

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDELTS NAMN

Mitoxantron Ebewe 2 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 2 mg mitoxantron (som hydroklorid).

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

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

Hjälpämnen med känd effekt:

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

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

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

Klar, blå lösning, fri från partiklar.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Mitoxantron är indicerat för behandling av metastaserande bröstcancer.

Mitoxantron är indicerat för behandling av non-Hodgkins lymfom.

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

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

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

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

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

Metastaserande bröstcancer, non-Hodgkins lymfom

Monoterapi

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

Dosanpassning och tid för efterföljande dos bestäms efter klinisk bedömning beroende på grad och duration av myelosuppression. För efterföljande kurer kan föregående dos upprepas om antalet vita blodkroppar och trombocyter har återgått till normala nivåer efter 21 dagar.

Vid behandling av metastaserande bröstcancer och non-Hodgkins lymfom kan följande tabell användas som riktlinje för dosanpassning i enlighet med blodvärdesnadir (som vanligtvis inträffar ca 10 dagar efter dosering).

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

Kombinationsbehandling

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

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

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

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

Akut myeloisk leukemi

Monoterapi vid recidiv:

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

Kombinationsbehandling

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

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

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

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

Behandling av blastkris vid kronisk myeloid leukemi

Kombinationsterapi vid recidiv

Den rekommenderade dosen i kombinationsterapi vid recidiv är 5 till 12 mg/m² kroppsytta, givet som en intravenös engångsdos dagligen under 2-4 dagar i följd (maximal dos 48 mg/m²).

Avancerad kastrationsresistent prostatacancer

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

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

Multipel skleros

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

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

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

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

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

Differentialräkning av vita blodkroppar inom 21 dagar efter mitoxantroninfusionen

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

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

Differentialräkning av vita blodkroppar 7 dagar före mitoxantroninfusionen

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

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

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

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

Särskilda populationer

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

Mitoxantron Ebewe-koncentrat ska endast ges som intravenös infusion.

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

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

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

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

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

Hjärtfunktion

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

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

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

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

Detta har också rapporterats för patienter med multipel skleros som behandlas med mitoxantron. Funktionella hjärtförändringar kan förekomma hos patienter med multipel skleros som behandlas med mitoxantron. Utvärdering av vänster kammares ejektionsfraktion (LVEF) genom EKG eller MUGA rekommenderas för patienter med multipel skleros före behandlingsstart, före varje dos och därefter regelbundet i upp till 5 år efter avslutad behandling. Kardiotoxicitet kan förekomma när som helst under behandlingen med mitoxantron och risken ökar med kumulativa doser. Kardiotoxicitet med mitoxantron kan förekomma vid låga kumulativa doser, oavsett förekomst av riskfaktorer. Vanligtvis bör inte patienter med multipel skleros få en kumulativ livstidsdos som är högre än 72 mg/m². Mitoxantron ska normalt inte ges till patienter med multipel skleros som antingen har LVEF < 50 % eller en kliniskt betydande sänkning av LVEF.

Benmargssuppression

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

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

Förutom vid behandling av akut myeloisk leukemi ska mitoxantron normalt inte ges till patienter med ett neutrofilantal lägre än 1 500 celler/mm³. Täta kontroller av perifer blodstatus rekommenderas för samtliga patienter som får mitoxantron för att kontrollera förekomsten av benmargssuppression, i synnerhet neutropeni, vilken kan vara allvarlig och leda till infektioner.

Svår myelosuppression uppstår när mitoxantron används i höga doser (>14 mg/m²/dag i 3 dagar), vilket är indicerat för behandling av leukemi.

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

Sekundär akut myeloisk leukemi och myelodysplastiskt syndrom

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

Användning efter andra behandlingar specifika för multipel skleros

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

Icke-metastaserande bröstcancer

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

Infektioner

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

Vaccination

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

Kontraception hos män och kvinnor

Mitoxantron är genotoxiskt och betraktas som potentiellt teratogent hos människor. Män som behandlas ska därför uppmanas att inte göra en kvinnlig partner gravid och att använda preventivmedel under behandlingen och i 5 månader efter avslutad behandling. Kvinnor i fertil ålder ska uppvisa ett negativt graviditetstest före varje dos och använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och i 8 månader efter avslutad behandling.

Amning

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

Fertilitet

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

Mutagenicitet och karcinogenitet

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

Tumörlyssyndrom

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

Missfärgning av urin och andra vävnader

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

Mitoxantron Ebewe innehåller natrium

10 mg/5 ml injektionsflaska:

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

20 mg/10 ml injektionsflaska:

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kontraception hos män och kvinnor

Mitoxantron är genotoxiskt och betraktas som potentiellt teratogent hos människor. Män som behandlas ska därför uppmanas att inte göra en kvinnlig partner gravid och att använda preventivmedel under behandlingen och i 5 månader efter avslutad behandling. Kvinnor i fertil ålder ska uppmanas att undvika att bli gravida, ska uppvisa ett negativt graviditetstest före varje dos och använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och i 8 månader efter avslutad behandling.

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Tabell över biverkningar

Tabellen nedan är baserad på säkerhetsdata från kliniska prövningar samt spontanrapportering vid onkologiska indikationer och från kliniska prövningar, säkerhetsstudier efter marknads godkännandet och spontanrapportering från patienter som behandlas mot multipel skleros. Frekvenserna definieras enligt följande konvention: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

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

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

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

Beskrivning av valda biverkningar

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

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

Patienter med multipel skleros

Hematologisk toxicitet

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

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

Kardiotoxicitet

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

Pediatrisk population

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

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

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

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, Antracykliner och närbesläktade substanser, ATC-kod L01DB07

Verkningsmekanism

Mitoxantron är en DNA-reaktiv substans som interkalerar med deoxiribonukleinsyra (DNA) via vätebindningar och orsakar korsbindningar och strängbrott. Mitoxantron reagerar också med ribonukleinsyra (RNA) och är en kraftfull hämmare av topoisomeras II, ett enzym som ansvarar för upplindning och reparation av skadat DNA. Substansen har cytotoxisk effekt på såväl prolifererande som icke-prolifererande odlade humana celler, vilket tyder på att mitoxantron inte är cellcykelfas-

specifikt och är aktivt mot snabbt prolifererande och långsamt växande tumörer. Mitoxantron blockerar cellcykeln i G2-fasen, vilket leder till en ökning av cellulärt RNA och polyploidi.

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

Farmakodynamiska effekter

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

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

Mitoxantron i kombination med kortikosteroider förbättrar smärtkontroll och livskvaliteten hos patienter med långt framskriden metastaserande kastrationsresistent prostatacancer, utan att ge någon förbättring av den totala överlevnaden. Mitoxantron i kombination med cytarabin som inledande induktionsbehandling är minst lika effektivt för induktion av remission som daunorubicinkombinationer hos vuxna patienter med behandlingsnaiv akut myeloisk leukemi.

Mitoxantron som monoterapi eller i kombination med andra cytotoxiska läkemedel uppvisar objektivt värderade behandlingssvar hos patienter med olika typer av non-Hodgkins lymfom. Långtidseffekten av mitoxantron är begränsad av utveckling av cancerresistens, vilket så småningom kan leda till dödsfall när det används som sista linjens behandling.

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

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt hos barn har inte fastställts.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism och eliminering

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

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

Särskilda populationer

Clearance av mitoxantron kan minska på grund av nedsatt leverfunktion.

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

Farmakokinetiken för mitoxantron hos en pediatrik population är inte känd.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Natriumacetat (E 262)

Koncentrerad ättiksyra (E 260)

Natriumsulfat (E 514)

Saltsyra (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

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

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats i 24 timmar vid rumstemperatur och i maximalt 3 dagar vid 2–8 °C.
Från mikrobiologisk synpunkt ska den utspädda produkten användas omgående. Om produkten inte används omgående är förvaringstid och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar. Förvaringstiden ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2–8 °C, såvida inte spädning skett under kontrollerade, validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

19475

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2004-02-13
Datum för den senaste förnyelsen: 2007-03-05

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-07-03