

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mitoxantrone Accord 2 mg/ml, infusioonilahuse kontsentraat

## 2. KVANTITATIIVNE JA KVALITATIIVNE KOOSTIS

1 ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 2 mg mitoksantrooni (vesinikkloriidina).

Üks vial 5 ml infusioonilahuse kontsentraadiga sisaldab 10 mg mitoksantrooni (vesinikkloriidina).

Üks vial 10 ml infusioonilahuse kontsentraadiga sisaldab 20 mg mitoksantrooni (vesinikkloriidina).

Üks vial 15 ml infusioonilahuse kontsentraadiga sisaldab 30 mg mitoksantrooni (vesinikkloriidina).

INN. *Mitoxantronum*

See ravimpreparaadi 1 ml sisaldab 0,148 mmol naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Välimus: tumesinine lahus.

pH on vahemikus ligikaudu 3,0 kuni 4,5 ja osmolaalsus vahemikus ligikaudu 250 kuni 300 mOsmol/kg.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Metastaatiline rinnanäärmevähk.

Mitte-Hodgkini lümfoom.

Äge müeloidne leukeemia täiskasvanutel.

Blastse kriisi remissiooni indutseerimine kombinatsioonravis kroonilise müeloidse leukeemia korral.

Kastreerimise suhtes resistentse eesnäärmevähi palliatiivne ravi (nt valu vaigistamine) kombinatsioonis kortikosteroididega.

Väga aktiivse, ägenemistega kulgeva hulgiskleroosi ravi patsientidel, kellel areneb invaliidsus kiiresti ning puuduvad alternatiivsed ravivalikud (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Mitoxantrone Accordi tuleb manustada tsütotoksiliste kemoterapeutiliste ainete kasutamises kogunud arsti järeelvalve all.

#### **Täiskasvanud ja eakad**

*Metastaatiline rinnanäärmevähk, mitte-Hodgkini lümfoom*

Monoteraapia: Soovitav mitoksantrooni algannus on ainuravimina kasutamisel 14 mg/m<sup>2</sup> kehapindala kohta manustatuna ühekordse intravenoosse annusena, mida võib korrata 21-päevaste intervallidena. Väiksemat algannust (12 mg/m<sup>2</sup> või vähem) soovitatakse patsientidele, kelle luuüdi reservid on ebapiisavad, nt eelneva keemiaravi või üldise nõrga üldseisundi tõttu.

Annuse muutmine ja järgneva manustamise aeg tuleb määrata kliinilise hindamise alusel, mis sõltub müelosupressiooni raskusest ja kestusest. Kui leukotsüütide ja trombotsüütide tasemed on pärast 21 päeva normaalsele tasemele tõusnud, võib järgnevateks ravikuurideks tavaliselt eelnevat annust korrata.

Allpool toodud tabelis on soovituslik juhend annuse korrigeerimiseks metastaatilise rinnanäärmevähi ja mitte-Hodgkini lümfoomi ravi korral, mis põhineb hematoloogilisel madalseisul (tavaliselt 10 päeva pärast manustamist).

<b>Leukotsüütide (WBC) ja trombotsüütide madalaim arv</b>		<b>Taastumisaeg</b>	<b>Järgnev annustamine</b>
Kui madalaim WBC > 1500 $\mu$ l ja madalaim trombotsüüdid > 50 000 $\mu$ l		Taastumine $\leq$ 21 päeva	Korrake eelmist annust
Kui madalaim WBC > 1500 $\mu$ l ja madalaim trombotsüüdid > 50 000 $\mu$ l		Taastumine > 21 päeva	Oodake kuni taastumiseni, seejärel korrake eelmist annust
Kui madalaim WBC < 1500 $\mu$ l või madalaim trombotsüüdid > 50 000 $\mu$ l		Ükskõik kui kaua	Pärast taastumist vähendage annust võrreldes eelmisega 2 mg/m <sup>2</sup> võrra
Kui madalaim WBC < 1000 $\mu$ l või madalaim trombotsüüdid > 25 000 $\mu$ l		Ükskõik kui kaua	Pärast taastumist vähendage annust võrreldes eelmisega 4 mg/m <sup>2</sup> võrra

#### Kombinatsioonravi

Mitoksantroni on manustatud kombinatsioonravi ühe osana. Metastaatilise rinnanäärmevähi korral on näidatud mitoksantroni efektiivsust kombinatsioonis teiste tsütotoksiliste ainetega, sealhulgas tsüklofosfamiidi ja 5-fluorouratsiili või metotreksaadi ja mitomütsiin C-ga.

Mitoksantroni on kasutatud ka erinevates kombinatsioonides mitte-Hodgkini lümfoomi korral, kuid andmed on hetkel piiratud ning konkreetseid raviskeeme ei ole võimalik soovitada.

Kombinatsioonravi skeemides on näidatud mitoksantroni efektiivsust algannustes vahemikus 7 kuni 8 kuni 10 kuni 12 mg/m<sup>2</sup>, sõltuvalt kombinatsioonist ja kasutamise sagedusest.

Kui mitoksantroni kombineeritakse kemoterapias teiste müelosupressiivsete ainetega, tuleb monoterapias mitoksantroni algannust vähendada 2...4 mg/m<sup>2</sup> võrra. Järgnev annustamine, mis on toodud eespool olevas tabelis, sõltub müelosupressiooni raskusest ja kestusest.

#### Äge müeloidne leukeemia

##### Ainuravimina kasutamine retsidiivi korral

Remissiooni induktsioonravi soovitatav päevane annus on 12 mg/m<sup>2</sup> kehapindala kohta manustatuna ühekordse intravenoosse annusena viiel järjestikusel päeval (kokku 60 mg/m<sup>2</sup>). Annuse 12 mg/m<sup>2</sup> manustamisel 5 järjestikusel päeval saavutasid patsiendid kliinilistes uuringutes täieliku remissiooni esmase induktsioonravikuuri tulemusel.

#### Kombinatsioonravi

Soovitatav annus induktsiooniks on 1. kuni 3. päeval 12 mg/m<sup>2</sup> mitoksantroni päevas intravenoosse

infusioonina ja 1. kuni 7. päeval 100 mg/m<sup>2</sup> tsütarabiini päevas 7 päeva pideva 24-tunnise infusioonina.

Kõige täielikumad remissioonid esinevad algse induktsioonravikuuri järgselt. Ebatäieliku antileukeemilise vastuse korral võib teha teise induktsioonravikuuri, manustades 2 päeva mitoksantrooni ja 5 päeva tsütarabiini samades päevaannustes. Raske või eluohtliku mitte-hematoloogilise toksilisuse esinemisel esmase induktsioonravikuuri ajal tuleb teise induktsioonravikuuri alustamisega oodata kuni toksilisuse möödumiseni.

Konsolideeriv ravi, mida kasutati kahes suures randomiseeritud mitmekeskuselises uuringus, koosneb 1. ja 2. päeval 12 mg/m<sup>2</sup> päevas manustatud mitoksantroonist ja 1. kuni 5. päeval 100 mg/m<sup>2</sup> tsütarabiinist päevas, mida manustatakse 5 päeva pideva 24-tunnise infusioonina. Esimene ravikuur tehti ligikaudu 6 nädalat pärast viimast induktsioonravikuuri, teine tehti üldiselt 4 nädalat pärast esimest.

Üks ravikuur 6 mg/m<sup>2</sup> mitoksantrooni intravenoosse (IV) boolusannusena, 80 mg/m<sup>2</sup> etoposiidi intravenoosselt 1 tunni jooksul ja 1 g/m<sup>2</sup> tsütarabiini (Ara-C) intravenoosselt 6 tunni jooksul igapäevaselt 6 päeva (MEC) näitas antileukeemilist aktiivsust päästva ravina refraktoorse ÄML korral.

Blastse kriisi ravi (kroonilise) müeloidse leukeemia korral

Ainuravimina kasutamine retsidiivi korral

Soovitav annus retsidiivi korral on 10...12 mg/m<sup>2</sup> kehapindala kohta manustatuna ühekordse intravenoosse annusena 5 järjestikusel päeval (kokku 50...60 mg/m<sup>2</sup>).

*Kaugelearenenud kaastreerimise suhtes resistentne eesnäärmevähk*

Tuginedes kahe võrdleva uuringu andmetele – mitoksantroon koos kortikosteroididega *versus* ainult kortikosteroidid –, on mitoksantrooni soovituslik annus 12...14 mg/m<sup>2</sup> lühiajalise intravenoosse infusioonina manustatuna iga 21 päeva tagant kombinatsioonis madalas annuses suukaudsete kortikosteroididega.

Vähipatsientidel, kes said kumulatiivseid annuseid 140 mg/m<sup>2</sup> kas ainuravimina või kombinatsioonis teiste kemoterapeutiliste ainetega, oli kumulatiivselt 2,6% tõenäosus kliinilise südame paispuudulikkuse tekkeks. Sel põhjusel tuleb patsiente kardiotoksilisuse tunnuste suhtes jälgida ning küsitleda neid enne ravi alustamist ja ravi ajal südamepuudulikkuse sümptomite osas.

Hulgiskleroos

Mitoksantrooni ravi tuleb läbi viia hulgiskleroosi korral kasutatavate tsütotoksiliste kemoterapeutiliste ainete kasutamises kogenud arsti järelevalve all.

Ravi tohib kasutada ainult pärast kasu-riski suhte hindamist, eriti hematoloogiliste ja kardioloogiliste riskide osas (vt lõik 4.4).

Ravi ei tohi alustada patsientidel, keda on varem mitoksantrooniga ravitud.

Mitoksantrooni soovituslik annus on tavaliselt 12 mg/m<sup>2</sup> kehapindala kohta, mida manustatakse lühiajalise (ligikaudu 5 kuni 15 minutit) intravenoosse infusioonina, mida võib iga 1...3 kuu tagant korrata. Maksimaalne eluaegne kumulatiivne doos ei tohi ületada 72 mg/m<sup>2</sup> (vt lõik 5.1).

Kui mitoksantrooni manustatakse korduvalt, tuleb annuse korrigeerimisel juhinduda müelosupressiooni ulatusest ja kestusest.

Vererakkude diferentsiaalanalüüs 21 päeva jooksul pärast mitoksantrooni infusiooni

Infektsiooni tunnused ja sümptomid ning vererakkude diferentsiaalanalüüsi tulemus vastab WHO 3. astmele: järgnev annus 10 mg/m<sup>2</sup>.

Infektsiooni tunnused ja sümptomid ning vererakkude diferentsiaalanalüüsi tulemus vastab WHO 4. astmele: järgnev annus 8 mg/m<sup>2</sup>.

Vererakkude diferentsiaalanalüüs 7 päeva enne mitoksantrooni infusiooni

Infektsiooni tunnused ja sümptomid ning vererakkude diferentsiaalanalüüsi tulemus vastab WHO 1. astmele: järgnev annus 9 mg/m<sup>2</sup>.

Infektsiooni tunnused ja sümptomid ning vererakkude diferentsiaalanalüüsi tulemus vastab WHO 2. astmele: järgnev annus 6 mg/m<sup>2</sup>.

Infektsiooni tunnused ja sümptomid ning vererakkude diferentsiaalanalüüsi tulemus vastab WHO 3. kuni 4. astmele: ravi katkestamine.

WHO 2. kuni 3. astme mitte-hematoloogilise toksilisuse korral tuleb järgnevat annust kohandada tasemeni 10 mg/m<sup>2</sup>, 4. astme mitte-hematoloogilise toksilisuse korral tuleb ravi katkestada.

### Erirühmad

#### *Eakad*

Üldiselt tuleb eakal patsiendil ravi alustada madalamast annustamisvahemikust, neil sagedamini esineva maksa-, neeru- ja südamefunktsiooni languse tõttu ning kaasuvate haiguste või samaaegse ravi tõttu teiste ravimpreparaatidega.

#### *Neerufunktsiooni häired*

Mitoksantrooni ohutus neerufunktsiooni häiretega patsientidel ei ole tõestatud. Mitoksantrooni tuleb kasutada ettevaatusega.

#### *Maksafunktsiooni häired*

Mitoksantrooni ohutus maksapuudulikkusega patsientidel ei ole tõestatud. Maksakahjustusega patsientidel võib olla vajalik annuse kohandamine, kuna maksakahjustuse korral väheneb mitoksantrooni kliirens. Ebapiisavad andmed võimaldavad anda mõningaid soovitusi annuse kohandamiseks. Laboratoorsed mõõtmised ei võimalda toimeaine kliirensit ja annuse kohandamise vajadust ette ennustada (vt lõik 5.2).

#### *Lapsed*

Ohutus ja efektiivsus lastel ei ole tõestatud. Puudub mitoksantrooni asjakohane kasutus lastel.

### Manustamisviis

Ainult intravenoosseks kasutamiseks.

Mitoksantrooni kontsentrati tuleb aeglaselt süstida vabalt voolavasse isotoonilise soolalahuse või 5% glükoosilahuse intravenoossesse infusiooni mitte vähem kui 3 kuni 5 minutise ajaperioodi jooksul. Voolik tuleb eelistatavalt sisestada suurde veeni. Võimalusel vältida liigeste kohal olevaid või halvenenud venoosse või lümfaatilise drenaažiga jäsemetes olevaid veene.

Mitoksantrooni kontsentrati võib manustada ka lühiajalise infusioonina (15 kuni 30 minutit) lahustatuna 50 kuni 100 ml isotoonilises soolalahuses või 5% glükoosilahuses.

Mitoksantrooni kontsentrati ei tohi manustada subkutaanselt, intramuskulaarselt ega intraarteriaalselt. Manustamisaegse ekstravasatsiooni korral võib tekkida raske lokaalne koekahjustus. Ravimpreparaati ei tohi manustada ka intratekaalse süstena.

Ekstrasatsiooni tunnuste ja sümptomite tekkimisel, kaasa arvatud põletustunne, valu, kihelus, erütem, turse, siniseks värvumine või haavandumine, tuleb manustamine kohe lõpetada (vt lõik 4.4).

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes, kaasa arvatud sulfitite suhtes, mis võivad mitoksantrooni tootmisel tekkida.

Mitoksantroon on vastunäidustatud rinnaga toitmise korral (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

Mitoksantrooni ei tohi kasutada hulgiskleroosi raviks rasedatel (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid.

Mitoksantroni tuleb manustada aeglaselt vabalt voolavasse intravenoossesse infusiooni. Mitoksantroni ei tohi manustada subkutaanselt, intramuskulaarselt ega intraarteriaalselt. Pärast intraarteriaalset süstet on olnud teateid lokaalsest neuropaatiast, mõne juhul pöördumatust. Manustamisaegse ekstravasatsiooni korral võib tekkida raske lokaalne koekahjustus. Käesoleva ajani on ekstravasatsiooni tõttu kirjeldatud ainult üksikuid raskete lokaalsete reaktsioonide (nekrooside) juhtusid. Ravimpreparaati ei tohi manustada intratekaalse süstena. Intratekaalse manustamise tulemusel võib tekkida püsivate tüsistustega raske vigastus. On teatatud intratekaalsele süstele järgnenud nii tsentraalse kui perifeerse neuropaatia ja neurotoksilisuse juhtudest. Nende hulgas on teatatud kooma ja raskete neuroloogiliste tüsistuste juhtudest ning soole ja põie düsfunktsiooniga paralüüsist.

##### Südamefunktsioon

Müokardi toksilisus, mis kõige raskema vormina võib esineda potentsiaalselt pöördumatu ja surmaga lõppeva südame paispuudulikkusena (SPP), võib esineda nii mitoksantroni ravi ajal kui ka kuid või aastaid pärast ravi lõpetamist. See risk suureneb kumulatiivse annusega. Vähipatsientidel, kes said kumulatiivseid annuseid  $140 \text{ mg/m}^2$  kas ainuravimina või kombinatsioonis teiste kemoterapeutiliste ainetega, oli kumulatiivselt 2,6% tõenäosus kliinilise südame paispuudulikkuse tekkeks. Võrdlevates onkoloogiauringutes oli üldine kumulatiivne tõenäosus keskmise kuni raske vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (VVVF) languse tekkeks selles annuses 13%.

Aktiivne või latentne kardiovaskulaarne haigus, eelnev või samaaegne kiiritusravi mediastinaal-/perikardiaalpiirkonnas, eelnev ravi teiste antratsükliinide või antratseendioonidega või samaaegne teiste kardiotoksiliste ravimpreparaatide kasutamine võib suurendada kardiotoksilisuse riski. Enne mitoksantroni algannuse manustamist on soovituslik hinnata vähipatsientide vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (VVVF) ehk kardiodiagrammil või mitmekanalilise radionukliidangiograafia (MUGA) abil. Vähipatsientide südamefunktsiooni tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida. VVVF hindamine on soovitatav regulaarsete intervallide tagant ja/või südame paispuudulikkuse tunnuste või sümptomite tekkimisel. Kardiotoksilisus võib mitoksantroni ravi ajal tekkida ükskõik kuna ning risk suureneb kumulatiivse annuse korral. Mitoksantroni kardiotoksilisus võib esineda madalama kumulatiivse annuse juures ka siis, kui südame riskifaktoreid ei esine.

Võimalike südamepoolsete kõrvaltoimete ohu tõttu eelnevalt daunorubitsiini või doksorubitsiiniga ravitud patsientidel tuleb sellistel patsientidel enne ravi alustamist mitoksantroniiga määrata kasu-riski suhe.

Äge südame paispuudulikkus võib aeg-ajalt tekkida patsientidel, keda ravitakse mitoksantroniiga ägeda müeloidse leukeemia korral.

Sellest on teatatud ka mitoksantroniiga ravitud hulgiskleroosi patsientidel. Mitoksantroniiga ravitud hulgiskleroosi patsientidel võivad tekkida ka südame funktsionaalsed muutused. Hulgiskleroosi patsientidel on enne mitoksantroni algannuse ja enne iga järgneva annuse manustamist ning iga-aastaselt kuni 5 aastat pärast ravi lõppu soovituslik hinnata vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (VVVF) ehk kardiodiagrammil või MUGA abil. Kardiotoksilisus võib mitoksantroni ravi ajal tekkida ükskõik kuna ning risk suureneb kumulatiivse annuse korral. Mitoksantroni kardiotoksilisus võib esineda madalama kumulatiivse annuse juures ka siis, kui südame riskifaktoreid ei esine. Tavaliselt ei tohi hulgiskleroosi patsiendid saada elu jooksul kumulatiivset annust, mis on suurem kui  $72 \text{ mg/m}^2$ . Mitoksantroni ei tohiks tavaliselt manustada hulgiskleroosi patsientidele, kelle VVVF  $< 50\%$  või kelle VVVF langus on kliiniliselt oluline.

##### Luuüdi supressioon

Mitoksantroni raviga peab kaasnema tähelepanelik ja sage hematoloogiliste ja keemiliste laboratoorsete parameetrite monitooring ning ka sage patsientide jälgimine. Enne mitoksantroni algannuse manustamist, 10 päeva pärast manustamist, enne iga järgnevat infusiooni ning infektsiooni tunnuste ja sümptomite tekkimisel tuleb võtta täisvere analüüs, sealhulgas määrata trombotsüüdid.

Patsiente tuleb teavitada ägeda leukeemia riskidest, sümptomitest ja tunnustest ning ärgitada selliste sümptomite tekkimisel, isegi pärast viie aasta möödumist, meditsiinilist abi otsima.

Müelosupressioon võib halvas üldseisundis või eelnevalt kemoteeraapiat ja/või kiiritusravi saanud patsientidel olla raskem ja pikemaajalisem.

Mitoksantrooni ei tohi enamasti anda patsientidele, kelle neutrofiilide baastase on alla 1500 raku/mm<sup>3</sup>, välja arvatud ägeda müeloidse leukeemia ravi korral. Soovituslik on kõigi mitoksantrooni saavate patsientide sagedaselt perifeerse vere rakkude analüüsimine luuüdi supressiooni, peamiselt neutropeenia tekkimise suhtes, kuna see võib olla raske ja põhjustada infektsiooni.

Mitoksantrooni kasutamisel suurtes annustes (> 14 mg/m<sup>2</sup>/päevas x 3 päeva), nagu on näidustatud leukeemia ravi korral, tekib raske müelosupressioon.

Eriti suurt tähelepanu peab pöörama täielikule hematoloogilisele taastumisele enne konsolideerivat ravi (kui seda ravi kasutatakse) ja patsiente tuleb selles faasis tähelepanelikult jälgida. Mitoksantroon võib müelosupressiooni põhjustada kõigis annustes.

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

Topoisomeraas II inhibiitorite, sealhulgas mitoksantrooni kasutamist monoteeraapiana või eriti kombineerimisel teiste kasvajakasvatavate ainetega ja/või kiiritusraviga on seostatud ägeda müeloidse leukeemia ja müelodüsplastilise sündroomiga. Võimalike sekundaarsete maliigsete protsesside ohu tõttu tuleb enne ravi alustamist mitoksantrooniga määrata kasu-riski suhe.

#### *Kasutamine pärast teisi SM-spetsiifilisi ravimeid*

Mitoksantrooni ohutust ja efektiivsust pärast ravi natalizumabi, fingolimoodi, alemtuzumabi, dimetüülfumaraadi või teriflunomiidiga ei ole uuritud.

#### *Mitte-metastaatiline rinnanäärmevähk*

Piisavate efektiivsusandmete puudumise tõttu rinnanäärmevähi adjuvantravis ja arvestades leukeemia suurenenud riski, võib mitoksantrooni kasutada ainult metastaatilise rinnanäärmevähi korral.

#### *Infektsioonid*

Immunosupressiivseid aineid, nt mitoksantrooni, saavatel patsientidel on vähenenud immuunvastus infektsioonile. Süsteemseid infektsioone tuleb ravida samaaegselt või vahetult enne ravi alustamist mitoksantrooniga.

#### *Vaktsineerimine*

Immuniseerimine viiruse elusvaktsiinidega (nt kollapalaviku vaktsiin) suurendab vähenenud immunokompetentsiga patsientidel, näiteks ravi ajal mitoksantrooniga, infektsiooni- ja teiste kõrvaltoimete riski, nagu *vaccinia gangrenosum* ja *generalized vaccinia*. Seetõttu ei tohi ravi ajal manustada elusviirust sisaldavaid vaktsiine. Pärast kemoteeraapia lõpetamist on soovituslik kasutada elusviirust sisaldavaid vaktsiine ettevaatusega ja mitte vaktsineerida enne 3 kuu möödumist viimasest kemoteeraapia annusest (vt lõik 4.5).

#### *Kontratseptsioon meestel ja naistel*

Mitoksantroon on genotoksiline ja seda peetakse inimesel potentsiaalseks teratogeeniks. Seetõttu tuleb ravi saavatele meestele soovitada lapsi mitte eostada ning ravi ajal ja vähemalt 6 kuud pärast ravi lõppu kasutada kontratseptiive. Fertiilses eas naiste rasedustest peab enne iga annuse manustamist olema negatiivne ning nad peavad ravi ajal ja vähemalt 4 kuud pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivseid kontratseptsioonimeetmeid.

#### *Imetamine*

Mitoksantrooni on rinnapiimast tuvastatud kuni üks kuu pärast viimast manustamiskorda. Mitoksantroonist tulenevate raskete kõrvaltoimete potentsiaali tõttu imikutele on rinnaga toitmine vastunäidustatud (vt lõik 4.3) ja tuleb enne ravi alustamist lõpetada.

### *Fertiilsus*

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

### *Mutageensus ja kartsinogeensus*

Mitoksantroon oli bakteriaalsetes ja imetajate testsüsteemides, samuti rottidel *in vivo*, mutageenne. Toimeaine oli kantserogeenne katseloomadel annustes alla väljapakutud kliinilisi annuseid. Seega on mitoksantroonil potentsiaal olla inimestel kartsinogeenne.

### *Tuumori lüüsi sündroom*

Mitoksantrooni kasutamisel teatati tuumori lüüsi sündroomi juhtudest. Kusihappe, elektrolüütide ja uurea tasemeid tuleb jälgida.

### *Uriini ja teiste kudede värvumine*

Mitoksantroon võib põhjustada uriini värvumist sinakas-roheliseks 24 tunni jooksul pärast manustamist ja patsiente tuleb sellest teavitada. Esineda võib ka skleera, naha ja küünte värvumine sinakaks.

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

Mitoksantrooni manustamine koos potentsiaalselt kardiotoksiliste toimeainetega (nt antratsükliinid) suurendab kardiotoksilisuse riski.

Topoisomeraas II inhibiitorite, sealhulgas mitoksantrooni kombineerimisel teiste kasvavastaste ainete ja/või kiiritusraviga võib põhjustada ägedat müeloidset leukeemiat (ÄML) või müelodüsplastilist sündroomi (MDS) (vt lõik 4.8).

Mitoksantroon põhjustab müelosupressiooni tulenevalt oma farmakoloogilisest toimest. Müelosupressiooni saab suurendada, kui seda kasutatakse kombinatsioon-keemiaravis koos teise müelosupressiivse ainega, näiteks rinnanäärmevähi korral.

Mitoksantrooni kombinatsioon teiste immunosupressiivsete ainete ja/või suurendada liigse immunodepressiooni ja lümfoproliferatiivse sündroomi riski.

Immuniseerimine elusviirust sisaldavate vaktsiinidega (nt kollapalaviku vaktsiin) suurendab vähenenud immunokompetentsiga patsientidel, näiteks ravi ajal mitoksantrooniga, infektsiooni- ja teiste kõrvaltoimete riski, nagu *vaccinia gangrenosum* ja *generalized vaccinia*. Seetõttu ei tohi ravi ajal manustada elusviirust sisaldavaid vaktsiine. Pärast kemoterapia lõpetamist on soovituslik kasutada elusvaktsiine ettevaatusega ja mitte vaktsineerida enne 3 kuu möödumist viimasest kemoterapia annusest (vt lõik 4.4).

K-vitamiini antagonistide ja tsütotoksiliste ainete kombinatsioon võib suurendada veritsusrisiki. Suukaudset antikoagulantravi saavatel patsientidel tuleb lisaks mitoksantrooni ravi lisamisel ja lõpetamisel tähelepanelikult jälgida protrombiini aega ja INR-i ning samaaegse ravi ajal tuleb vastavad näitajad sageli üle hinnata. Soovitud antikoagulatsiooni taseme säilitamiseks võib olla vajalik antikoagulandi annuse kohandamine.

Mitoksantroon on *in vitro* katsetes BCRP transportervalgu substraat. BCRP transporterite inhibiitorid (nt eltrombopaag, gefitiniib) võivad mitoksantrooni biosaadavust suurendada. Farmakokineetika uuringus *de novo* ägeda müeloidse leukeemiaga lastel põhjustas tsüklosporiini samaaegne kasutamine mitoksantrooni kliirensi vähenemise 42%. BCRP transporterite indutseerijad võivad potentsiaalselt mitoksantrooni ekspositsiooni vähendada.

Mitoksantroon ja selle metaboliidid eritatakse sapi ja uriiniga, kuid ei ole teada, kas metaboolsed või ekskretoorsed teed on küllastuvad, kas neid on võimalik inhibeerida või indutseerida või kas mitoksantroon ja tema metaboliidid läbivad enterohepaatilise ringi (vt lõik 5.2).

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

### Kontratsepsioon meestel ja naistel

Mitoksantroon on genotoksiline ja seda peetakse inimesel potentsiaalseks teratogeenuks. Seetõttu tuleb ravi saavatele meestele soovitada lapsi mitte eostada ning ravi ajal ja vähemalt 6 kuud pärast ravi lõppu kasutada kontratseptiive. Fertiilses eas naistele tuleb soovitada rasedusest hoiduda, rasedustest peab enne iga annuse manustamist olema negatiivne ning nad peavad ravi ajal ja kuni 4 kuud pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

### Rasedus

Andmed mitoksantrooni kasutamise kohta rasedatel on väga piiratud. Mitoksantroon ei olnud loomkatsetes annustes alla inimese ekspositsiooni teratogeenuks, kuid põhjustas reproduktiivtoksilisust (5.3). Mitoksantrooni peetakse potentsiaalseks inimese teratogeenuks selle toimemehhanismi ja sarnaste ainete poolt põhjustatud arenguhäirete põhjal. Sel põhjusel on mitoksantrooni kasutamine rasedatel SM ravi korral vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Teiste näidustuste korral ei tohi mitoksantrooni rasedatel kasutada, eriti raseduse esimesel trimestril. Iga individuaalse juhtumi korral tuleb kaaluda ravist saadavat kasu võimalike riskidega lootele. Kui ravimit kasutatakse raseduse ajal või kui patsient rasestub mitoksantrooni kasutamise ajal, tuleb patsienti teavitada võimalikust riskist lootele ja pakkuda tuleb geneetilist nõustamist.

### Imetamine

Mitoksantrooni eritub rinnapiima ja seda on rinnapiimast tuvastatud kuni üks kuu pärast viimast manustamiskorda. Mitoksantroonist tulenevate raskete kõrvaltoimete potentsiaali tõttu imikutele on rinnaga toitmine vastunäidustatud (vt lõik 4.3) ja tuleb enne ravi alustamist lõpetada.

### Fertiilsus

Mitoksantrooniga ravitud naistel on suurenenud risk mööduva või püsiva amenorröa tekkeks ja seetõttu tuleb enne ravi kaaluda sugurakkude säilitamist. Meeste puhul andmed puuduvad, kuid loomadel täheldati testiste tubulaarset atroofiat ja vähenenud spermatoosoidide arvu (vt lõik 5.3).

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Mitoksantroon mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Mitoksantrooni manustamisele võib järgneda segasus ja väsimus (vt lõik 4.8).

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Mitoksantrooni kõige raskemad kõrvaltoimed on müokardi toksilisus ja müelosupressioon. Kõige levinumad mitoksantrooni kõrvaltoimed (esinevad rohkem kui 1 patsiendil 10-st) on aneemia, leukopeenia, neutropeenia, infektsioonid, amenorröa, alopeetsia, iiveldus ja oksendamine.

### Kõrvaltoimete tabel

Allpool toodud tabel põhineb onkoloogiliste näidustuste kliiniliste uuringute ohutusandmetel ja spontaansetest teavitamistest ning hulgiskleroosi patsientide kliinilistest uuringutest, turuletulekujärgsetest ohutusuuringutest ja spontaansetest teavitamistest. Sagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Sagedus	Onkoloogia	Hulgiskleroos
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>		



Väga sage	Infektsioon (sealhulgas surmaga lõppev)	Infektsioon (sealhulgas surmaga lõppev) Kuseteede infektsioon  Ülemiste hingamisteede infektsioon
Aeg-ajalt	Kuseteede infektsioon Ülemiste hingamisteede infektsioon Sepsis Oportunistlikud infektsioonid	Pneumoonia Sepsis Oportunistlikud infektsioonid
Harv	Pneumoonia	
<b><i>Hea- ja pahaloolumulised kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)</i></b>		
Aeg-ajalt	Äge müeloidne leukeemia, müelodüsplastiline sündroom, äge leukeemia	Äge müeloidne leukeemia, müelodüsplastiline sündroom, äge leukeemia
<b><i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i></b>		
Väga sage	Aneemia Neutropeenia Leukopeenia	
Sage	Trombotsütopeenia Granulotsütopeenia	Aneemia Leukopeenia Granulotsütopeenia Ebanormaalne valgete vereliblede hulk
Aeg-ajalt	Müelosupressioon Luuüdi puudulikkus Ebanormaalne valgete vereliblede hulk	Luuüdi puudulikkus Müelosupressioon Trombotsütopeenia Neutropeenia
<b><i>Imuunsüsteemi häired</i></b>		

Aeg-ajalt	Anafülaktilised/anafülaktoidsed reaktsioonid (sealhulgas šokk)	Anafülaktilised/anafülaktoidsed reaktsioonid (sealhulgas šokk)
<b><i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i></b>		
Sage	Anoreksia	
Aeg-ajalt	Kaalu kõikumised Tuumori lüüsi sündroom*	Anoreksia Kehakaalu kõikumised
* Ägedat T- ja B-lümfoblastilist leukeemiat ja mitte-Hodgkini lümfoome (NHL) on kõige sagedamini seostatud TLS-iga		
<b><i>Närvisüsteemi häired</i></b>		
Sage	Letargia	Peavalu
Aeg-ajalt	Ärevus Segasus Peavalu Paresteesia	Ärevus Segasus Paresteesia Letargia
<b>Sagedus</b>	<b>Onkoloogia</b>	<b>Hulgiskleroos</b>
<b><i>Silma kahjustused</i></b>		
Aeg-ajalt	Skleera värvumine	Skleera värvumine
<b><i>Südame häired</i></b>		
Sage	Südame paispuudulikkus Müokardi infarkt (sealhulgas surmaga lõppevad)	Arütmia Ebanormaalne elektrokardiogramm Vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni vähenemine
Aeg-ajalt	Arütmia Siinusbradükardia Ebanormaalne elektrokardiogramm Vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni vähenemine	Südame paispuudulikkus Kardiomüopaatia Siinusbradükardia Müokardi infarkt (sealhulgas surmaga lõppevad)
Harv	Kardiomüopaatia	
<b><i>Vaskulaarsed häired</i></b>		
Aeg-ajalt	Verevalumid Hemorraagia Hüpotensioon	Verevalumid Hemorraagia Hüpotensioon
<b><i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i></b>		

Sage	Düspnoe	
Aeg-ajalt		Düspnoe
<b>Seedetrakti häired</b>		
Väga sage	Iiveldus Oksendamine	Iiveldus
Sage	Kõhukinnisus Kõhulahtisus Stomatiit	Kõhukinnisus Kõhulahtisus Stomatiit Oksendamine
Aeg-ajalt	Kõhuvalu Seedetrakti verejooks Limaskesta põletik Pankreatiit	Kõhuvalu Seedetrakti verejooks Limaskesta põletik Pankreatiit
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>		
Sage		Aspartaadi aminotranferaasi taseme tõus
Aeg-ajalt	Hepatotoksilisus Aspartaataminotranferaasi taseme tõus	Hepatotoksilisus
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>		
Väga sage	Alopeetsia	Alopeetsia
Aeg-ajalt	Erüteem Küüne kahjustused Lööve Naha värvumine Koe nekroos (pärast ekstravasatsiooni)	Küüne kahjustused Lööve Naha värvumine Koe nekroos (pärast ekstravasatsiooni)
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>		
Aeg-ajalt	Seerumi kreatiniini taseme tõus Vere jääklämmastiku sisalduse tõus Toksiline nefropaatia Uriini värvumine	Seerumi kreatiniini taseme tõus Vere urea lämmastikusisalduse tõus Toksiline nefropaatia Uriini värvumine
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>		
Väga sage		Amenorröa*
Aeg-ajalt	Amenorröa	
* Amenorröa võib olla prolungeeritud ja vastav enneaegsele menopausile		

<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>		
Sage	Nõrkus Väsimus Palavik	
Aeg-ajalt	Ödeem Ekstravasatsioon* Maitsehäired	Nõrkus Väsimus Ödeem Palavik Ekstavasatsioon* Äkksurm**
<p>* Teatatud on ekstravasatsioonist süstekohal, mis võib põhjustada erüteemi, turset, valu, põletust ja/või naha siniseks värvumist. Ekstravasatsioon võib põhjustada koe nekroosi, mille tõttu tekib vajadus surnud koe eemaldamiseks ja nahasiirdamiseks. Teatatud on ka flebiidist infusiooni manustamiskohas.</p> <p>** Mitoksantroni manustamise põhjuslik seos on teadmata.</p>		

#### Valikuliste kõrvaltoimete kirjeldus

Müokardi toksilisus, mis kõige raskema vormina võib esineda potentsiaalselt pöördumatu ja surmaga lõppeva südame paispuudulikkusena (SPP), võib esineda nii mitoksantroni ravi ajal kui ka kuid või aastaid pärast ravi lõpetamist. See risk suureneb kumulatiivse annusega. Vähipatsientidel, kes said kliinilistes uuringutes kumulatiivseid annuseid 140 mg/m<sup>2</sup> kas ainuravimina või kombinatsioonis teiste kemoterapeutiliste ainetega, oli kumulatiivselt 2,6% tõenäosus kliinilise südame paispuudulikkuse tekkeks.

Müelosupressioon on annust piirav mitoksantroni kõrvaltoime. Müelosupressioon võib olla rohkem väljendunud ning kesta kauem patsientidel, kes on eelnevalt saanud keemia- või kiiritusravi. Ägeda leukeemiaga patsientide kliinilises uuringus esines oluline müelosupressioon kõigil mitoksantron-ravi saavatel patsientidel. 80 kaasatud patsiendi hulgas olid kõige madalamad leukotsüütide ja trombotsüütide mediaanväärtused vastavalt 400/µl (WHO 4. aste) ja 9500/µl (WHO 4. aste). Ägeda leukeemia korral on raske hinnata hematoloogilist toksilisust, kuna traditsionaalsed luuüdi depressiooni parameetrid, näiteks leukotsüütide ja trombotsüütide hulk on segi paisatud üdi asendamise tõttu leukeemiliste rakkudega.

#### Hulgiskleroosi populatsioon

##### *Hematoloogiline toksilisus*

Neutropeeniat võib esineda pärast igat manustamiskorda. See on üldiselt mööduv neutropeeniat, mille korral on kõige madalam leukotsüütide arv 10 päeva pärast infusiooni ja mis taastub umbes 20. päevaks. Võib näha ka pöörduvat trombotsütopeeniat. Hematoloogilisi parameetreid tuleb regulaarselt jälgida (vt lõik 4.4).

On teatatud surmajuhtumitest ägeda müeloidse leukeemia (ÄML) korral (vt lõik 4.4).

##### *Kardiotoksilisus*

Teatatud on EKG anomaalia juhtumitest. Teatatud on ka südame paispuudulikkuse juhtudest koos vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (VVVF) < 50% (vt lõik 4.4).

## Lapsed

Mitoksantrooni ei soovitata kasutada lastel. Ohutus ja efektiivsus lastel ei ole tõestatud.

## **Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine**

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

## **4.9 Üleannustamine**

Mitoksantroonile pole teadaolevat antidooti. Teatatud on juhuslikest üleannustamistest. Neli patsienti, kes said 140...180 mg/m<sup>2</sup> üksiku boolussüstena surid raske leukopeenia tagajärjel infektsiooniga. Prolongeeritud raske müelosupressiooni korral võib olla vajadus hematoloogilise toetava ja antimikroobse ravi järele.

Kuigi raske neerupuudulikkusega patsiente ei ole uuritud, seondub mitoksantroon ulatuslikult kudedega ja on vähe tõenäoline, et peritoneaal- või hemodialüüs vähendab terapeutilist toimet või toksilisust.

Esineda võib vereloome, seedetrakti, maksa või neeru toksilisus, sõltuvalt manustatud annusest ja patsiendi füüsilisest seisundist.

Üleannustamise korral tuleb patsiente hoolikalt jälgida. Ravi peab olema sümptomaatiline ja toetav.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

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

#### Toimemehhanism

Mitoksantroon on DNA-reaktiivne aine, mis interkaleerib desoksüribonukleiinhappe (DNA) vesiniksidemete abil, põhjustab ristseondumisi ja ahela katkemist. Mitoksantroon reageerib ka ribonukleiinhapetega (RNA) ja inhibeerib tugevalt topoisomeraasi II, mis on DNA lahtikeerdumise ja kahjustunud DNA parandamise eest vastutav ensüüm. Inimrakukultuuris on sellel tsütotsiidne toime nii prolifereervatele kui mitteprolifereervatele rakkudele, viidates rakutsükli faasi spetsiifilisuse puudumisele ning aktiivsuse omamisele nii kiirelt prolifereervates kui ka aeglaselt kasvavates kasvajates. Mitoksantroon blokeerib rakutsükli G2-faasis, põhjustades tsellulaarse RNA taseme tõusu ja polüploidset.

*In vitro* on mitoksantroon näidanud B-rakkude, T-rakkude ja makrofaagide proliferatsiooni inhibitsiooni ja antigeeni presentatsiooni kahjustamist ning ka gammainterferooni, tuumori nekroosi faktor alfa ja interleukiin-2 sekretsiooni.

#### Farmakodünaamilised toimed

Mitoksantroon, sünteetiline antratseendiooni derivaat, on tõestatud toimet omav tsütotoksiline kasvajavastane aine. Selle terapeutilisest efektiivsusest on teatatud mitmete pahaloomuliste haiguste korral. SM korral on eeldatav toimemehhanism immunosupressioon.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Ravi mitoksantrooniga annuses 12...14 mg/m<sup>2</sup> oli efektiivne eri vähitüüpide ravis. Sellist annustamist rakendatakse 21-päevaste tsüklitena, ÄML induktsioonravis kolmel järjestikusel päeval ja konsolideeriva ravi korral kahel päeval. Mitoksantroon on aktiivne ainuravimina manustatuna või kombinatsioonis teiste vähivastaste ainete või kortikosteroididega.

Mitoksantroon kombinatsioonis teiste tsütostaatiliste aktiivsete ainetega on efektiivne metastaatilise rinnanäärmevähi korral, samuti patsientidel, kelle antratsükliini sisaldav adjuvantravi ebaõnnestus.

Mitoksantroon kombinatsioonis kortikosteroididega kauglearenenud kastreerimise suhtes resistentse eesnäärmevähi korral leevendab valu ja parandab elukvaliteeti ilma üldist elulemust parandamata. Mitoksantrooni kombinatsioon tsütarabiiniga indutseerib algses induktsioonravis remissiooni eelnevalt ravimata täiskasvanud ÄML patsientidel vähemalt sama efektiivselt kui daunorubitsiini kombinatsioonid. Mitoksantroon ainuravimina või kombinatsioonis teiste tsütostaatiliste ravimpreparaatidega näitab objektiivset vastust erinevate NHL tüüpidega patsientidel. Mitoksantrooni pikaajaline kasulikkus on piiratud vähil tekkiva resistentsuse tõttu, mis võib kokkuvõttes põhjustada surma, kui seda kasutatakse viimase valiku ravimina.

Ühes kliinilises uuringus väga aktiivse, inflamatsoorselt aktiivse SM korral oli ravi mitoksantrooniga annuses 12 mg/m<sup>2</sup> manustatuna iga kolme kuu tagant parem kui 5 mg/m<sup>2</sup> ja platseebo. Märkati neuroloogilise invaliidisuse süvenemise ja kliiniliste relapside vähenemist. Mitmes hulgiskleroosiga uuringus oli efektiivse kumulatiivse annuse vahemik 36 mg/m<sup>2</sup> kuni 120 mg/m<sup>2</sup>. Üksikannused jäid vahemikku 5...12 mg/m<sup>2</sup>, annustamisintervallid üks kord kuus kuni üks kord iga 3 kuu tagant. Samuti oli kumulatiivse annuse manustamise ajavahemik 3 kuni 24 kuud. Siiski suureneb kumulatiivse annusega kardiotoksilisus. Kumulatiivne annus 72 mg/m<sup>2</sup> on siiski efektiivne ja seda seostatakse väiksema kardiotoksilisusega kui kõrgemaid kumulatiivseid annuseid. Sellest tulenevalt ei tohi hulgiskleroosi patsiendid saada elu jooksul kumulatiivset annust, mis oleks suurem kui 72 mg/m<sup>2</sup>.

#### Lapsed

Ohutus ja efektiivsus lastel ei ole tõestatud.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Mitoksantrooni farmakokineetikat patsientidel pärast ühekordse intravenoosse annuse manustamist võib iseloomustada kolmekambrilise mudeli abil. 15...90 mg/m<sup>2</sup> saanud patsientidel on annuse ja kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC) suhe lineaarne. Toimeaine akumulatsioon plasmas ei selgunud nii mitoksantrooni manustamisel igapäevaselt viie päeva jooksul ega üksikannusena iga kolme nädala tagant.

### Jaotumine

Jaotumine kudedes on ulatuslik: tasakaaluoleku jaotusruumala ületab 1000 l/m<sup>2</sup>. Plasmakontsentratsioonid vähenevad esimese kahe tunni jooksul kiiresti ning seejärel aeglaselt. Mitoksantroon seondub 78% ulatuses plasmavalkudega. Seondunud aine fraktsioon ei sõltu kontsentratsioonist ning seda ei mõjuta fenütoiini, doksürubitsiini, metotreksaadi, prednisooni, prednisolooni, hepariini ega aspiriini juuresolek. Metotreksaat ei läbi hematoentsefaalbarjääri. Jaotumine testistes on suhteliselt madal.

### Biotransformatsioon ja eritumine

Mitoksantrooni metabolismirajad pole selged. Mitoksantrooni eritatakse aeglaselt uriini ja roojaga kas muutumatu toimeaine või inaktiivsete metaboliitidena. Inimuuringutes leiti 5-päevase perioodi jooksul pärast ravimpreparaadi manustamist kas toimeaine või metaboliidina uriinist ja roojast ainult vastavalt 10% ja 18% annusest. Kogu uriinist leitud materjalist oli 65% muutumatul kujul toimeaine. Ülejäänud 35% koosnes monokarboksüül- ja dikarboksüülhappederivaatidest ning nende glükuroniidkonjugaatidest.

Paljud teatud eliminatsioonifaasi poolväärtusajad on 10 ja 40 tunni vahel, kuid mitmed teised autorid on teatanud palju pikematest väärtustest 7 ja 12 päeva vahel. Erinevused hinnangulistes väärtustes võivad tuleneda andmete kättesaadavusest pärast pikema aja möödumist annustamisest, andmete kaalumise ja analüüsi tundlikkusest.

### Erirühmad

Mitoksantrooni kliirens võib olla maksafunktsiooni häirete korral vähenenud.

Eakatel ja noortel täiskasvanud patsientidel ei paista olevat olulisi erinevusi mitoksantroni farmakokineetikas. Sugude, rassi ja neerukahjustuse mõju mitoksantroni farmakokineetikale ei ole teada.

Mitoksantroni farmakokineetika lastel ei ole teada.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Hiirel, rotil, koeral, jänestel ja ahvil viidi läbi ühekordse ja korduvtoksilisuse uuringud. Peamine toksilisuse sihtmärkorgan oli vereloomesüsteem, kus tekkis müelosupressioon. Süda, neer, seedetrakt ja testised olid lisasihtmärkideks. Täheledatakse testiste tubulaarset atroofiat ja vähenenud spermatooside arvu.

Mitoksantron oli kõigis *in vitro* testsüsteemides ja rottidel *in vivo* mutageenne ja klastogeenne. Rottidel ja isastel hiirtel täheledatakse kartsinogeenseid toimeid. Ravimi manustamist tiinetele rottidele organogeneesi perioodis annustes, mis > 0,01 korda soovituslikust inimese annusest mg/m<sup>2</sup> kohta seostati loote arengu peetusega. Kui organogeneesi perioodis manustati ravimit jänestele annustes > 0,01 korda soovituslikust inimese annusest mg/m<sup>2</sup> kohta, täheledatakse enneaegsete sünnituste sagedust. Nendes uuringutes ei täheledatakse teratogeenseid toimeid, kuid kõik kasutatud maksimaalsed annused olid tunduvalt alla soovituslikku annust inimesele (0,02 ja 0,05 korda vastavalt rottidel ja jänestel, mg/m<sup>2</sup> põhjal). Rottide kahe generatsiooni uuringus ei täheledatakse toimeid poegade arengule ega fertiilsusele.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid,  
naatriumatsetaat (E 262),  
äädikhape (E 260),  
süstevesi.

### 6.2 Sobimatus

Ravimpreparaati ei tohi kokku segada teiste ravimitega ja seda peab lahjendama ainult lahustes, mis on toodud lõigus 6.6 .

### 6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal 18 kuud.

Lahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 7 päeva jooksul temperatuuril 15...25°C või 14 päeva temperatuuril 2..8°C osaliselt kasutatud viaalides.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb valmis lahus kohe ära kasutada, välja arvatud juhul kui avamise/lahustamise/lahjendamise meetod välistab mikroobse saastumise ohu. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

### 6.4 Säilitamise eritingimused

*Avamata viaal ja lahjendatud preparaat:* Hoida temperatuuril kuni 25°C. Mitte hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

### 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pakendi suurused: 10 mg/5 ml (viaali suurus 5 ml);  
20 mg/10 ml (viaali suurus 15 ml);  
30 mg/15 ml (viaali suurus 20 ml).

1, 5, 10 viaali

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Konteineri tüüp: klaasviaalid klaasi tüüp I, 20 mm butüülkummist korkidega.

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

Mitoxantrone Accord tuleb lahjendada ühes vähemalt 50 ml intravenoosse infusioonisüsteemi lahuses: naatriumkloriidi 0,9 % lahus või glükoosi 5 % lahus.

Samas infusioonilahuses ei tohi mitoksantroni segada teiste ravimitega.

Pärast lahjendamist ja enne kasutamist tuleb infusioonilahust visuaalselt kontrollida. Kasutada võib ainult selget lahust, mis on praktiliselt nähtavate osakeste vaba.

Tuleb olla ettevaatlik, et vältida Mitoxantrone Accord 2 mg/ml kokkupuudet naha, limaskestade või silmadega. Soovitav on kanda valmistamise ja manustamise ajal prille, kindaid ja kaitseriietust. Mitoxantrone Accord 2 mg/ml võib põhjustada värvumist. Kui nahk puutub kogemata kokku Mitoxantrone Accord 2 mg/ml tuleb nahka loputada suure koguse sooja veega. Silmadele rakendatakse standardset uhtmisprotseduuri.

Kui mitoksantron satub seadmetele või ümbritsevatele pindadele soovitatakse järgmist puhastusprotseduuri. Valmistage 50% värske kontsentreeritud valgendi lahuse (*ligikaudu 10-13% vaba kloori*) (sobivad mistahes tunnustatud brändid, mis sisaldavad kas naatrium- või kaltsiumhüpokloritit) lahus vees. Niisutage absorbeerivad salvrätikud valgendi lahuses ja asetage niisutatud salvrätikud ravimiga kokkupuutunud pindadele. Ravimiga kokkupuutunud pinnad on deaktiveeritud kui sinine värv on täielikult kadunud. Eemaldage salvrätikud kuivade salvrätikutega. Peske piirkonda veega ja kuivatage vesi kuiva salvrätikuga. Puhastusprotseduuri ajal tuleb kanda sobivat kaitseriietust. Kõiki mitoksantroniga saastunud esemeid (nt süstlad, nõelad, salvrätikud jne) tuleb käsitleda kui mürgiseid jäätmeid ja tuleb järgida asjakohased suunised. Soovitav on jäätmete tuhastamine. Ohutusvahendite aruanne peab olema täidetud.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Holland

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

866915

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31.03.2015

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

märts 2019