksentelu	Pahoinvointi
Yleinen	Ummetus Ripuli Stomatiitti	Ummetus Ripuli Stomatiitti Oksentelu
Melko harvinainen	Vatsakipu Maha-suolikanavan verenvuoto Limakalvotulehdus Pankreatiitti	Vatsakipu Maha-suolikanavan verenvuoto Limakalvotulehdus Pankreatiitti
Maksa ja sappi		
Yleinen		Kohonneet aspartaattiaminotransferaasitasot
Melko harvinainen	Maksatoksisuus Kohonneet aspartaattiaminotransferaasitasot	Maksatoksisuus

Yleisyys	Onkologia	Multippeli skleroosi
Iho ja ihonalainen kudokset		
Hyvin yleinen	Alopecia	Alopecia
Melko harvinainen	Punoitus Kynsisairaudet Ihottuma Ihon värjäytyminen Kudosnekroosi (ekstravasaation jälkeen)	Kynsisairaudet Ihottuma Ihon värjäytyminen Kudosnekroosi (ekstravasaation jälkeen)
Munuaiset ja virtsatie		
Melko harvinainen	Kohonnut seerumin kreatiniini Kohonneet veren typpiureatasot Nefropatia, toksinen Virtsan värjäytyminen	Kohonnut seerumin kreatiniini Kohonneet veren typpiureatasot Nefropatia, toksinen Virtsan värjäytyminen
Sukupuolielimet ja rinnat		
Hyvin yleinen		Amenorrea*
Melko harvinainen	Amenorrea	
* Amenorrea voi pitkittyä ja merkitä ennenaikaisia vaihdevuosisia		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		
Yleinen	Heikkous Väsyneisyys Kuume	
Melko harvinainen	Edeema Ekstravasaatio* Makuhäiriöt	Heikkous Väsyneisyys Edeema Kuume Ekstravasaatio* Äkkikuolema**
* Infuusiokohdassa on raportoitu ekstravasaatiota, joka voi aiheuttaa punoitusta, turvotusta, kipua, polttavaa tunnetta ja/tai ihon värjäytymistä siniseksi. Ekstravasaatio voi johtaa kudosnekroosiin, jonka takia joudutaan avaamaan kudosta ja tekemään ihonsiirtoja. Myös laskimotulehduksesta infuusiokohdassa on raportoitu.		
** Syy-yhteys mitoksantronin annosteluun on epävarma.		

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Sydäntoksisuus, joka vakavimmassa muodossaan ilmenee mahdollisesti pysyvänä ja kuolemaan johtavana kongestiivisena sydämen vajaatoimintana, voi ilmaantua joko mitoksantronihoidon aikana tai kuukausia - vuosia hoidon päättymisen jälkeen. Riski kasvaa annoksen kumuloituessa. Kliinisissä tutkimuksissa syöpäpotilailla, jotka saivat kumulatiivisen 140 mg/m² annoksen joko yksin tai yhdessä muiden solunsalpaajien kanssa, oli kumulatiivinen 2,6 % todennäköisyys saada kliininen kongestiivinen sydämen vajaatoiminta.

Myelosuppressio on mitoksantronin annosta rajoittava ei-toivottu vaikutus. Myelosuppressio voi olla korostuneempaa ja kestävä pidempään potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet solunsalpaajahoitoa tai sädehoitoa. Kliinisessä tutkimuksessa akuuttia leukemiaa sairastavilla potilailla merkittävää myelosuppressiota esiintyi kaikilla potilailla, joille annettiin mitoksantronihoitoa. Niiden 80 potilaan joukossa, jotka otettiin mukaan tutkimukseen, alimpien valkosolu- ja verihiutalemäärien mediaaniarvot olivat vastaavasti 0.4 E9/L (WHO-luokitus 4) ja 9.5 E9/L (WHO-luokitus 4). Hematologista toksisuutta on vaikea arvioida akuutissa leukemiassa, koska luuytimen täyttyminen leukemiasoluilla sekoittaa perinteisiä luuydindepression mittareita, kuten valkosolujen ja verihiutaleiden lukumäärää.

Multippeli skleroosi -populaatio

Hematologinen toksisuus

Neutropeniaa voi esiintyä jokaisen annostelun jälkeen. Se on yleensä ohimenevää neutropeniaa, jossa leukosyyttien lukumäärä on alimmillaan päivänä 10 infuusion jälkeen ja palautuu päivän 20 tienoilla. Myös ohimenevää trombosytopeniaa voidaan havaita. Hematologisia mittareita on seurattava säännöllisesti (ks. kohta 4.4).

Kuolemaan johtaneita akuutin myelooisen leukemian tapauksia on raportoitu (ks. kohta 4.4).

Sydäntoksisuus

Poikkeamia sydämen elektrokardiogrammissa on raportoitu. Myös sydämen vajaatoimintaa, jossa vasemman kammion ejektiofraktio < 50 %, on raportoitu (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Mitoksantronihoitoa ei suositella pediatrisille potilaille. Turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Mitoksantronille ei ole tiedossa spesifistä vastalääkettä. Yliannostukseen johtaneista onnettomuuksista on raportoitu. Neljä potilasta, jotka saivat 140-180 mg/m² yksittäisenä bolusinjektiona, kuoli vakavan leukopenian ja infektion seurauksena. Pitkittyneen ja vakavan myelosuppression aikana voidaan tarvita hematologista tukea ja antimikrobihoitoa.

Vaikka vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita ei ole tutkittu, mitoksantroni sitoutuu voimakkaasti kudoksiin ja on epätodennäköistä, että peritoneaali- tai hemodialyysi hillitsisi sen terapeuttista vaikutusta tai toksisuutta.

Hematopoeettista, maksa- tai munuaistoksisuutta tai toksisuutta maha-suolikanavassa voidaan havaita annetusta annoksesta ja potilaan fyysisestä kunnosta riippuen. Yliannostustapauksissa potilaita on seurattava tarkasti. Hoidon on oltava oireenmukaista ja tukevaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset aineet, Antrasykliinit ja sen sukuiset aineet

ATC-koodi: L01DB07

Vaikutusmekanismi

Mitoksantroni, DNA-reaktiivinen aine, joka interkalatoituu deoksiribonukleiinihappoon (DNA) vetysidosten avulla, aiheuttaa ristsidoksia ja rihman katkeamista. Mitoksantroni häiritsee myös ribonukleiinihappoa (RNA) ja on voimakas topoisomeraasi II:n estäjä. Topoisomeraasi II on vahingoittuneen DNA:n avaamisesta

ja korjaamisesta vastaava entsyymi. Mitoksantronilla on soluja tappava vaikutus sekä proliferoivissa että ei-proliferoivissa ihmisen soluviljelmissä, mikä viittaa siihen, ettei se ole spesifinen tietylle solusyklin vaiheelle, vaan on aktiivinen sekä nopeasti proliferoituvissa että hitaasti kasvavissa tuumoreissa. Mitoksantroni keskeyttää solusyklin G2-vaiheeseen, mikä johtaa solun RNA-määrän lisääntymiseen ja polyploidiaan.

Mitoksantronin on osoitettu estävän B-solujen, T-solujen ja makrofagien proliferaatiota *in vitro* ja häiritsevän antigeenien esittelyä samoin kuin interferoni-gamman, tuumorinekroositekijä-alfan ja interleukiini-2:n eritystä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Mitoksantroni, synteettinen antraseenidionijohdannainen, on tunnettu soluja tappava antineoplastinen aine. Sen terapeutinen teho on raportoitu useissa pahanlaatuisissa sairauksissa. Sen oletettu vaikutusmekanismi MS-taudissa on immunosuppressio.

Kliininen teho ja turvallisuus

Mitoksantronihoido 12-14 mg/m² oli tehokas useiden syöpien hoidossa. Tätä annosta annetaan 21 päivän sykleissä elpymisvaiheen aikaansaamiseen tähtäävässä akuutin myelooisen leukemian hoidossa kolmena peräkkäisenä päivänä, konsolidaatiohoidossa kahden päivän ajan. Mitoksantroni on aktiivista, kun sitä annetaan yksin tai yhdessä muiden syöpälääkkeiden tai kortikosteroidien kanssa.

Mitoksantroni on aktiivista yhdessä muiden solunsalpaajien kanssa metastasoituneen rintasyövän hoidossa, myös potilailla, joilla liitännäishoito antrasykliiniä sisältäneellä hoito-ohjelmalla epäonnistui.

Mitoksantroni yhdessä kortikosteroidien kanssa parantaa kivun hallintaa ja edennyttä kastraatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastavien potilaiden elämänlaatua parantamatta kokonaiseloonjäämistä. Mitoksantroni yhdessä sytarabiinin kanssa on ensimmäisenä elpymisvaiheen aikaansaamiseen tähtäävänä hoitona vähintään yhtä tehokas kuin daunorubiiniyhdistelmät akuuttia myelooista leukemiaa sairastavilla aikuispotilailla, jotka eivät ole saaneet aiempaa hoitoa. Mitoksantronilla yksin tai yhdessä muiden solunsalpaajien kanssa on osoitettu objektiivinen vaste monentyypistä non-Hodgkinin lymfoomaa sairastavilla potilailla. Mitoksantronin hyöty pitkällä aikavälillä on rajallinen, koska ilmenee syöpäresistenssiä, joka lopulta voi johtaa potilaan kuolemaan, kun tätä lääkettä käytetään viimeisenä hoitokeinona.

Mitoksantronihoido annosteltuna 12 mg/m² kolmen kuukauden välein oli tehokkaampi kuin 5 mg/m² ja lumelääke tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa, joka tehtiin hyvin aktiivista, tulehduksellisesti aktiivista MS-tautia sairastaville potilaille. Neurologisen toimintakyvttömyyden pahenemisen viivästyminen ja kliinisten relapsien esiintymistiheyden laskua havaittiin. Useissa multipplia skleroosia tarkastelleissa tutkimuksissa tehokas kumulatiivinen annos oli 36 mg/m²-120 mg/m². Yksittäiset annokset olivat välillä 5-12 mg/m², annosväli 1-3 kuukautta. Myös aikajakso, jonka aikana kumulatiivinen annos annettiin, oli välillä 3-24 kuukautta. Sydäntoksisuus kasvaa kuitenkin annoksen kumuloituessa. Kumulatiivinen 72 mg/m² annos on yhä tehokas ja yhteydessä vähäisempään sydäntoksisuuteen kuin korkeammat kumulatiiviset annokset. Näin ollen multipplia skleroosia sairastavien potilaiden elinikäinen kumulatiivinen annos ei saa ylittää 72 mg/m².

Pediatriset potilaat

Turvallisuutta ja tehoa pediatriassa potilailla ei ole varmistettu.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Mitoksantronin farmakokineetiikka potilaissa voidaan yksittäisen laskimoannostelun jälkeen kuvata kolmitilamallilla. Potilailla, joille annosteltiin 15-90 mg/m², annoksen ja pitoisuus-aikakäyrän alle jäävän pinta-alan (AUC) suhde on lineaarinen. Vaikuttavan aineen akkumulaatio plasmassa ei ollut ilmeistä, kun mitoksantronia annosteltiin joko päivittäin viiden päivän ajan tai yksittäisenä annoksena kolmen viikon välein.

Jakautuminen

Jakautuminen kudoksiin on laaja-alaista: jakautumistilavuus ylittää tasapainotilassa 1 000 l/m². Plasmapitoisuudet laskevat nopeasti ensimmäisten kahden tunnin aikana ja sen jälkeen hitaasti. Mitoksantroni sitoutuu 78-prosenttisesti plasman proteiineihin. Sitoutunut fraktio on riippumaton pitoisuudesta, eikä siihen vaikuta fenytoiinin, doksorubisiinin, metotreksaatin, prednisonin, prednisolonin, hepariinin tai aspiriinin läsnäolo. Mitoksantroni ei ylitä veri-aivoestettä. Jakautuminen kiveksiin on verraten vähäistä.

Biotransformaatio

Mitoksantronin metaboloitumiseen johtavia reittejä ei ole selvitetty. Mitoksantroni erittyy hitaasti virtsaan ja ulosteeseen joko muuttumattomana vaikuttavana aineena tai inaktiivisina metaboliitteina. Ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa vain 10 % ja vastaavasti 18 % annoksesta löytyi virtsasta ja ulosteesta joko vaikuttavana aineena tai metaboliittina lääkevalmisteen annostelua seuranneen viiden päivän aikajakson aikana. Virtsasta löydetyistä aineista 65 % oli muuttumatonta vaikuttavaa ainetta. Loput 35 % oli monokarboksyyli- ja dikarboksyylihappojohdannaisia ja niiden glukuronidikonjugaatteja.

Monet eliminaatiovaiheessa raportoiduista puoliintumisajoista ovat 10 ja 40 tunnin välillä, mutta monet muut tutkijat ovat raportoineet paljon pidemmistä, 7 ja 12 päivän välille sijoittuvista arvoista. Erot arvioiden välillä voivat johtua tietojen saatavuudesta myöhään annosten jälkeen, tulosten painotuksista ja testimenetelmän herkkydestä.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta voi heikentää mitoksantronipuhdistumaa.

Mitoksantronin farmakokinetiikassa ei näytä olevan olennaisia eroja iäkkäiden ja nuorten aikuispotilaiden välillä. Sukupuolen, rodun ja munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta mitoksantronin farmakokinetiikkaan ei tunneta.

Mitoksantronin farmakokinetiikkaa pediatriisilla potilailla ei tunneta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kerta-annostelun ja toistuvan annostelun toksisuustutkimukset tehtiin hiirillä, rotilla, koirilla, kaneilla ja apinoilla. Ensimmäinen elin, johon toksiset vaikutukset kohdistuivat, oli hematopoeettinen järjestelmä, jossa näkyi myelosuppressiota. Muita kohteita olivat sydän, munuaisten, maha-suolikanava ja kivekset. Havaittiin kivesten tubulaarista atrofiaa ja siittiösolujen vähenemistä.

Mitoksantroni oli mutageeninen ja klastogeeninen kaikissa *in vitro*-testijärjestelmissä ja rotissa *in vivo*. Karsinogeenisiä vaikutuksia nähtiin rotissa ja uroshiirissä. Tiineenä olleiden rottien hoitaminen tiineyden organogeneesivaiheessa oli yhteydessä sikiön kasvun hidastumiseen annoksilla, jotka olivat > 0,01-kertaisia ihmisille suositeltuun annokseen nähden mg/m²-yksikköön perustuen. Kun tiineenä olleita kaneja hoidettiin organogeneesivaiheessa, havaittiin nousua ennenaikaisten synnytysten ilmaantuvuudessa annoksilla, jotka olivat > 0,01-kertaisia suositeltuun ihmisannokseen nähden mg/m²-yksikköön perustuen. Näissä tutkimuksissa ei havaittu teratogeenisiä vaikutuksia, mutta testatut enimmäisannokset olivat selvästi ihmisille suositeltujen annosten alapuolella (0,02- ja 0,05-kertaisia rotilla ja kaneilla, vastaavasti, mg/m²-yksikköön perustuen). Rotilla tehdyssä kahden sukupolven tutkimuksessa ei havaittu vaikutuksia poikasten kehitykseen tai hedelmällisyyteen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

natriummetabisulfiitti (E223, korkeintaan 0,1 mg/ml)

natriumkloridi

natriumasetaattitrihydraatti (pH:n säätö)

etikkahappo 99 % (pH:n säätö)

injektionesteisiin käytettävä vesi (ks. kohta 4.4).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Novantronea ei tule sekoittaa samaan infuusioon muiden lääkkeiden kanssa. Novantronea ei saa sekoittaa hepariinin kanssa, sillä seurauksena on saostuminen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Kestoaika ensimmäisen avaamisen jälkeen:

Ensimmäisen avaamisen jälkeisen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 7 päivää 15 - 25 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta tuotetta voidaan säilyttää ensimmäisen avaamisen jälkeen korkeintaan 7 päivän ajan 15 - 25 °C:ssa. Käyttäjä on vastuussa negatiivisista vaikutuksista, jotka aiheutuvat muista säilytysajoista ja -olosuhteista.

Käyttövalmiiksi saatetun liuoksen kesto aika:

Käyttövalmiiksi saatetun liuoksen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 72 tuntia 23 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta käyttövalmiiksi saatettu liuos on käytettävä välittömästi. Käyttäjä on vastuussa säilytysajoista ja -olosuhteista, jos käyttövalmiiksi saatettua liuosta ei käytetä välittömästi. Vaikka käyttövalmiiksi saattaminen on tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa käyttäjän toimesta, käyttövalmiiksi saatettua liuosta ei tule säilyttää kauempaa kuin 8 tuntia alle 25 °C:ssa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

Säilytysolosuhteet ensimmäisen avaamisen jälkeen tai laimennetulle valmisteelle, ks. kohta 6.3

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kirkas lasinen injektiopullo (tyyppi I) butyylikumitulpalla ja alumiinisulkimella sekä värillisellä muovikorkilla.

5 ml:n injektiopullo steriiliä konsentraattia sisältää 11,64 mg mitoksantroni hydrokloridia (Ph.Eur), vastaten 10 mg mitoksantronia.

10 ml:n injektiopullo steriiliä konsentraattia sisältää 23,28 mg mitoksantroni hydrokloridia (Ph.Eur), vastaten 20 mg mitoksantronia.

1 injektiopullon pakkaus, sisältäen 5 tai 10 ml steriiliä konsentraattia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Novantrone-liuoksen käsittelyssä ja käyttöönvalmistuksessa on noudatettava varovaisuutta. Suojalasien, suojakäsineiden ja suojatakin käyttö on suositeltavaa. Valmistus on tehtävä vetokaapissa.

Novantrone-infuusiokonsentraatti pitää laimentaa vähintään 50 ml:aan natriumkloridi-infuusionestettä (9 mg/ml NaCl), glukoosi-infuusionestettä (50 mg/ml glukoosia) tai liuosta, jossa on natriumkloridia 1,8 mg/ml ja glukoosia 40 mg/ml. Novantrone voidaan laimentaa edelleen käyttäen yllämainittuja liuoksia ja se tulee antaa 12 tunnin sisällä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Meda Oy
Vaisalantie 4
02130 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11075

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.8.1993
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20.12.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.10.2019