

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 (hydrokloridina).

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

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 esiintyvässä blastikriisissä.

Yhdistelmähoitona kortikosteroidien kanssa mitoksantronin käyttöaiheena on edenneen, kastratioresistentin 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:

Yksiläkehoito:

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 yleiskunnon seurauksena pienemmät luuydinreservit, suositellaan pienempää aloitusannosta (12 mg/m² tai pienempi).

Päätös annoksen muuttamisesta ja seuraavan annoksen ajankohdasta tulee tehdä kliinisen harkinnan perusteella luuydin-suppression 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 voidaan käyttää pitkälle edenneen rintasyövän ja non-Hodgkin-lymfooman annosmääritykseen. Annos määritetään aina veri-arvojen 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 sytotoksiinisiin aineisiin, kuten syklofosfamidiin ja 5-fluorourasiiliin tai metotreksaattiin ja mitomysiini C:hen, on osoittautunut tehokkaaksi.

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

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

Akuutti myeloinen 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 myelooisessa leukemiassa.

Blastikriisin hoito (kroonisessa) myelooisessa 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-infusiosta

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-infusiota

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

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.

Mitoxantron 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 valtimoon. 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 valtimoon. 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 perifeeraalista 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 mitoksantronihoidon aikana tai kuukausia–vuosia hoidon päättymisen jälkeen. Riski kasvaa annoksen kumuloituessa. 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. 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 antrasyklineillä 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 kumuloiduessa. 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, mitoksantronihoitoon 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. Samaa on raportoitu myös mitoksantronihoitoa saaneilla MS-potilailla. Multippeliskleroosia sairastavilla, mitoksantronihoitoa saaneilla potilailla voi esiintyä muutoksia sydämen toiminnassa. Vasemman kammion ejektiofraktion arvioimista sydämen vaikutusmekanismilla tai radiokardiografialla (multiple-gated acquisition, MUGA) suositellaan ennen ensimmäisen mitoksantroniannoksen annostelua ja ennen jokaista annosta MS-potilaille ja vuosittain aina siihen asti, kunnes hoidon päättymisestä on kulunut viisi vuotta. Sydäntoksisuutta voi esiintyä milloin tahansa mitoksantronihoitoon aikana, ja riski kasvaa annoksen kumuloiduessa. 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/m². Mitoksantronia ei tavallisesti pidä annostella multippeliskleroosia sairastaville potilaille, joilla vasemman kammion ejektiofraktio on < 50 % tai joilla vasemman kammion ejektiofraktio on kliinisesti merkitsevästi pienentynyt.

Luuydinsuppressio

Mitoksantronihoitoon aikana on toteutettava tarkka ja usein toistuva hematologisten ja kemiallisten laboratorioarvojen seuranta, samoin kuin potilaan usein toistuva seuranta. Täydellinen verenkuva, mukaan lukien verihiutaaleet, on tehtävä ennen ensimmäisen mitoksantroniannoksen annostelua, 10 päivää annostelun jälkeen ja ennen jokaista seuraavaa infuusiota ja silloin, kun kehittyy 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 jotka ovat saaneet aiemmin solunsalpaajahoidoa ja/tai sädehoitoa.

Paitsi akuutin myeloosin leukemian hoidossa, mitoksantronihoitoa ei yleensä pidä antaa potilaille, joilla neutrofiilien lukumäärä on lähtötasolla alle 1,5 E9/l. Tiheää perifeeristen verisolujen laskentaa on suositeltavaa tehdä kaikille mitoksantronia saaville potilaille, jotta voidaan seurata luuydinsuppression, ensisijaisesti neutropenian, esiintymistä, joka voi olla vakavaa ja johtaa infektiin.

Kun mitoksantronia käytetään suurina annoksina (> 14 mg/m²/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 myeloosin

leukemian (AML) tai myelodysplastisen oireyhtymän (MDS) kehittymisen vaara. Sekundaaristen maligniteettien kehittymisriskin takia mitoksantronihoidon 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 liittämissä hoidossa 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 infektioriskiä 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.

Mitoxantron Ebewe sisältää natriumia

10 mg/5 ml injektiopullo:

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,739 mmol (17,10 mg) natriumia per injektiopullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

20 mg/10 ml injektiopullo:

Tämä lääkevalmiste sisältää 1,478 mmol (34,14 mg) natriumia per injektiopullo, joka vastaa 1,7 % 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 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 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 kiertoonsa (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 siittämistä 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 vaikutusmekanismien 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

Mitoksantronihoito saaneilla naisilla on kohonnut ohimenevän tai pysyvän amenorreaan 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 kliinisistä tutkimuksista saatuihin turvallisuustietoihin ja spontaaneihin raportteihin onkologisissa käyttöaiheissa ja kliinisissä tutkimuksissa, myyntiluvan myöntämisen jälkeisiin turvallisuustutkimuksiin ja spontaaneihin raportteihin hoitoa saaneista multipeliskleroosia sairastavista potilaista. Haittavaikutuksien yleisyydet on määritelty seuraavasti:

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 (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	
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien 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 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
<i>Silmät</i>		
Melko harvinainen	Kovakalvon värjäytyminen	Kovakalvon värjäytyminen
<i>Sydän</i>		
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	
<i>Verisuonisto</i>		
Melko harvinainen	Ruhjoutat Verenvuoto Alhainen verenpaine	Ruhjoutat Verenvuoto Alhainen verenpaine
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>		
Yleinen	Hengenahdistus	
Melko harvinainen		Hengenahdistus
<i>Ruoansulatuselimistö</i>		
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>Yleisoireet 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 kudosnekroosiin, 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 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 haittavaikutus. Myelosuppressio voi olla korostuneempaa ja kestää 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 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 trombosytopeniaa voidaan havaita. Hematologisia mittareita on seurattava säännöllisesti (ks. kohta 4.4).

Kuolemaan johtaneita akuutin myeloisen 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 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. 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 oirenmukaista 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 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 proliferoituissa 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

Mitoksantronihoito 12–14 mg/m² oli tehokas useiden syöpien hoidossa. Tätä annosta annetaan 21 päivän sykleissä elpymisvaiheen aikaansaamiseen tähtäävässä akuutin myelooiden 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 kastraatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastavien potilaiden kivun hallintaa ja elämänlaatua parantamatta kokonaisuolossaoloa. Mitoksantroni yhdessä sytarabiinin kanssa on ensimmäisenä elpymisvaiheen aikaansaamiseen tähtäävänä hoitona vähintään yhtä tehokas kuin daunorubiiniyhdistelmät akuuttia myeloidista leukemiaa sairastavilla aikuispotilailla, jotka eivät ole saaneet aiempaa hoitoa. Mitoksantronilla yksin tai yhdessä muiden solunsalpaajien kanssa on osoitettu objektiivinen vaste monentyypistä non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavilla potilailla. Mitoksantronin hyöty pitkällä aikavälillä on rajallinen, koska ilmenee syöpäresistenssiä, joka lopulta voi johtaa potilaan kuolemaan, kun tätä lääkettä käytetään viimeisenä hoitokeinona.

Mitoksantronihoito 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 kumuloituessa. 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 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 herkkyydestä.

Eritysryhmät

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 pediatrisilla 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 näkyi myelosuppressiota. Muita kohteita olivat sydän, munuainen, 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 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 lääkevalmiste 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 halobutyylimuovipulppa 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 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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
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

11.11.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mitoxantron Ebewe 2 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 2 mg mitoxantron.

En 5 ml injektionsflaska innehåller 10 mg mitoxantron (som hydroklorid).

En 10 ml injektionsflaska innehåller 20 mg mitoxantron (som hydroklorid).

Hjälpämnen med känd effekt:

Detta läkemedel innehåller 0,148 mmol/ml natrium (3,42 mg/ml).

En 5 ml injektionsflaska innehåller 0,739 mmol natrium (17,10 mg).

En 10 ml injektionsflaska innehåller 1,478 mmol natrium (34,14 mg).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

Klar, blå lösning, fri från partiklar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Mitoxantron är indicerat för behandling av metastaserande bröstcancer.

Mitoxantron är indicerat för behandling av non-Hodgkins lymfom.

Mitoxantron är indicerat för behandling av akut myeloisk leukemi (AML) hos vuxna.

Mitoxantron i kombinationsbehandlingar är indicerat vid remissionsinduktion av blastkris vid kronisk myeloisk leukemi.

Mitoxantron är indicerat i kombination med kortikosteroider för palliativ behandling (t.ex. smärtlindring) vid långt framskriden kastrationsresistent prostatacancer.

Mitoxantron är indicerat för behandling av patienter med mycket aktiv relapserande multipel skleros förknippad med snabb utveckling av funktionsnedsättning, där alternativa behandlingsalternativ saknas (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Mitoxantron ska ges under överinseende av en läkare med erfarenhet av användning av cytotoxisk kemoterapi.

Metastaserande bröstcancer, non-Hodgkins lymfom

Monoterapi:

Den rekommenderade startdosen av mitoxantron då det används som monoterapi är 14 mg/m² kroppsyta givet som engångsdos intravenöst. Dosen kan upprepas med 21 dagars intervall. En lägre startdos (12 mg/m² eller lägre) rekommenderas till patienter med benmärgshämning, t.ex. på grund av tidigare behandling med kemoterapi eller ett dåligt allmäntillstånd.

Dos Anpassning och tid för efterföljande dos bestäms efter klinisk bedömning beroende på grad och duration av myelosuppression. För efterföljande kurer kan föregående dos upprepas om antalet vita blodkroppar och trombocyter har återgått till normala nivåer efter 21 dagar. Vid behandling av metastaserande bröstcancer och non-Hodgkins lymfom kan följande tabell användas som riktlinje för dosanpassning i enlighet med blodvärdesnadir (som vanligtvis inträffar ca 10 dagar efter dosering).

Nadirvärden för vita blodkroppar (WBC) och trombocyter	Tid till återhämtning	Efterföljande dosering
Om WBC-nadir > 1 500 µl och trombocytnadir > 50 000 µl	Återhämtning < 21 dagar	Upprepa föregående dos
Om WBC-nadir > 1 500 µl och trombocytnadir > 50 000 µl	Återhämtning > 21 dagar	Vänta tills återhämtning sker, upprepa sedan föregående dos
Om WBC-nadir < 1 500 µl eller trombocytnadir < 50 000 µl	Oavsett duration	Efter återhämtning, minska med 2 mg/m ² från föregående dos
Om WBC-nadir < 1 000 µl eller trombocytnadir < 25 000 µl	Oavsett duration	Efter återhämtning, minska med 4 mg/m ² från föregående dos

Kombinationsbehandling:

Mitoxantron har administrerats som kombinationsläkemedel. Vid metastaserande bröstcancer har kombinationer av mitoxantron med andra cytotoxiska läkemedel, inklusive cyklofosamid och 5-fluorouracil eller metotrexat och mitomycin C, visat sig vara effektiva.

Mitoxantron har också använts i olika kombinationer mot non-Hodgkins lymfom, men tillgänglig data är i dagsläget begränsade och inga specifika regimer kan rekommenderas.

I kombinationsbehandlingar har startdoser från 7–8 till 10–12 mg/m² visat sig vara effektiva, beroende på typ av kombination och användningsfrekvens.

Som en vägledning: när mitoxantron används i kombinationsterapi med ett annat myelosuppressivt medel ska den initiala dosen av mitoxantron reduceras med 2–4 mg/m² jämfört med rekommenderade doser för monoterapi. Efterföljande dosering i enlighet med tabellen ovan beror på graden och durationen av myelosuppression.

Akut myeloisk leukemi

Monoterapi vid recidiv

Den rekommenderade dosen för induktion av remission är 12 mg/m² kroppsyta, givet som en intravenös engångsdos dagligen under 5 dagar i följd (totalt 60 mg/m²). Patienter som uppnådde en fullständig remission i kliniska studier med en dos på 12 mg/m² dagligen i 5 dagar, gjorde det efter den första induktionskuren.

Kombinationsbehandling

Den rekommenderade dosen för induktionsbehandling är mitoxantron 12 mg/m² dagligen på dag 1 till 3 i form av en intravenös infusion kombinerat med cytarabin 100 mg/m² i 7 dagar givet som en kontinuerlig 24 h-infusion på dag 1 till 7.

De flesta fullständiga remissioner sker efter första kuren av induktionsbehandlingen. Vid ofullständigt antileukemiskt svar kan en andra induktionsbehandling ges och utgöras av mitoxantron i 2 dagar och cytarabin i 5 dagar med den tidigare dagliga dosnivån. Om svår eller livshotande icke-hematologisk toxicitet observeras under den första induktionsbehandlingen, ska den andra induktionsbehandlingen inte ges förrän toxiciteten gått tillbaka.

Konsolideringsbehandling, som använts i två stora randomiserade multicenterstudier, består av mitoxantron 12 mg/m² givet som en intravenös infusion dagligen på dag 1 och 2, och cytarabin 100 mg/m² givet som en kontinuerlig 24-timmars infusion på dag 1 till 5. Den första kuren gavs ungefär 6 veckor efter den sista induktionsbehandlingen och den andra kuren gavs i regel 4 veckor efter den första.

En enskild kur mitoxantron 6 mg/m² som en intravenös bolusdos, etoposid 80 mg/m² som en intravenös infusion under 1 timme och cytarabin (Ara-C) 1 g/m² som en intravenös infusion under 6 timmar dagligen i 6 dagar (MEC) uppvisade antileukemisk effekt som salvage-terapi vid refraktär AML.

Behandling av blastkris vid (kronisk) myeloid leukemi

Monoterapi vid recidiv

Den rekommenderade dosen vid recidiv är 10 till 12 mg/m² kroppsytta, givet som en intravenös engångsdos dagligen under 5 dagar i följd (totalt 50 till 60 mg/m²).

Avancerad kastrationsresistent prostatacancer

Baserat på data från två studier där mitoxantron och kortikosteroider jämfördes med enbart kortikosteroider är den rekommenderade dosen mitoxantron 12 till 14 mg/m² givet som intravenös korttidsinfusion med 21 dagars intervall, i kombination med låga, orala doser kortikosteroider.

Cancerpatienter som fick kumulativa doser på 140 mg/m², antingen som monoterapi eller i kombination med andra cytostatika, hade en kumulativ risk på 2,6 % för att drabbas av klinisk hjärtsvikt. Av detta skäl ska patienter övervakas för tecken och symtom på kardiotoxicitet och tillfrågas om symtom på hjärtsvikt före och under behandlingen.

Multipel skleros

Behandling med mitoxantron ska ges under överinseende av en läkare med erfarenhet av användning av cytotoxisk kemoterapi vid behandling av multipel skleros.

Behandlingen ska enbart sättas in efter en nytta-riskbedömning, och i synnerhet en bedömning av de hematologiska och hjärtrelaterade riskerna (se avsnitt 4.4)

Behandlingen får inte ges till patienter som tidigare har behandlats med mitoxantron.

Den rekommenderade dosen mitoxantron är vanligtvis 12 mg/m² kroppsytta givet som en intravenös korttidsinfusion (ungefär 5 till 15 minuter) som kan upprepas med 1 till 3 månaders intervall. Den högsta kumulativa dosen under en livstid ska inte överstiga 72 mg/m² (se avsnitt 5.1).

Om mitoxantron ges upprepade gånger ska dosanpassningar göras i enlighet med omfattningen och durationen av benmärgssuppression.

Differentialräkning av vita blodkroppar inom 21 dagar efter mitoxantroninfusionen

Tecken och symtom på infektion och differentialvärde för vita blodkroppar WHO-grad 3: efterföljande dos = 10 mg/m²

Tecken och symtom på infektion och differentialvärde för vita blodkroppar WHO-grad 4: efterföljande dos = 8 mg/m²

Differentialräkning av vita blodkroppar 7 dagar före mitoxantroninfusionen

Tecken och symtom på infektion och differentialvärde för vita blodkroppar WHO-grad 1: efterföljande dos = 9 mg/m²

Tecken och symtom på infektion och differentialvärde för vita blodkroppar WHO-grad 2: efterföljande dos = 6 mg/m²

Tecken och symtom på infektion och differentialvärde för vita blodkroppar WHO-grad 3 till 4: avbryt behandlingen

I händelse av icke-hematologiska toxiciteter av WHO-grad 2 till 3 ska den efterföljande dosen justeras till 10 mg/m². I händelse av icke-hematologiska toxiciteter av WHO-grad 4 ska behandlingen avbrytas.

Särskilda populationer

Äldre

I allmänhet ska startdoserna för äldre patienter utgöras av de lägre rekommenderade startdoserna och avspeglar den ofta högre frekvensen av nedsatt lever-, njur- eller hjärtfunktion hos dessa patienter samt andra samtidiga sjukdomar eller behandling med andra läkemedel.

Nedsatt njurfunktion

Säkerheten av mitoxantron hos patienter med nedsatt njurfunktion är inte fastställd. Mitoxantron ska användas med försiktighet.

Nedsatt leverfunktion

Säkerheten av mitoxantron hos patienter med nedsatt leverfunktion är inte fastställd. För patienter med nedsatt leverfunktion kan dosanpassningar bli nödvändigt eftersom clearance för mitoxantron minskar vid nedsatt leverfunktion. Det finns inte tillräckligt med data för att kunna ange doseringsrekommendationer. Laboratorievärden kan inte förutsäga clearance av den aktiva substansen och dosjusteringar (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt hos barn är inte fastställd. Det finns ingen relevant användning av mitoxantron för en pediatrik population.

Administreringssätt

Endast för intravenös användning.

Mitoxantron Ebewe-koncentrat ska injiceras långsamt i en fritt rinnande intravenös infusion av isoton koksaltlösning eller 5 % glukoslösning under en period som inte får vara kortare än 3 till 5 minuter. Infusionsslangen ska företrädesvis sättas i en stor ven. Undvik om möjligt vener över leder eller i armar och ben med försämrat venöst eller lymfatiskt dränage.

Mitoxantron Ebewe-koncentrat kan också ges som en korttidsinfusion (15 till 30 minuter) spädd i 50 till 100 ml isoton koksaltlösning eller 5 % glukoslösning.

Mitoxantron Ebewe-koncentrat får inte ges subkutant, intramuskulärt eller intraarteriellt. Allvarliga lokala vävnadsskador kan uppstå i händelse av extravasering under infusionen. Läkemedlet får inte heller ges som en intratekal injektion.

Vid eventuella tecken eller symtom på extravasering, såsom en brännande känsla, smärta, klåda, rodnad, svullnad, blå missfärgning eller sårbildning, ska infusionen omedelbart avbrytas (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, däribland sulfiter som kan bildas under tillverkningen av mitoxantron
- Mitoxantron är kontraindicerat hos kvinnor som ammar (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Mitoxantron får inte användas som behandling av multipel skleros hos gravida kvinnor (se avsnitt 4.4 och 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Mitoxantron ska ges sakta som en fritt rinnande intravenös infusion. Mitoxantron får aldrig ges subkutant, intramuskulärt eller intraarteriellt. Det har förekommit rapporter om lokal/regional neuropati, i vissa fall irreversibel, efter intraarteriella injektioner. Svåra lokala vävnadsskador kan uppstå om det förekommer extravasering under infusionen. I dagsläget har endast enstaka fall av svåra lokala reaktioner (nekros) uppstått till följd av extravasering.

Mitoxantron får inte ges intratekalt. Intratekal administrering kan leda till svåra skador med bestående men. Det har förekommit rapporter om neuropati och neurotoxicitet, både centrala och perifera, efter intratekala injektioner. Dessa rapporter har innefattat krampanfall som förorsakat koma och allvarliga neurologiska men samt förlamning med tarm- och blåsdysfunktion.

Hjärtfunktion

Myokardtoxicitet, vilken i sin svåraste form manifesteras som potentiellt irreversibel och dödlig hjärtsvikt, kan förekomma antingen under pågående behandling med mitoxantron eller efter månader till år efter det att behandlingen har avslutats. Risken ökar med ökande kumulativ dos. Hos cancerpatienter som behandlats med kumulativa doser på 140 mg/m², antingen ensamt eller i kombination med andra kemoterapeutiska medel, var den kumulativa sannolikheten för klinisk hjärtsvikt 2,6 %. I jämförande onkologistudier var den totala kumulativa sannolikheten för måttlig till stor minskning av LVEF vid denna dos 13 %.

Aktiv eller latent hjärtkärlsjukdom, tidigare eller samtidig mediastinal/perikardiell strålbehandling, tidigare behandling med andra antracykliner eller antracendioner samt samtidig användning av andra kardiotoxiska läkemedel kan öka risken för kardiotoxicitet. Före första dos av mitoxantron till cancerpatienter rekommenderas utvärdering av vänster kammars ejektionsfraktion (LVEF) genom EKG eller MUGA. Hos cancerpatienter ska hjärtfunktionen kontrolleras noggrant under behandlingen. LVEF-utvärderingar rekommenderas regelbundet samt om tecken eller symtom på hjärtsvikt uppstår. Kardiotoxicitet kan förekomma när som helst under behandlingen med mitoxantron och risken ökar med kumulativa doser. Kardiotoxicitet med mitoxantron kan förekomma vid låga kumulativa doser, oavsett förekomst av riskfaktorer.

På grund av risken för kardiotoxicitet hos patienter som tidigare behandlats med daunorubicin eller doxorubicin bör nyttan vägas mot risken av behandling med mitoxantron innan behandling av dessa patienter påbörjas.

Akut hjärtsvikt kan ibland förekomma hos patienter som behandlats med mitoxantron för akut myeloisk leukemi.

Detta har också rapporterats för patienter med multipel skleros som behandlas med mitoxantron. Funktionella hjärtförändringar kan förekomma hos patienter med multipel skleros som behandlas med mitoxantron. Utvärdering av vänster kammars ejektionsfraktion (LVEF) genom EKG eller MUGA rekommenderas för patienter med multipel skleros före behandlingsstart, före varje dos och därefter regelbundet i upp till 5 år efter avslutad behandling. Kardiotoxicitet kan förekomma när som helst under behandlingen med mitoxantron och risken ökar med kumulativa doser. Kardiotoxicitet med mitoxantron kan förekomma vid låga kumulativa doser, oavsett förekomst av riskfaktorer. Vanligtvis bör inte patienter med multipel skleros få en kumulativ livstidsdos som är högre än 72 mg/m^2 . Mitoxantron ska normalt inte ges till patienter med multipel skleros som antingen har $\text{LVEF} < 50 \%$ eller en kliniskt betydande sänkning av LVEF.

Benmärgssuppression

Behandling med mitoxantron bör följas av noggrann och frekvent kontroll av hematologiska och kemiska laboratorieparametrar liksom täta patientkontroller. Fullständig blodstatus, inklusive trombocyter, bör tas före behandlingsstarten med mitoxantron, 10 dagar efter infusionen och före varje efterföljande infusion samt vid tecken och symtom på infektion. Patienterna ska få information om riskerna, symtomen och tecknen på akut leukemi och uppmanas att söka läkarvård om de drabbas av sådana symtom, även efter att 5-årsperioden har passerat.

Myelosuppression kan vara svårare och mer ihållande hos patienter med dåligt allmäntillstånd eller som tidigare erhållit kemoterapi och/eller strålbehandling.

Förutom vid behandling av akut myeloisk leukemi ska mitoxantron normalt inte ges till patienter med ett neutrofilantal lägre än $1\,500 \text{ celler/mm}^3$. Täta kontroller av perifer blodstatus rekommenderas för samtliga patienter som får mitoxantron för att kontrollera förekomsten av benmärgssuppression, i synnerhet neutropeni, vilken kan vara allvarlig och leda till infektioner.

Svår myelosuppression uppstår när mitoxantron används i höga doser ($>14 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ i 3 dagar), vilket är indicerat för behandling av leukemi.

Man bör särskilt försäkra sig om fullständig hematologisk återhämtning innan konsolideringsterapi inleds (om sådan behandling används). Patienten bör övervakas noggrant under denna period. Mitoxantron kan orsaka myelosuppression i alla doser.

Sekundär akut myeloisk leukemi och myelodysplastiskt syndrom

Topoisomeras II-hämmare, såsom mitoxantronhydroklorid, som används som monoterapi eller i synnerhet tillsammans med andra cancerläkemedel och/eller strålbehandling har förknippats med utveckling av akut myeloisk leukemi (AML) eller myelodysplastiskt syndrom (MDS). På grund av risken för sekundära maligniteter ska en nytta-riskbedömning av mitoxantronbehandlingen göras innan behandlingen påbörjas.

Användning efter andra behandlingar specifika för multipel skleros

Säkerhet och effekt av mitoxantron har inte studerats efter behandling med natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, dimetylfumarat eller teriflunomid.

Icke-metastaserande bröstcancer

I avsaknad av adekvata effektdata vid adjuvansbehandling av bröstcancer och med den ökade risken för leukemi i åtanke ska mitoxantron endast användas för metastaserande bröstcancer.

Infektioner

Patienter som behandlas med immunsuppressiva medel såsom mitoxantron har ett minskat immunologiskt svar vid infektion. Systemiska infektioner ska behandlas samtidigt med eller innan behandlingen med mitoxantron inleds.

Vaccination

Immunisering med levande virusvacciner (t.ex. vaccination mot gula febern) ökar risken för infektion och andra biverkningar såsom vaccinia gangrenosa och generaliserad vaccinia hos patienter med försvagat immunsystem, såsom under behandling med mitoxantron. Immunisering med levande virusvacciner ska därför inte ges under behandlingen. Det rekommenderas att användning av levande virusvacciner används med försiktighet efter avslutad kemoterapi och att man avvaktar med vaccinering tills det har gått minst 3 månader efter att den sista kemoterapidosen givits (se avsnitt 4.5).

Kontraception hos män och kvinnor

Mitoxantron är genotoxiskt och betraktas som potentiellt teratogent hos människor. Män som behandlas ska därför uppmanas att inte göra en kvinnlig partner gravid och att använda preventivmedel under behandlingen och i minst 6 månader efter behandlingen. Kvinnor i fertil ålder ska uppvisa ett negativt graviditetstest före varje dos och använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och i minst 4 månader efter avslutad behandling.

Amning

Mitoxantron har upptäckts i bröstmjölk i upp till en månad efter den sista infusionen. På grund av risken för allvarliga biverkningar av mitoxantron hos spädbarn är amning kontraindicerad (se avsnitt 4.3) och måste avbrytas innan behandlingen påbörjas.

Fertilitet

Kvinnor i fertil ålder ska informeras om den ökade risken för tillfälligt eller permanent amenorré (se avsnitt 4.6).

Mutagenicitet och karcinogenitet

Mitoxantron har visats vara mutagent i bakteriella och däggdjursbaserade testsystem, såväl som hos råttor *in vivo*. Den aktiva substansen var karcinogen hos försöksdjur vid doser lägre än den föreslagna kliniska dosen. Mitoxantron har därför potential att vara karcinogent hos människor.

Tumörlyssyndrom

Fall av tumörlyssyndrom har rapporterats vid användning av mitoxantron. Halterna av urinsyra, elektrolyter och urea ska övervakas.

Missfärgning av urin och andra vävnader

Mitoxantron kan färga urinen blå-grön upp till 24 timmar efter infusionen och patienten bör upplysas om denna företeelse. Blåaktiga missfärgningar av ögonvitorna, huden och naglarna kan också förekomma.

Mitoxantron Ebewe innehåller natrium

10 mg/5 ml injektionsflaska:

Detta läkemedel innehåller 0,739 mmol (17,10 mg) natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

20 mg/10 ml injektionsflaska:

Detta läkemedel innehåller 1,478 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 1,7 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Om mitoxantron kombineras med potentiellt kardiotoxiska läkemedel (t.ex. antracykliner) ökar risken för kardiotoxicitet.

Topoisomeras II-hämmare, inklusive mitoxantron, i kombination med andra onkologiska läkemedel och/eller strålbehandling, har förknippats med utveckling av akut myeloid leukemi (AML) eller myelodysplastiskt syndrom (MDS) (se även avsnitt 4.4 och 4.8)

Mitoxantron orsakar myelosuppression som en följd av dess farmakologiska verkningsmekanism. Om mitoxantron ges i kombination med andra myelosuppressiva läkemedel, såsom vid behandling av bröstcancer, kan myelosuppressionen öka.

Kombinationen mitoxantron och andra immunsuppressiva medel kan öka risken för ökad immunsuppression och lymfoproliferativt syndrom.

Immunisering med levande virusvacciner (t.ex. vaccination mot gula febern) ökar risken för infektion och andra biverkningar såsom vaccinia gangrenosa och generaliserad vaccinia hos patienter med försvagat immunsystem, såsom under behandling med mitoxantron. Immunisering med levande virusvacciner ska därför inte göras under behandlingen. Det rekommenderas att användning av levande virusvacciner används med försiktighet efter avslutad kemoterapi och att man avvaktar med vaccinering tills det har gått minst 3 månader efter att den sista kemoterapidosen givits (se avsnitt 4.4).

Kombinationen vitamin K-antagonister och cytotoxiska medel kan leda till ökad risk för blödning. Hos patienter som får orala antikoagulantia ska protrombintiden eller INR övervakas noga då behandling med mitoxantron sätts in eller ut och kontrolleras oftare vid samtidig behandling. Justeringar av antikoagulantidosen kan erfordras för att bibehålla den önskade effekten.

Mitoxantron har visats vara ett substrat för BCRP-transportproteinet *in vitro*. Hämmare av BCRP-transportören (t.ex. eltrombopag, gefitinib) kan leda till ökad biotillgänglighet. I en farmakokinetisk studie hos barn med nydiagnostiserad akut myeloisk leukemi, ledde samtidig behandling med ciklosporin till 42 % minskad clearance av mitoxantron. Inducerare av BCRP-transportören skulle potentiellt kunna minska mitoxantronexponeringen.

Mitoxantron och dess metaboliter utsöndras i galla och urin, men det är inte känt om de metabola reaktionsvägarna eller utsöndringsvägarna kan mättas, hämmas eller induceras, eller om mitoxantron och dess metaboliter genomgår enterohepatisk återcirkulation (se avsnitt 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kontrception hos män och kvinnor

Mitoxantron är genotoxiskt och betraktas som potentiellt teratogent hos människor. Män som behandlas ska därför uppmanas att inte göra en kvinnlig partner gravid och att använda preventivmedel under behandlingen och i minst 6 månader efter behandlingen. Kvinnor i fertil ålder ska uppmanas att undvika att bli gravida, ska uppvisa ett negativt graviditetstest före varje dos och använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och i minst 4 månader efter avslutad behandling.

Graviditet

Data från användning av mitoxantron hos gravida kvinnor är mycket begränsade. Mitoxantron var inte teratogent i djurstudier vid doser lägre än exponering hos människa, men hade reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3) Mitoxantron anses vara en potentiellt teratogen substans för människa på grund av sin verkningsmekanism och de effekter på utveckling som påvisats för likartade medel. Av detta skäl är användning av mitoxantron för behandling av multipel skleros kontraindicerat för gravida kvinnor (se avsnitt 4.3). När det används för behandling av andra indikationer ska mitoxantron inte ges till gravida patienter, speciellt inte under den första trimestern av graviditeten. I varje enskilt fall måste nyttan av behandlingen vägas mot den potentiella risken för fostret. Om läkemedlet används under graviditet eller om patienten blir gravid under behandlingen med mitoxantron, ska patienten informeras om den potentiella risken för fostret samt erbjudas genetisk rådgivning.

Amning

Mitoxantron utsöndras i bröstmjolk och har detekterats i bröstmjolk i upp till en månad efter den sista infusionen. På grund av risken för allvarliga biverkningar hos spädbarnet är amning kontraindicerat (se avsnitt 4.3) och måste avbrytas innan behandlingen påbörjas.

Fertilitet

Kvinnor som behandlas med mitoxantron har en ökad risk för tillfällig eller permanent amenorré och därför ska bevarande av äggceller övervägas innan behandlingen påbörjas. För män finns inga tillgängliga data, men sädesledaratrofi i testiklarna och sänkt spermieantal har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Mitoxantron har en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Mitoxantron kan ge biverkningar som förvirring och trötthet (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De allvarligaste biverkningarna med mitoxantron är myokardtoxicitet och myelosuppression. De vanligaste biverkningarna med mitoxantron (observeras hos fler än 1 av 10 patienter) är anemi, leukopeni, neutropeni, infektioner, amenorré, alopeci, illamående och kräkningar.

Tabell över biverkningar

Tabellen nedan är baserad på säkerhetsdata från kliniska prövningar samt spontanrapportering vid onkologiska indikationer och från kliniska prövningar, säkerhetsstudier efter marknads godkännandet och spontanrapportering från patienter som behandlas mot multipel skleros. Frekvenserna definieras enligt följande konvention:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $\leq 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($\leq 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Frekvens	Onkologi	Multipel skleros
<i>Infektioner och infestationer</i>		
Mycket vanliga	Infektion (även med dödlig utgång)	Infektion (även med dödlig utgång) Urinvägsinfektion Övre luftvägsinfektion
Mindre vanliga	Urinvägsinfektion Övre luftvägsinfektion Sepsis Opportunistiska infektioner	Lunginflammation Sepsis Opportunistiska infektioner
Sällsynta	Lunginflammation	
<i>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</i>		
Mindre vanliga	Akut myeloisk leukemi, myelodysplastiskt syndrom, akut leukemi	Akut myeloisk leukemi, myelodysplastiskt syndrom, akut leukemi
<i>Blodet och lymfsystemet</i>		
Mycket vanliga	Anemi Neutropeni Leukopeni	
Vanliga	Trombocytopeni Granulocytopeni	Anemi Leukopeni Granulocytopeni Onormalt antal vita

Frekvens	Onkologi	Multipel skleros
		blodkroppar
Mindre vanliga	Myelosuppression Benmärgssvikt Onormalt antal vita blodkroppar	Benmärgssvikt Myelosuppression Trombocytopeni Neutropeni
Immunsystemet		
Mindre vanliga	Anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner (däribland chock)	Anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner (däribland chock)
Metabolism och nutrition		
Vanliga	Anorexi	
Mindre vanliga	Viktvariationer Tumörlyssyndrom*	Anorexi Viktvariationer
* I synnerhet akut lymfoblastisk T- och B-cellsleukemi och non-Hodgkins lymfom (NHL) förknippas med tumörlyssyndrom		
Centrala och perifera nervsystemet		
Vanliga	Letargi	Huvudvärk
Mindre vanliga	Ångest Förvirring Huvudvärk Parestesi	Ångest Förvirring Parestesi Letargi
Ögon		
Mindre vanliga	Missfärgade ögonvitor	Missfärgade ögonvitor
Hjärtat		
Vanliga	Hjärtsvikt Myokardinfarkt (även med dödlig utgång)	Arytmi Onormalt EKG Sänkt ejektionsfraktion i vänster kammare
Mindre vanliga	Arytmi Sinusbradykardi Onormalt EKG Sänkt ejektionsfraktion i vänster kammare	Hjärtsvikt Kardiomyopati Sinusbradykardi Myokardinfarkt (även med dödlig utgång)
Sällsynta	Kardiomyopati	
Blodkärl		
Mindre vanliga	Blåmärken Blödningar Hypotoni	Blåmärken Blödningar Hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		
Vanliga	Dyspné	
Mindre vanliga		Dyspné
Magtarmkanalen		
Mycket vanliga	Illamående Kräkningar	Illamående
Vanliga	Förstoppning Diarré Stomatit	Förstoppning Diarré Stomatit Kräkningar

Frekvens	Onkologi	Multipel skleros
Mindre vanliga	Buksmärtor Gastrointestinal blödning Slemhinneinflammation Pankreatit	Buksmärtor Gastrointestinal blödning Slemhinneinflammation Pankreatit
Lever och gallvägar		
Vanliga		Förhöjda halter aspartataminotransferas
Mindre vanliga	Hepatotoxicitet Förhöjda halter aspartataminotransferas	Hepatotoxicitet
Hud och subkutan vävnad		
Mycket vanliga	Alopeci	Alopeci
Mindre vanliga	Rodnad Nagelrubbningar Utslag Hudmissfärgningar Vävnadsnekros (efter extravasering)	Nagelrubbningar Utslag Hudmissfärgningar Vävnadsnekros (efter extravasering)
Njurar och urinvägar		
Mindre vanliga	Förhöjt serumkreatinin Förhöjda halter ureabundet kväve i blodet Nefropati Missfärgad urin	Förhöjt serumkreatinin Förhöjda halter ureabundet kväve i blodet Nefropati Missfärgad urin
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		
Mycket vanliga		Amenorré*
Mindre vanliga	Amenorré	
* Amenorré kan vara utdragen och sammanfalla med för tidigt klimakterium		
Allmänna symptom och/eller symptom vid administrationsstället		
Vanliga	Asteni Trötthet Fever	
Mindre vanliga	Ödem Extravasering* Smakrubbningar	Asteni Trötthet Ödem Fever Extravasering* Plötsligt dödsfall**
* Extravasering vid infusionsstället har rapporterats, vilket kan leda till rodnad, svullnad, smärta, en brännande känsla och/eller blå missfärgning av huden. Extravasering kan leda till vävnadsnekros med efterföljande behov av sårrensning och hudtransplantation. Flebit har också rapporterats vid infusionsstället.		
** Orsakssambandet med administrering av mitoxantron är osäkert.		

Beskrivning av valda biverkningar

Myokardtoxicitet, vilken i sin svåraste form manifesteras som potentiellt irreversibel och dödlig hjärtsvikt, kan förekomma antingen under pågående behandling med mitoxantron eller efter månader till år efter det att behandlingen har avslutats. Risken ökar med ökande kumulativ dos. Hos cancerpatienter som i kliniska prövningar behandlats med kumulativa doser på 140 mg/m², antingen ensamt eller i kombination med andra kemoterapeutiska medel, var den kumulativa sannolikheten för klinisk hjärtsvikt 2,6 %.

Myelosuppression är en dosbegränsande biverkning med mitoxantron. Myelosuppression kan vara mer uttalad och ihållande hos patienter som tidigare har fått kemoterapi eller strålbehandling. I en klinisk prövning med patienter med akut leukemi förekom betydande myelosuppression hos samtliga patienter som fick mitoxantron. Bland de 80 medverkande patienterna var medianvärdena för det lägsta antalet vita blodkroppar och trombocyter 400/ μ l (WHO-grad 4) respektive 9 500/ μ l (WHO-grad 4). Hematologisk toxicitet är svårt att utvärdera vid akut leukemi eftersom traditionella parametrar för benmärgsdepression, såsom antalet vita blodkroppar och trombocyter, påverkas av ersättning i benmärgen av leukemiceller.

Patienter med multipel skleros

Hematologisk toxicitet

Neutropeni kan uppträda efter varje infusion. Detta är i allmänhet en övergående neutropeni med det lägsta antalet leukocyter på dag 10 efter infusionen och återhämtning omkring dag 20. Reversibel trombocytopeni kan också observeras. Hematologiska parametrar ska kontrolleras regelbundet (se avsnitt 4.4).

Dödliga fall av akut myeloisk leukemi (AML) har rapporterats (se avsnitt 4.4).

Kardiotoxicitet

Fall av onormala EKG har rapporterats. Fall av hjärtsvikt med ejektionsfraktion i vänster kammare (LVEF) < 50 % har också rapporterats (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Behandling av barn med mitoxantron rekommenderas inte. Säkerhet och effekt har inte fastställts.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns ingen känd specifik antidot för mitoxantron. Oavsiktliga överdoser har rapporterats. Fyra patienter som fick 140 till 180 mg/m² som en enskild bolusdos dog till följd av grav leukopeni med infektion. Hematologisk support och antimikrobiell behandling kan krävas vid längre perioder av svår myelosuppression.

Studier har inte utförts på patienter med svår njursvikt, men eftersom mitoxantron i stor omfattning är vävnadsbundet, förväntas inte peritonealdialys eller hemodialys vara effektivt vid behandling av överdosering.

Hematopoetisk, gastrointestinal, leverrelaterad och njurrelaterad toxicitet kan ses beroende på given dos och patientens tillstånd. Vid överdosering bör patienten övervakas noga och symtomatisk och stödjande behandling insättas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antracykliner och närbesläktade substanser
ATC-kod L01DB07

Verkningsmekanism

Mitoxantron är en DNA-reaktiv substans som interkalerar med deoxiribonukleinsyra (DNA) via vätebindningar och orsakar korsbindningar och strängbrott. Mitoxantron reagerar också med ribonukleinsyra (RNA) och är en kraftfull hämmare av topoisomeras II, ett enzym som ansvarar för upplindning och reparation av skadat DNA. Substansen har cytotoxisk effekt på såväl prolifererande som icke-prolifererande odlade humana celler, vilket tyder på att mitoxantron inte är celcykelfas-specifikt och är aktivt mot snabbt prolifererande och långsamt växande tumörer. Mitoxantron blockerar celcykeln i G2-fasen, vilket leder till en ökning av cellulärt RNA och polyploidi.

Mitoxantron har *in vitro* visat sig hämma B-cells-, T-cells- och makrofagproliferation och försämra antigenpresentation samt utsöndring av interferon gamma, tumörnekrosfaktor alfa och interleukin-2.

Farmakodynamiska effekter

Mitoxantron, ett syntetiskt antracendionderivat, är en väletablerad cytotoxisk antitumörsubstans. Den terapeutiska effekten har rapporterats vid ett flertal olika tumorsjukdomar. Dess antagna verkningsmekanism vid multipel skleros är immunsuppression.

Klinisk effekt och säkerhet

Behandling med mitoxantron 12 till 14 mg/m² var effektivt vid behandling av olika cancersjukdomar. Denna dos ges i 21-dagarscykler, för induktionsbehandling vid akut myeloisk leukemi under tre på varandra följande dagar, för konsolideringsbehandling under två dagar. Mitoxantron är aktivt när det ges som monoterapi eller i kombination med andra cancerläkemedel eller kortikosteroider.

Mitoxantron i kombination med andra cytotoxiska aktiva substanser är effektivt vid behandling av metastaserande bröstcancer, och även hos patienter som inte svarade på adjuvansbehandling med antracyklinnehållande regimer.

Mitoxantron i kombination med kortikosteroider förbättrar smärtkontroll och livskvaliteten hos patienter med långt framskriden metastaserande kastrationsresistent prostatacancer, utan att ge någon förbättring av den totala överlevnaden. Mitoxantron i kombination med cytarabin som inledande induktionsbehandling är minst lika effektivt för induktion av remission som daunorubicinkombinationer hos vuxna patienter med behandlingsnaiv akut myeloisk leukemi. Mitoxantron som monoterapi eller i kombination med andra cytostatiska läkemedel uppvisar objektiva värderade behandlingssvar hos patienter med olika typer av non-Hodgkins lymfom. Långtidseffekten av mitoxantron är begränsad av utveckling av cancerresistens, vilket så småningom kan leda till dödsfall när det används som sista linjens behandling.

Behandling med mitoxantron 12 mg/m² administrerat var tredje månad hade överlägsen effekt jämfört med 5 mg/m² och placebo i en klinisk studie med mycket aktiv inflammatorisk multipel skleros. En minskning av den neurologiska funktionsnedsättningsförsämringen och frekvensen av de kliniska skoven observerades. I flera studier av multipel skleros varierade den kumulativa dosen från 36 mg/m² till 120 mg/m². Enskilda doser varierade från 5 till 12 mg/m² och dosintervallen från en gång per månad till 1 gång var tredje månad. Tidsperioden under vilken den kumulativa dosen gavs varierade också mellan 3 och 24 månader. Kardiotoxiciteten ökar dock med kumulativa doser. En kumulativ dos på 72 mg/m² är fortfarande effektiv och förknippad med lägre förekomst av kardiotoxicitet än högre kumulativa doser. Patienter med multipel skleros ska följaktligen inte få kumulativa livstidsdoser som överstiger 72 mg/m².

Pediatrik population

Säkerhet och effekt hos barn har inte fastställts.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Farmakokinetiken för mitoxantron hos patienter efter en intravenös engångsdos kan kännetecknas av en trifasisk kompartmentalisering. Hos patienter som får 15–90 g/m² föreligger ett linjärt förhållande mellan dos och area under kurvan (AUC). Plasmaackumulering av den aktiva substansen observerades inte när mitoxantron administrerades antingen dagligen under fem dagar eller som en engångsdos var tredje vecka.

Distribution

Distributionen till vävnaderna är omfattande: steady state för distributionsvolymen överstiger 1 000 l/m². Plasmakoncentrationerna minskar snabbt under de första två timmarna och avtar därefter långsamt. Mitoxantron är till 78 % bundet till plasmaproteiner. Den bundna fraktionen är oberoende av koncentrationen och påverkas inte av närvaron av fenytoin, doxorubicin, metotrexat, prednison, prednisolon, heparin eller acetylsalicylsyra. Mitoxantron passerar inte blod-hjärnbarriären. Distributionen till testiklarna är relativt liten.

Metabolism och eliminering

Reaktionsvägarna som orsakar metabolism av mitoxantron har inte klarlagts. Mitoxantron utsöndras långsamt i urinen och avföringen, antingen som oförändrad aktiv substans eller som inaktiva metaboliter. I studier med människor återfanns endast 10 % respektive 18 % av dosen i urinen och avföringen som antingen aktiv substans eller metabolit under 5-dagarsperioden efter administreringen av läkemedlet. Av den dos som återfanns i urinen utgjordes 65 % av oförändrad aktiv substans. De återstående 35 % utgjordes av monokarboxylsyra- och dikarboxylsyra-derivat samt deras glukuronidkonjugat.

Flera av de halveringstider som har rapporterats för elimineringsfasen är mellan 10 och 40 timmar, men även mycket längre tider, mellan 7 och 12 dagar, har rapporterats. Skillnaderna kan bero på datatillgängligheten långt efter dosering, viktning av data samt analyskänsligheten.

Särskilda populationer

Clearance av mitoxantron kan minska på grund av nedsatt leverfunktion.

Det verkar inte finnas några relevanta skillnader i farmakokinetiken för mitoxantron mellan äldre och unga, vuxna patienter. Effekten av kön, etnicitet och nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken av mitoxantron är inte känd.

Farmakokinetiken för mitoxantron hos en pediatrik population är inte känd.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetsstudier av engångsdoser och upprepad dosering har utförts i möss, råttor, hundar, kaniner och apor. Det hematopoetiska systemet visades vara det huvudsakliga målorganet för toxicitet, vilket tog sig uttryck i myelosuppression. Andra organ som påverkades av toxicitet var hjärtat, njurarna, magtarmkanalen och testiklarna. Sädledaratrofi i testiklarna och minskat spermieantal observerades.

Mitoxantron var mutagent och klastogent i samtliga in vitro-testsystem och hos råttor in vivo. Karcinogena effekter observerades hos råttor och mushanar. Behandling av dräktiga råttor under organogenesen var förknippat med tillväxthämning hos fostren vid doser > 0,01 gånger den rekommenderade dosen för människa, baserat på mg/m². När dräktiga kaniner behandlades under organogenesen observerades ökad förekomst av förtidig födsel vid doser > 0,01 gånger den rekommenderade dosen för människa, baserat på mg/m². Det observerades inte några teratogena effekter i dessa studier, men den högsta dosen som testades var avsevärt lägre än den rekommenderade dosen för människa (0,02 respektive 0,05 gånger hos råttor och kaniner, baserat på mg/m²). Det observerades inga effekter på ungarnas utveckling eller fertilitet i tvågenerationsstudien i råttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Natriumacetat (E262)
Koncentrerad ättiksyra (E260)
Natriumsulfat (E514)
Saltsyra (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Mitoxantron ska inte blandas med heparin i samma infusion eftersom en fällning kan uppstå. Mitoxantron ska inte blandas med andra läkemedel i samma infusion.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska: 2 år.
Efter första öppnandet ska koncentratet spädas genast.

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats i 24 timmar vid rumstemperatur och i maximalt 3 dagar vid 2–8 °C.

Från mikrobiologisk synpunkt ska den utspädda produkten användas omgående. Om produkten inte används omgående är förvaringstid och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar. Förvaringstiden ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2–8 °C, såvida inte spädning skett under kontrollerade, validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Färglösa injektionsflaskor av glas (typ I) med en fluoropolymerdragerad halobutylgummipropp med skårad aluminiumkapsyl. 1, 5 eller 10 injektionsflaskor är förpackade i en kartong.

Förpackningsstorlekar: 1 x 5 ml, 5 x 5 ml, 10 x 5 ml, 1 x 10 ml, 5 x 10 ml och 10 x 10 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar för cytostatika.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

Österrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

18214

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1.4.2004

Datum för den senaste förnyelsen: 5.3.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11.11.2020