

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MITOXANTRONE – KOÇAK 20 mg/10 ml IV infüzyonluk çözelti içeren flakon
Steril, sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 1 ml çözelti, 2 mg mitoksantrona eşdeğer 2,328 mg mitoksantron hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Her 1 ml çözeltide:

Sodyum klorür	0,08 mg
Sodyum metabisülfid (E223)	0,001 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için çözelti.

Renksiz cam flakonlarda koyu mavi renkli 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 lösemnin (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.

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/mcl veya >50 000 trombosit/mcl	21 gün ya da daha kısa sürede	Daha önce kullanılan dozla devam edilir
>1500 lökosit/mcl veya >50 000 trombosit /mcl	21 günde	Normale dönene kadar beklenir, daha sonra daha önce kullanılan dozla devam edilir
<1500 lökosit/mcl veya ≤50 000 trombosit/mcl	Normale ne zaman döndüğünden bağımsız olarak	Daha önceki dozda 2 mg/m ² azaltma yapılır
<1000 lökosit/mcl veya ≤25 000 trombosit/mcl	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 m²'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/m²'ye ya da hematolojik parametrelerin karşılık 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 birçok 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 m²'si için 10-12 mg mitoksantron önerilir. Daha sonraki tedavi sikluslarında, doz hastanın durumu veya mielosupresyonun 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 m²'si için 2 mg'a düşürülmelidir.

Literatürde değişik birçok kombinasyon tedavi 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	

Erişkinlerdeki akut miyeloid lösemnin (AML) kombine tedavisinde

Erişkinlerdeki akut miyeloid lösemnin (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/m²). Beş gün süre ile günlük 12 mg/m² dozlar ile daha yüksek remisyon oranlarına ulaşılabilir. 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 birçok 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	6
Mitoksantron	10 mg/m ²	3, 4, 10 ve 11'inci günlerde	

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 birçok kombinasyon tedavi şeması önerilmiştir.

Aşağıda bu şemalardan bir örnek bulunmaktadır:

Madde	Doz	Uygulama şekli	
Mitoksantron	12 mg/m ²	1'inci gün	7
Prednizon	10 mg/gün	Günlük doz	

Lökositlerin düştüğü en düşük düzey 1.000/mm³, trombositlerin düştüğü en düşük düzey 100.000/mm³ ve hematolojik olmayan herhangi bir kabul edilemez toksisitenin oluşmadığı durumlarda bir sonraki siklusta mitoksantron dozu vücut yüzey alanı başına 2 mg/m² yükseltilmelidir. Dozun, lökositlerin düştüğü en düşük düzey 500/mm³ ve trombositlerin düştüğü en düşük düzey 50.000/mm³ olduğu durumlarda ise vücut yüzey alanı başına 2 mg/m² 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 plevral eksüda drene edilmelidir. İlk mitoksantron dozunun plevra boşluğunda tutulma zamanı 48 saattir.

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

48 saatlik sürenin sonunda eksüda tekrar drene edilir. Eğer drene 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:

YALNIZCA 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 infüzyonun 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 çözeltilerinden birinin 50-100 ml'si ile seyreltilmelidir.

Eğer ilaç yanlılıkla damar dışına uygulanırsa, uygulamaya derhal son verilmeli ve başka bir noktadan damara tekrar girilmelidir. Bugüne kadar damar dışına uygulamalara bağlı olarak sadece çok az sayıda 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 derecede 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 derecede 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.

Geriatrik 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 sülfite dahil yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı bilinen durumlarda kullanılmamalıdır. Emzirme döneminde mitoksantron kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6).

Mitoksantron, gebe kadınlarda multipl skleroz tedavisinde kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tıbbi ürün kullanmadan önce alınacak önlemler

Mitoksantron serbestçe akan intravenöz infüzyonla yavaş yavaş verilmelidir. Mitoksantron subkutan, intramusküler ya da intra-arteriyel verilmemelidir. İntra-arteriyel enjeksiyonu takiben bazen kalıcı, lokal/bölgesel nöropati raporları bulunmaktadır. Uygulama esnasında ekstremitelerde varsa ciddi lokal doku hasarı oluşabilir. Bugüne kadar, ekstremitelerde nedeniyle sadece ciddi lokal reaksiyonların (nekroz) izole vakaları tanımlanmıştır. Mitoksantron intratekal enjeksiyon ile verilmemelidir. İntratekal uygulama, kalıcı sekelli ciddi hasarla sonuçlanabilir. İntratekal enjeksiyonu takiben hem santral hem de periferik nöropati ve nörotoksisite bildirilmiştir. Bu raporlarda koma ve şiddetli nörolojik sekillere yol açan nöbetler ve bağırsak ve mesane fonksiyon bozukluğu ile felç görülmüştür.

MITOXANTRONE – KOÇAK ile kardiyotoksisite riskini azaltmak için, aşağıdakiler dikkate alınmalıdır:

- MITOXANTRONE – KOÇAK 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.

Kardiyak fonksiyon

Potansiyel olarak kalıcı ve ölümcül konjestif kalp yetmezliği (KKY) ile daha ciddi formda ortaya çıkan miyokardiyal toksisite, ya mitoksantron ile tedavi sırasında ya da tedavinin sona ermesinden aylar ya da yıllar sonra ortaya çıkabilir. Bu risk kümülatif doz ile artar. Kümülatif olarak 140 mg/m²'lik dozları tek başına veya başka kemoterapötik ajanlarla kombinasyon halinde alan kanser hastalarının %13'ünde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda orta ya da ciddi azalma olasılığı kümülatif olarak %2,6'dır.

Aktif veya uykuda kardiyovasküler hastalık, mediastinal / perikardiyal alana önceden veya eşzamanlı radyoterapi, diğer antrasiklinler veya antrasendiyonlarla daha önce yapılan tedavi veya diğer kardiyotoksik tıbbi ürünlerin eş zamanlı kullanımı kardiyak toksisite riskini artırabilir. Bu risk faktörlerini taşıyan hastalar, tedaviye başladıktan sonra sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) açısından düzenli olarak izlenmelidir. Kanser hastalarında başlangıç dozundaki mitoksantron uygulamasından önce ekokardiyogram veya multigated acquisition (MUGA) ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (LVEF) değerlendirilmesi önerilmektedir. Kanser hastalarında kardiyak fonksiyon, tedavi sırasında dikkatle izlenmelidir. LVEF değerlendirmesi düzenli aralıklarla ve / veya konjestif kalp yetmezliğinin belirtileri veya semptomları gelişirse önerilmektedir. Mitoksantron tedavisi sırasında herhangi bir zamanda kardiyotoksisite oluşabilir ve kümülatif doz ile risk artar. Mitoksantron ile kardiyak toksisite, kardiyak risk faktörleri mevcut olsun ya da olmasın daha düşük kümülatif dozlarda ortaya çıkabilir.

Daunorubisin veya doksorubisin ile daha önce tedavi edilen hastalarda olası kardiyak etki tehlikesi nedeniyle, bu hastalardaki mitoksantron tedavisinin risk-yarar oranı tedaviye başlamadan önce belirlenmelidir.

Akut miyeloid lösemi için mitoksantronla tedavi edilen hastalarda nadiren akut konjestif kalp yetmezliği ortaya çıkabilir.

Bu ayrıca mitoksantron ile tedavi edilen MS hastaları için de raporlanmıştır. Mitoksantron ile tedavi edilen multipl sklerozlu hastalarda fonksiyonel kardiyak değişiklikler olabilir. Ekokardiyogram veya MUGA ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (LVEF) değerlendirilmesi, mitoksantronun başlangıç dozunun uygulanmasından önce ve multipl skleroz hastalarında her dozdan önce ve tedavinin bitiminden sonra 5 yıla kadar yıllık olarak önerilmektedir. Mitoksantron tedavisi sırasında herhangi bir zamanda kardiyotoksisite oluşabilir ve kümülatif doz ile risk artar. Mitoksantron ile kardiyak toksisite, kardiyak risk faktörleri mevcut olsun ya da olmasın daha düşük kümülatif dozlarda ortaya çıkabilir. Normal olarak, multipl sklerozlu hastalar yaşam boyu kümülatif bir dozu 72 mg / m²'den fazla almamalıdır. Mitoksantron LVEF <%50 ya da LVEF'de klinik olarak anlamlı bir azalması olan multipl skleroz

hastalarına uygulanmamalıdır.

LVEF'si normal en düşük seviyenin altında olan hastalar mitoksantron ile tedavi edilmemelidir.

Hastalar, her bir dozdan önce kardiyak belirti ve bulgular için öykü, fiziksel ölçüm ve EKG ile değerlendirmelidir.

Hastalar, her bir değerlendirme için aynı metodoloji kullanılarak her bir dozdan önce LVEF'nin kantitatif tekrar değerlendirmesine alınmalıdır. Mitoksantronun ek dozları, mitoksantron tedavisi sırasında LVEF'si klinik olarak önemli derecede azalan ya da LVEF'si normal en düşük limitin altına düşen hastalara uygulanmamalıdır.

Hastalar, 140 mg/m^2 'den daha yüksek kümülatif mitoksantron dozu almamalıdır.

Hastalar, mitoksantronun kesilmesinden sonra geç oluşan kardiyotoksisiteyi izlemek için tedavi sırasında yapılan değerlendirme için kullanılan aynı metodoloji kullanılarak yıllık olarak LVEF değerlendirmesine alınmalıdır,

Kemik iliği baskılanması

Mitoksantron ile tedaviye, hastanın sık sık gözlemlenmesi gibi hematolojik ve kimyasal laboratuvar parametrelerinin yakın ve sıklıkla izlenmesi eşlik etmelidir. Trombositler dahil olmak üzere tam kan sayımı, uygulamadan 10 gün sonra ve her bir sonraki infüzyondan önce ve enfeksiyon belirtileri ve semptomlarının ortaya çıkması durumunda, başlangıçta mitoksantron dozunun uygulanmasından önce alınmalıdır. Hastalar, akut lösemi riskleri, semptomları ve belirtileri hakkında bilgilendirilmeli ve beş yıllık süre geçtikten sonra bile bu tür semptomların ortaya çıkması durumunda tıbbi yardım almaları istenmelidir.

Miyelosupresyon genel durumu zayıf olan veya daha önce kemoterapi ve/veya radyoterapisi alan hastalarda daha şiddetli ve uzun süreli olabilir.

Akut miyeloid lösemi tedavisinin dışında, mitoksantron tedavisi genellikle başlangıç nötrofil sayıları $1.500 \text{ hücre} / \text{mm}^3$ 'den daha az olan hastalara verilmemelidir. Başta şiddetli ve enfeksiyona yol açabilen nötropeni olmak üzere, kemik iliği supresyonu oluşumunu izlemek için mitoksantron alan tüm hastalarda sık periferik kan hücresi sayımı yapılması önerilir.

Mitoksantron lösemi tedavisinde endike olduğu gibi yüksek dozlarda ($> 14 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{dx3 gün}$) kullanıldığında şiddetli mielosupresyon meydana gelecektir.

Konsolidasyon tedavisini gerçekleştirmeden önce tam hematolojik iyileşmeyi sağlamaya özel bir önem verilmelidir (bu tedavi kullanılıyorsa) ve hastalar bu aşamada yakından izlenmelidir. Herhangi bir dozda uygulanan mitoksantron mielosupresyona neden olabilir.

Sekonder akut miyeloid lösemi ve miyelodisplastik sendrom

Topoizomeraz II inhibitörleri, monoterapi olarak veya özellikle diğer antineoplastik maddeler ve / veya radyoterapi ile birlikte kullanıldığında, akut miyeloid lösemi veya miyelodisplastik sendrom gelişmesi ile ilişkilendirilmiştir. Sekonder malignitelerin gelişme riski nedeniyle, tedaviye başlamadan önce mitoksantron tedavisinin risk-yarar oranı belirlenmelidir.

Diğer MS spesifik tedavilerden sonra kullanımı

Mitoksantronun güvenliği ve etkinliği, natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, dimetil fumarat veya teriflunomid ile tedaviden sonra araştırılmamıştır.

Metastatik olmayan meme kanseri

Meme kanserinin adjuvan tedavisinde yeterli etkinlik verilerinin olmaması ve lösemi riskinin artması nedeniyle, mitoksantron sadece metastatik meme kanseri için kullanılmalıdır.

Enfeksiyonlar

Mitoksantron gibi immünosupresif ajanları alan hastalar, enfeksiyona karşı immünolojik olarak daha düşük bir tepkiye sahiptir. Sistemik enfeksiyonlar, mitoksantron ile tedaviye başlamadan önce tedavi edilmelidir.

Aşılama

Canlı virüs aşıları ile aşılama (örn. sarı humma aşısı), mitoksantron ile tedavi sırasında olduğu gibi bağışıklığı azalmış olan hastalarda, enfeksiyon ve diğer yan etkilerin (örneğin, vaccinia gangrenosa ve generalize vaccinia) riskini artırır. Bu nedenle, canlı virüs aşıları tedavi sırasında uygulanmamalıdır. Kemoterapi sonlandırıldıktan sonra canlı virüs aşılarının dikkatli bir şekilde kullanılması ve en son kemoterapi dozundan 3 ay sonra aşılama yapılması tavsiye edilir (Bkz. Bölüm 4.5).

Erkeklerde ve kadınlarda kontrasepsiyon

Mitoksantron genotoksiktir ve potansiyel insan teratojeni olarak kabul edilir. Bu nedenle, tedavi altındaki erkeklere baba olmamaları ve tedavi sırasında ve tedaviden sonra en az 6 ay kontraseptif önlemler almaları önerilmelidir. Hamile kalma potansiyeli olan kadınlar, herbir dozdan önce negatif gebelik testine sahip olmalı ve tedavi esnasında ve tedavinin kesilmesinden sonra en az 4 ay boyunca etkili kontrasepsiyon kullanmalıdır.

Emzirme

Son uygulamadan bir ay sonra anne sütünde mitoksantron tespit edilmiştir. Bebeklerde mitoksantrondan kaynaklanan ciddi advers reaksiyonlar nedeniyle, emzirme döneminde kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3) ve tedaviye başlamadan önce kesilmelidir.

Fertilite

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, geçici veya kalıcı adet görmeme riskinde artış konusunda bilgilendirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.6). Bu nedenle tedavi öncesinde gametlerin korunması dikkate alınmalıdır. Erkeklerde yeteri kadar veri yoktur, fakat hayvanlarda sperm sayısında azalma ve testislerde tubuler atrofi gözlenmiştir.

Mutajenisite ve karsinojenisite

Mitoksantronun bakteri ve memeli test sistemlerinde, ayrıca sıçanlarda in vivo olarak mutajenik olduğu bulunmuştur. Aktif madde deney hayvanlarında önerilen klinik dozun altındaki dozlarda kanserojendir. Bu nedenle, mitoksantron insanlarda kanserojen olma potansiyeline sahiptir.

Tümör lizis sendromu

Tümör lizis sendromu vakaları mitoksantron kullanımı ile bildirilmiştir. Ürik asit, elektrolit ve üre düzeyleri izlenmelidir.

İdrar ve diğer dokularda renk bozulması

Mitoksantron, uygulamadan 24 saat sonra idrarda mavi-yeşil renklenmeye neden olabilir ve hastalara tedavi sırasında bunu beklemeleri tavsiye edilir. Ayrıca sklera, deri ve tırnaklarda mavimsi renk değişikliği de oluşabilir.

Bu tıbbi ürün her bir flakonunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez”.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Mitoksantronun potansiyel olarak kardiyotoksik aktif maddelerle (Örn.,antrasiklinler) kombine edilmesi, kardiyak toksisite riskini artırır.

Mitoksantron dahil topoizomera II inhibitörleri, diğer antineoplastik ajanlar ve/veya radyoterapi ile eşzamanlı olarak kullanıldığında, Akut Miyeloid Lösemi (AML) veya Miyelodisplastik Sendrom (MDS) gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (Bkz. bölüm 4.8).

Mitoksantron, farmakolojik etkisinin bir uzantısı olarak miyelosüpresyona neden olur. Miyelosüpresyon, meme kanseri tedavisi için olduğu gibi başka bir miyelosüpresif ajan ile kombinasyon halinde kullanıldığında arttırabilir.

Mitoksantronun diğer immünosüpresif ajanlarla kombinasyonu, aşırı immünodepresyon ve lenfoproliferatif sendrom riskini arttırabilir.

Canlı virüs aşıları ile aşılama (örn. Sarı humma aşısı), mitoksantron ile tedavi sırasında olduğu gibi bağışıklığı azalmış olan hastalarda, enfeksiyon ve diğer yan etkilerin (örneğin, vaccinia gangrenosa ve generalize vaccinia) riskini artırır. Bu nedenle, canlı virüs aşıları tedavi sırasında uygulanmamalıdır. Kemoterapiyi durdurduktan sonra canlı virüs aşılarının dikkatli bir şekilde kullanılması ve en son kemoterapi dozundan 3 ay sonra aşılama yapılması tavsiye edilir (Bkz. Bölüm 4.4).

K vitamini antagonistleri ve sitotoksik ajanların kombinasyonu, kanama riskinin artmasına neden olabilir. Oral antikoagülan tedavisi alan hastalarda, protrombin zaman oranı veya INR, mitoksantron ile tedavinin eklenmesi ve geri çekilmesi ile yakından izlenmeli ve eşzamanlı tedavi sırasında daha sık tekrar değerlendirilmelidir. Antikoagülan dozun ayarlanması arzu edilen antikoagülasyon seviyesini korumak için gerekli olabilir.

Mitoksantronun BCRP taşıyıcı proteini için in vitro bir substrat olduğu gösterilmiştir. BCRP taşıyıcısının inhibitörleri (örneğin eltrombopag, gefitinib), biyoyararlanımın artmasına neden olabilir. Doğuştan olmayan akut miyeloid lösemili çocuklarda yapılan bir farmakokinetik

çalışmada, siklosporin ko-ilacı, %42'lik bir azalmış mitoksantron klirensi ile sonuçlanmıştır. BCRP taşıyıcısının indükleyicileri, potansiyel olarak mitoksantron maruziyetini azaltabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Mitoksantron genotoksiktir ve potansiyel bir insan teratojeni olarak kabul edilir. Bu nedenle, tedavi altındaki erkeklere baba olmamaları ve tedaviden sonra en az 6 ay kontraseptif önlemler almaları önerilir. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara hamile kalmaktan kaçınmaları önerilmelidir; her dozdan önce negatif gebelik testine sahip olmalı ve tedavi esnasında ve tedaviden sonra en az 4 ay boyunca etkili kontrasepsiyon kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

Hamile kadınlarda mitoksantron kullanımı ile ilgili çok sınırlı veri bulunmaktadır. Mitoksantron, insanın maruz kalacağı dozların altındaki dozlarda hayvan çalışmalarında teratojenik değildir, ancak üreme toksisitesine neden olur (Bkz. Bölüm 5.3). Mitoksantron, etki mekanizması ve ilgili etkin maddelerin gösterdiği gelişimsel etkiler nedeniyle, potansiyel bir insan teratojeni olarak değerlendirilir. Bu nedenle, hamile kadınlarda MS tedavisi için mitoksantron kullanılması kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3). Diğer endikasyonların tedavisi için kullanıldığında hamileliğin ilk trimester döneminde uygulanmamalıdır. Her durumda, tedavinin yararı fetusun olası riskine karşı değerlendirilmelidir. Eğer bu tıbbi ürün hamilelikte kullanıldığında veya mitoksantron tedavisi süresince hamile kalınırsa, hasta fetusun potansiyel riski konusunda bilgilendirilmeli ve genetik danışmanlık sağlanmalıdır.

Emzirme dönemi

Mitoksantron anne sütüne geçer ve son uygulamadan sonra bir aya kadar anne sütünde tespit edilmiştir. Bebeklerde mitoksantrondan kaynaklanan ciddi advers reaksiyonlar nedeniyle, emzirme döneminde kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3) ve tedaviye başlanmadan önce kesilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Mitoksantron ile tedavi edilen kadınlarda geçici veya kalıcı adet görmeme riski artmaktadır ve bu nedenle tedaviden önce gamet hücrelerinin korunması düşünülmelidir. Erkeklerde hiçbir veri yoktur, ancak hayvanlarda testislerin tübüler atrofiksi ve azalmış sperm sayısı gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Mitoksantronun araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde küçük etkisi vardır. Mitoksantron kullanımının ardından sersemlik ve halsizlik meydana gelebilir (Bkz. Bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlik profilinin özeti

Mitoksantronun en ciddi yan etkileri miyokardiyal toksisite ve miyelosüpresyondur. Mitoksantronun en yaygın görülen yan etkileri (10 hastanın 1’den fazlasında görülen) anemi, lökopeni, nötropeni, enfeksiyonlar, adet görememe, saç dökülmesi, bulantı ve kusmadır.

Advers etkilerin tablosu

Aşağıdaki tablo, klinik çalışmalardan elde edilen güvenlik verilerine, klinik çalışmalardaki onkolojik endikasyonların raporlarına ve multipl skleroz için tedavi edilen hastaların yetkilendirilmiş güvenlik çalışmalarına ve raporlarına dayanmaktadır. Bu etkilerin sıklığı aşağıdaki şekilde belirtilmiştir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sıklık	Onkoloji	Multipl Skleroz
Enfeksiyonlar ve Enfestasyonlar		
Çok yaygın	Enfeksiyon (ölümcül sonuçlar dahil)	Enfeksiyon (ölümcül sonuçlar dahil) İdrar yolu enfeksiyonu Üst solunum yolu enfeksiyonu
Yaygın olmayan	İdrar yolu enfeksiyonu Üst solunum yolu enfeksiyonu Kan zehirlenmesi (sepsis) Fırsatçı enfeksiyonlar	Zatürre Kan zehirlenmesi (sepsis) Fırsatçı enfeksiyonlar
Seyrek	Zatürre	
İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar (kistler ve polipler dahil)		
Yaygın olmayan	Akut miyeloid lösemi, miyelodiplastik sendrom, akut lösemi	Akut miyeloid lösemi, miyelodiplastik sendrom, akut lösemi
Kan ve lenfatik sistem hastalıkları		
Çok yaygın	Anemi Nötropeni Lökopeni	
Yaygın	Trombositopeni Granülositopeni	Anemi Lökopeni Granülositopeni Anormal beyaz kan hücresi sayısı
Yaygın olmayan	Miyelosüpresyon Kemik iliği yetmezliği	Kemik iliği yetmezliği Miyelosüpresyon

	Anormal beyaz kan hücresi sayısı	Trombositopeni Nötropeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları		
Yaygın olmayan	Anafilaksi / anafilaktoid reaksiyonlar (şok dahil)	Anafilaksi / anafilaktoid reaksiyonlar (şok dahil)
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		
Yaygın	Anoreksi	
Yaygın olmayan	Kilo dalgalanmaları Tümör lizis sendromu*	Anoreksi Kilo dalgalanmaları
*Akut T ve B lenfoblastik lösemi ve non-Hodgkin lenfomalar (NHL) en çok TLS ile ilişkilidir.		
Sinir sistemi hastalıkları		
Yaygın	Uyuşukluk	Baş ağrısı
Yaygın olmayan	Anksiyete Konfüzyon Baş ağrısı Parestizi	Anksiyete Konfüzyon Parestizi Uyuşukluk
Göz hastalıkları		
Yaygın olmayan	Skleral renk değişimi	Skleral renk değişimi
Kardiyak hastalıklar		
Yaygın	Konjestif kalp yetmezliği Miyokard enfarktüsü (ölümcül olaylar dahil)	Aritmi Anormal elektrokardiyogram Azalmış sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu
Yaygın olmayan	Aritmi Sinüs bradikardi Anormal elektrokardiyogram Azalmış sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu	
Seyrek	Kardiyomiyopati	
Damar hastalıkları		
Yaygın olmayan	Bilinç bulanıklığı Kanama Hipotansiyon	Bilinç bulanıklığı Kanama Hipotansiyon
Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar		
Yaygın	Dispne	
Yaygın olmayan		Dispne

Gastrointestinal hastalıklar		
Çok yaygın	Bulantı Kusma	Bulantı
Yaygın	Kabızlık İshal Stomatit	Kabızlık İshal Stomatit Kusma
Yaygın olmayan	Karın ağrısı Gastrointestinal kanama Mukozal inflamasyon Pankreatit	Karın ağrısı Gastrointestinal kanama Mukozal inflamasyon Pankreatit
Hepatobiliyer hastalıklar		
Çok yaygın		Yükselmiş aspartat aminotransferaz seviyesi
Yaygın olmayan	Hepatotoksisite Yükselmiş aspartat aminotransferaz seviyesi	Hepatotoksisite
Deri ve deri altı doku hastalıkları		
Çok yaygın	Alopesi	Alopesi
Yaygın olmayan	Eritem Tırnak bozuklukları Raş Ciltte renk bozukluğu Doku nekrozu (ekstravazasyondan sonra)	Tırnak bozuklukları Raş Ciltte renk bozukluğu Doku nekrozu (ekstravazasyondan sonra)
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		
Yaygın olmayan	Yükselmiş serum kreatini Yükselmiş kan üre nitrojen seviyesi Toksik nefropati İdrar renk değişikliği	Yükselmiş serum kreatini Yükselmiş kan üre nitrojen seviyesi Toksik nefropati İdrar renk değişikliği
Üreme sistemi ve meme hastalıkları		
Çok yaygın		Amenore*
Yaygın olmayan	Amenore	
• Amenore, uzun sürebilir ve erken menapoz ile uyumlu olabilir.		
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		
Yaygın	Asteni Yorgunluk Pireksi	

Yaygın olmayan	Ödem Ekstravazasyon* Disguzi	Asteni Yorgunluk Ödem Pireksi Ekstravazasyon* Ani ölüm**
*İnfüzyon bölgesinde ekstravazasyon rapor edilmiştir. Bu da ciltte eritem, şişlik, ağrı, yanma ve/veya mavi renk değişikliğine neden olabilir. Ekstravazasyon, sonuçta debridman ve deri nakli ihtiyacı ile doku nekrozuna neden olabilir. Flebit, ayrıca infüzyon yerinde bildirilmiştir. **Mitoksantron uygulaması ile nedensel ilişkisi belirsizdir.		

Seçilmiş advers reaksiyonların açıklaması

Potansiyel olarak iyileşmeyen ve ölümcül konjestif kalp yetmezliği ile en şiddetli formda ortaya çıkan miyokardiyal toksisite ya mitoksantron ile tedavi sırasında ya da tedavinin sona ermesinden yıllar sonra ortaya çıkabilir. Bu risk kümülatif doz ile artar. Klinik çalışmalarda, tek başına veya diğer kemoterapötik ajanlarla kombinasyon halinde, kümülatif 140 mg/m²'lik dozları alan kanser hastaları, %2,6'lık klinik konjestif kalp yetmezliği olasılığına sahiptir.

Miyelosüpresyon, mitoksantronun doz sınırlayıcı istenmeyen bir etkisidir. Daha önce kemoterapi veya radyoterapi alan hastalarda miyelosüpresyon daha belirgin ve daha uzun sürebilir. Akut lösemi hastaları ile yapılan klinik çalışmada, mitoksantron tedavisi verilen tüm hastalarda önemli miyelosüpresyon oluşmuştur. 80 kayıtlı hasta arasında en düşük beyaz kan hücresi sayısı ve trombosit sayısı için ortalama değerler sırasıyla 400/mcl (WHO derece 4) ve 9.500/mcl (WHO derece 4)'dir. Hematolojik toksisite akut lösemide zor değerlendirilir, çünkü beyaz kan hücresi ve trombosit sayıları gibi kemik iliği depresyonunun geleneksel parametreleri, lösemik hücrelerin ilik replasmanı ile karıştırılır.

Multipl skleroz popülasyonu

Hematolojik toksisite

Her uygulamadan sonra bir nötropeni oluşabilir. Bu genellikle infüzyondan sonraki 10. günde en az lökosit sayısına sahip olan ve 20. günde geri kazanılan bir nötropenidir. Geri döndürülebilir trombositopeni de gözlenebilir. Hematolojik parametreler düzenli olarak izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Ölümcül akut miyeloid lösemi vakaları raporlanmıştır (Bkz. Bölüm 4.4)

Kardiyak toksisite

Elektrokardiogram anomali vakaları raporlanmıştır. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) <50% olan konjestif kalp yetmezliği vakaları da bildirilmiştir. (Bkz. Bölüm 4.4)

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyonda mitoksantron tedavisi önerilmemektedir. Güvenlik ve etkinlik çalışması

yapılmamıştır.

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

Mitoksantron için bilinen antidot yoktur. Kazara doz aşımaları raporlanmıştır. Tek bir bolus enjeksiyon olarak 140-180 mg/m² alan 4 hasta, enfeksiyonla beraber ciddi lökopeninin bir sonucu olarak ölmüştür. Uzun süreli şiddetli miyelosupresyon dönemlerinde hematolojik destek ve antimikrobiyal terapi gerekebilir.

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar üzerinde çalışılmamış olmasına rağmen, mitoksantron geniş ölçüde dokuya bağlanır ve terapötik etki veya toksisitenin peritoneal veya hemodiyaliz ile hafifletilebilmesi olası değildir.

Verilen doza ve hastanın fiziki durumuna göre hematopoetik, gastro intestinal, hepatik veya renal toksisite görülebilir.

Yüksek doz vakalarında hastalar yakından takip edilmelidir. Tedavi semptomatik ve destekleyici olmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: Antrasiklinler ve türevleri, antineoplastik ajanlar

ATC kodu: L01DB07

Etki mekanizması

Hidrojen bağı yoluyla deoksiribonükleik aside (DNA) giren DNA-reaktif bir ajan olan mitoksantron, çapraz bağlara ve iplik kopmasına neden olur. Mitoksantron ayrıca ribonükleik asit (RNA) ile etkileşir ve hasarlı DNA'nın açılmasından ve onarılmasından sorumlu bir enzim olan topoizomera II'nin güçlü bir inhibitörüdür. Hem çoğalma fazındaki hem de çoğalma fazında olmayan kültürlenmiş insan hücreleri üzerinde sitosidal bir etkiye sahiptir, bu da hızlı çoğalan ve yavaş büyüyen neoplazmalara karşı hücre döngüsü fazı özgünlüğünü ve aktivitesinin eksikliğini gösterir. Mitoksantron hücre döngüsünü G2 fazında bloke ederek hücre RNA ve poliploidinin artmasına neden olur.

Mitoksantronun, in vitro olarak B hücresi, T hücresi ve makrofaj proliferasyonunu inhibe ettiği ve antijen sunumu ile interferon gama, tümör nekroz faktörü alfa ve interleukin-2'nin sekresyonunu bozduğu gösterilmiştir.

Farmakodinamik etkiler

Sentetik antrasendion türevi olan mitoksantron, belirlenmiş bir sitotoksik antineoplastik ajandır. Birçok malignitede terapötik etkinliği bildirilmiştir. MS'teki varsayılan etki mekanizması, immünosupresyondur.

Klinik etkinlik ve güvenlik

Mitoksantron'un 12 ila 14 mg / m²'lik dozları ile tedavi çeşitli kanserlerin tedavisinde etkili olmuştur. Bu doz iki gün boyunca konsolidasyon tedavisi için, ardı ardına üç gün boyunca akut miyeloid lösemisinin indüksiyon tedavisi için, 21 günlük sikluslarla verilmiştir. Mitoksantron tek başına veya diğer anti kanser ajanlarla veya kortikosteroidler ile birlikte verildiğinde aktiftir. Mitoksantron diğer sitostatik aktif maddelerle kombinasyon halinde, metastatik meme kanserinin tedavisinde, ayrıca antrasiklin içeren bir rejimle adjuvan tedavinin başarısız olduğu hastalarda da etkilidir.

Mitoksantron kortikosteroidler ile kombinasyon halinde kastrasyona dirençli ileri derece prostat kanserli hastalarda yaşam süresinde herhangi bir iyileşme ilerleme göstermeden ağrı kontrolü ve yaşam kalitesini artırır. İlk indüksiyon tedavisi olarak mitoksantron sitarabin ile kombinasyon halinde daha önce tedavi edilmemiş akut miyeloid lösemili erişkin hastalarda daunorubisin kombinasyonları gibi remisyonu indüklemek için en az etkilidir. Mitoksantron, tek başına veya diğer sitostatik tıbbi ürünlerle kombinasyon halinde, çeşitli NHL tipleri olan hastalarda objektif tepki gösterir. Son basamak tedavi olarak kullanıldığında, Mitoksantronun uzun dönemde yararlı olabilmesi, kanser direnci ile sınırlıdır.

Yüksek aktif inflamatuvar aktif MS hastalığı ile ilgili yapılan bir klinik çalışmada her üç ayda bir uygulanan 12 mg/m²'lik mitoksantron ile tedavinin, 5 mg/m² ve plasebodan daha üstün olduğu görülmüştür. Nörolojik yetersizliğin kötüleşmesinde ve klinik atakların sıklığında bir azalma gözlenmiştir. Multipl sklerozda yapılan çeşitli çalışmalarda etkili kümülatif doz 36 mg/m² ila 120 mg/m² arasında değişmektedir. Tek dozlar 5 ila 12 mg/m² arasında değişmektedir, doz aralıkları ayda bir defadan 3 ayda bir defaya kadar değişmektedir. Ayrıca kümülatif dozun uygulanma süreci 3 ila 24 ay arasında değişmektedir. Bununla birlikte, kümülatif dozlarda kardiyotoksisite artmaktadır. 72 mg/m²'lik bir kümülatif doz hala etkilidir ve daha yüksek kümülatif dozlardan daha az kardiyotoksisite ile ilişkilidir. Bu nedenle, multipl sklerozlu hastalar yaşam boyu kümülatif dozu 72 mg/m²'den fazla almamalıdır.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik hastalarda güvenlik ve etkinlik oluşturulmamıştır.

Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Tek doz intravenöz uygulamayı takiben hastalarda mitoksantronun farmakokinetiği, üç bölmeli bir model ile karakterize edilebilir. 15-90 mg/m² uygulanan hastalarda, doz ile konsantrasyon eğrisinin altındaki alan (EAA) arasında doğrusal bir ilişki vardır. Mitoksantronun 5 gün boyunca her gün veya her 3 haftada 1 tek doz uygulanması durumunda etkin maddenin plazmada dağılımı belli değildir.

Dağılım:

Dokulardaki dağılım yaygındır: kararlı durum dağılım hacmi 1.000 L / m²'yi aşmaktadır. Plazma konsantrasyonları ilk iki saatte hızla azalır ve daha sonra yavaş yavaş azalır. Mitoksantron % 78 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Bağlı fraksiyon, konsantrasyondan bağımsızdır ve fenitoin, doksorubisin, metotreksat, prednizon, prednizolon, heparin veya aspirin varlığından etkilenmez. Mitoksantron, kan-beyin bariyerini geçmez. Testislere dağılım nispeten düşüktür.

Biyotransformasyon ve eliminasyon :

Mitoksantron metabolizmasının başlıca yolları açıklığa kavuşturulamamıştır. Mitoksantron, idrar ve dışkı ile değişmemiş aktif madde ya da inaktif metabolitleri olarak yavaş yavaş atılır. İnsan çalışmalarında, tıbbi ürünün uygulanmasından sonraki 5 günlük periyotta, dozun sadece %10'u ve % 18'i idrar ve dışkıda sırasıyla aktif madde veya metabolit olarak geri kazanılmıştır. İdrarda geri kazanılan maddenin %65'i değişmemiş aktif maddedir. Kalan %35'lik kısım, monokarboksilik ve dikarboksilik asit türevleri ve bunların glukuronid konjugatlarıdır.

Eliminasyon aşaması için rapor edilen yarı ömür değerlerinin çoğu 10 ile 40 saat arasındadır, ancak diğer bazı çalışanlar 7 ile 12 gün arasında çok daha uzun değerler bildirmiştir. Tahminlerdeki farklılıklar, dozlardan sonraki geç zamanlardaki verilerin mevcudiyetine, verilerin ağırlığına ve test duyarlılığına bağlı olabilir.

Özel popülasyonlar:

Mitoksantron klirensi, karaciğer yetmezliği ile azaltılabilir.

Mitoksantron farmakokinetiğinde yaşlı ve genç erişkin hastalar arasında anlamlı farklılıklar görülmemektedir. Toplumsal cinsiyet, ırk ve böbrek yetmezliğinin mitoksantron farmakokinetiği üzerine etkisi bilinmemektedir.

Mitoksantron farmakokinetiği pediatrik popülasyonlarda bilinmemektedir.

5.2. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tek ve tekrarlı toksisite çalışmaları fare, sıçan, köpek ve maymunlarda yürütülmüştür. Hematopoetik sistem, miyelosupresyonun görüldüğü ve toksisitenin birincil hedefi olan organ hematopoetik sistemdir. Kalp, böbrek, gastrointestinal sistem ve testisler ilave hedeflerdir. Testislerin tübüler atrofi ve azalmış sperm sayısı gözlenmiştir.

Mitoksantron tüm in vitro test sistemlerinde ve in vivo sıçanlarda mutajenik ve klastojeniktir. Sıçanlarda ve erkek farelerde kanserojen etkiler görülmüştür. Gebeliğin organogenez döneminde gebe sıçanların tedavisi, önerilen insan dozunun mg/m² bazında >0.01 katı dozunda uygulandığında fetal büyüme geriliği ile ilişkilidir. Hamile tavşanlar organogenez döneminde tedavi edildiğinde, önerilen insan dozunun mg/m² bazında > 0.01 katı dozunda uygulandığında artmış prematüre doğum oranı gözlenmiştir. Bu çalışmalarda teratojenik etki gözlenmemiştir, fakat test edilen maksimum dozlar önerilen insan dozunun çok altındadır (sırasıyla sıçanlarda ve tavşanlarda 0,02 ve 0,05 katı, mg / m² bazında). Sıçanlarda yapılan iki nesil boyunca yapılan

çalışmada yavru gelişimi veya doğurganlık üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür

Sodyum metabisülfite (E223)

Distile su

6.2. Geçimsizlikler

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

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

6.3. Raf ömrü

24 ay.

Flakon açıldıktan sonraki raf ömrü:

MITOXANTRONE – KOÇAK istendiğinde bir bölümü daha sonra kullanılacak şekilde uygulanabilir. Uygulanacak bölümün enjektöre çekilmesi kontrollü ve valide aseptik koşullarda gerçekleştirilmelidir. Bu koşullarda kullanıma hazırlanmış çözeltinin +25°C’de kimyasal ve fiziksel olarak 7 gün süreyle stabil kaldığı kanıtlanmıştır.

Mikrobiyolojik açıdan, açılması sırasında mikrobiyal kontaminasyon riski tümüyle ortadan kaldırılmadığı sürece ürünün hemen kullanılması önerilir. Flakonlar açıldıktan sonra hemen kullanılması, uygulamayı yapanın sorumluluğundadır ve +25°C’de 7 günden uzun süre saklanmamalıdır. Aseptik koşullarda hazırlanmadıysa 25°C altındaki oda sıcaklığında en fazla 24 saat saklanabilir.

Flakon içeriği seyreltilerek kullanıma hazırlandıktan sonraki raf ömrü:

MITOXANTRONE – KOÇAK uygulamadan önce seyreltilecek ve bu çözelti bir süre saklanacaksa işlem kontrollü ve valide aseptik koşullarda gerçekleştirilmelidir. Bu koşullarda kullanıma hazırlanmış çözeltinin +4°C ila 25°C arası sıcaklıkta kimyasal ve fiziksel olarak 4 gün süreyle stabil kaldığı kanıtlanmıştır. Bu süre içinde kullanılmayan çözelti atılmalıdır.

Mikrobiyolojik açıdan, açılması sırasında mikrobiyal kontaminasyon riski tümüyle ortadan kaldırılmadığı sürece seyreltilmiş ürünün hemen kullanılması önerilir. Seyreltilmiş ürünlerin, seyreltikten sonra hemen kullanılması, uygulamayı yapanın sorumluluğundadır ve +4°C ila 25°C arası sıcaklıkta 4 günden uzun süre saklanmamalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında, ışıktan koruyarak, ambalajında saklanmalı ve doldurulmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

1 adet, 10 ml çözelti içeren renksiz, Tip I cam flakon ambalajlarda.

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 Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

Kullanma Talimatı

MITOXANTRONE – KOÇAK 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

KOÇAK FARMA İLAÇ VE KİMYA SANAYİ A.Ş.

Mahmutbey Mah. 2477. Sok. No:23

Bağcılar / İstanbul

Tel: 0212 410 39 50

Faks: 0212 447 61 65

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

202/9

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.02.2003

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ