

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mitoxantron Ebewe 2 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten sisältää 2 mg mitoksantronia.

Yksi 5 ml injektiopullo sisältää mitoksantronihydrokloridia määrän, joka vastaa 10 mg mitoksantronia.

Yksi 10 ml injektiopullo sisältää mitoksantronihydrokloridia määrän, joka vastaa 20 mg mitoksantronia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,148 mmol/ml natriumia (3,42 mg/ml).

Yksi 5 ml injektiopullo sisältää 0,739 mmol natriumia (17,10 mg).

Yksi 10 ml injektiopullo sisältää 1,478 mmol natriumia (34,14 mg).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas, sininen liuos, ei sisällä hiukkasia.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Mitoksantronin käyttöaiheena on metastasoituneen rintasyövän hoito.

Mitoksantronin käyttöaiheena on non-Hodgkin-lymfooman hoito.

Mitoksantronin käyttöaiheena on akuutin myeloosin leukemian hoito aikuisille.

Mitoksantroni-yhdistelmähoiton käyttöaiheena on elpymävaiheen aikaansaamiseen tähtäävä hoito kroonisessa myeloosissa leukemiassa esiintyvissä blastikriisissä.

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

Mitoksantronin käyttöaiheena on hyvin aktiivisen, relapsoivan multipeliskleroosin 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

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

Metastasoitunut rintasyöpä, non-Hodgkin-lymfooma:

Yksilääkehoito:

Monoterapiassa mitoksantronin suositeltava aloitusannos on 14 mg/m² kehon pinta-alaa kohti kerta-annoksena laskimoon. Tämä annos voidaan toistaa 21 päivän välein. Potilaille, joilla on esim. aiemmin annetun solunsalpaajahoidon tai heikon yleiskunnan seurauksena pienemmät luuydinreservit, suositellaan pienempää aloitusannosta (12 mg/m² tai pienempi).

Päätös annoksen muuttamisesta ja seuraavan annoksen ajankohdasta tulee tehdä kliinisen harkinnan perusteella luuydinsuppression asteesta ja kestosta riippuen. Peräkkäiset annokset voivat yleensä olla keskenään yhtä suuria, jos valkosolujen ja verihiutaleiden määrä on normalistunut 21 päivän kuluttua hoidosta. Seuraavaa taulukkoa voidaan käyttää pitkälle edenneen rintasyövän ja non-Hodgkin-lymfooman annosmääritykseen. Annos määritetään aina veriarvojen ollessa alimmillaan (yleensä 10 vrk:n kuluttua annoksesta).

Valkosolut ja verihiutaleet (matalin taso)	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 arvojen korjaututtua.
Jos valkosolut < 1,0 E9/l tai verihiutaleet < 25 E9/l (matalin taso)	Mikä tahansa kesto	Pienennä annosta 4 mg/m ² aiempaan nähden arvojen korjaututtua.

Yhdistelmähoito:

Mitoksantronia on käytetty osana yhdistelmähoitoa. Metastasoituneen rintasyövän hoidossa mitoksantronin yhdistäminen muihin sytotoksiisiin aineisiin, kuten syklofosfamidiin ja 5-fluorourasiiliin tai metotreksaattiin ja mitomysiini C:hen, on osoittautunut tehokkaaksi.

Mitoksantronia on myös käytetty monenlaisina yhdistelminä non-Hodgkin-lymfomien 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 antotiheydestä riippuen.

Ohjeena voidaan pitää seuraavaa: kun mitoksantronia käytetään osana jollakin toisella luuydintä lamauttavalla aineella toteutettavaa yhdistelmähoitoa, mitoksantronihoito aloitetaan 2 - 4 mg/m² pienemmällä annoksella kuin käytettäessä mitoksantronia yksinään. Seuraavat annokset, kuten yllä on kuvattu, määräytyvät luuydinsuppression vaikeusasteen ja keston perusteella.

Akuutti myelooinen leukemia

Ainoana lääkkeenä relapsin hoidossa

Suositusannos remission aikaansaamiseksi on 12 mg/m² kehon pinta-alaa kohti, joka annetaan päivittäin kerta-annoksena laskimoon viitenä peräkkäisenä päivänä (kokonaisannos 60 mg/m²). Kliinisissä

tutkimuksissa, joissa käytettiin annosta 12 mg/m² viiden päivän ajan, potilaat, jotka saavuttivat täydellisen remission, saavuttivat sen jo ensimmäisen induktiovaiheen jälkeen.

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 ensimmäisen elpymävaiheen aikaansaamiseen tähtäävän hoidon jälkeen. Jos vaste leukemian hoitoon ei ole täydellinen, voidaan elpymävaiheen aikaansaamiseksi antaa toinen hoitajakso, jossa mitoksantronia annetaan kaksi päivää ja sytarabiinia viisi päivää samoja päivittäisiä annostasoja käyttäen. Jos ensimmäisen elpymävaiheen aikaansaamiseen tähtäävän hoitajakson aikana havaitaan vakavaa tai henkeä uhkaavaa ei-hematologista toksisuutta, on toista hoitajaksoa lykättävä, kunnes toksisuus on lievittynyt.

Konsolidaatiohoito, jota käytettiin kahdessa suuressa satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa, koostui mitoksantronista, jota annettiin 12 mg/m² vuorokaudessa infuusiona laskimoon päivinä 1 ja 2, ja sytarabiinista, jota annettiin 100 mg/m² viiden päivän ajan jatkuvana 24 tunnin infuusiona päivinä 1–5. Ensimmäinen hoitajakso annettiin suunnilleen 6 viikkoa viimeisen elpymisvaiheen aikaansaamiseen 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 1 g/m² sytarabiinia (Ara-C) laskimoon 6 tunnin ajan päivittäin kuuden päivän ajan (MEC), osoitti toisen linjan hoitona leukemiaan tehoa refraktorisessa akuutissa myeloisessa leukemiassa.

Blastikriisin hoito (kroonisessa) myeloisessa leukemiassa

Yhden annoksen hoito relapsivaiheessa

Suosittu 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.

Multippeliskleroosi

Mitoksantronia on annosteltava sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta solunsalpaajien käytöstä multippeliskleroosin 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 mitoksantronilla.

Suositteltu 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 ohjaavat luuydinsuppression aste ja kesto.

Verisolujen erittelylaskenta 21 päivän kuluessa mitoksantroni-infuusiosta

Infektion merkit ja oireet ja verisolujen erittelylaskenta WHO-luokituksen 3 mukaiset: seuraava annos 10 mg/m²

Infektion merkit ja oireet ja verisolujen erittelylaskenta WHO-luokituksen 4 mukaiset: seuraava annos 8 mg/m²

Verisolujen erittelylaskenta 7 päivää ennen mitoksantroni-infuusiota

Infektion merkit ja oireet ja verisolujen erittelylaskenta WHO-luokituksen 1 mukaiset: seuraava annos 9 mg/m²

Infektion merkit ja oireet ja verisolujen erittelylaskenta WHO-luokituksen 2 mukaiset: seuraava annos 6 mg/m²

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

Jos esiintyy WHO-luokituksen 2–3 mukaista ei-hematologista toksisuutta, seuraavien annosten on oltava 10 mg/m², 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 tapahtuvia hoitoja.

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 lasten hoidossa ei ole varmistettu. Ei ole asianmukaista käyttää mitoksantronia pediatristen potilaiden hoitoon.

Antotapa

Ainoastaan laskimoon.

Mitoksantron Ebewe -konsentraatti injektoidaan hitaasti laskimoon 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.

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

Mitoxantron Ebewe -konsentraattia ei saa antaa ihon alle, lihaksen sisään tai valtimeen. Jos annostelun aikana esiintyy ekstravasaatiota, voi kudoksissa tapahtua vakavia paikallisvaurioita. 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 multipeliskleroosin 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 valtimeen. Valtimeen annetun injektion jälkeen on raportoitu paikallisesta/alueellisesta neuropatiasta. Osa tapauksista on ollut pysyviä. Jos annostelun aikana esiintyy ekstravasaatiota, voi kudoksissa tapahtua vakavia paikallisvaurioita. Tähän asti on raportoitu vain yksittäisistä tapauksista, joissa ekstravasaatio on aiheuttanut vakavia paikallisia reaktioita (nekroosia).

Mitoxantron Ebewe -valmistetta ei saa antaa intratekaalisena injektiona. Intratekaalisesta annostelusta voi seurata vakavia vaurioita ja pysyviä myöhäisvaikutuksia. Intratekaalisen injektion jälkeen on raportoitu sekä sentraalista että periferaalista neuropatiaa ja neurotoksisuutta. Raporteissa on kerrottu koomaan ja vaikeisiin neurologisiin seurauksiin johtavista kouristuksista sekä halvauksesta, johon liittyy suoliston ja virtsarakon toimintahäiriö.

Sydämen toiminta

Sydäntoksisuus, joka vakavimmassa muodossaan ilmenee mahdollisesti pysyvänä ja kuolemaan johtavana kongestiivisena sydämen vajaatoimintana, voi ilmaantua joko mitoksantronihoitoon aikana tai kuukausia–vuosia hoidon päättymisen jälkeen. Riski kasvaa annoksen kumuloituessa. 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 keskivaikean 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 sydäntoksisien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö voi lisätä sydäntoksisuuden riskiä. Vasemman kammion ejektiofraktion arvioimista sydämen kaikututkimuksella 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 kehittyy kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan merkkejä tai oireita. Sydäntoksisuutta voi esiintyä milloin tahansa mitoksantronihoitoon aikana, ja riski kasvaa annoksen kumuloituessa. 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, mitoksantronihoidon riski-hyöty-suhde on tällaisilla potilailla määritettävä ennen hoidon aloittamista.

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

Samana on raportoitu myös mitoksantronihoitoa saaneilla MS-potilailla. Multippeliskleroosia sairastavilla, mitoksantronihoitoa saaneilla potilailla voi esiintyä muutoksia sydämen toiminnassa. Vasemman kammion ejektiofraktion arvioimista sydämen kaikututkimuksella 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 kumuloituessa. Mitoksantronilla voi olla sydäntoksisia vaikutuksia alemmilla kumulatiivisilla annoksilla riippumatta siitä, onko sydämen terveyteen liittyviä riskitekijöitä läsnä vai ei. Tavallisesti multippeliskleroosia sairastavien potilaiden elinikäinen kumulatiivinen annos ei saa ylittää 72 mg/m^2 . Mitoksantronia ei tavallisesti pidä annostella multippeliskleroosia sairastaville potilaille, joilla vasemman kammion ejektiofraktio on $< 50 \%$ tai joilla vasemman kammion ejektiofraktio on kliinisesti merkitsevästi pienentynyt.

Luuydinsuppressio

Mitoksantronihoitoa aikana on toteutettava tarkka ja usein toistuva hematologisten ja kemiallisten laboratorioarvojen seuranta, samoin kuin potilaan usein toistuva seuranta. Täydellinen verenkuvasta, mukaan lukien verihiutaaleet, on tehtävä ennen ensimmäisen mitoksantroniannoksen annostelua, 10 päivää annostelun jälkeen ja ennen jokaista seuraavaa infuusiota ja silloin, kun kehittyvät infektiön 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 pitkäkestoisempää potilailla, joiden yleiskunto on huono tai jotka ovat saaneet aiemmin solunsalpaajahoidon ja/tai sädehoitoa.

Paitsi akuutin myeloisen leukemian hoidossa, mitoksantronihoitoa ei yleensä pidä antaa potilaille, joilla neutrofiilien lukumäärä on lähtötasolla alle $1,5 \text{ E9/l}$. 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 kuten mitoksantronihydrokloridin käyttöön monoterapiana tai erityisesti samanaikaisesti muiden syöpälääkkeiden ja/tai sädehoidon kanssa on liittynyt akuutin myeloisen leukemian (AML) tai myelodysplastisen oireyhtymän (MDS) kehittymisen vaara. Sekundaaristen maligniteettien kehittymisriskin takia mitoksantronihoitoa 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 teriflunomidihoidon 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 mitoksantronihoidon aloittamista.

Rokottaminen

Immunisoiminen elävillä virusrokotteilla (esim. keltakuumerokote) lisää infektoriskiä ja muiden haittavaikutusten, kuten vaccinia gangrenosan ja yleistyneen vaccinian, 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 4.5).

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. 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 bakteereita 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 kudosten värjäytyminen

Mitoksantroni voi värjätä virtsan sinivihreäksi 24 tunnin kuluessa lääkkeen antamisesta, ja potilaita on neuvottava ottamaan tämä hoidon aikana huomioon. Myös kovakalvon, ihon ja kynsien värjäytymistä sinertäväksi voi esiintyä.

Natriumpitoisuus per injektio-pullo:

10 mg/5 ml: Na 0,739 mmol (17,10 mg)
20 mg/10 ml: Na 1,478 mmol (34,14 mg)

Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Topoisomeraasi II estäjien, kuten mitoksantronin samanaikaiseen käyttöön muiden syöpälääkkeiden ja/tai sädehoidon yhteydessä on liitetty akuutin myelooisen leukemian (AML) tai myelodysplastisen oireyhtymän (MDS) kehittymiseen (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Mitoksantroni aiheuttaa myelosuppressiota farmakologisen vaikutuksensa 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 vaccinian, 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 sytotoksisien 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 potilaan lääkitykseen 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 myelooista leukemiaa *de novo* sairastavilla lapsilla tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa siklosporiinin yhtäaikaisten 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 aiheutti 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 yleisimmät haittavaikutukset (esiintyy useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä) ovat anemia, leukopenia, neutropenia, infektiot, amenorrea, alopecia, pahoinvointi ja oksentelu).

Taulukoitu lista haittavaikutuksista

Taulukko perustuu kliinisiin tutkimuksista saatuihin turvallisuustietoihin ja spontaaneihin raporteihin onkologisissa käyttöaiheissa ja kliinisissä tutkimuksissa, myyntiluvan myöntämisen jälkeisiin turvallisuustutkimuksiin ja spontaaneihin raporteihin hoitoa saaneista multipeliskleroosia sairastavista potilaista. Haittavaikutusten yleisyydet on määritelty seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10000$), tuntematon (ei voida arvioida saatavilla olevan tiedon perusteella).

Yleisyys	Onkologia	Multipeliskleroosi
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	
<i>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</i>		
Melko harvinainen	Akuutti myeloinen leukemia, myelodysplastinen oireyhtymä, akuutti leukemia	Akuutti myeloinen leukemia, myelodysplastinen oireyhtymä, akuutti leukemia
<i>Veri ja imukudos</i>		
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
<i>Immuunijärjestelmä</i>		
Melko harvinainen	Anafylaksia/anafylaktiset reaktiot (myös sokki)	Anafylaksia/anafylaktiset reaktiot (myös sokki)
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>		
Yleinen	Anoreksia	

Melko harvinainen	Painon vaihtelu Tuumorinhaljoamisoireyhtymä*	Anoreksia Painon vaihtelu
* Akuutti T- ja B-lymfoblastileukemia ja non-Hodgkin-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 sinualis Epänormaali sydämen elektrokardiogrammi Pientynyt vasemman kammion ejektiofraktio	Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta Kardiomyopatia Bradycardia sinualis 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
<i>Maksa ja sappi</i>		
Yleinen		Kohonneet aspartaattiaminotransferaasitasot
Melko harvinainen	Maksatoksisuus Kohonneet aspartaattiaminotransferaasitasot	Maksatoksisuus
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>		
Hyvin yleinen	Alopecia	Alopecia
Melko harvinainen	Punoitus Kynsisairaudet Ihottuma Ihon värjäytyminen Kudosnekroosi (ekstravasaation jälkeen)	Kynsisairaudet Ihottuma Ihon värjäytyminen Kudosnekroosi (ekstravasaation jälkeen)
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>		

Melko harvinainen	Kohonnut seerumin kreatiniini Kohonneet veren ureatyyppitasot Nefropatia, toksinen Virtsan värjäytyminen	Kohonnut seerumin kreatiniini Kohonneet veren ureatyyppitasot Nefropatia, toksinen Virtsan värjäytyminen
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>		
Hyvin yleinen		Amenorrea*
Melko harvinainen	Amenorrea	
* Amenorrea voi pitkittyä ja merkitä ennenaikaisia vaihdevuosisia		
<i>Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		
Yleinen	Heikkous Väsyneisyys Kuume	
Melko harvinainen	Turvotus 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 kudoksetuhoon, jonka takia joudutaan poistamaan kuollutta 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 kumuloidessa. 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 haittavaikutus. Myelosuppressio voi olla korostuneempaa ja kestävä pidempään potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet solunsalpaajahoidoa 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 täytyminen leukemiasoluilla sekoittaa perinteisiä luuydindepression mittareita, kuten valkosolujen ja verihiutaleiden lukumäärää.

Multippeliskleroosipopulaatio

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

Pediatriset potilaat

Mitoksantronihoitoa ei suositella pediatrialle 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 tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [www-sivusto: www.fimea.fi](http://www.fimea.fi), Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, FI-00034 Fimea.

4.9 Yliannostus

Mitoksantronille ei ole tiedossa spesifistä vastalääkettä. Tahattomia yliannostuksia 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: Antrasykliinit ja vastaavat aineet.

ATC-koodi: L01DB 07

Vaikutusmekanismi

Mitoksantroni, DNA-reaktiivinen aine, joka interkalatoituu deoksiribonukleiinihappoon (DNA) vetysidosten avulla, aiheuttaa ristisidoksia 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 proliferoituviin että hitaasti kasvaviin 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-gammaa, 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 myeloosin 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 tehokas yhdessä muiden solunsalpaajien kanssa metastasoituneen rintasyövän hoidossa, myös potilailla, joilla liitännäishoito antrasykliiniä sisältäneellä hoito-ohjelmalla epäonnistui.

Mitoksantroni yhdessä kortikosteroidien kanssa parantaa edennyttä kastroatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastavien potilaiden kivun hallintaa ja elämänlaatua parantamatta kokonaisuolosuoloa. Mitoksantroni yhdessä sytarabiinin kanssa on ensimmäisenä elpymisvaiheen aikaansaamiseen tähtäävänä hoitona vähintään yhtä tehokas kuin daunorubisiiniyhdistelmät akuuttia myeloosista leukemiaa sairastavilla aikuispotilailla, jotka eivät ole saaneet aiempaa hoitoa. Mitoksantronilla yksin tai yhdessä muiden solunsalpaajien kanssa on osoitettu objektiivinen vaste monentyypistä non-Hodgkin-lymfoomia 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 toimintakyvyyttömyyden pahenemisen vähenemistä ja kliinisten relapsien esiintymistiheyden harvenemista havaittiin. Useissa multipeliskleroosia 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 kumuloiduessa. Kumulatiivinen 72 mg/m² annos on yhä tehokas ja yhteydessä vähäisempään sydäntoksisuuteen kuin korkeammat kumulatiiviset annokset. Näin ollen multipeliskleroosia sairastavien potilaiden elinikäinen kumulatiivinen annos ei saa ylittää 72 mg/m².

Pediatriset potilaat

Turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Mitoksantronin farmakokinetiikkaa 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 vakaassa tilassa 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 fenytoiiniin, doksorubisiin, metotreksaatin, prednisonin, prednisolonin, hepariinin tai asetyyliisalisyylihapon 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 % ja vastaavasti 18 % annoksesta löytyi virtsasta ja ulosteesta joko vaikuttavana aineena tai metaboliittina lääkevalmisteen annostelua seuranneen viiden päivän aikajakson aikana. Virtsasta löydetystä aineesta 65 % oli muuttumatonta vaikuttavaa ainetta. Loput 35 % olivat monokarboksyyl- 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 herkkyydestä.

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 pediatriassa 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 hematopoieettinen 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 organogeenisvaiheessa oli yhteydessä sikiön kasvun hidastumiseen annoksilla, jotka olivat > 0,01-kertaisia ihmisille suositeltuun annokseen nähden mg/m²-yksikköön perustuen. Kun tiineenä olleita kaneja hoidettiin organogeenisvaiheessa, havaittiin nousua ennen aikaisten 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

Natriumkloridi
Natriumasetaatti (E 262)
Etikkahappo, väkevä (E 260)
Natriumsulfaatti (E 514)
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Mitoksantronia ei saa sekoittaa hepariinin kanssa samaan infuusioon saostumisvaaran vuoksi.
Mitoksantronia ei saa sekoittaa muiden lääkkeiden kanssa samaan infuusioon.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo: 2 vuotta
Avaamisen jälkeen konsentraatti on laimennettava välittömästi.

Laimennetun liuoksen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tuntia huoneenlämmössä ja enintään 3 päivää 2–8 °C:ssa.
Mikrobiologiselta kannalta laimennettu lääkevalmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos liuosta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei laimennusta ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Tämä valmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Väritön lasinen injektio pullo (tyyppi I), jossa on fluoropolymeerillä päällystetty halobutyylimittulppa ja alumiininen kiinnityskorkki. 1, 5 tai 10 injektio pulloa pahvipakkauksessa.

Pakkauskoot: 1 x 5 ml, 5 x 5 ml, 10 x 5 ml, 1 x 10 ml, 5 x 10 ml ja 10 x 10 ml.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä sytostaattisia aineita koskevien paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG
Mondseestrasse 11
A-4866 Unterach
Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO

18214

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 1.4.2004
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 5.3.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.07.2019