

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ONKOTRONE, 2 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

### 2. KVANTITATIIVNE JA KVALITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 2,328 mg mitoksantroonvesinikkloriidi, mis vastab 2 mg mitoksantroonile.

INN. *Mitoxantronum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Tumesinine lahus.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Mitoksantroon on näidustatud järgmiste haiguste raviks:

- metastaatiline rinnanäärmevähk;
- mitte-Hodgkini lümfoom;
- äge müeloidne leukeemia täiskasvanutel (ÄML).

Kombineeritud raviskeemides on mitoksantroon näidustatud kroonilise müeloidse leukeemia blastse kriisi remissiooni esilekutsumiseks.

Mitoksantroon kombinatsioonis kortikosteroididega on näidustatud kastratsiooni suhtes resistentse esnäärmevähi palliatiivseks raviks (nt valu leevendamiseks).

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

Mitoksantrooni tuleb manustada tsütotoksiliste kemoterapia ravimite kasutamises kogemustega arsti järelevalve all.

##### **Metastaatiline rinnanäärmevähk, mitte-Hodgkini lümfoom**

##### Monoteraapia

Mitoksantrooni soovitatav algannus monoteraapia korral on 14 mg/m<sup>2</sup> kehapiina kohta ühekordse intravenoosse annusena, mida võib korrata 21 päeva möödudes. Madalamat algannust (12 mg/m<sup>2</sup> või vähem) soovitatakse patsientidele, kellel on eelneva kiiritus- ja/või keemiaravi tulemusena vähenenud luuüdi reserv või kelle üldine tervislik seisund on nõrk.

Annuse muutmine ja järgmise annuse manustamise aeg tuleb kindlaks määrata kliiniliste näitajate alusel, sõltuvalt müelosupressiooni astmest ja kestusest. Kui valgevereliblede ja trombotsüütide arv on 21 päeva pärast normaliseerunud, võib järgmisel ravitsükli jätkata sama ravimiannusega.

Järgnev tabel on toodud juhiseks annuse kohandamisel metastaatilise rinnanäärme kasvaja ja mitte-Hodgkini lümfoomi ravis vastavalt hematoloogilistele näitajatele (tavaliselt umbes 10 päeva pärast manustamist).

<b>Leukotsüütide ja trombotsüütide madalaim arv</b>	<b>Taastumisaeg</b>	<b>Soovitav annus</b>
Leukotsüüte üle 1500 $\mu\text{l}$ ja trombotsüüte üle 50 000 $\mu\text{l}$	21 päeva või vähem	Nagu eelnev annus
Leukotsüüte üle 1500 $\mu\text{l}$ ja trombotsüüte üle 50 000 $\mu\text{l}$	Üle 21 päeva	Oodata normiväärtuste taastumiseni, seejärel nagu eelnev annus
Leukotsüüte alla 1500 $\mu\text{l}$ või trombotsüüte alla 50 000 $\mu\text{l}$	Mistahes kestus	Pärast taastumist vähendada annust võrreldes eelmisega 2 $\text{mg}/\text{m}^2$ võrra
Leukotsüüte alla 1000 $\mu\text{l}$ või trombotsüüte alla 25 000 $\mu\text{l}$	Mistahes kestus	Pärast taastumist vähendada annust võrreldes eelmisega 4 $\text{mg}/\text{m}^2$ võrra

#### Kombineeritud ravi

Mitoksantrooni on kasutatud kombineeritud raviskeemides. Metastaatilise rinnavähi korral on tõhusaks osutunud mitoksantrooni kasutamine kombineeritult teiste tsütotoksiliste ainetega, sealhulgas tsüklofosfamiidi ja 5-fluorouratsiili või metotreksaadi ja mitomütsiin C-ga.

Mitoksantrooni on kasutatud ka erinevates kombinatsioonides mitte-Hodgkini lümfoomi raviks, kuigi andmed on praegu piiratud ja konkreetseid raviskeeme ei saa soovitada.

Kombineeritud ravi korral on osutunud efektiivseks mitoksantrooni algannused vahemikus 7...8 kuni 10...12  $\text{mg}/\text{m}^2$ , mis sõltuvad kasutatavast kombinatsioonist ja sagedusest.

Kui mitoksantrooni kasutatakse keemiaravis kombineeritult teise müelosuppressandiga, tuleb mitoksantrooni algannust vähendada 2–4  $\text{mg}/\text{m}^2$  võrra mitoksantrooni monoteeraapia korral soovitatud annusest. Nagu toodud üleval olevas tabelis, sõltuvad järgnevad ravitsükli müelosupressiooni kestusest ja astmest.

#### **Äge müeloidne leukeemia**

##### Monoteeraapia haiguse retsidiveerumisel

Soovitav annus remissiooni esilekutsumiseks on 12  $\text{mg}/\text{m}^2$  kehapiinna kohta manustatuna ühekordse intravenoosse annusena ööpäevas, viiel järjestikusel päeval (kokku 60  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Kliinilised uuringud on näidanud, et patsiendid saavutasid täieliku remissiooni esimese induktsioonravi käigus annusega 12  $\text{mg}/\text{m}^2$  ööpäevas manustatuna viiel järjestikusel päeval.

##### Kombineeritud ravi

Induktsioonraviks soovitatav mitoksantrooni annus on 12  $\text{mg}/\text{m}^2$  intravenoosse infusioonina kolmel järjestikusel päeval ja 100  $\text{mg}/\text{m}^2$  tsütarabiini pideva 24-tunnise infusioonina seitsmel järjestikusel päeval.

Enamik täielikke remissioone ilmnevad tavaliselt pärast esmast induktsioonravi. Mittetäieliku leukeemiavastase ravivastuse korral võib teostada teise induktsioonravi samade ööpäevaste annustega, manustades mitoksantrooni kahel ja tsütarabiini viiel järjestikusel päeval. Kui esimese ravikuuri jooksul tekivad raskekujulised või eluohtlikud mittematoloogilised kõrvaltoimed, tuleb teist ravikuuri alustada alles pärast nende kõrvaltoimete möödumist.

Kahes suures randomiseeritud mitmekeskuselises läbiviidud uuringus kasutatud konsolideeriv ravi koosnes mitoksantrooni intravenoossest infusioonist 12  $\text{mg}/\text{m}^2$  kahel esimesel päeval ja

tsütarabiini pidevast 24-tunnisest infusioonist 100 mg/m<sup>2</sup> viiel järjestikusel päeval. Esimene ravikuur tehti umbes 6 nädalat pärast viimast induktsioonravi, teine ravikuur tehti enamasti 4 nädalat pärast esimest ravikuuri.

Leukeemiavastast toimet ÄML nn päästeravina on näidanud kombinatsioonravi mitoksantrooni (6 mg/m<sup>2</sup> intravenoosse boolusena, etoposiidi 80 mg/m<sup>2</sup> intravenoosselt ühe tunni jooksul ja tsütarabiini 1 g/m<sup>2</sup> intravenoosselt 6 tundi ööpäevas 6 päeva jooksul.

### **Blastse kriisi ravi (kroonilise) müeloidse leukeemia korral**

#### Monoteraapia haiguse retsidiveerumisel

Soovitav annus on 10–12 mg/m<sup>2</sup> kehapinna kohta, manustatuna ühekordse intravenoosse annusena viiel järjestikusel päeval (kokku 50–60 mg/m<sup>2</sup>).

### **Kaugelearenenud kastratsiooni suhtes resistentne eesnäärmevähk**

Kahe võrdleva uuringu (mitoksantroon koos kortikosteroididega vs ainult kortikosteroidid) andmete alusel, on soovitatav mitoksantrooni annus 12-14 mg/m<sup>2</sup> manustatuna lühikese veenisisesse infusioonina iga 21 päeva järel kombineeritult koos väikeses annuses suukaudsete kortikosteroididega.

Kumulatiivsete annuste 140 mg/m<sup>2</sup> saamisest kas monoteraapiana või kombinatsioonis teiste kemoterapeutikumidega, oli kasvajalise haigusega patsientidel 2,6% kumulatiivne tõenäosus kliiniliselt väljendunud kongestiivse südamepuudulikkuse tekkeks. Sel põhjusel tuleb patsiente jälgida kardiotoksilisuse suhtes ja südamepuudulikkuse sümptomite osas nii enne ravi alustamist kui ka ravi ajal.

#### Eripopulatsioonid

##### *Eakad patsiendid*

Üldiselt tuleb eakate patsientide korral valida ravi alustamisel madalam soovitatud annus, kuna neil esineb suurema tõenäosusega maksa-, neeru- või südamefunktsiooni halvenemist, kaasuvaid haigusi ja samaaegset ravi teiste ravimitega.

##### *Neerufunktsioonihäirega patsiendid*

Mitoksantrooni ohutus neerukahjustusega patsientidel ei ole kindlaks tehtud. Mitoksantrooni tuleb kasutada ettevaatusega.

##### *Maksafunktsioonihäirega patsiendid*

Mitoksantrooni ohutus maksapuudulikkusega patsientidel ei ole kindlaks tehtud.

Maksakahjustusega patsiendid võivad vajada annuse kohandamist, kuna maksapuudulikkus vähendab mitoksantrooni kliirensit. Piisavad andmed annuse kohandamise soovitude andmiseks puuduvad. Laboratoorsete analüüside põhjal ei saa prognoosida toimeaine kliirensit ega annuse kohandamist (vt lõik 5.2).

##### *Lapsed*

Ohutus ja efektiivsus lastel ei ole tõestatud. Puuduvad piisavad andmed mitoksantrooni kasutamise kohta lastel.

#### Manustamisviis

Mitoksantrooni tohib manustada ainult intravenoosse infusioonina.

Mitoksantrooni tuleb manustada intravenoosse infusioonina eelistatult suurde veeni, süstides lahust aeglaselt (mitte vähem kui 3...5 minuti jooksul) vabalt voolavasse veenisisesesse infusioonilahusesse, milleks on isotooniline soolalahus või 5% glükoosilahus. Võimaluse korral vältige veene, mis asuvad liigete läheduses või kahjustunud veenoosse- või lümfisüsteemi häirega jäsemetes.

Mitoksantroni võib manustada ka lühiajalise infusioonina (15...30 minutit), lahjendatuna 50-100 ml isotoonilises soolalahuses või 5% glükoosilahuses.

Mitoksantroni ei tohi manustada subkutaanselt, intramuskulaarselt ega arteriaalselt. Kui manustamise ajal toimub ekstravasatsioon, võib see põhjustada tõsiseid lokaalseid kudede kahjustusi. Ravimit ei tohi manustada ka intratekaalselt.

Kui ilmnevad ekstravasatsiooni tunnused või sümptomid, sealhulgas põletustunne, valu, kihelus, erüteem, turse, sinakas värvus või haavandid, tuleb manustamine kohe lõpetada (vt lõik 4.4).

### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine, sealhulgas sulfitite suhtes, mis võivad tekkida mitoksantroni tootmise käigus.

Mitoksantroni kasutamine on vastunäidustatud imetamise ajal (vt lõik 4.4 ja 4.6)

### 4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

#### Ettevaatusabinõud enne ravimi käitlemist või manustamist

Mitoksantroni tuleb süstida aeglaselt vabalt voolavasse intravenoossesse infusiooni. Mitoksantroni ei tohi manustada subkutaanselt, intramuskulaarselt ega arteriaalselt. Arteriaalse manustamise järgselt on teatatud lokaalsest neuropaatiast, mis on mõnel juhul osutunud pöördumatuks. Kui manustamise ajal toimub ekstravasatsioon, võib see kaasa tuua tõsiseid lokaalseid kudede kahjustusi. Praeguseks on teatatud ainult üksikutest rasketest lokaalsetest ekstravasatsioonist põhjustatud reaktsioonide (nekroosi) juhtumitest. Mitoksantroni ei tohi manustada intratekaalselt. Intratekaalne manustamine võib põhjustada püsivate tagajärgedega raskeid kahjustusi. Pärast intratekaalset süstimist on teatatud nii tsentraalsest kui ka perifeersest neuropaatiast ja neurotoksilisusest. On olnud teateid krambihogudest, mis on viinud patsiendi koomasse, rasketest neuroloogilistest tüsistustest ning halvatuses koos soole- ja põiefunktsiooni häiretega.

#### *Südametalitus*

Müokardi toksilisus, mis avaldub kõige raskemal kujul potentsiaalselt pöördumatu ja fataalse kongestiivse südamepuudulikkusena, võib ilmneda kas mitoksantronravi ajal või kuid kuni aastaid pärast ravi lõppu. Risk suureneb kumulatiivse annuse suurenemisega. Kasvajalise haigusega patsientidel oli mitoksantroni kumulatiivse annuse 140 mg/m<sup>2</sup> kasutamisel kas monoterapiiana või kombinatsioonis teiste kemoterapeutikumidega 2,6% kumulatiivne tõenäosus kliiniliselt väljandunud kongestiivse südamepuudulikkuse tekkeks. Võrdlevates onkoloogilistes uuringutes oli sellise annuse korral mõõduka või raske vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (*left-ventricular ejection fraction*, LVEF) vähenemise tekke üldkumulatiivne tõenäosus 13%.

Äge või latentne kardiovaskulaarne haigus, eelnev või samaaegne mediastiinumi/perikardi piirkonna kiiritusravi, eelnev ravi teiste antratsükliinide või antratseedioonidega või teiste kardiotoksiliste ravimite samaaegne kasutamine võib suurendada kardiotoksilisuse riski. Enne mitoksantronravi algannuse manustamist vähihaigetele on soovitatav hinnata vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni ehhokardiograafiliselt või tasakaalulise radionukliidarteriograafiaga (*multiple-gated acquisition*, MUGA). Ravi ajal tuleb kasvajalise haigusega patsientidel südamefunktsiooni hoolikalt jälgida. LVEF-i on soovitatav hinnta regulaarselt ja/või juhul, kui ilmnevad südamepuudulikkuse sümptomid. Kardiotoksilisus võib tekkida mistahes hetkel mitoksantronravi käigus ning risk suureneb kumulatiivse annuse kasvades. Kardiotoksilisus võib ilmneda ka väiksemate mitoksantroni kumulatiivsete annuste kasutamisel, sõltumata kas riskifaktorid esinevad või mitte.

Võimalike kardiaalsete kõrvaltoimete tekkimise riski tõttu patsientidel, keda on varem ravitud daunorubitsiini või doksorubitsiiniga, tuleb enne mitoksantroonravi alustamist hinnata riski-kasu suhet.

Mitoksantroonravi saavatel ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidel võib vahetevahel esineda äge kongestiivne südamepuudulikkus.

#### *Müelosupressioon*

Mitoksantroonraviga peab kaasnema patsiendi ning tema hematoloogiliste ja keemiliste laboratoorsete näitajate hoolikas ja sagedane jälgimine. Enne mitoksantroonravi alustamist, 10 päeva pärast annuse manustamist ja enne igat järgmist infusiooni ning juhul, kui ilmnevad infektsiooni nähud ja sümptomid, tuleb patsiendile teha täielik vereanalüüs (sh määrata trombotsüütide arv). Patsiente tuleb teavitada riskidest, ägeda leukeemia nähtudest ja sümptomitest ning nende ilmnemisel pöörduda arsti vastuvõtule, isegi kui möödunud on viis aastat.

Halva üldise tervisliku seisundiga, eelneva keemiaravi ja/või kiiritusraviga patsientidel võib müelosupressioon olla raskekujulisem ja pikaajalisem.

Reeglina ei tohi mitoksantroonravi läbi viia, kui patsiendi algne neutrofiilide arv on väiksem kui 1500 rakku/mm<sup>3</sup> (va. ägeda müeloidse leukeemia ravi korral). Kõikidel mitoksantrooni saavatel patsientidel on soovitatav sage perifeersete vererakkude arvu jälgimine, et hinnata lüüdi supressiooni (eelkõige neutropeenia) tekkeriski, mis võib osutada raskekujuliseks ja põhjustada infektsioonide tekkimist.

Mitoksantrooni manustamisel suurtes annustes (>14 mg/m<sup>2</sup> päevas, 3 päeva) kasutamisel, mis on näidustatud leukeemia raviks, võib tekkida raskekujuline müelosupressioon.

Enne konsolideeriva raviga alustamist (kui seda ravi kasutatakse) tuleb erilist tähelepanu pöörata hematoloogilise seisundi täielikule taastumisele ning patsiente tuleb selle faasi ajal hoolikalt jälgida.

Mis tahes annuses manustatud mitoksantroon võib põhjustada müelosupressiooni.

#### *Sekundaarne äge müeloidne leukeemia ja müelodüsplastiline sündroom*

Topoisomeraas II inhibiitoreid, sealhulgas mitoksantrooni, kui seda kasutatakse monoterapias või eriti samaaegselt koos teiste kasvajakasvatavate ravimite ja/või kiiritusraviga, on seostatud ägeda müeloidse leukeemia või müelodüsplastilise sündroomi tekkega. Sekundaarsete pahaloomuliste kasvajatate tekke ohu tõttu tuleb enne ravi alustamist hinnata mitoksantroonravi riski-kasu suhet.

#### *Mitte-metastaatiline rinnavähk*

Kuna puuduvad piisavad andmed rinnavähi adjuvantravi efektiivsuse kohta ja arvestades suurenenud leukeemia riski, võib mitoksantrooni kasutada ainult metastaatilise rinnavähi korral.

#### *Infektsioonid*

Patsientidel, kes saavad immunosupressiivseid aineid nagu mitoksantroon, on immunoloogiline vastus infektsioonidele vähenenud. Süsteemset infektsioonravi tuleb teostada samaaegselt mitoksantroonraviga või vahetult enne selle alustamist.

#### *Vaktsineerimine*

Immuniseerimine elusate viirusvaktsiinidega (nt kollalpalavikuvaktsiin) mitoksantroonravi ajal suurendab vähenenud immuunokompetentsusega patsientidel infektsiooniriski ja põhjustab muid kõrvalnähte nagu *vaccinia gangrenosa* ja generaliseerunud *vaccinia*. Seetõttu ei tohiks elusvaktsiine ravi ajal manustada. Pärast keemiaravi lõpetamist on soovitatav viiruse

elusavaktsiine kasutada ettevaatusega ja vaksineerida mitte varem kui 3 kuud pärast keemiaravi viimast annust (vt lõik 4.5).

#### *Kontratseptsioon meestel ja naistel*

Mitoksantroon on genotoksiline ja seda peetakse inimesele potentsiaalseks teratogeeniks. Seetõttu tuleb mitoksantrooniga ravitaval meestel soovitada last mitte eostada ning kasutada rasestumisvastseid vahendeid ravi ajal ja vähemalt 6 kuu jooksul pärast ravi lõppemist. Fertiilses eas naistel peab enne igat raviannust tegema rasedustesti (mille tulemus peab olema negatiivne) ning nad peavad kasutama ravi ajal ning vähemalt 4 kuu jooksul pärast ravi lõppemist tõhusat rasestumisvastast meetodit.

#### *Imetamine*

Mitoksantroon on rinnapiimas tuvastatav kuni ühe kuu jooksul pärast viimast manustamist. Kuna mitoksantroon võib imikutel põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid, on imetamine ravi ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3) ja see tuleb enne ravi alustamist katkestada.

#### *Viljakus*

Fertiilses eas naised tuleb teavitada mööduva või püsiva amenorröa suurenenud riskist (vt lõik 4.6).

#### *Mutageensus ja kantserogeensus*

Mitoksantroon on mutageenne bakterite ja imetajate testsüsteemides, kuid ka *in vivo* rottidel. Loomkatsetes oli mitoksantroon soovitatud kliinilisest annusest väiksemate annuste korral kantserogeenne. Seetõttu võib mitoksantroon olla kantserogeenne ka inimesele.

#### *Tuumori lüüsi sündroom*

Mitoksantrooni kasutamisel on teatatud tuumori lüüsi sündroomi juhtudest. Seetõttu tuleb jälgida kusihappe, elektrolüütide ja karbamiidi sisaldust.

#### *Uriini ja kudede värvimuutus*

Mitoksantroon võib põhjustada 24 tunni jooksul pärast manustamist uriini värvumist sinakasrohelisteks, seega tuleb patsiente sellest informeerida. Sinakalt võivad värvuda ka silmavalged, nahk ja küüned.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Mitoksantroonravi kombineerimine potentsiaalsete kardiotoksiliste ravimitega (nt antratsükliinid) suurendab kardiotoksilisuse riski.

Topoisomeraas II inhibiitorite (sh mitoksantroon) kasutamist samaaegselt koos teiste kasvajakasvatavate ravimite ja/või kiiritusraviga (kombineeritud ravi), on seostatud ägeda müeloidse leukeemia (ÄML) või müelodüsplastilise sündroomi tekkega (vt lõik 4.8).

Mitoksantroon põhjustab müelosupressiooni. Müelosupressioon võib süveneda, kui mitoksantroonravi kombineeritakse mõne teise müelosupressiivse ravimiga (näiteks rinnavähi raviks kasutatavad ravimid).

Mitoksantroonravi kombineerimine teiste immunosupressiivsete ainetega võib suurendada ülemäärase immunodepressiooni ja lümfoproliferatiivse sündroomi tekkimise riski.

Immuniseerimine elusate viirusvaktsiinidega (nt kollalpalavikuvaktsiin) mitoksantroonravi ajal suurendab vähenenud immuunkompetentsusega patsientidel infektsiooniriski ja põhjustab muid kõrvalnähte nagu *vaccinia gangrenosa* ja generaliseerunud *vaccinia* riski. Seetõttu ei tohiks elusavaktsiine ravi ajal manustada. Pärast keemiaravi lõpetamist on soovitatav viiruse elusavaktsiine kasutada ettevaatusega ja vaksineerida mitte varem kui 3 kuud pärast keemiaravi viimast annust (vt lõik 4.4).

Vitamiin K antagonistide ja tsütotoksiliste ainete kombinatsioonide kasutamine võib suurendada veritsuste tekkeriski. Suukaudset antikoagulantravi saavatel patsientidel tuleb mitoksantroonravi alustamisel ja lõpetamisel hoolikalt jälgida protrombiiniaja suhet või INR-i, samaaegse ravi ajal tuleb seda sagedamini jälgida. Antikoagulatsiooni soovitud taseme säilitamiseks võib osutuda vajalikuks antikoagulandi annuse kohandamine.

*In vitro* on näidatud, et mitoksantroon on BCRP transportervalgu substraat. BCRP transporteri inhibiitorid (nt eltrombopaag, gefitiniib) võivad põhjustada mitoksantrooni suurenenud biosaadavust. *De novo* ägeda müeloidse leukeemiaga lastel läbi viidud farmakokineetilises uuringus põhjustas samaaegne ravi tsüklosporiiniga mitoksantrooni kliirensi vähenemist 42%. BCRP transporteri indutseerijad võivad potentsiaalselt vähendada ekspositsiooni mitoksantroonile.

Mitoksantroon ja selle metaboliidid erituvad sapi ja uriiniga, kuid ei ole teada, kas metaboolsed või eritumise teed on küllastunud, inhibeeritavad või indutseeritavad, või kas mitoksantroon ja selle metaboliidid läbivad enterohepaatilise tsirkulatsiooni (vt lõik 5.2).

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Kontratseptsioon meestel ja naistel

Mitoksantroon on genotoksiline ja seda peetakse inimesele potentsiaalseks teratogeeniks. Seetõttu tuleb mitoksantrooniga ravitavalistel meestel soovitada last mitte eostada ning kasutada rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja vähemalt 6 kuu jooksul pärast ravi lõppemist. Fertiilses eas naistel peab enne igat raviannust tegema rasedustesti (mille tulemus peab olema negatiivne) ning nad peavad kasutama ravi ajal ning vähemalt 4 kuud pärast ravi lõppemist tõhusat rasestumisvastast meetodit.

##### Rasedus

Andmed mitoksantrooni kasutamise kohta rasedatel on piiratud. Loomkatsetes ei olnud mitoksantroon inimeste plasmakontsentratsioonidest väiksemate puhul teratogeenne, kuid põhjustas reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3). Mitoksantrooni peetakse inimesele potentsiaalseks teratogeeniks selle toimemehhanismi ja teiste sarnaste ainetegevusega leitud arengule avaldatud toime tõttu. Mitoksantrooni ei tohi kasutada raseduse ajal, eriti raseduse esimesel trimestril. Igal üksikul juhul peab ravist saadav kasu ületama võimaliku riski lootele. Kui mitoksantrooni kasutatakse raseduse ajal või kui patsient rasestub mitoksantroonravi ajal, tuleb patsienti informeerida võimalikust riskist lootele ning tagada geneetiline konsultatsioon.

##### Imetamine

Mitoksantroon eritub rinnapiima ning on tuvastatav kuni üks kuu pärast viimast manustamist. Kuna mitoksantroon võib imikutel põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid, on imetamine ravi ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3) ja see tuleb enne ravi alustamist katkestada.

##### Fertiilsus

Fertiilses eas naised tuleb teavitada mööduva või püsiva amenorröa suurenenud riskist ja seetõttu tuleb enne ravi kaaluda sugurakkude säilitamise võimalust. Meeste kohta andmed puuduvad, kuid loomadel täheldati munandite tubulaarset atroofiat ja vähenenud seemnerakkude arvu (vt lõik 5.3).

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Mitoksantroon mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Mitoksantroonravi manustamise järgselt võivad esineda segasus ja väsimus (vt lõik 4.8).

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Mitoksantroni kõige tõsisemad kõrvaltoimed on müokarditoksilisus ja müelosupressioon. Mitoksantroni kõige levinumad kõrvaltoimed (esinevad rohkem kui ühel patsiendil kümnest ( $\geq 1/10$ )) on aneemia, leukopeenia, neutropeenia, infektsioonid, amenorröa, alopeetsia, iiveldus ja oksendamine.

### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Allolev tabel põhineb kliinilistest uuringutest ja spontaansetest teatistest saadud ohutusandmetel. Kõrvaltoimete esinemissagedus põhineb järgmisel skaalal: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Sagedus	Kõrvaltoime
<b><i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i></b>	
Väga sage	Infektsioonid (sealhulgas surmaga lõppenud)
Aeg-ajalt	Kusetee infektsioonid Ülemiste hingamisteede infektsioonid Sepsis Oportunistlikud infektsioonid
Harv	Pneumoonia
<b><i>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)</i></b>	
Aeg-ajalt	Äge müeloidne leukeemia Müelodüsplastiline sündroom Äge leukeemia
<b><i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i></b>	
Väga sage	Aneemia Neutropeenia Leukopeenia
Sage	Trombotsütopeenia Granulotsütopeenia
Aeg-ajalt	Müelosupressioon Luuüdi depressioon Ebanormaalne valge vererakkude arv
<b><i>Immuunsüsteemi häired</i></b>	
Aeg-ajalt	Anafülaksia / anafülaktoidsed reaktsioonid (sh šokk)
<b><i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i></b>	
Sage	Anoreksia
Aeg-ajalt	Kaalu kõikumine Tuumori lüüsi sündroom*
*Äge T- ja B-lümfoblastne leukeemia ja mitte-Hodgkini lümfoomid on kõige sagedamini seotud tuumori lüüsi sündroomiga.	
<b><i>Närvisüsteemi häired</i></b>	
Sage	Letargia
Aeg-ajalt	Ärevus Segasus Peavalu Paresteesia
<b><i>Silma kahjustused</i></b>	
Aeg-ajalt	Skleera värvumine
<b><i>Südame häired</i></b>	
Sage	Kongestiivne südamepuudulikkus Müokardi infarkt (sealhulgas surmaga lõppenud)



Aeg-ajalt	Arütmia Siinusbradükardia Ebanormaalne EKG Vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni vähenemine
Harv	Kardiomiopaatia
<b><i>Vaskulaarsed häired</i></b>	
Aeg-ajalt	Kontusioon Hemorraagia Hüpotensioon
<b><i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i></b>	
Sage	Düspnoe
<b><i>Seedetrakti häired</i></b>	
Väga sage	Iiveldus Oksendamine
Sage	Kõhukinnisus Kõhulahtisus Stomatiit
Aeg-ajalt	Kõhuvalu Seedetrakti veritsus Limaskestapõletik Pankreatiit
<b><i>Maksa ja sapiteede häired</i></b>	
Aeg-ajalt	Hepatotoksilisus Kõrgenenud aspartaataminotransferaasi aktiivsus
<b><i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i></b>	
Väga sage	Alopeetsia
Aeg-ajalt	Erüteem Küünte kahjustused Lööve Naha värvuse muutused Kudede nekroos (pärast ekstravasatsiooni)
<b><i>Neerude ja kuseteede häired</i></b>	
Aeg-ajalt	Suurenenud kreatiniini sisaldus seerumis Suurenenud urea lämmastiku sisaldus veres Toksiline nefropaatia Uriini värvuse muutus
<b><i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i></b>	
Aeg-ajalt	Amenorröa
<b><i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i></b>	
Sage	Nõrkus Väsimus Palavik
Aeg-ajalt	Turse Ekstravasatsioon* Düsgeusia
*Teatatud on ekstravasatsioonist infusioonikohas, mis võib põhjustada erüteemi, turset, valu, põletustunnet ja/või naha sinakaks värvumist. Ekstravasatsiooni tagajärjel võib tekkida kudede nekroos, mille võib vajada kahjustunud koe eemaldamist ja nahasiirdamist. On teatatud ka flebiidi esinemisest infusioonikohas.	

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Müokarditoksilisus, mis avaldub kõige raskemal kujul potentsiaalselt pöördumatu ja fataalse kongestiivse südamepuudulikkusena, võib ilmneda kas mitoksantroonravi ajal või kuid kuni

aastaid pärast ravi lõppu. Risk suureneb kumulatiivsete annuse suurenemisega. Kasvajalise haigusega patsientidel oli kumulatiivsete annuste 140 mg/m<sup>2</sup> kasutamisel kas monoterapiaplane või kombinatsioonis teiste kemoterapeutikumidega 2,6% kumulatiivne tõenäosus kliiniliselt väljendunud kongestiivse südamepuudulikkuse tekkimiseks.

Müelosupressioon on mitoksantroni annust piirav kõrvaltoime. Müelosupressioon võib olla raskekujulisem ja pikemaajalisem patsientidel, kes on varem saanud keemia- või kiiritusravi. Ägeda leukeemia patsientidega läbiviidud kliinilises uuringus esines müelosupressioon kõigil patsientidel, keda raviti mitoksantroni. 80-l uuringusse kaasatud patsientidel olid madalaimad leukotsüütide ja trombotsüütide arvu mediaanväärtused vastavalt 400/μl (WHO 4. aste) ja 9500/μl (WHO 4. aste). Hematoloogilist toksilisust on ägeda leukeemia korral raske hinnata, kuna luuüdi depressiooni traditsioonilisi näitajaid (näiteks leukotsüütide ja trombotsüütide arv) on luuüdi siirdamise tulemusena leukeemilistest rakkudest raske eristada.

### Lapsed

Mitoksantronravi ei ole lastele soovitatav, kuna ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Mitoksantroni üleannustamise korral ei ole spetsiifilist antidooti. Teatatud on tahtmatust üleannustamise juhtumitest. Neli patsienti, kes said ühe boolussüstina 140...180 mg/m<sup>2</sup>, surid raske leukopeeniaga kaasneva infektsiooni tagajärjel. Pikaajalise raske müelosupressiooni korral võib osutada vajalikuks hematoloogiline abi ja antimikroobne ravi.

Ehkki raske neerupuudulikkusega patsiente ei ole uuritud, seondub mitoksantron ulatuslikult kudedega ja on ebatõenäoline, et peritoneaal- või hemodialüüs vähendaks ravimi toimet või toksilisust.

Sõltuvalt manustatavast annusest ja patsiendi füüsilisest seisundist võib esineda vereloome, seedetrakti, maksa või neerude toksilisust. Üleannustamise korral tuleb patsiente hoolikalt jälgida. Ravi peab olema sümptomaatiline ja toetav.

## **5. FARAMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: Kasvajavastased ained, antratsükliinid ja sarnased ained  
ATC- kood: L01DB07

#### Toimemehhanism

Mitoksantron on DNA-reaktiivne aine, mis interkaleerub desoksüribonukleiinhappe (DNA) molekuliga läbi vesiniksideme, põhjustades ristsidemete teket ja ahela katkeid. Mitoksantron häirib ka ribonukleiinhappe (RNA) sünteesi ja on tugev topoisomeraas II inhibiitor - ensüüm, mis vastutab kahjustatud DNA lahtikeerdumise ja parandamise eest. Mitoksantronil on tsütotoksiline toime nii proliferatiivsetele kui ka mitteproliferatiivsele inimrakkudesse, mis näitab mittespetsiifilisust rakutsükli faasi suhtes ning aktiivsust kiirelt prolifereervate ning aeglaselt kasvavate kasvajate suhtes. Mitoksantron blokeerib rakutsükli G<sub>2</sub>-faasis, põhjustades rakulise RNA suurenemist ja polüploidse teket.

*In vitro* on näidatud, et mitoksantroon pärsib B-rakkude, T-rakkude ja makrofaagide proliferatsiooni, takistab antigeneeni esitlemist ning mõjutab ka gamma-interferooni, tuumori nekroosifaktorit alfa ja interleukiin-2 sekretsiooni.

#### Farmakodünaamilised toimed

Mitoksantroon (sünteesiline antratseendiooderivaat) on tsütotoksiline antineoplastiline aine. Selle terapeutilist efektiivsust on kirjeldatud mitmete pahaloomuliste kasvajate korral.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

On näidatud, et ravi mitoksantrooni annustega 12...14 mg/m<sup>2</sup> on efektiivne mitmete kasvajaliste haiguste ravis. Seda annust manustatakse 21-päevaste tsüklitena ÄML-i induktsioonraviks kolmel järjestikulisel päeval ja konsolideerivaks raviks kahel päeval. Mitoksantrooni kasutatakse monoterapias või kombinatsioonis teiste vähivastaste ravimite või kortikosteroididega.

Mitoksantroon kombinatsioonis teiste tsütostaatiliste toimeainetega on efektiivne metastaatilise rinnavähi ravis, sealhulgas nendel patsientidel, kellel antratsükliini sisaldav adjuvantravi ebaõnnestus.

Mitoksantroon kombinatsioonis kortikosteroididega parandab kaugelarenenud kastratsiooni suhtes resistentse eesnäärmevähiga patsientide valu kontrolli ja elukvaliteeti, kuid ei paranda üldist elulemust.

Ravimata ÄML täiskasvanud patsientidele on mitoksantroonravi kombinatsioonis tsütarabiiniga esmaseks induktsioonravi remissiooni esilekutsumiseks vähemalt sama efektiivne kui daunorubitsiini kombinatsioonid. Mitoksantroon monoterapijana või kombinatsioonis teiste tsütostaatiliste ravimitega näitab objektiivset ravivastust mitut tüüpi mitte-Hodgkini lümfoomiga patsientidel. Mitoksantrooni pikaajalist kasulikkust piirab vähil tekkiv resistentsus, mis võib viimaseks ravivõimaluseks jätmisel lõppeda surmaga.

#### Lapsed

Ohutus ja efektiivsus lastel ei ole tõestatud.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

#### Imendumine

Mitoksantrooni farmakokineetikat pärast ühekordse annuse intravenooset manustamist patsientidele saab iseloomustada kolmeosalise mudeliga. Patsientidel, kellele manustati 15...90 mg/m<sup>2</sup>, on annuse ja kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC) vahel lineaarne seos. Kui mitoksantrooni manustati kas iga päev viie päeva jooksul või ühekordse annusena iga kolme nädala järel, ei toimunud plasmas toimeaine kuhjumist.

#### Jaotumine

Jaotumine kudedesse on ulatuslik: püsiv jaotusruumala ületab 1000 l/m<sup>2</sup>. Kontsentratsioon plasmas väheneb kiiresti esimese kahe tunni jooksul ja seejärel vähenemine aeglustub. Mitoksantroon on plasmavalkudega seondunud 78% ulatuses. Seondunud fraktsioon ei sõltu kontsentratsioonist ja seda ei mõjuta fenütoiini, doksorubitsiini, metotreksaadi, prednisooni, prednisolooni, hepariini või aspiriini olemasolu. Mitoksantroon ei läbi hematoentsefaalbarjääri. Jaotumine munanditesse on suhteliselt madal.

#### Biotransformatsioon ja eritumine

Mitoksantrooni metaboliseerumine ei ole lõpuni selge. Mitoksantroon eritub muutumatul kujul või inaktiivsete metaboliitidena aeglaselt uriini ja roojaga. Inimuuringutes leiti, et 5-päevase perioodi jooksul pärast ravimi manustamist, eritus uriini ja roojaga vastavalt ainult 10% ja 18% annusest.

65% uriiniga eritunud kogusest oli muutumatu toimeaine. Ülejäänud 35% koosnes monokarboksüül- ja dikarboksüülhappe derivaatidest ning nende glükuroniidkonjugaatidest.

Enamus eliminatsioonifaasi poolväärtusajad jäävad vahemikku 10...40 tundi, kuid mitu autorit on täheldanud palju pikemaid väärtusi vahemikus 7–12 päeva. Erinevused hinnangutes võivad olla tingitud andmete hilisest kättesaadavusest pärast annustamist, nende hindamisest ja analüüsi tundlikkusest.

#### Eripopulatsioonid

Maksakahjustus võib vähendada mitoksantroni kliirensit.

Eakate ja noorte täiskasvanud patsientide vahel ei näi mitoksantroni farmakokineetikas olulisi erinevusi olevat. Soo, rassi ja neerukahjustuse mõju mitoksantroni farmakokineetikale ei ole teada.

Mitoksantroni farmakokineetika lastel ei ole teada.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Üksik- ja korduvtoksilisuse uuringuid on viidud läbi hiirte, rottide, koerte, küülikute ja ahvidega. Toksilisuse peamiseks sihtmärgiks oli hematopoeetiline süsteem, põhjustades müelosupressiooni. Lisaks oli haaratud süda, neerud, seedetrakt ja munandid. Täheldati munandite seemnetorukeste atroofiat ja vähenenud seemnerakkude arvu.

Mitoksantron oli mutageenne ja klastogeenne kõigis *in vitro* testsüsteemides ja *in vivo* katsetes rottidel. Kantserogeenset toimet täheldati rottidel ja isastel hiirtel. Tiinete rottide ravi tiinuse organogeneesi perioodil seostati loote kasvu aeglustumisega annustes, mis olid >0,01 korda suuremad kui inimestel soovitatav annus mg/m<sup>2</sup> kohta. Tiinete küülikute ravi puhul organogeneesi ajal, täheldati enneaegsete sünnituste suurenenud esinemissagedust annuste kasutamisel, mis olid >0,01 korda suuremad kui inimesel soovitatud annus mg/m<sup>2</sup> kohta. Nendes uuringutes teratogeenset toimet ei täheldatud, kuid maksimaalsed testitud annused olid inimesele soovitatud annusest palju madalamad (vastavalt 0,02 ja 0,05 korda rottidel ja küülikutel, mg/m<sup>2</sup> põhjal). Rottide kahe põlvkonna uuringus ei täheldatud mõju poegade arengule ega viljakusele.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Naatriumkloriid, naatriumatsetaat, äädikhape, süstevesi.

### **6.2 Sobimatus**

Mitoksantroni infusioonilahust ei tohi kokku segada teiste ravimitega infusioonilahuses ega süstlas.

Mitoksantroni ei tohi manustada teiste ravimitega sama intravenoosse liini kaudu.

Mitoksantroni infusioonilahust ei tohi segada hepariini, astreonaami, piperatsilliini/tazobaktaami, propofooli, hüdrokortisooni ja paklitakseliga, kuna võib tekkida sadestus.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

3 aastat.

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Mitte lasta külmuda.

*Infusioonilahuse kontsentrati sisaldava viaali avamine:*

Vajadusel võib mitoksantrooni infusioonilahuse kontsentrati väikeste kogustena kasutada maksimaalselt 7 päeva jooksul pärast avamist toatemperatuuril, tingimustel kui viaali avamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. Kui pakendi avamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud kuni 7 päeva jooksul temperatuuril kuni +25 °C, kui avamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. Kui infusioonilahuse kontsentrati viaali hoitakse alles pärast avamist, vastutab hoidmisperioodi ja tingimuste eest kasutaja. Viaali võib hoida temperatuuril kuni +25 °C ja kuni 7 päeva.

#### *Mitoksantrooni sisaldav infusioonilahus:*

Valmis infusioonilahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 4 päeva jooksul temperatuuril +4 °C...+25 °C, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. Pärast seda tuleb kasutamiskõlblik infusioonilahuse jäägid ära visata. Mikrobioloogilise saastuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab kasutaja selle säilitamisaja ja -tingimuste eest.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

ONKOTRONE avatud viaali ja mitoksantrooni sisaldavat kasutamiskõlblik lahust ei tohi säilitada temperatuuril üle +25° C.

Lahus ei tohi külmuda.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Sisepakend on läbipaistvast DIN-ISO klaasist. Bromobutüülkummist kork.

1 viaal sisaldab 10 mg mitoksantrooni 5 ml-s infusioonilahuse kontsentratis.

1 viaal sisaldab 20 mg mitoksantrooni 10 ml-s infusioonilahuse kontsentratis.

1 viaal sisaldab 25 mg mitoksantrooni 12,5 ml-s infusioonilahuse kontsentratis.

1 viaal sisaldab 30 mg mitoksantrooni 15 ml-s infusioonilahuse kontsentratis.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Kõige otstarbekam on ONKOTRONE-t manustada aeglase intravenoosse infusioonina.

Kandelahusena võib kasutada isotoonilist naatriumkloriidilahust või 5%-list glükoosilahust.

ONKOTRONE-t võib manustada ka lühiajalise infusioonina (kestus 15...30 minutit). Vajalik ravimiannus tuleb lahustada 50...100 ml-s kandelahuses.

Mitoksantrooni sisaldavaid lahuseid tuleb koguda vanadest ravimitest eraldi ja visata mürgiste jäätmete jaoks ettenähtud prügikasti. Tühjad viaalid kogutakse ja visatakse minema sarnaselt.

Protseduuri ette valmistades, ravimit manustades, ravimiga kokku puutunud materjale hävitades ja ravimiga kokku puutunud esemeid puhastades tuleb alati kanda kindaid ja kaitseprille. Kui ravimiga on kokku puutunud silmad, nahk või limaskest, tuleb kokku puutunud ala koheselt pesta veega.

Esemeid, mis on mitoksantrooni sisaldavate lahustega kokku puutunud, võib puhastada suspensiooniga, milles on 5,5 kaaluosa kaltsiumhüpokloritit lahustatud 13-s osas vees. Seejärel tuleb esemeid hoolikalt loputada. Esemeid, mille sisemuse mürgitustamiseks kasutati kaltsiumhüpokloritit, tohib mitoksantroon-lahuste anumatena uuesti kasutada alles siis, kui neid on kõigepealt loputatud lahjendatud äädikhappega ja seejärel mitu korda rohke veega.

**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Baxter Oncology GmbH  
Kantstrasse 2  
D-33790 Halle  
Saksamaa

**8. MÜÜGILOA NUMBER**

343301

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30.03.2001  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.02.2011

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Juuli 2020