KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
MİTOXANTRON "EBEWE" 10 mg/ 5 ml i.v. infüzyon için konsantre çözelti içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin madde:
Her bir flakon 10 mg mitoksantrona eşdeğer 11.642 mg mitoksantron HCl içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür	40.000 mg
Sodyum asetat	0.415 mg
Sodyum sülfat	2.000 mg

Yardımcı maddeler için bkz. Bölüm 6.1

3. FARMASÖTİK FORM
i.v. infüzyon için konsantre çözelti
Berrak, mavi renkli, partikül içermeyen çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1.Terapötik endikasyonlar
- İleri evre ve/veya metastaz yapmış meme karsinomunun tedavisinde.
- Erişkinlerdeki orta ve ileri evre malign non-Hodgkin lenfomaların (NHL) kombine tedavisinde.
- Erişkinlerdeki akut miyeloid löseminin (AML) kombine tedavisinde.
- Primer karaciğer karsinomunun tedavisinde.
- Over karsinomunun tedavisinde.
- Analjeziklere yanıt alınamayan ve radyoterapinin endike olmadığı ileri evre ve hormon tedavisine dirençli prostat karsinomlu hastaların tedavisinde, prednizon ve hidrokortizon dahil düşük doz oral glukokortikoidlerle kombine olarak.
- Sekonder progressif multipl skleroz (SPSS) veya nükseden-şiddeti azalan multipl skleroz (RRMS)'lu hastaların tedavisinde endikedir.

4.2.Pozoloji ve uygulama şekli
Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Dozaj her bir hasta için dikkatle ayarlanmalıdır. Karaciğer işlevleri bozulmuş hastalarda aşağıda belirtilen dozların, karaciğer işlevlerine göre azaltılması gerekir.

Dozun ampirik olarak ne kadar azaltılacağıyla ilgili geçerli bir bilgi bulunmadığından, dozun ne kadar azaltılacağına her hasta için bireysel olarak doktor tarafından karar verilmelidir (bilirubin değerlerinin 3.5 mg/dL'den fazla olmasıyla doz azaltılmasına başlanır).

Hastanın hematolojik parametrelerine göre de (özellikle lökosit ve trombosit sayısına göre) doz azaltılması yapılmalıdır. Hematolojik parametrelere göre doz azaltılmasıyla ilgili öneriler için aşağıdaki tablodan yararlanılabilir.

Lökosit ve trombositlerin düştüğü en düşük düzey (genelde uygulamadan 6-15 gün sonra)	**Normale dönüş süresi**	**Önerilen doz**
> 1500 lökosit/µl veya > 50 000 trombosit/µl	21 gün ya da daha kısa sürede	Daha önce kullanılan dozla devam edilir
> 1500 lökosit/µl veya > 50 000 trombosit/µl	21 günde	Normale dönene kadar beklenir, daha sonra Daha önce kullanılan dozla devam edilir
< 1500 lökosit/µl veya ≤ 50 000 trombosit/µl	Normale ne zaman döndüğünden bağımsız olarak	Daha önceki dozda 2 mg/m^2 azaltma yapılır
< 1000 lökosit/µl veya ≤ 25 000 trombosit/µl	Normale ne zaman döndüğünden bağımsız olarak	Daha önceki dozda 4 mg/m^2 azaltma yapılır

İntravenöz uygulamalar:

İlerlemiş ve/veya metastaz yapmış meme karsinomlarında, primer karaciğer hücresi karsinomunda ve over karsinomunda

Monoterapi sırasında ilk siklusun başlangıç dozu olarak vücut yüzeyinin her m^2'si için 14 mg mitoksantron önerilir. Bu doz 21 gün sonra tekrarlanabilir.

Daha önce uygulanan radyoterapi ve/veya kemoterapiye bağlı olarak kemik iliği rezervleri azalan hastalarda ya da genel sağlık durumu bozuk hastalarda başlangıç dozu 12 mg/m^2'ye ya da hematolojik parametrelerin karşılığı geldiği dozlara düşürülmelidir.

Daha sonraki tedavi sikluslarında da mitoksantron dozu, hastadaki bireysel gelişme ile miyelosüpresyonun şiddet ve süresine bağlı olarak mutlaka düzenlenmelidir.

Diğer miyelotoksik etkili antineoplastik ilaçlarla kombine edildiğinde, monoterapide önerilen başlangıç dozunun vücut yüzeyinin beher metrekaresi için 2 ila 4 mg mitoksantron düzeyinde azaltılması önerilir.

Kombine tedavilerde daha sonraki tedavi sikluslarında da, monoterapide olduğu gibi mitoksantron dozunun, hastadaki bireysel gelişme ile miyelosüpresyonun şiddet ve süresine bağlı olarak düzenlenmesi önerilir.

Literatürde bir çok kombinasyon şeması bulunmakla birlikte aşağıda meme kanserinde kullanımdaki şemalardan örnekler bulunmaktadır:

Madde	Doz	Uygulama şekli	Siklus	
Mitoksantron	12 mg/m^2	1'inci gün	3 siklus (her 28 günde bir)	1
Lökoverin	100 mg/m^2	1'inci gün		
5-Florourasil	370 mg/m^2	1-3'üncü günlerde		

Siklofosfamid	500 mg/m^2	1'inci gün	6 siklus (her 21 günde bir)	2
Mitoksantron	12 mg/m^2	1'inci gün		
5-Florourasil	500 mg/m^2	1-3'üncü günlerde		

Vinorelbin	25 mg/m^2	1 ve 8'inci günler	6 siklus (her 21 günde bir)	3
Mitoksantron	12 mg/m^2	1'inci gün		

Erişkinlerdeki orta ve ileri evre malign non-Hodgkin lenfomaların kombine tedavisinde

Diğer miyelotoksik ajanlarla kombine kullanımda başlangıç dozu olarak vücut yüzeyinin her m^2'si için 10-12 mg mitoksantron önerilir. Daha sonraki tedavi sikluslarında, doz hastanın durumu veya miyelosupresyonun şiddet ve derecesine göre ayarlanır.

Daha önce aldıkları radyoterapi ve/veya kemoterapiye bağlı olarak kemik iliği rezervi azalmış hastalarda ya da genel sağlık durumu açısından zayıf olanlarda, hematolojik parametrelere göre doz vücut yüzeyinin m^2'si için 2 mg'a düşürülmelidir.

Literatürde bir çok kombinasyon şeması önerilmiştir. Aşağıda bu şemalardan örnekler bulunmaktadır:

Madde	Doz	Uygulama şekli	
İfosfamid	1.5 g/m^2	1-3'üncü günlerde	4
Mitoksantron	10 mg/m^2	1'inci gün	
Etoposid	80 mg/m^2	1-3'üncü günlerde	

Etoposid	150 mg/m^2	1'inci gün	5
Mitoksantron	12 mg/m^2	1'inci gün	
Siklofosfamid	650 mg/m^2	1'inci gün	
Prednizon	60 mg/m^2	1-5'inci günlerde	

Erişkinlerde akut miyeloid löseminin (AML) kombine tedavisinde

Erişkinlerdeki akut miyeloid löseminin (AML) indüksiyon tedavisinde, birbirini takip eden beş gün süre ile vücut yüzeyinin her metrekaresi için günde 10 ila 12 mg mitoksantron önerilir (toplam doz 50 – 60 mg mitoksantron/m^2). Beş gün süre ile günlük 12 mg/m^2 dozlar ile daha yüksek remisyon oranlarına ulaşılabilinir. Ancak bu yüksek dozlar hastanın durumu izin verdiği takdirde uygulanmalıdır. Örneğin sitarabinle kombine kullanımda, birbirini takip eden üç gün süre ile vücut yüzeyinin her metrekaresi için günde 10 ila 12 mg mitoksantron önerilir. Literatürde değişik bir çok kombinasyon tedavi şeması önerilmiştir.

Aşağıda bu şemalardan bir örnek bulunmaktadır:

Madde	Doz	Uygulama şekli
Sitarabin	Günde 2 defa 3 g/m^2	1, 2, 8 ve 9'uncu günlerde
Mitoksantron	10 mg/m^2	3, 4, 10 ve 11'inci günlerde

6

Mitoksantron diğer antineoplastik ilaçlarla kombine edildiğinde, hastanın durumuna bağlı olarak dozun ayarlanması gerekebilir. Bu durum hem ilk indüksiyon küründe hem de takip eden kürlerde göz önünde bulundurulmalıdır.

Eğer ilk indüksiyon kürü sırasında şiddetli ya da yaşamı tehdit edici (hematolojik olmayan) yan etkiler ortaya çıkarsa, ikinci küre ancak bu yan etkiler azaldıktan sonra başlanabilir.

İleri evre ve hormon tedavisine dirençli prostat karsinomunun tedavisinde

Bir başka mitoksantron preparatıyla gerçekleştirilen ve tek başına prednizon kullanımıyla, oral yoldan kullanılan prednizona (10 mg/gün) ek olarak mitoksantron kullanımının karşılaştırıldığı bir faz-III çalışmada, her 21 günde bir kısa süreli infüzyonla vücut yüzeyinin her metrekaresi için 12 mg mitoksantron önerilmiştir. Literatürde değişik bir çok kombinasyon tedavi şeması önerilmiştir.

Aşağıda bu şemalardan bir örnek bulunmaktadır:

Madde	Doz	Uygulama şekli
Mitoksantron	12 mg/m^2	1'inci gün
Prednizon	10 mg/gün	Günlük doz

7

Lökositlerin düştüğü en düşük düzey 1.000/mm^3, trombositlerin düştüğü en düşük düzey 100.000/mm^3 ve hematolojik olmayan herhangi bir kabul edilemez toksisitenin oluşmadığı durumlarda bir sonraki siklusta mitoksantron dozu vücut yüzey alanı başına 2 mg/m^2 yükseltilmelidir. Dozun, lökositlerin düştüğü en düşük düzey 500/mm^3 ve trombositlerin düştüğü en düşük düzey 50.000/mm^3 olduğu durumlarda ise vücut yüzey alanı başına 2 mg/m^2 azaltılması önerilir.

İntraplevral uygulama:

Meme kanseri ve non-Hodgkin lenfomanın plevral metastazlarında intraplevral uygulama

İntraplevral uygulama için tek doz 20 ila 30 mg mitoksantron önerilir. Tedaviden önce mümkün olduğu kadar fazla plevral eksüda drene edilmelidir. İlk mitoksantron dozunun plevra boşluğunda tutulma zamanı 48 saattir.

Bu süreç içinde sitostatik ilacın plevra içinde iyi dağılabilmesini sağlıyabilmek için hastalar istirahat pozisyonunda tutulmamalı, hareket etmeleri sağlanmalıdır.

48 saatlik sürenin sonunda eksüda tekrar drene edilir. Eğer direne edilen eksüda miktarı 200 ml'den az ise ilk tedavi siklüsü bitirilir. Eğer hacim 200 ml'den daha fazla ise tekrar 30 mg mitoksantron uygulaması yapılır. Bu ikinci uygulamadan önce hematolojik parametreler kontrol edilmelidir. İkinci intraplevral mitoksantron dozu yerinde bırakılabilir. Bir tedavi siklusu için maksimum doz 60 mg mitoksantrondur.

Dört hafta sonra eğer lökosit ve trombosit sayıları normal değerlerde ise intraplevral uygulama tekrar edilebilir.

İntraplevral mitoksantron uygulamasından 4 hafta önce ve 4 hafta sonraya kadar sitostatik ilaçlarla sistemik tedaviden kaçınılmalıdır.

Uygulama şekli:
SADECE İNTRAVENÖZ YOLDAN KULLANIM İÇİNDİR. Mitoksantron intraarteriyel, subkütan, intramüsküler veya intratekal uygulamalarda kullanılmamalıdır.

İntravenöz uygulama:
Mitoksantron yavaş intravenöz enjeksiyon şeklinde (5 dakikadan daha uzun sürede) uygulanabilir. En uygun uygulama şekli, uygulanmakta olan bir intravenöz infüzyon seti içerisine yavaş olarak enjekte etmektir. Bunun için izotonik sodyum klorür çözeltisi ve %5 glukoz çözeltisi uygun çözeltilerdir.

Mitoksantron kısa süreli (15-30 dakika) infüzyon şeklinde de uygulanabilir. Hesaplanan doz yukarıda belirtilen infüzyon çözeltilerinde birinin 50-100 ml'si ile seyreltilmelidir.

Eğer ilaç yanlışlıkla damar dışına uygulanırsa, uygulamaya derhal son verilmeli ve başka bir noktadan damara tekrar girilmelidir. Bugüne kadar damar dışına uygulamalara bağlı olarak sadece çok az vak'ada şiddetli lokal reaksiyonlar (nekroz) görülmüştür.

İntraplevral uygulama:
İntraplevral uygulama için mitoksantron, 50 ml izotonik sodyum klorür çözeltisi ile seyreltilir.

Mitoksantron içeren çözelti vücut sıcaklığına kadar ısıtılmalıdır ve kayda değer bir enjeksiyon basıncına neden olmaktan kaçınarak çok yavaş olarak (5-10 dakika) uygulanmalıdır.

Uygulama süresi:
Tüm endikasyonlarda vücut yüzey alanının her metrekaresi için toplam 200 mg mitoksantron verildikten sonra uygulamaya son verilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Böbrek fonksiyonları hafif ya da orta derece bozulmuş hastalarda mitoksantron dozunun değiştirilmesine gerek yoktur (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Karaciğer fonksiyonları hafif ya da orta derece bozulmuş hastalarda mitoksantron dozunun değiştirilmesine gerek olmadığı düşünülmektedir. Doz ayarlaması ya da doz aralığının uzatılması, yalnızca hastanın genel sağlık durumuna ve hematolojik ya da hematolojik olmayan yan etkilerin ciddiyetine bağlı olarak düşünülebilir (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyonda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlılarda, hastanın genel sağlık durumuna ve hematolojik ya da hematolojik olmayan yan etkilerin ciddiyetine bağlı olarak doz ayarlaması ya da doz aralığının uzatılması düşünülebilir.

4.3.Kontrendikasyonlar
Mitoksantron bileşiminde bulunan mitoksantron hidroklorüre, diğer antrasiklinlere ya da yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlığı bilinen durumlarda kullanılmamalıdır.

Belirgin kemik iliği depresyonu olan hastalarda kullanımı, hastanın klinik durumuna bağlı olarak nisbi kontrendikasyon oluşturur.

Mitoksantron gebelikte ve laktasyon döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.6).

4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Mitoksantron yalnızca bu ilaç konusunda deneyimli doktorlarca ve klinik ve laboratuvar açısından tedavi süresince ve sonrasında izleme konusunda yeterli imkana sahip merkezlerde uygulanmalıdır.

Mitoksantron metastatik olmayan meme kanserinin adjuvan tedavisinde kullanıldığında löseni riskinde artış olabilir. Etkinlikle ilgili yeteri kadar veri olmadığından, metastatik olmayan meme kanserinin adjuvan tedavisinde kullanılmamalıdır.

Mitoksantron, miyelosupresyon ve/veya pansitopenisi olan ya da ağır enfeksiyon geçirmekte olan hastalarda dikkatli uygulanmalıdır. Ağır karaciğer ve/veya böbrek yetmezliği durumları da dikkatli uygulanmasını gerektirir.

Akut nonlenfositik löseminin tedavisi dışında, tedaviye başlamadan önceki nötrofil sayısı 1,500 hücre/mm^3'den düşük olan hastalara verilmemelidir. Kemik iliği baskılanmasının, esas olarak da şiddetli seyredebilecek ve enfeksiyonla sonuçlanabilecek nötropeninin takibi için, ilacı alan tüm hastalarda sık sık periferik kan hücresi sayımının yapılması önerilir.

Kardiyotoksisite:
Mitoksantron ile tedavi sırasında ya da tedavinin sonlanmasından aylar veya yıllar sonra ölümcül olabilen konjestif kalp yetmezliği (KKY) oluşabilir. Kardiyotoksisite riski kümülatif mitoksantron dozlarıyla artar ve kardiyak risk faktörleri bulunsun ya da bulunmasın oluşabilir. Tedavi sırasında veya geçmişinde önemli bir kalp rahatsızlığı olan hastalarda, mediastinal / perikardiyal bölgeye radyoterapi uygulanmış hastalarda ve daha önce antrasiklin, antrasenedion ya da diğer kardiyotoksik ilaçları kullanmış hastalarda risk artabilir. Kanser hastalarında semptomatik KKY riski kümülatif olarak 140 mg/m^2'ye kadar doz almış hastalarda %2.6 olarak hesaplanmaktadır. Kümülatif toplam doz olarak vücut yüzey alanı başına 160 mg /m^2 mitoksantron dozuna ulaşıldığı durumlarda (riskli hastalarda 140 mg /m^2) kardiyotoksik etkiler daha belirgin olur. Böyle durumlarda kalp işlevlerinin uygun metodlarla düzenli olarak kontrolü yapılmalıdır.

MITOXANTRON "EBEWE" ile kardiyotoksisite riskini azaltmak için, aşağıdakiler dikkate alınmalıdır:

- MITOXANTRON "EBEWE" tedavisine başlanmadan önce tüm hastaların anamnezi alınarak, fizik muayenesi yapılarak ve EKG'si çekilerek kardiyak belirti ve işaretler açısından değerlendirmesi yapılmalıdır.
- Tüm hastaların tedaviye başlamadan önce ekokardiyografi, multi-gated radyonüklid anjiyografi (MUGA), MRI gibi uygun yöntemlerle sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) açısından kantitatif bir değerlendirmesi yapılmış olmalıdır.

Lösemi:
Lösemi tedavisinde tümör hücrelerinin hızla parçalanmasından dolayı hiperürisemi görülebilir.

Akut nonlenfositik löseminin (ANLL) tedavisi için mitoksantron tedavisi uygulananlarda nadiren akut konjestif kalp yetmezliği oluşabilmektedir. Daha önce tedavi almamış ANLL'li hastaların first-line tedavisinde mitoksantron + sitarabin ile daunorubisin + sitarabin tedavisini karşılaştıran çalışmalarda her bir tedavi kolunda hastaların %6.5'unda konjestif kalp yetmezliği bildirilmiştir. Tedavi edilmeye çalışan hastalığa eşlik eden anemi, ateş, enfeksiyon ve hemoraji nedeniyle miyokart işlevleri sıklıkla baskılandığından, ilaç tedavisiyle kardiyak etkiler arasında bir nedensellik ilişkisi kurulabilmesi zordur.

MITOXANTRON "EBEWE", LÖSEMİ TEDAVİSİNDE ENDİKE OLDUĞU GİBİ YÜKSEK DOZLARDA (14 mg/m^2/gün x 3 gün) KULLANILDIĞINDA, AĞIR MİYELOSUPRESYON GÖRÜLEBİLİR. BU NEDENLE MİTOKSANTRON YALNIZCA BU İLAÇ KONUSUNDA DENEYİMLİ DOKTORLARCA UYGULANMALIDIR.

HEMATOLOJİK VE BİYOKİMYASAL MONİTORİZASYON VE EK TEDAVİLER İÇİN LABORATUVAR VE DESTEK SERVİSLERİ HAZIRDA TUTULMALIDIR.

Multipl Sklerozlu hastalar için uyarılar:
- Tedaviye başlamadan önce sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) açısından alt limitin altında olan multipl sklerozlu hastalarda MITOXANTRON "EBEWE" ile tedavi uygulanmamalıdır.
- MS hastalarının her dozdan önce anamnezi alınarak, fizik muayenesi yapılarak ve EKG'si çekilerek kardiyak belirti ve işaretler açısından değerlendirmesi yapılmalıdır.
- MS hastaları her dozdan önce, tedaviye başlamadan önce yapıldığı şekilde LVEF açısından kantitatif olarak yeniden değerlendirilmelidir. LVEF değeri normal alt limitlerin altına düşen ya da klinik olarak anlamlı azalmalar görülen multipl sklerozlu hastalarda ek MITOXANTRON "EBEWE" dozları uygulanmamalıdır.
- MS hastaları kümülatif olarak 140 mg/m^2'den yüksek dozlar almamalıdır.
- MS hastaları geç kardiyotoksisite açısından MITOXANTRON "EBEWE" tedavisi kesildikten sonra da yıllık kantitatif LVEF değerlendirmeleriyle izlenmelidir.

Hormon tedavisine dirençli prostat kanseri:

Mitoksantron tedavisi gören hormon tedavisine dirençli prostat kanserli hastalarda LVEF'da azalma ve konjestif kalp yetmezliği gibi kardiyak değişiklikler oluşabilir.

Mitoksantron hidroklorür dahil topoizomeraz II inhibitörleri diğer antineoplastik preparatlarla (özellikle antrasiklinlerle) ve/veya radyoterapiyle birlikte kullanıldıklarında sekonder akut miyeloid lösemi (AML) veya miyelodisplastik sendrom (MDS) gelişebildiği bildirilmiştir. Yalnız

başına mitoksantron kullanılmasıyla da sekonder akut miyeloid lösemi gelişebildiği bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Hematolojik parametreler her mitoksantron uygulanmasından sonra izlenmeli ve bunun yanısıra da her tedavi siklusunda en az bir kez kontrol edilmelidir. Bölüm 4.8'de sözü edilen laboratuvar parametreleri - özellikle karaciğere ait değerler - tedavi öncesinde ve sırasında düzenli olarak izlenmelidir.

Mitoksantron uygulamasından sonra 1-2 gün süreyle idrar, sklera, deri ve tırnaklar mavi-yeşil renk alabilir.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında ''sodyum içermez''.

Uygulamayla ilgili önlemler:
Mitoksantron uygulanırken, ilacın deri ve müköz membranlarla temasından kaçınılmalıdır (koruyucu eldiven ve gözlük kullanılmalıdır). Uygulama sırasında deri ve müköz membranlarla kazayla bir temas olursa, temas eden bölgelerin bol ılık (sıcak değil) suyla yıkanması önerilir. Gözler suyla iyice yıkanmalıdır. Gerek duyulursa bir oftalmologa danışılmalıdır (bkz. bölüm 6.6).

4.5.Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Hayvan verileri, diğer antineoplastik ilaçlarla kombine olarak kullanılması durumunda aditif miyelosupresyon görülebileceğini düşündürmektedir. Bu durum kombine tedaviye ilişkin mevcut verilerle de desteklenmektedir. Kombinasyon tedavilerinde kullanılacağında, MITOXANTRON "EBEWE" tek başına kullanılacağı dozun 2-4 mg/m^2 daha azı dozlarda kullanılmalıdır (bkz. Pozoloji ve uygulama şekli).

Mitoksantronun diğer sitostatik ilaçlar ve/veya radyoterapiyle kombine kullanımında akut miyeloid lösemi (AML) ve miyelodisplastik sendrom vakalarıyla ilişkilendiren bildirimler bulunmaktadır.

Mitoksantron tedavisi sırasında canlı virüs aşılan yapılmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Mitoksantron esas olarak safra ve feçes yolla atılır; renal atılım ikincil öneme sahiptir (Bkz. Bölüm 5.3). Renal fonksiyonlan bozuk hasta popülasyonunda herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Karaciğer fonksiyonu azalmış hastalarda mitoksantronun farmakokinetiği üzerine çok sınırlı bilgi mevcuttur. Bu popülasyonda ilacın yarılanma ömrü ve klerensinde uzama beklenebilir (Bkz. Bölüm 5.3). Karaciğer fonksiyonları bozuk hasta popülasyonunda herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyonda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Bu popülasyonda herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6.Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: D

Mitoksantronun gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. Mitoksantronun gebe kadınlarda güvenle kullanıldığı gösterilmemiş olduğundan, gebelikte kullanımı kontrendikedir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Mitoksantron genotoksik olabilir. Mitoksantron ile tedavi gören erkeklerin tedavi sırasında ve tedavinin kesilmesinden 6 ay sonrasına kadar eşini gebe bırakmaması önerilir. Aynca tedaviden önce olası bir infertilite nedeniyle spermlerini saklaması konusunda bilgilenmesi önerilir.

Mitoksantron ile tedavi görmekte olan kadınların bu ilacı kullanırken ve tedavinin kesilmesinden 6 ay sonrasına kadar gebe kalmaması önerilir.

Gebelik dönemi
Hayvanlarda gerçekleştirilen çalışmaların sonuçları, mitoksantronun kadın ve erkeklerde genotoksik etkileri olabileceğini ve gebe kadınlara uygulandığında fetusta hasara yol açabileceğine işaret etmektedir. Mitoksantronun gebelikte kullanımı kontrendikedir. Gebe kadınlarda kullanımında yaşamsal öneme sahip olduğu durumlarda, tedavinin embryo üzerindeki hasar yapıcı riski konusunda tıbbi danışmanlık önerilmelidir.

Mitoksantronun gebe kadınlarda kullanımındaki etkilerini araştıran usulüne uygun yapılmış kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Hayvan deneylerinde, mitoksantrona bağlı teratojenik ya da embryotoksik bir etki gözlenmemiştir. Mitoksantronun plasentadan fetal dolaşıma geçip geçmediği bilinmemektedir.

Tedavi sırasında gebelik oluşursa genetik danışmanlık önerilmelidir.

Laktasyon dönemi
Mitoksantron anne sütüyle salgılanır; uygulanmasından sonra 28 günde önemli düzeylerde (18 ng/ml) sütte tespit edilmiştir. Mitoksantron bebeklerde ciddi advers etkilere yol açabileceğinden, tedaviye başlamadan önce emzirme kesilmelidir. Laktasyon döneminde kullanımı kontrendikedir.

Üreme yeteneği / Fertilite
Mitoksantron tedavisi uygulanacak olan erkekler, tedaviden önce, sperm preservasyonu yapmaları için bilgilendirilmelidirler.

4.7.Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Mitoksantron uygulandığında; bulantı, kusma gibi dolaşımsal yetersizliklerle sonuçlanabilecek yan etkilerin olasılığı nedeniyle; hekim, hastanın trafiğe girme ya da makine kullanma yeterliliği konusunda özel karar vermelidir.

4.8.İstenmeyen etkiler
Mitoksantron tedavisi sırasında hastalarda sıklıkla şiddetli istenmeyen etkiler görülür. İstenmeyen etkilerin sıklık ve şiddeti diğer etkenler dışında doz, infüzyon hızı ve dozlar arasındaki süreyle de ilişkilidir.

İntraplevral instilasyonla uygulama sırasında sistemik uygulamada görülenlere benzer etkiler yanında ağrı da görülebilir.

Mitoksantron tedavisi gören hastalarda aşağıdaki yan etkiler görülebilir. Bu etkilerin sıklığı aşağıdaki şekilde belirtilmiştir: Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1000 ila <1/100); seyrek (≥ 1/10.000 ila <1/1000); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Çok yaygın: Ateş.
Yaygın olmayan: Yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar.

(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmlar
Seyrek: Miyelodisplastik sendromlar, sekonder akut miyeloid lösemi

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Yaygın: Kemik iliği baskılanması, lökopeni, nötropeni (prostat kanserli hastalarda çok yaygın).
Yaygın olmayan: Trombositopeni (prostat kanserli hastalarda yaygın).
Seyrek: Anemi.

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Yaygın: Aşırı duyarlılık reaksiyonları (örn. ekzantem, dispne, hipotansiyon).
Seyrek: Anafilaksi.
Çok seyrek: İmmünsupresyon.

Endokrin hastalıklar
Çok yaygın: Amenore, spermatogenezde kısıtlanma.

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Uykuya meyil, konfüzyon, konvülsiyon, nevrit, parestezi.
Bilinmiyor: Anksiyete.

Göz hastalıkları
Seyrek: Sklerada reversibl mavi renklenme.
Bilinmiyor: Konjonktivit.

Kardiyak hastalıklar
Yaygın: EKG değişiklikleri, aritmi, sol ventrikül atım hacminde azalma, soluk kesilmesi.
Yaygın olmayan: Kalp yetmezliği, göğüs ağrısı.
Seyrek: Miyokard enfarktüsü.
Çok seyrek: Kardiyomiyopati.

Vasküler hastalıklar
Seyrek: Venöz damarlarda mavi renklenme.
Çok seyrek: Flebit (ekstravazasyona bağlı).

Solunum sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan: Dispne.

Gastrointestinal hastalıklar
Çok yaygın: Bulantı, kusma.
Yaygm: Stomatit, mukozit, iştah kaybı, diyare, karın ağrısı, kabızlık.
Yaygm olmayan: Gastrointestinal kanama, anoreksi.

Bilinmiyor: Tat duyumunda değişiklik.

Hepato-bilier hastalıklar
Yaygın olmayan: Karaciğer işlevlerinde bozulma.
Seyrek: Karaciğer enzimi düzeylerinde yükselme (lösemili hastalarda nadiren karaciğer işlevlerinde ağır bozulmayla birlikte olabilen); Hiperürisemi; Serum kreatinin ve kan BUN düzeylerinde yükselme.

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Çok yaygın: Alopesi.
Seyrek: Tırnaklarda mavi renklenme (onikolizis dahil).
Bilinmiyor: Döküntü, tırnaklarda şekil bozukluğu.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Çok yaygm: Yorgunluk, halsizlik.
Seyrek: Tümör lizis sendromu (hiperürisemi, hiperkalsemi, hiperfosfatemi ve hipokalsemi ile karakterize).
Çok seyrek: Doku nekrozu (ekstravazasyon sonrası).
Bilinmiyor: Anksiyete.

Laboratuvar bulguları:
Yaygm: İdrarın mavi-yeşil renklenmesi (MITOXANTRON "EBEWE" uygulanmasından sonra 24 saat süreyle idrarda mavi-yeşil bir renklenme görülebilir ve hastalar bu konuda bilgilendirilmelidir).
Seyrek: Karaciğer enzim düzeylerinde veya serum kreatinin, kan üre ve bilirubin değerlerinde değişiklikler.

Lösemili hastalarda, stomatit ve mukozitin hem şiddet hem de görülme sıklığı artmış olmasına rağmen benzer yan etki profili görülür. Buna rağmen, topluca değerlendirilirse lösemili hastalar mitoksantron tedavisini iyi tolere etmektedir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9.Doz aşımı ve tedavisi
Akut ve kronik doz aşımında, gözlenen yan etkilerin ağırlığı artar (bkz. bölüm 4.8). Ağız içinde ve gastrointestinal sistemde ülserasyon, ağır kanamayla birlikte hemorajik enterokolit, diyare ile böbrek ve karaciğer yetmezliğinin kalıcı belirtileri görülebilir. Değişik şiddetlerde akut kardiyak semptomlar da görülebilir.

Kemik iliği aplazisi, akut doz aşımına bağlı gelişmesi durumunda genelde daha uzun sürer (yaklaşık 3 hafta). Nekrotizan anjinanın ve kritik düzeyde trombositopeninin eşlik ettiği durumlarda kemik iliği baskılanmasının boyutu akut ya da kronik toksisitenin daha sonraki en kötü durumda fatal olabilen seyrini belirler.

Tedavi:
Mitoksantronun bilinen bir antidotu yoktur. Mitoksantron plazmadan çok hızlı bir şekilde elimine edilir ve yüksek doku afinitesi vardır. Dolayısıyla, diyalizle uzaklaştırılamaz. Eğer doz aşımı tanısı konduysa, hemen antibiyotiklerle enfeksiyon profilaksisine başlanmalıdır. Agranülositoz ve trombositopeniye karşı koymak için, tam kan transfüzyonları, lökosit ve trombosit konsantreleri kullanımı uygundur.

Rutin destek tedavileri (sıvı elektrolit dengesinin sağlanması, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarının izlenmesi, sıkı kardiyovasküler izlem, kandida enfeksiyonuna karşı profilaksi v.b.) uygulanmalıdır. Bütün doz aşımı olgularında, geç komplikasyonların ortaya çıkması açısından klinik bulgular dikkatle izlenmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1.Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antrasiklinler ve türevleri.

ATC kodu: L01DB07.

Mitoksantron hidroklorür sentetik bir antrasendiondur. Tümörlerin tedavisinde antitümör etkisinin olduğu gösterilmiş sitostatik bir preparattır.

Tümörü yok edici etkisinin kesin mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Mitoksantron, antrasiklinlere benzer bir tarzda DNA yapısına girerek DNA'yı tahrip eder ve bu durum da nükleik asit sentezinin inhibisyonuna ve hücrenin ölümüne yol açar. Mitoksantron DNA ve RNA sentezini inhibe eder ve kümeleşmeye yol açan bir etki gösterir ve kromozomların dağılımını etkileyerek fonksiyonunu bozar. Dahası DNA ile proteinlerin çapraz bağlanmasına ve hemen hemen her bir çapraz bağ noktasında proteinle birlikte kopmalara neden olur.

Mitoksantronun diğer bir etki mekanizması olarak DNA yapısına girmesi yanında DNA'ya elektrostatik bağlarla bağlanarak çok sayıda DNA parçalarının oluşumuna yol açtığı da tanımlanmıştır.

Mitoksantron hem çoğalan hem de çoğalmayan hücreler üzerine etkilidir. Hücre siklusuna (fazına) spesifik olmayan bir maddedir. Mitoksantron hücre siklusunda özellikle G_2-fazını bloke eder ve dolayısıyla hücresel RNA'da bir artışa neden olur ki bu da poliploidiye yol açar.

Mitoksantronun ancak hafif bir serbest semikinon radikali serbestleyici etkinliği vardır ve aym zamanda lipid peroksidasyonunu inhibe eder. Her iki biyokimyasal reaksiyonun antrasiklinlere spesifik kardiyotoksisiteden sorumlu olduğu düşünülür. Mitoksantronun antrasiklinlere göre nispeten düşük kardiyotoksisitesi bu gözlemler ile açıklanmaktadır.

Antineoplastik aktivitesine ilaveten, mitoksantron ayrıca antiviral, antibakteriyel, antiprotozoal ve immünomodülatör özellikler gösterir.

5.2.Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:
Uygulama şekli nedeniyle geçerli değil.

Dağılım:
Mitoksantron intravenöz uygulamadan sonra hızlı bir şekilde merkezi sinir sistemi dışında dokulara yaygm olarak dağılır. Bu nedenle de büyük bir dağılım hacmine sahiptir.

Uygulamayı takiben 5-22 saat boyunca mitoksantronun doku kompartmanlarında konsantrasyonları plazmadakinden daha yüksektir. Uygulanan doza oranla en yüksek konsantrasyonlar karaciğer ve akciğerlerde bulunmuştur. Konsantrasyonda azalan sıralamaya göre dağılım gösteren diğer dokular kemik iliği, kalp, tiroid bezi, dalak, pankreas, böbreküstü bezleri ve böbreklerdir.

Kan beyin engelinden geçiş anlamlı miktarlarda değildir. Halen mitoksantronun plasentadan geçip geçmediği bilinmemektedir. Mitoksantronun anne sütüne geçtiği gösterilmiştir.

Mitoksantronun %90'ı plazma proteinlerine bağlanır.

Plazmadan eliminasyon 3 kompartmanlı açık bir model ile tanımlanabilir. Başlangıç dağılım fazı için ortalama yarılanma ömrü yaklaşık 12 dakikadır (0.027 - 0.39 saat). İkinci dağılım fazında ise ortalama yarılanma ömrü 93 dakikadır (0.5-3 saat). Terminal eliminasyon yarılanma ömrü önemli ölçüde bireysel değişiklik gösterir. En az 215 saat (9 gün kadar) olarak hesaplanmıştır. Uzun terminal yarılanma ömrü ve aşırı büyük dağılım hacmi, mitoksantronun derin doku kompartmanlarında bağlandığım ve buradan ancak yavaş yavaş serbest bırakıldığını düşündürür.

Biyotransformasyon:
Mitoksantron biyotransformasyon sonucu mono ve dikarboksilikasit türevleri ve bunların konjugatlarına dönüşür. Bu karboksilik asit metabolitlerinin oluşma yolları bilinmemektedir. Mitoksantronun dikarboksilik asidi ana metabolittir.

Eliminasyon:
Mitoksantronun majör eliminasyon yolu olarak safra ve feçes yoluyla atılımdır. Renal atılım ikincil öneme sahiptir. Beş gün içinde ^{14}C işaretli mitoksantronun bir dozunun %18.3'ü (%13.6-24.8) feçes ile ve sadece %6.5 kadarı (%5.2 - 7.9) idrar ile atılır. Renal klerens yaklaşık 26 ml/dak'dır. İdrarda 4 metaboliti bulunmuştur.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:
Yapılan bir çalışmada mitoksantronun hem plazma, hem de hücresel düzeydeki farmakokinetiğinin 90 mg/m^2'ye kadarki yüksek dozlarında doğrusal olduğu bildirilmiştir.

Hastalardaki karekteristik özellikler

Renal fonksiyonları bozuk hastalarda eliminasyon:
Normal fonksiyona ve yetersiz fonksiyona sahip hastalar arasındaki renal klerens açısından şimdiye kadar anlamlı bir farklılık bildirilmemiştir. Hafif ve orta derecedeki renal fonksiyon bozukluğu olan hastalar için mitoksantron dozunda değişiklik yapılması gerekmemektedir.

Karaciğer fonksiyonları bozuk hastalarda eliminasyon:
Karaciğer metastazları veya karaciğer tümörleri durumlarında olduğu gibi karaciğer fonksiyonu azalmış hastalarda mitoksantronun farmakokinetiği üzerine çok sınırlı bilgi mevcuttur. Böyle hastalar eliminasyon için daha uzun bir yarılanma ömrü ve keza daha uzun klerens süresine meyil göstermektedir.

Hafif ve orta derecedeki karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar için mitoksantron dozunda değişiklik yapılması gerekmemektedir. Hastanın genel durumuna ve hematolojik ya da non-hematolojik yan etkilere göre doz ayarlaması veya dozların arasındaki sürenin uzatılmasına gidilmelidir.

5.3.Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut toksisite:
Mitoksantronun akut toksisitesi fare ve sıçanlarda intravenöz ve kısmen intraperitoneal ve subkütan uygulamalardan sonra çalışılmıştır.

Hayvan türü	Uygulama yolu	LD_{50}
Fare	i.v. i.p. s.c.	18 mg/kg 24 mg/kg 21 mg/kg
Sıçan	i.v.	5 mg/kg

Kronik toksisite:
Prolifere olan hücreler üzerindeki spesifik etkileri nedeniyle sıçan, köpek ve maymunlarda gerçekleştirilen deneysel çalışmalarda esas olarak doz kısıtlayıcı miyelosupresyon ve gastroenteropati görülmüştür. Buna ek olarak sıçanlarda nefroz ve köpeklerde spermatojen epitelde dejenerasyonla bu durumu izleyen atrofi de gelişmiştir.

Deneysel hayvan çalışmalarında insanlarda oluşan türden doz kısıtlayıcı bir kardiyotoksik etki oluştuğu kanıtlanmamıştır.

Bir dizi *in vitro* ve *in vivo* test sisteminde mutajen bir potansiyel bulunmuştur.

Küçük kemirgenlerde gerçekleştirilen uzun süreli çalışmalarda dış kulak açıklığında tümör oluşumu ile erkek farelerde hepatik hücre adenomları ve karsinomlarında artış görülmüştür.

Sıçan ve tavşanlarda gerçekleştirilen kısıtlı teratojenite çalışmalarıyla sıçanlarda yapılan fertilite çalışmalarında herhangi bir etkiye rastlanmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1.Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür
Sodyum asetat
Asetik asit
Sodyum sülfat
Enjeksiyonluk su

6.2.Geçimsizlikler

Mitoksantron çözeltisi bir infüzyon çözeltisi veya bir enjektör içinde diğer ilaçlar ile karıştırılmamalıdır.

Çökelme meydana gelebileceğinden mitoksantron çözeltisi ile heparin, aztreonam, piperasilin/tazobaktam, propofol, hirokortizon veya paklitaksel karıştırılmamalıdır.

6.3.Raf ömrü
24 aydır.

6.4.Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C altındaki oda sıcaklıklarında saklanmalıdır. Buzdolabına koymayınız ve dondurmayınız.
Seyreltildikten sonra infüzyon çözeltisi derhal kullanılmalıdır.
İnfüzyon çözeltileri, kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullara uygun bir yerde hazırlanmadıysa 25°C altındaki oda sıcaklıklarında en fazla 24 saat saklanabilir.

6.5.Ambalajın niteliği ve içeriği
Alüminyum başlıklı, teflon kaplı klorobutil tıpa ile kapatılmış renksiz Tip-1 cam flakon.
1 flakonluk ambalajlardadır.

6.6.Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

Kullanma Talimatı

MITOXANTRON "EBEWE" uygulaması sadece onkoloji alanında uzman hekimler tarafından yapılmalıdır.

Hazırlanması ve kullanılması sırasında, sitotoksik preparatlar için uygulanan güvenlik önlemlerine uyulmalıdır.

Hem tıbbi ürünün artanı hem de seyreltilmek için ya da infüzyon için hazırlanmış çözeltinin tamamı hastanenin sitotoksik maddelere uygulanan standart prosedürlerine göre ve zararlı atıkların imha edilmesi için yürürlükte olan yasal gereklere uygun olarak ortadan kaldırılmalıdır.

Hazırlama, uygulama ve kontamine materyalin atılması sırasında ve ayrıca malzemenin (tıbbi malzeme) dekontaminasyonu esnasında devamlı olarak koruyucu eldiven ve maske kullanılmalıdır. Mitoksantron içeren çözelti ile temas eden malzeme, 13 kısım su içerisinde 5.5 kısım kalsiyum hipoklorit içeren süspansiyon ile temizlenebilir. Malzemeler daha sonra bol su ile çalkalanmalıdır. İçleri hipoklorit ile detoksifiye edilen malzeme eğer mitoksantron çözeltisi kabı olarak tekrar kullanılacaksa mutlaka önce dilüe asetik asit, sonra da su ile çalkalanmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ
Sandoz İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Küçükbakkalköy Mah. Şehit Şakir Elkovan Cad. No:15A
34750 Ataşehir/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI: 25.02.2010 – 129/70

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 25.02.2010
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ