

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mitoxantron Accord 2 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra infuusiokonsentraattia, liuosta varten, sisältää mitoksantronihydrokloridia vastaten 2 mg mitoksantronia.

Yksi 5 ml:n injektiopullo infuusiokonsentraattia, liuosta varten, sisältää mitoksantronihydrokloridia vastaten 10 mg mitoksantronia.

Yksi 10 ml:n injektiopullo infuusiokonsentraattia, liuosta varten, sisältää mitoksantronihydrokloridia vastaten 20 mg mitoksantronia.

Yksi 15 ml:n injektiopullo infuusiokonsentraattia, liuosta varten, sisältää mitoksantronihydrokloridia vastaten 30 mg mitoksantronia.

Ks. kohta 6.1.

”Tämä lääkevalmiste sisältää 0,148 mmol/ml natriumia.”

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Ulkonäkö: tummansininen liuos. pH noin 3,0–4,5 ja osmolaliteetti noin 250–300 mOsmol/kg.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Mitoxantron Accord 2 mg/ml liuosta käytetään metastasoituneen rintasyövän hoitoon.

Mitoxantron Accord 2 mg/ml liuosta käytetään non-Hodgkin-lymfooman hoitoon.

Mitoxantron Accord 2 mg/ml liuosta käytetään akuutin myeloisen leukemian (AML) hoitoon aikuisille.

Mitoxantron Accord 2 mg/ml liuosta käytetään yhdistelmähoitona kroonisen myeloisen leukemian blastikriisien remission induktioon.

Mitoxantron Accord 2 mg/ml liuosta käytetään yhdistelmänä kortikosteroidien kanssa pitkälle edenneen kastroaatioresistentin eturauhassyövän palliatiiviseen hoitoon (esim. kivun lievitykseen).

Mitoxantron Accord 2 mg/ml liuosta käytetään hyvin aktiivisen relapsoivan multippelin skleroosin hoitoon potilaille, joiden liikuntakyvyttömyys lisääntyy nopeasti ja kun muita hoitovaihtoehtoja ei ole (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Mitoxantron Accord 2 mg/ml liuos on annettava sytotoksisten kemoterapia-aineiden käyttöön perehtyneen lääkärin valvonnassa.

##### **Aikuiset ja iäkkäät:**

Metastasoitunut rintasyöpä, non-Hodgkin-lymfooma:

Monoterapia: monoterapiassa mitoksantronin suositeltu aloitusannos on 14 mg/m<sup>2</sup> kehon pinta-alaa kohden kerta-annoksena laskimoon ja se voidaan toistaa 21 vuorokauden välein. Potilaille, joilla on esim. aiemmin annetun solunsalpaajahoidon tai heikon yleiskunnon seurauksena riittämättömät luuydinreservit, suositellaan pienempää aloitusannosta (12 mg/m<sup>2</sup> tai pienempi).

Päätös annoksen muuttamisesta ja seuraavan annoksen ajankohdasta on tehtävä kliinisen harkinnan perusteella luuydinsuppression vaikeusasteesta ja kestosta riippuen. Seuraavilla hoitokerroilla voidaan aiempi annos yleensä toistaa, jos valkosolu- ja verihiutalearvot ovat palautuneet normaalille tasolle 21 vuorokauden kuluttua.

Seuraavaa taulukkoa voidaan käyttää annosmäärityksen ohjeena metastasoituneen rintasyövän ja non-Hodgkin-lymfooman hoidossa. Annos määritetään, kun veriarvot ovat alimmillaan (yleensä noin 10 vuorokauden kuluttua annoksesta).

<b>Alin leukosyytti- ja trombosyytti-arvo</b>		<b>Tilanteen korjaantumiseen kuluva aika</b>	<b>Seuraava annostus</b>
Jos alin leukosyytti-arvo > 1 500 µl ja alin trombosyytti-arvo > 50 000 µl		≤ 21 vuorokautta	Toista aiempi annos
Jos alin leukosyytti-arvo > 1 500 µl ja alin trombosyytti-arvo > 50 000 µl		> 21 vuorokautta	Odota veriarvojen korjaantumista ja toista sitten aiempi annos.
Jos alin leukosyytti-arvo < 1 500 µl tai alin trombosyytti-arvo > 50 000 µl		Mikä tahansa kesto	Pienennä annosta 2 mg/m <sup>2</sup> aiempaan annokseen verrattuna veriarvojen korjaannuttua
Jos alin leukosyytti-arvo < 1 000 µl tai alin trombosyytti-arvo > 25 000 µl		Mikä tahansa kesto	Pienennä annosta 4 mg/m <sup>2</sup> aiempaan annokseen verrattuna veriarvojen korjaannuttua.

#### Yhdistelmähoito

Mitoksantronia on käytetty yhdistelmähoiton osana. Metastasoituneen rintasyövän hoidossa mitoksantronin yhdistäminen muihin solunsalpaajiin, kuten syklofosfamidiin ja 5-fluorourasiliin tai metotreksaattiin ja mitomysiini C:hen, on osoittautunut tehokkaaksi.

Mitoksantronia on myös käytetty erilaisina yhdistelminä non-Hodgkin-lymfooman hoidossa. Siitä saadut tiedot ovat vielä kuitenkin vähäisiä eikä erityisiä hoito-ohjelmia voida suositella.

Yhdistelmähoitona mitoksantroni on osoittautunut tehokkaaksi, kun on käytetty aloitusannoksia vaihteluvälillä 7 – 8 – 10 – 12 mg/m<sup>2</sup> käytetyn yhdistelmän ja annostiheyden mukaan.

Ohjeena voidaan pitää seuraavaa: kun mitoksantronia käytetään osana jollakin toisella luuydintä lamauttavalla aineella toteutettavaa yhdistelmähoitoa, mitoksantronihoito aloitetaan 2–4 mg/m<sup>2</sup> pienemmällä annoksella kuin käytettäessä mitoksantronia yksinään. Seuraavat annokset, kuten yllä on kuvattu, määräytyvät luuydinsuppression vaikeusasteen ja keston perusteella.

Akuutti myeloinen leukemia

Monoterapia uusiutumisvaiheessa

Suositusannos remission aikaansaamiseksi on  $12 \text{ mg/m}^2$  kehon pinta-alaa kohden, joka annetaan päivittäin kerta-annoksena laskimoon viitenä peräkkäisenä päivänä (kokonaisannos  $60 \text{ mg/m}^2$ ). Kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin annosta  $12 \text{ mg/m}^2$  viiden vuorokauden ajan, potilaat, jotka saavuttivat täydellisen remission, saavuttivat sen jo ensimmäisen induktiovaiheen jälkeen.

#### Yhdistelmähoito

Induktiohoidossa suositeltu mitoksantroniannos on  $12 \text{ mg/m}^2$  päivittäin päivinä 1–3 laskimoon annettuna infuusiona ja sytarabiiniannos  $100 \text{ mg/m}^2$  7 päivän ajan jatkuvana 24 tunnin kestoisena infuusiona päivinä 1–7.

Useimmat täydelliset remissiot saavutetaan ensimmäisen induktiohoidon jälkeen. Jos vaste on riittämätön, induktiohoito voidaan toistaa antaen mitoksantronia 2 vuorokauden ajan ja sytarabiinia 5 vuorokauden ajan käyttämällä samoja päivittäisiä annostuksia. Jos ensimmäisen induktiohoidon aikana havaitaan vaikeaa tai hengenvaarallista ei-hematologista toksisuutta, ei induktiohoitoa saa toistaa ennen kuin toksisuus häviää.

Konsolidaatiohoito, jota käytettiin kahdessa laajassa satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa, koostui mitoksantronista ( $12 \text{ mg/m}^2$ ), jota annettiin infuusiona laskimoon päivinä 1–2, sekä sytarabiinista,  $100 \text{ mg/m}^2$ , jota annettiin jatkuvana 24 tunnin infuusiona päivinä 1–5. Ensimmäinen hoitokerta annettiin noin 6 viikkoa viimeisen induktiohoidon jälkeen ja toinen hoitokerta yleensä 4 viikkoa ensimmäisen hoitokerran jälkeen.

Mitoksantronin  $6 \text{ mg/m}^2$  kerta-annos boluksena laskimoon (i.v.),  $80 \text{ mg/m}^2$  etoposidia laskimoon 1 tunnin ajan ja  $1 \text{ g/m}^2$  sytarabiinia (Ara-C) laskimoon 6 tuntia päivässä 6 vuorokauden ajan (MEC) osoitti antileukeemista vaikutusta toisiohoitona refraktorisessa akuutissa myelooisessa leukemiassa.

Blastikriisin hoito (kroonisessa) myelooisessa leukemiassa

Kerta-annoshoito sairauden uusiutuessa

Suosittu annos uusiutumisvaiheessa on  $10\text{--}12 \text{ mg/m}^2$  kehon pinta-alaa kohden annettuna kerta-annoksena laskimoon päivittäin 5 perättäisen vuorokauden aikana (yhteensä  $50\text{--}60 \text{ mg/m}^2$ ).

*Pitkälle edennyt kastraatioresistentti eturauhassyöpä*

Kahden mitoksantronin ja kortikosteroidien yhdistelmähoitoa kortikosteroidimonoterapiaan verranneen tutkimuksen tulosten perusteella mitoksantronin suositeltu annostus on  $12\text{--}14 \text{ mg/m}^2$  lyhyenä infuusiona laskimoon 21 vuorokauden välein yhdessä suun kautta annettavien pienten kortikosteroidiannosten kanssa.

Syöpäpotilailla, joille annettiin  $140 \text{ mg/m}^2$ :n kumulatiivisia annoksia joko yksinään tai yhdistelmänä muiden kemoterapeuttisten aineiden kanssa, oli sydämen kliinisen kongestiivisen vajaatoiminnan kumulatiivinen 2,6 %:n mahdollisuus. Sen vuoksi potilaita on seurattava sydäntoksisuuden merkkien varalta ja potilailta on tiedusteltava sydämen vajaatoiminnan oireita ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana.

Multipple skleroosi

Mitoksantronihoito on annettava MS-taudin hoitoon annettavien sytotoksisten kemoterapia-aineiden käyttöön perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Tätä hoitoa on käytettävä ainoastaan hyöty-riskisuhteen arvioinnin jälkeen, erityisesti hematologiset ja sydämeen kohdistuvat riskit huomioiden (ks. kohta 4.4).

Hoitoa ei saa aloittaa potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet mitoksantronihoitoa.

Mitoksantronin suositeltu annostus on tavallisesti  $12 \text{ mg/m}^2$  kehon pinta-alaa kohden lyhyenä (noin 5–15 minuutin pituisena) infuusiona laskimoon, joka voidaan toistaa 1–3 kuukauden välein. Suurin elinikäinen kumulatiivinen annos ei saa olla suurempi kuin  $72 \text{ mg/m}^2$  (ks. kohta 5.1).

Jos mitoksantronia annetaan toistuvasti, annosmäärityksen on perustuttava luuydinsuppression

laajuuteen ja kesto aikaan.

Veren erittelylaskenta 21 vuorokauden kuluessa mitoksantroni-infuusiosta  
Infektion merkit ja oireet ja veren erittelylaskenta WHO:n luokan 3 mukaan: seuraava annos  $10 \text{ mg/m}^2$   
Infektion merkit ja oireet ja veren erittelylaskenta WHO:n luokan 4 mukaan: seuraava annos  $8 \text{ mg/m}^2$

Veren erittelylaskenta 7 vuorokautta ennen mitoksantroni-infuusiota  
Infektion merkit ja oireet ja veren erittelylaskenta WHO:n luokan 1 mukaan: seuraava annos  $9 \text{ mg/m}^2$   
Infektion merkit ja oireet ja veren erittelylaskenta WHO:n luokan 2 mukaan: seuraava annos  $6 \text{ mg/m}^2$   
Infektion merkit ja oireet ja veren erittelylaskenta WHO:n luokan 3–4 mukaan: hoidon lopettaminen

Mikäli ilmenee WHO:n luokan 2–3 mukaista ei-hematologista toksisuutta, seuraava annos on säädettävä  $10 \text{ mg/m}^2$ :aan. Mikäli ilmenee luokan 4 ei-hematologista toksisuutta, hoito on lopetettava.

### Erityisryhmät

#### *Iäkkäät*

Iäkkään potilaan annosmääritys on yleensä aloitettava annoksen vaihteluvälin alemmalla tasolla ottaen huomioon, että näillä potilailla maksan, munuaisten tai sydämen toiminnan heikkeneminen, samanaikaiset sairaudet ja muiden lääkevalmisteiden käyttö ovat yleisempiä.

#### *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 sairastavien potilaiden kohdalla annoksen määritys saattaa olla tarpeen, sillä mitoksantronin puhdistuma vähenee maksan vajaatoiminnassa. Saatavissa olevat tiedot eivät ole riittäviä annosmääritys suositusten antamiseksi. Laboratoriotutkimusten avulla ei voida ennakoida vaikuttavan aineen puhdistumaa eikä annosmäärityksiä (ks. kohta 5.2).

#### *Pediatriset potilaat*

Turvallisuutta ja tehoa pediatrisilla potilailla ei ole varmistettu. Mitoksantronin käyttö pediatrisille potilaille ei ole asiaankuuluvaa.

### Antotapa

Ainoastaan laskimoon.

Mitoksantronikonsentraatti on injisoitava hitaasti, vähintään 3–5 minuutin kuluessa, vapaasti tippuvaan isotonisen suolaliuoksen tai 5-prosenttisen glukoosiliuoksen laskimoinfuusioon. Letku on asetettava mieluiten suureen laskimoon. Nivelten yli kulkevia tai heikentyneen laskimo- ja imusuonijärjestelmän laskimoita on vältettävä mahdollisuuksien mukaan.

Mitoksantronikonsentraatti voidaan myös antaa lyhyenä (15–30 minuutin pituisena) infuusiona laimennettuna 50–100 ml:aan isotonista suolaliuosta tai 5-prosenttista glukoosiliuosta.

Mitoksantronikonsentraattia ei saa antaa ihon alle, lihakseen tai valtimeen. Vaikeaa paikallista kudosaauriota saattaa ilmetä, jos anto tapahtuu suonen ulkopuolelle. Lääkevalmistetta ei saa myöskään antaa intratekaalisena injektiona.

Jos ekstravasaation mahdollisia merkkejä tai oireita esiintyy, mukaan lukien polttelua, kipua, kutinaa, punoitusta, turvotusta, ihon sinisyyttä tai haavaumia, anto on välittömästi lopetettava (ks. kohta 4.4).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille, mukaan lukien sulfiiteille, joita saattaa syntyä mitoksantronin valmistuksessa.

Mitoksantroni on vasta-aiheista imetyksen aikana (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

Mitoksantronia ei saa käyttää MS-taudin hoidossa raskaana oleville naisille (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varotoimenpiteet, joihin on ryhdyttävä ennen lääkevalmisteen käsittelemistä tai antamista  
Mitoksantroni on annettava hitaasti vapaasti tippuvaan laskimoinfuusion. Mitoksantronia ei saa antaa ihon alle, lihakseen eikä valtimeen. Ilmoituksia on saatu paikallisesta/alueellisesta neuropatiasta, joista jotkut tapaukset ovat olleet palautumattomia, valtimoinjektion jälkeen. Vaikeaa paikallista kudosaauriota saattaa ilmetä, jos anto on tapahtunut suonen ulkopuolelle. Tähän mennessä on kuvattu vain yksittäisiä ekstravasation aiheuttamia vaikeita paikallisia reaktioita (nekrooseja). Mitoksantronia ei saa antaa intratekaalisena injektiona. Intratekaalinen injektio voi aiheuttaa vaikean vamman, josta on pysyviä seurauksia. Intratekaalisen annon jälkeen on raportoitu neuropatiaa ja neurotoksisuutta sekä keskus- että ääreishermostossa. Näitä ovat olleet koomaan ja vaikeisiin neurologisiin vaurioihin johtaneet kouristukset sekä halvaantuminen, johon on liittynyt suoliston ja rakon toimintahäiriöitä.

##### Sydämen toiminta

Sydäntoksisuutta, jonka vaikein ilmenemismuoto on mahdollisesti palautumaton ja kuolemaan johtava kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, saattaa esiintyä joko mitoksantronihoitoon aikana tai kuukausia taikka vuosia hoidon lopettamisen jälkeen. Riski lisääntyy kumulatiivisen annoksen myötä. Kliinisen kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan kumulatiivinen todennäköisyys oli 2,6 % syöpäpotilailla, jotka saivat kumulatiivisen 140 mg/m<sup>2</sup>:n annoksen joko yksinään tai yhdessä muiden kemoterapia-aineiden kanssa. Vertailevissa syöpätutkimuksissa vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF) keskivaikean tai vaikean heikkenemisen kumulatiivinen todennäköisyys tällä annostasolla kaiken kaikkiaan oli 13 %.

Aktiivinen tai piilevä sydänverisuonisairaus, aiempi tai yhtäaikainen mediastinum/perikardiaalisen alueen sädehoito, aiempi antrasykliini- tai antraseenidionihoido, tai yhtäaikainen muiden sydäntoksisien lääkkeiden käyttö saattaa lisätä sydäntoksisuuden riskiä. Vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF) arviointi (kaikukardiografia tai MUGA-tutkimus) on suositeltavaa ennen ensimmäisen mitoksantroniannoksen antamista syöpäpotilaille. Syöpäpotilaiden sydämen toimintaa on monitoroitava huolellisesti hoidon aikana. LVEF-arviointi on suositeltavaa säännöllisin väliajoin ja/tai jos kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan merkkejä tai oireita ilmenee. Sydäntoksisuutta voi esiintyä milloin tahansa mitoksantronihoitoon aikana, ja riski lisääntyy kumulatiivisen annoksen myötä. Mitoksantroniin liittyvää sydäntoksisuutta saattaa ilmetä pienemmillä kumulatiivisilla annoksilla riippumatta siitä, onko potilaalla sydämeen liittyviä riskitekijöitä.

Koska mitoksantronin antaminen aiemmin daunorubisiinia tai doksorubisiinia saaneille potilaille voi aiheuttaa sydänvaikutuksia, tulee mitoksantronihoitoon hyöty-riskisuhde arvioida ennen hoidon aloittamista. Mitoksantronihoito voi joskus aiheuttaa akuuttia kongestiivista sydämen vajaatoimintaa potilaille, jotka saavat hoitoa akuuttiin myelooiseen leukemiaan. Tätä on ilmoitettu esiintyneen myös MS-potilailla, jotka ovat saaneet mitoksantronihoitoa. Sydämen toiminnan muutoksia saattaa esiintyä MS-potilailla, jotka ovat saaneet mitoksantronihoitoa. Vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF) arviointi (kaikukardiografia tai MUGA-tutkimus) on suositeltavaa ennen ensimmäisen mitoksantroniannoksen antamista ja ennen jokaista annosta MS-potilaille ja sen jälkeen vuosittain 5 vuoden ajan hoidon lopettamisen jälkeen. Sydäntoksisuutta voi esiintyä milloin tahansa mitoksantronihoitoon aikana ja riski lisääntyy kumulatiivisen annoksen myötä. Mitoksantroniin liittyvä sydäntoksisuus saattaa ilmetä pienemmillä kumulatiivisilla annoksilla riippumatta siitä, onko potilaalla sydänsairauden riskitekijöitä. Yleensä MS-potilaiden ei pidä saada elinaikaisia kumulatiivisia annoksia, jotka ovat suurempia kuin 72 mg/m<sup>2</sup>. Mitoksantronia ei yleensä pidä antaa MS-potilaille, joiden LVEF on < 50 % tai joilla LVEF on kliinisesti merkitsevästi alentunut.

##### *Luuydinsuppressio*

Mitoksantronihoitoon aikana on hematologisia ja kemiallisia laboratorioparametreja monitoroitava huolellisesti ja tiheästi, ja potilasta on seurattava tiheästi. Täydellinen verenkuva, verihiutalearvot

mukaan lukien, on otettava ennen mitoksantronin aloitusannosta, 10 vuorokauden kuluttua annosta ja ennen jokaista infuusiota sen jälkeen sekä infektion merkkien ja oireiden ilmetessä. Potilaita on informoitava akuutin leukemian riskeistä, oireista ja merkeistä ja heitä on neuvottava hakeutumaan lääkinhoitoon jos oireita esiintyy senkin jälkeen kun viiden vuoden kausi on päättynyt.

Luuydinsuppressio saattaa olla vaikeampi ja pitempään jatkuva potilailla, joiden yleiskunto on huono tai jotka ovat saaneet aiemmin kemoterapiaa ja/tai sädehoitoa.

Paitsi akuutissa myeloisessa leukemiassa, mitoksantronihoitoa ei yleensä pidä antaa potilaille, joiden lähtötilanteen neutrofiiliarvot ovat alle  $1\,500$  solua/mm<sup>3</sup>. Tiheää perifeeristen verisolujen laskentaa on suositeltavaa tehdä kaikille mitoksantronia saaville potilaille, jotta voidaan monitoroida luuydinsuppression, etupäässä neutropenian, esiintymistä. Neutropenia saattaa olla vaikea ja johtaa infektiin.

Kun mitoksantronia käytetään suurina annoksina ( $> 14$  mg/m<sup>2</sup>/vrk x 3 vuorokautta) kuten leukemian hoidossa on tarkoitus, ilmenee vaikea myelosuppressio.

On oltava erityisen huolellinen täydellisen hematologisen palautumisen varmistamiseksi ennen konsolidaatiohoitoon ryhtymistä (jos tätä hoitoa aiotaan antaa) ja potilaita on seurattava huolella tämän vaiheen aikana. Mitoksantroni voi millä annostasolla tahansa aiheuttaa myelosuppressiota.

#### *Sekundaarinen akuutti myeloinen leukemia ja myelodysplastinen oireyhtymä*

Topoisomeraasi II:n estäjien, mukaan lukien mitoksantronin monoterapiaan tai erityisesti samanaikaiseen käyttöön muiden antineoplastisten aineiden ja/tai sädehoidon kanssa on liittynyt akuutin myeloisen leukemian (AML) tai myelodysplastisen oireyhtymän (MDS) kehittymistä. Sekundaaristen maligniteettien kehittymisen riskin vuoksi mitoksantronihoitoon hyöty-riskisuhde on määritettävä ennen hoidon aloittamista.

#### *Käyttö muiden MS-spesifisten hoitojen jälkeen*

Mitoksantronin turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu sellaisissa tilanteissa, kun hoitoa on annettu seuraavilla lääkeaineilla: natalisumabi, fingolimodi, alemtutsumabi, dimetyylifumaraatti tai teriflunomidi.

#### *Ei-metastasoitunut rintasyöpä*

Koska tehoa koskevat tiedot liittäishoidosta rintasyövässä eivät ole riittäviä ja huomioiden leukemian lisääntynyt, mitoksantronia on käytettävä ainoastaan metastasoituneen rintasyövän hoidossa.

#### *Infektiot*

Immunosuppressiivisia aineita, kuten mitoksantronia, käyttävien potilaiden immunologinen vaste infektiin on vähentynyt. Systemiset infektiot on hoidettava samanaikaisesti mitoksantronihoitoon aikana tai juuri ennen hoidon aloittamista.

#### *Rokotus*

Immunisaatio eläviä virusrokotteita (esim. keltakuumerokotetta) käyttämällä lisää infektiin ja muiden haittavaikutusten riskiä, kuten gangrenootin lehmänrokko ja yleistynyt lehmänrokko, potilailla, joiden immunitaatio on alentunut, esim. mitoksantronihoitoon aikana. Siksi eläviä virusrokotteita ei pidä antaa hoidon aikana. On suositeltavaa, että eläviä virusrokotteita käytetään varoen kemoterapian lopettamisen jälkeen, ja että rokotusta ei anneta vasta kuin 3 kuukauden kuluttua viimeisestä kemoterapia-annoksesta (ks. kohta 4.5).

#### *Ehkäisy miehillä ja naisilla*

Mitoksantroni on genotoksinen ja sen katsotaan olevan ihmiselle potentiaalisesti sikiön epämuodostumia aiheuttava. Siksi hoitoa saavia miehiä on neuvottava olemaan siittämättä lasta ja käyttämään ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 6 kuukauden ajan hoidon jälkeen. Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä raskaustesti ja testin on oltava negatiivinen ennen jokaista annosta, ja heidän on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 4 kuukauden ajan hoidon

päättymisestä.

#### *Imetys*

Mitoksantroni erittyy rintamaitoon, ja sitä on havaittu rintamaidossa jopa kuukauden kuluttua viimeisestä annosta. 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*

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on informoitava ohimenevän tai jatkuvan amenorrean lisääntyneestä riskistä (ks. kohta 4.6).

#### *Mutageenisuus ja karsinogeenisuus*

Mitoksantronin on osoitettu olevan mutageeninen bakteeri- ja nisäkäsolututkimuksissa sekä rotilla *in vivo*. Vaikuttava aine oli karsinogeeninen koe-eläimille ehdotettua kliinistä annosta pienemmillä annoksilla. Mitoksantroni on sen vuoksi potentiaalisesti karsinogeeninen ihmiselle.

#### *Tuumorilyysioireyhtymä*

Mitoksantronin käytössä on raportoitu tuumorilyysioireyhtymän tapauksia. Virtsahapon, elektrolyyttien ja urean pitoisuuksia on monitoroitava.

#### *Virtsan ja muiden kudosten värjäytyminen*

Mitoksantroni saattaa värjätä virtsan sinisen vihreäksi 24 tunnin ajaksi annon jälkeen ja potilaita on informoitava, että tämä on odotettavissa hoidon aikana. Silmänvalkuaisten, ihon ja kynsien värjäytymistä sinertäväksi saattaa myös esiintyä.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Mitoksantronin yhdistäminen potentiaalisesti sydäntoksisten vaikuttavien aineiden (esim. antrasykliinien) kanssa lisää sydäntoksisuuden riskiä.

Topoisomeraasi II:n estäjiin, mukaan lukien mitoksantroniin, käytettynä yhdessä muiden syöpälääkkeiden ja/tai sädehoidon kanssa, on liittynyt akuutin myeloïsen leukemian (AML) tai myelodysplastisen oireyhtymän (MDS) kehittymistä (ks. kohta 4.8).

Mitoksantroni aiheuttaa myelosuppressiota farmakologisen vaikutuksensa lisäksi. Myelosuppressio voi lisääntyä kun mitoksantronia käytetään yhdistelmäkemoterapiassa toisen myelosuppressiivisen aineen kanssa, kuten esim. rintasyövän hoidossa.

Mitoksantronin ja muiden immunosuppressiivisten aineiden yhdistelmä saattaa lisätä liiallisen immunodepression ja lymfoproliferatiivisen oireyhtymän riskiä.

Immunisaatio eläviä virusrokotteita (esim. keltakuumerokotetta) käyttämällä lisää infektion riskiä ja muiden haittavaikutusten riskiä kuten gangrenoottinen lehmänrokko ja yleistynyt lehmänrokko potilailla, joiden immunitetisoija on alentunut, esim. mitoksantronihoitoon aikana. Siksi eläviä virusrokotteita ei pidä antaa hoidon aikana. On suositeltavaa, että eläviä virusrokotteita käytetään varoen kemoterapian lopettamisen jälkeen, ja että rokotusta ei anneta vasta kuin 3 kuukauden kuluttua viimeisestä kemoterapia-annoksesta (ks. kohta 4.4).

K-vitamiiniantagonistien ja sytotoksisten aineiden yhdistelmä saattaa lisätä verenvuodon riskiä. Potilailla, jotka saavat veren hyytymistä ehkäisevää hoitoa suun kautta, on protrombiinijan suhdetta tai INR:ää monitoroitava huolellisesti kun mitoksantronihoito aloitetaan tai lopetetaan, ja uudelleen arviointi on tehtävä useammin samanaikaisen hoidon aikana. Antikoagulantin annosta saattaa olla tarpeen säätää jotta saavutetaan haluttu hyytymisen esto.

Mitoksantronin on osoitettu olevan BCRP-kuljettajaproteiinin substraatti *in vitro*. BCRP-kuljettajaproteiinin estäjät (esim. eltrombopagi, gefitinibi) voivat lisätä hyötyosuutta. Farmakokineettisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana *de novo* akuuttiin myeloïseen leukemiaan

sairastuneita lapsia, yhdistelmälääkitys siklosporiinin kanssa vähensi mitoksantronin puhdistumaa 42 %:lla. BCRP-kuljettajaproteiinin indusoijat voivat potentiaalisesti vähentää mitoksantronille altistumista.

Mitoksantroni ja sen metaboliitit erittyvät sappeen ja virtsaan, mutta ei tiedetä, ovatko sen metabolian tai erittymisen tiet saturoituja, inhiboituja tai indusoituja, eikä myöskään tiedetä, läpikäyvätkö mitoksantroni ja sen metaboliitit enterohepaattisen kiertokulun (ks. kohta 5.2).

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Miesten ja naisten ehkäisy

Mitoksantroni on genotoksinen ja sen katsotaan olevan potentiaalisesti sikiön epämuodostumia aiheuttava ihmiselle. Siksi hoitoa saavia miehiä on neuvottava olemaan siittämättä lasta ja käyttämään ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 6 kuukauden ajan hoidon jälkeen. Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava välttämään raskaaksi tuloa, ja heille on tehtävä raskaustesti, joka on negatiivinen, ennen jokaista annosta, sekä heidän on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 4 kuukauden ajan hoidon päättymisestä.

##### 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 häirtäviä vaikutuksia, 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 persistoivan 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. Sekavuutta ja uupumusta saattaa esiintyä mitoksantronin annon jälkeen (ks. kohta 4.8).

#### **4.8 Häirtäviä vaikutukset**

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

##### Taulukoitu lista häirtäviä vaikutuksista

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).

<b>Yleisyys</b>	<b>Onkologia</b>	<b>Multippeli skleroosi</b>
<b><i>Infektiot</i></b>		
Hyvin yleinen	Infektio (mukaan lukien kuolemaan johtaneet)	Infektio (mukaan lukien kuolemaan johtaneet) Virtsatieinfektio Ylähengitysteiden infektio
Melko harvinainen	Virtsatieinfektio Ylähengitysteiden infektio Sepsis Opportunistiset infektiot	Keuhkokuume Sepsis Opportunistiset infektiot
Harvinainen	Keuhkokuume	
<b><i>Hyvänlaatuiset ja pahanlaatuiset kasvaimet (myös kystat ja polyypit)</i></b>		
Melko harvinainen	Akuutti myeloinen leukemia, myelodysplastinen oireyhtymä, akuutti leukemia	Akuutti myeloinen leukemia, myelodysplastinen oireyhtymä, akuutti leukemia
<b><i>Veri ja imukudos</i></b>		
Hyvin yleinen	Anemia Neutropenia Leukopenia	
Yleinen	Trombosytopenia Granulosytopenia	Anemia Leukopenia Granulosytopenia Poikkeava veren valkosolujen lukumäärä
Melko harvinainen	Myelosuppressio Luuytimen vajaatoiminta Poikkeava veren valkosolujen lukumäärä	Luuytimen vajaatoiminta Myelosuppressio Trombosytopenia Neutropenia
<b><i>Immuunijärjestelmä</i></b>		

Melko harvinainen	Anafylaksia/anafylaktoidiset reaktiot (mukaan lukien sokki)	Anafylaksia/anafylaktoidiset reaktiot (mukaan lukien sokki)
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>		
Yleinen	Anoreksia	
Melko harvinainen	Painon vaihtelut Tuumorilyysioireyhtymä*	Anoreksia Painon vaihtelut
* Akuutti T- ja B-lymfoblastileukemia sekä non-Hodgkinin lymfoomat liittyvät tavallisimmin tuumorilyysioireyhtymään		
<b>Hermosto</b>		
Yleinen	Letargia	Päänsärky
Melko harvinainen	Ahdistuneisuus Sekavuus Päänsärky Parestesia	Ahdistuneisuus Sekavuus Harhatunteukset Letargia
<b>Silmät</b>		
Melko harvinainen	Kovakalvon värjäytyminen	Kovakalvon värjäytyminen
<b>Sydän</b>		
Yleinen	Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta Sydäninfarkti (mukaan lukien kuolemaan johtaneet)	Rytmihäiriöt Poikkeava sydämen elektrokardiogrammi Alentunut vasemman kammion ejektiofraktio
Melko harvinainen	Rytmihäiriö Sinusbradykardia Poikkeava elektrokardiogrammi Alentunut vasemman kammion ejektiofraktio	Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta Kardiomyopatia Sinusbradykardia Sydäninfarkti (mukaan lukien kuolemaan johtaneet)
Harvinainen	Kardiomyopatia	
<b>Verisuonisto</b>		

Melko harvinainen	Ruhjoutat Verenvuoto Hypotensio	Ruhjoutat Verenvuoto Hypotensio
<b><i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i></b>		
Yleinen	Hengenahdistus	
Melko harvinainen		Hengenahdistus
<b><i>Ruoansulatuselimistö</i></b>		
Hyvin yleinen	Pahoinvointi Oksentelu	Pahoinvointi
Yleinen	Ummetus Ripuli Suutulehdus	Ummetus Ripuli Suutulehdus Oksentelu
Melko harvinainen	Vatsakipu Maha-suolikanavan verenvuoto Limakalvotulehdus Haimatulehdus	Vatsakipu Maha-suolikanavan verenvuoto Limakalvotulehdus Haimatulehdus
<b><i>Maksa ja sappi</i></b>		
Yleinen		Kohonneet aspartaattiaminotransferaasitasot
Melko harvinainen	Maksatoksisuus Kohonneet aspartaattiaminotransferaasitasot	Maksatoksisuus
<b><i>Iho ja ihonalainen kudokset</i></b>		
Hyvin yleinen	Kaljuus	Kaljuus
Melko harvinainen	Punoitus Kynsivaivat Ihottuma Ihon värjäytyminen Kudosnekroosi (ekstravasaation jälkeen)	Kynsivaivat Ihottuma Ihon värjäytyminen Kudosnekroosi (ekstravasaation jälkeen)
<b><i>Munuaiset ja virtsatiet</i></b>		

Melko harvinainen	Kohonnut seerumin kreatiniini Kohonneet veren typpiureatasot Toksinen nefropatia Virtsan värjäytyminen	Kohonnut seerumin kreatiniini Kohonneet veren typpiureatasot Toksinen nefropatia Virtsan värjäytyminen
<b><i>Sukupuolielimet ja rinnat</i></b>		
Hyvin yleinen		Amenorrea*
Melko harvinainen	Amenorrea	
* Amenorrea saattaa pitkittyä ja merkitä ennenaikaisia vaihdevuosisia		
<b><i>Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat</i></b>		
Yleinen	Heikkous Uupumus Kuume	
Melko harvinainen	Edeema Ekstravasaatio* Makuhäiriöt	Heikkous Uupumus Edeema Kuume Ekstravasaatio* Äkkikuolema**
* Infuusiokohdassa on raportoitu ekstravasaatiota, joka voi aiheuttaa punoitusta, turvotusta, kipua, polttavaa tunnetta ja/tai ihon värjäytymistä siniseksi. Ekstravasaatio voi johtaa kudosekroosiin, jonka takia joudutaan tekemään revisio ja ihonsiirto. Myös laskimotulehdusta infuusiokohdassa on raportoitu.		
** Syy-yhteys mitoksantronin annosteluun on epävarma.		

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Sydänlihastoksisuus, 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/m<sup>2</sup> 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 solunsalpaajahoidoa tai sädehoitoa. Kliinisessä tutkimuksessa akuuttia leukemiaa sairastavilla potilailla merkittävä myelosuppressiota esiintyi kaikilla potilailla, joille annettiin mitoksantronihoitoa. Niiden 80 potilaan joukossa, jotka otettiin mukaan tutkimukseen, alimpien valkosolu- ja verihiutalemäärien mediaaniarvot olivat vastaavasti 400/μl (WHO-luokitus 4) ja 9 500/μl (WHO-luokitus 4). Hematologista toksisuutta on vaikea arvioida akuutissa leukemiassa, koska luuytimen täyttyminen leukemiasoluilla sekoittaa perinteisiä luuydindepression mittareita, kuten valkosolujen ja verihiutaleiden lukumäärää.

## MS-potilaat

### *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 trombositopeniaa 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 (LVEF) < 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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Mitoksantronille ei ole tiedossa spesifistä vastalääkettä. Yliannostukseen johtaneita onnettomuuksia on raportoitu. Neljä potilasta, jotka saivat 140–180 mg/m<sup>2</sup> yksittäisenä bolusinjektiona, kuoli vakavan leukopenian ja infektion seurauksena. Pitkittyneen ja vakavan myelosuppression aikana voidaan tarvita hematologista tukihoitoa 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 saatetaan 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 rihnan katkeamista. Mitoksantroni häiritsee myös

ribonukleinihappoa (RNA) ja on voimakas topoisomeraasi II:n estäjä. Topoisomeraasi II on vahingoittuneen DNA:n avaamisesta ja korjaamisesta vastaava entsyymi. Mitoksantronilla on soluja tuhoava 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 terapeuttinen teho on raportoitu useissa pahanlaatuisissa sairauksissa. Sen oletettu vaikutusmekanismi MS-taudissa on immunosuppressio.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Mitoksantronihoido 12–14 mg/m<sup>2</sup> oli tehokas useiden syöpien hoidossa. Tätä annosta annetaan 21 päivän sykleissä, akuutin myeloisen leukemian induktiohoidossa kolmena peräkkäisenä päivänä, konsolidaatiohoidossa kahden päivän ajan. Mitoksantroni on aktiivista, kun sitä annetaan yksin tai yhdessä muiden syöpälääkkeiden tai kortikosteroidien kanssa.

Mitoksantroni on tehokasta yhdistelmähoitona muiden solunsalpaajien kanssa metastasoituneen rintasyövän hoidossa, myös potilailla, joilla liittänohoito antrasykliiniä sisältäneellä hoito-ohjelmalla epäonnistui.

Mitoksantroni yhdistelmähoitona kortikosteroidien kanssa parantaa kivun hallintaa ja elämänlaatua edennyttä kastraatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastavilla potilailla parantamatta kokonaiseloonjäämistä. Mitoksantroni yhdistelmähoitona sytarabiinin kanssa on alkuvaiheen induktiohoitona vähintään yhtä tehokas kuin daunorubisiiniyhdistelmät akuuttia myeloista leukemiaa sairastavilla aikuispotilailla, jotka eivät ole saaneet aiempaa hoitoa. Mitoksantronilla yksin tai yhdistelmähoitona muiden solunsalpaajien kanssa on osoitettu objektiivinen vaste monentyypistä non-Hodgkinin lymfoomaa sairastavilla potilailla. Mitoksantronin pitkäaikainen hyödyllisyys on rajallinen, koska ilmenee syöpäresistenssiä, joka lopulta voi johtaa potilaan kuolemaan, kun tätä lääkettä käytetään viimeisenä hoitokeinona.

Mitoksantronihoido annosteltuna 12 mg/m<sup>2</sup> kolmen kuukauden välein oli tehokkaampi kuin 5 mg/m<sup>2</sup> ja lumelääke kliinisessä tutkimuksessa, joka tehtiin hyvin aktiivista, tulehduksellisesti aktiivista MS-tautia sairastavilla potilailla. Neurologisen toimintakyvyyttömyyden pahenemisen viivästymistä ja kliinisten relapsien esiintymistiheyden laskua havaittiin. Useissa multippeliin skleroosiin liittyvissä tutkimuksissa tehokas kumulatiivinen annos oli 36 mg/m<sup>2</sup>–120 mg/m<sup>2</sup>. Yksittäiset annokset olivat välillä 5–12 mg/m<sup>2</sup>, annosväli 1–3 kuukautta. Myös aikajakso, jonka aikana kumulatiivinen annos annettiin, oli välillä 3–24 kuukautta. Sydäntoksisuus kasvaa kuitenkin annoksen kumuloitua. Kumulatiivinen 72 mg/m<sup>2</sup> annos on yhä tehokas ja siihen liittyy vähäisempi sydäntoksisuus kuin korkeammilla kumulatiivisilla annoksilla. Näin ollen multippeliä skleroosia sairastavien potilaiden elinikäinen kumulatiivinen annos ei saa ylittää 72 mg/m<sup>2</sup>.

#### 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/m<sup>2</sup>, annoksen ja pitoisuus-aikakäyrän alle jäävän pinta-alan (AUC) suhde on lineaarinen. Vaikuttavan aineen akkumulaatio plasmaan 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  $1\ 000\ \text{l/m}^2$ . 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 fenytoiiniin, doksorubisiiniin, metotreksaatin, prednisonin, prednisolonin, hepariinin tai aspiriinin läsnäolo. Mitoksantroni ei ylitä veri-aivoestettä. Jakautuminen kiveksiin on verraten vähäistä.

### Biotransformaatio ja eliminaatio

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 % annoksesta löytyi virtsasta ja 18 % ulosteesta joko vaikuttavana aineena tai metaboliittina lääkevalmisteen annostelua seuranneen viiden päivän aikajakson aikana. Virtsasta löydetystä aineesta 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 pitempiä, 7 ja 12 päivän välille sijoittuvia, lukuja. Erot arvioiden välillä voivat johtua tietojen saatavuudesta myöhään annosten jälkeen, tulosten painotuksista ja testimenetelmän herkkyydestä.

### Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta voi heikentää mitoksantronin puhdistumaa.

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. Ensisijainen elin, johon toksiset vaikutukset kohdistuivat, oli hematopoeettinen järjestelmä, jossa nähtiin myelosuppressiota. Muita kohteita olivat sydän, munuainen, maha-suolikanava ja kivekset. Kivesten tubulaarista atrofiaa ja siittiösolujen vähenemistä havaittiin.

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  $\text{mg/m}^2$ -annokseen nähden. Kun tiineenä olleita kaneja hoidettiin organogeneesivaiheessa, havaittiin nousua ennen aikaisten synnytysten ilmaantuvuudessa annoksilla, jotka olivat  $> 0,01$ -kertaisia ihmisille suositeltuun  $\text{mg/m}^2$ -annokseen nähden. Näissä tutkimuksissa ei havaittu teratogeenisiä vaikutuksia, mutta testatut enimmäisannokset olivat selvästi ihmisille suositeltujen annosten alapuolella ( $0,02$ -kertaisia rotilla ja  $0,05$ -kertaisia kaneilla,  $\text{mg/m}^2$ -annokseen nähden). Rotilla tehdyssä kahden sukupolven tutkimuksessa ei havaittu vaikutuksia poikasten kehitykseen tai hedelmällisyyteen.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumkloridi

Natriumasetatti (E262)

Etikkahappo (E260)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa ja sen saa laimentaa vain laimentimiin, jotka on määritelty kohdassa 6.6 ”Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet”.

## 6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo: 18 kuukautta

Valmisteen on osoitettu säilyvän fysikaalisesti ja kemiallisesti stabiilina 7 vuorokautta 15–25 °C:ssa ja 14 vuorokautta 2–8 °C:ssa avatuissa injektiopulloissa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä heti, jos mikrobiologisen kontaminaation riskiä ei ole estetty avaamisen/sekoittamisen/laimentamisen yhteydessä. Jos sitä ei käytetä heti, säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

## 6.4 Säilytys

*Avaamaton injektiopullo ja laimennettu valmiste:* Säilytä alle 25 °C. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Pakkauskoot:

10 mg/5 ml (injektiopullon koko 5 ml);  
20 mg/10 ml (injektiopullon koko 15 ml);  
30 mg/15 ml (injektiopullon koko 20 ml).  
1, 5, 10 injektiopulloa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Pakkaustyyppi: Tyypin I kirkas lasinen injektiopullo, 20 mm:n butylikumitulppa.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Mitoxantron Accord on laimennettava vähintään 50 ml:aan jollakin seuraavista infuusionesteistä: 0,9 % natriumkloridi tai 5 % glukoosi.

Mitoksantronia ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa samaan infuusioon.

Laimennuksen jälkeen infuusioliuos on tarkastettava silmämääräisesti. Vain kirkas, näkyvistä hiukkasista vapaa liuos voidaan käyttää.

Varovaisuutta on noudatettava, jotta vältetään Mitoxantron Accordin joutuminen iholle, limakalvoille tai silmiin. On suositeltavaa käyttää suojalaseja, käsineitä ja suojavaatteita valmistuksen ja annostelun yhteydessä. Mitoxantron Accord 2 mg/ml voi aiheuttaa värjäytymistä. Jos Mitoxantron Accordia joutuu vahingossa iholle, pitää se huuhdella runsaalla vedellä. Silmien kohdalla käytetään standardihuuhdelutekniikoita.

Seuraavia puhdistusmenetelmiä suositellaan, jos mitoksantronia on roiskunut välineiden tai ympäristön pinnoille. Valmista 50 % tuore kloorivesiliuos (10–13 % klooria, mistä tahansa tuotemerkistä, joka sisältää joko natrium- tai kalsiumhypokloriittia). Kastele imukykyiset liinat klooriliuoksella ja levitä kosteat liinat roiskeiden päälle. Roiskeet ovat inaktivoituneet, kun sininen väri on hävinnyt kokonaan. Kerää liinat kuivilla liinoilla. Pese alue vedellä ja saippualla ja imeytä vesi kuiviin liinoihin. Puhdistuksen aikana on käytettävä riittäviä suojarusteita. Kaikkia mitoksantronilla

kontaminoituneita esineitä (esim. ruiskut, neulat, tekstiilit jne.) on käsiteltävä myrkyllisenä jätteenä ja hävitettävä asianmukaisella tavalla. Polttamista suositellaan. Ohjetta turvavarusteista on noudatettava.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526KV Utrecht,  
Alankomaat

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

MTnr: 32557

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 08/09/2015  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

19.11.2018