

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MITOXANTRONE BAXTER 20 mg/10 ml enjeksiyonluk çözelti

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: 8 mg

Sodyum asetat: 0,085 mg

Diğer yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti

Renksiz cam flakonlarda koyu mavi renkli intravenöz infüzyon için çözelti.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

- İleri evre ve/veya metastaz yapmış meme kansinomunun tedavisinde.
- Erişkinlerdeki orta ve ileri evre malign non-Hodgkin lenfomaların (NHL) kombine tedavisinde.
- Erişkinlerdeki akut miyeloid lösemnin (AML) kombine tedavisinde.
- Kombinasyon rejimlerinde, kronik miyeloid lösemide blast krizinin remisyon indüksiyon tedavisinde endikedir
- Kortikosteroidler ile kombinasyon halinde, ilerlemiş, kastrasyona dirençli prostat kanseri ile ilişkili palyasyon için (örneğin ağrı giderme) için endikedir.
- 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

MITOXANTRONE BAXTER, sitotoksik kemoterapi ajanlarının kullanımında deneyimli bir hekimin gözetimi altında uygulanmalıdır.

### Metastatik meme kanseri, Hodgkin dışı lenfoma

#### Tek ajanla tedavi

Tek bir ajan olarak kullanılan MITOXANTRONE BAXTER'in önerilen başlangıç dozu, 21 günlük aralıklarla tekrarlanabilen, tek bir intravenöz doz olarak verilen  $14 \text{ mg/m}^2$  vücut yüzey alanı şeklindedir. Örneğin, öncedeki kemoterapi veya kötü genel durum nedeniyle, kemik iliği rezervi yetersiz olan hastalarda daha düşük bir başlangıç dozajı ( $12 \text{ mg/m}^2$  veya daha az) önerilir.

Dozaj değişikliği ve sonraki dozajın zamanlaması, mielosupresyonun derecesine ve süresine bağlı olarak klinik karar ile belirlenmelidir. Sonraki tedavi kürleri için, eğer 21 gün sonra beyaz kan hücresi ve trombosit sayısı normal düzeylere dönmüş ise, genellikle önceki doz tekrarlanabilir.

Aşağıdaki tablo, hematolojik dip değerine göre (genellikle doz uygulamasından yaklaşık 10 gün sonra gerçekleşir) metastatik meme kanseri ve Hodgkin dışı lenfoma tedavisinde, dozaj ayarlaması için bir kılavuz olarak önerilmektedir.

Beyaz kan hücresi ve trombosit	İyileşmeye kadar geçen süre	Sonraki doz uygulaması
Eğer beyaz kan hücresi dip değeri $> 1.500 \mu\text{l}$ ve trombosit dip değeri $> 50.000 \mu\text{l}$ ise	İyileşme $\leq 21$ gün	Önceki doz tekrarlanır
Eğer beyaz kan hücresi dip değeri $> 1.500 \mu\text{l}$ ve trombosit dip değeri $> 5.000 \mu\text{l}$ ise	İyileşme $> 21$ gün	İyileşme olana kadar ilaç verilmez, sonra önceki doz tekrarlanır.
Eğer beyaz kan hücresi dip değeri $< 1.500 \mu\text{l}$ ve trombosit dip değeri $< 50.000 \mu\text{l}$ ise	Herhangi bir süre	İyileşmeden sonra, önceki dozdan $2 \text{ mg/m}^2$ azaltılır.
Eğer beyaz kan hücresi dip değeri $< 1.000 \mu\text{l}$ ve trombosit dip değeri $< 25.000 \mu\text{l}$ ise	Herhangi bir süre	İyileşmeden sonra, önceki dozdan $4 \text{ mg/m}^2$ azaltılır.

#### Kombinasyon tedavisi

MITOXANTRONE BAXTER kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak verilmiştir. Metastatik meme kanserinde, MITOXANTRONE BAXTER'in siklofosfamid ve 5-floroürasil veya metotreksat ve mitomisin C gibi diğer sitotoksik ajanlarla kombinasyonlarının etkili olduğu gösterilmiştir.

MITOXANTRONE BAXTER ayrıca Hodgkin dışı lenfoma için çeşitli kombinasyonlarda da kullanılmıştır; ancak veriler şu an itibariyle sınırlıdır ve spesifik rejimler önerilememektedir.

MITOXANTRONE BAXTER, kombinasyon rejimlerinde,  $7$  ila  $8$  ila  $10$  ila  $12 \text{ mg/m}^2$  arasında değişen başlangıç dozlarında, kullanılan kombinasyona ve sıklığa bağlı olarak etkililik göstermiştir.

Kılavuz bilgi olarak, MITOXANTRONE BAXTER başka bir miyelosupresif ajan ile kombinasyon kemoterapisinde kullanıldığında, ilk MITOXANTRONE BAXTER dozu, tek ajan kullanımı için önerilen dozların 2 ila 4 mg/m<sup>2</sup> altına azaltılmalıdır; takip eden doz, yukarıdaki tabloda belirtildiği gibi, miyelosupresyonun derecesine ve süresine bağlıdır.

#### *Akut miyeloid lösemi*

##### Relapsta tek ajanla tedavi

Remisyon indüksiyonu için önerilen doz, art arda beş gün boyunca (toplam 60 mg / m<sup>2</sup>) günde tek bir intravenöz doz olarak verilen 12 mg / m<sup>2</sup> vücut yüzey alanı şeklindedir. 5 gün boyunca günde 12 mg / m<sup>2</sup> dozla yapılan klinik çalışmalarda, tam remisyon elde eden hastalar, ilk indüksiyon kürü sonucunda tam remisyona girmiştir.

##### Kombinasyon Tedavisi

İndüksiyon için önerilen dozaj, 1 ila 3. günler arasında intravenöz infüzyon olarak verilen günlük 12 mg/m<sup>2</sup> MITOXANTRONE BAXTER ve 1 ila 7. günler arasında 24 saatlik sürekli infüzyon şeklinde olmak üzere 7 gün boyunca verilen 100 mg/m<sup>2</sup> sitarabin şeklindedir.

En tam remisyonlar, indüksiyon tedavisinin ilk kürünü takiben gerçekleşecektir. Tam olmayan bir anti-lösemik cevap durumunda, aynı günlük dozaj düzeylerini kullanarak 2 gün boyunca verilen MITOXANTRONE BAXTER ve 5 gün boyunca verilen sitarabin ile ikinci bir indüksiyon kürü verilebilir. İlk indüksiyon kürü sırasında ciddi veya yaşamı tehdit edici hematolojik olmayan toksisite gözlenirse, ikinci indüksiyon kürü toksisite düzeline kadar durdurulmalıdır.

İki büyük randomize çok merkezli çalışmada kullanılan konsolidasyon terapisi, 1. ve 2. günlerde günlük intravenöz infüzyon ile verilen 12 mg/m<sup>2</sup> MITOXANTRONE BAXTER'den ve 5 gün süreyle olmak üzere gün 1 ila 5'te 24 saatlik bir infüzyon olarak verilen 100 mg/m<sup>2</sup> sitarabinden oluşur. İlk kür son indüksiyon küründen yaklaşık 6 hafta sonra verilmiş, ikinci kür ise genellikle ilkinden 4 hafta sonra uygulanmıştır.

6 mg/m<sup>2</sup> MITOXANTRONE BAXTER intravenöz (IV) bolus, 1 saatlik bir süre boyunca etoposid 80 mg/m<sup>2</sup>, intravenöz ve 6 gün süreyle günde 6 saatlik bir süre boyunca intravenöz 1 g/m<sup>2</sup> sitarabin (Ara-C) (MEC), refrakter AML için kurtarma tedavisi olarak anti-lösemik aktivite göstermiştir.

#### *(Kronik) miyeloid lösemide blast krizinin tedavisi*

##### Relapsta tek doz tedavi

Relapsta önerilen dozaj, 5 ardışık gün boyunca (toplam 50 ila 60 mg/m<sup>2</sup>) günde tek bir intravenöz doz olarak verilen 10 ila 12 mg/m<sup>2</sup> vücut yüzey alanı şeklindedir.

#### *İlerlemiş kastrasyona dirençli prostat kanseri*

Tek başına kortikosteroidler karşısında MITOXANTRONE BAXTER artı kortikosteroidlerin incelendiği iki karşılaştırmalı çalışmanın verilerine dayanarak, önerilen MITOXANTRONE BAXTER dozu, düşük oral kortikosteroid dozları ile birlikte, her 21 günde bir kısa intravenöz infüzyon olarak verilen 12 ila 14 mg/m<sup>2</sup>'dir.

Tek başına veya diğer kemoterapötik ajanlarla birlikte kümülatif doz 140 mg/m<sup>2</sup> alan kanser hastalarında, kümülatif % 2,6 klinik konjestif kalp yetmezliği olasılığı söz konusu olmuştur. Bu nedenle, tedavi başlamadan önce ve tedavi sırasında hastalar kalp toksisitesi kanıtları açısından

izlenmeli ve kalp yetmezliği semptomları hakkında sorgulanmalıdır.

**Uygulama şekli:**

MITOXANTRONE BAXTER konsantresi sadece intravenöz infüzyonla verilmelidir.

MITOXANTRONE BAXTER konsantresi, 3-5 dakikadan az olmayan bir süre boyunca serbest akan intravenöz izotonik salin veya% 5 glukoz çözeltisi infüzyonuna yavaşça enjekte edilmelidir. Boru, tercihen büyük bir damar içine yerleştirilmelidir. Mümkünse, eklemelerin veya venöz veya lenf drenajı zarar görmüş ekstremitelerin üzerindeki damarlardan kaçınılmalıdır.

MITOXANTRONE BAXTER konsantresi ayrıca 50 ila 100 ml izotonik salin veya %5 glukoz çözeltisi içinde seyreltilmiş kısa bir infüzyon (15 ila 30 dakika) halinde uygulanabilir.

MITOXANTRONE BAXTER konsantresi deri altından, kas içinden veya arter damar içinden verilmemelidir. Uygulama sırasında ekstremitelerde ekstremiteler varsa, ciddi lokal doku hasarı meydana gelebilir. Bu tıbbi ürün ayrıca intratekal enjeksiyonla da verilmemelidir.

Yanma, ağrı, prurit, eritem, şişme, mavi renk değişikliği veya ülserasyon dahil herhangi bir ekstremitelerde ekstremiteler varsa, ciddi lokal doku hasarı meydana gelebilir. Bu tıbbi ürün ayrıca intratekal enjeksiyonla da verilmemelidir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Geriyatrik popülasyon:**

Genel olarak, yaşlı bir hasta için doz seçimine, karaciğer, böbrek veya kalp fonksiyonunda azalma sıklığının ve eşzamanlı hastalık veya diğer tıbbi ürünlerle eşzamanlı tedavinin sıklıklarının daha yüksek oluşunu yansıtacak şekilde, doz aralığının düşük ucunda başlanmalıdır.

**Böbrek Yetmezliği:**

Böbrek yetmezliği olan hastalarda MITOXANTRONE BAXTER'in güvenliği kanıtlanmamıştır. MITOXANTRONE BAXTER dikkatli kullanılmalıdır.

**Karaciğer Yetmezliği:**

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda MITOXANTRONE BAXTER'in güvenliği kanıtlanmamıştır. MITOXANTRONE BAXTER klirensi karaciğer yetmezliğinde azaldığından, karaciğer yetmezliği olan hastalar için doz ayarlaması gerekli olabilir. Doz ayarlama önerileri için yetersiz veri mevcuttur. Laboratuvar ölçümü, etkin maddenin klirensini ve doz ayarlamalarını öngörememektedir (bkz. bölüm 5.2).

**Pediyatrik Popülasyon:**

Pediyatrik hastalarda güvenlilik ve etkililik kanıtlanmamıştır. Pediyatrik popülasyonda MITOXANTRONE BAXTER'in ilgili bir kullanımı bulunmamaktadır.



Mitoksantron tedavisi sırasında LVEF değerleri normalin altına düşerse ya da LVEF değerlerindeki klinik açıdan anlamlı bir düşme görülürse hastalara ek mitoksantron dozu uygulanmamalıdır. Hastalara kümülatif olarak 140 mg/m<sup>2</sup>'den yüksek dozlar verilmemelidir. Uzun dönemde oluşabilecek kardiyotoksisiteyi izlemek amacıyla, tedavi bittikten sonra da hastalarda tedavi sırasında kullanılan yöntemle yıllık LVEF değerlendirmeleri yapılmalıdır.

#### *Kanserli hastalarda:*

Daha önceden daunorubisin ya da doksorubisin ile tedavi görmüş hastalarda mitoksantron ile yapılacak tedavinin olası fayda ve risklerini tartabilmek açısından, mitoksantron tedavisine başlamadan önce bu ilaçların kalp üzerindeki olası tehlikeleri dikkate alınmalıdır.

Hastaların geçmişinde önemli bir kalp rahatsızlığı hikayesinin bulunması, birlikte mediastinal/perikardiyal bölgeye radyoterapi uygulanıyor ya da daha önceden uygulanmış olması, daha önceden antrasiklin veya antrasenedionlarla tedavi uygulanmış olması veya birlikte diğer kardiyotoksik ilaçların kullanılması kardiyak toksisite riskini arttırabilir. Bu hastalar, tedaviye başladıktan sonra LVEF ölçümleriyle düzenli olarak izlenmelidir.

#### *Kardiyak fonksiyon*

En ağır şekilde potansiyel olarak geri dönüşlü olmayan ve ölümcül konjestif kalp yetmezliği (KKY) ile kendini gösteren, miyokart toksisitesi, Mitoksantron MITOXANTRONE BAXTER tedavisi sırasında veya tedavinin sona ermesinden aylarca veya yıllar sonra ortaya çıkabilir. Bu risk kümülatif doz ile artar. Tek başına veya diğer kemoterapötik ajanlarla birlikte 140 mg/m<sup>2</sup> kümülatif dozunu alan kanser hastalarında, kümülatif klinik konjestif kalp yetmezliği olasılığı %2.6 olmuştur. Karşılaştırmalı onkoloji çalışmalarında, bu dozda LVEF'de orta veya şiddetli düşüşlerin toplam kümülatif olasılık oranı %13 bulunmuştur.

Aktif veya inaktif kardiyovasküler hastalıklar, mediastinal/perikardiyal alana önceden veya eşzamanlı radyoterapi, diğer antrasiklinlerle veya antrasenerasyonlarla önceki tedavi veya diğer kardiyotoksik tıbbi ürünlerin birlikte kullanılması kardiyak toksisite riskini artırabilir. Kanser hastalarında ilk Mitoksantron MITOXANTRONE BAXTER dozunun verilmesinden önce sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (LVEF) ekokardiyogram veya çok geçişli alma (MUGA) ile değerlendirilmesi önerilmektedir. Kanser hastaları için kardiyak fonksiyon tedavi sırasında dikkatle izlenmelidir. Düzenli aralıklarla ve/veya konjestif kalp yetmezliği belirtileri veya semptomlarının ortaya çıkması halinde LVEF değerlendirmesi önerilir. Mitoksantron MITOXANTRONE BAXTER tedavisi sırasında herhangi bir zamanda kardiyotoksisite oluşabilir ve risk, kümülatif dozla artar. Mitoksantron MITOXANTRONE BAXTER ile kardiyak toksisite, kardiyak risk faktörlerinin mevcut olup olmadığına bakılmaksızın daha düşük toplam dozlarda ortaya çıkabilir.

Daha önce daunorubisin veya doksorubisin ile tedavi edilen hastalarda olası kardiyak etki tehlikesi nedeniyle, bu gibi hastalarda Mitoksantron MITOXANTRONE BAXTER tedavisinin fayda-risk oranı tedaviye başlamadan önce belirlenmelidir.

Akut miyeloid lösemi nedeniyle MITOXANTRONE BAXTER ile tedavi edilen hastalarda zaman zaman akut konjestif kalp yetmezliği ortaya çıkabilir.

### *Kemik iliği baskılanması*

MITOXANTRONE BAXTER ile tedaviye, hematolojik ve kimyasal laboratuvar parametrelerinin yakından ve sık izlenmesinin yanı sıra sık hasta gözlemi eşlik etmelidir. MITOXANTRONE BAXTER'in ilk dozunun uygulanmasından önce, uygulamayı takip eden 10 gün sonra ve sonraki her infüzyondan önce ve enfeksiyonun belirtileri ve semptomlarının gelişmesi durumunda trombositleri de içeren tam bir kan sayımı alınmalıdır. Hastalar, akut lösemisinin riskleri, semptomları ve belirtileri hakkında bilgilendirilmeli ve beş yıllık bir süre geçmiş olsa dahi bu gibi semptomlardan herhangi birinin ortaya çıkması durumunda tıbbi yardım almaları talimatı verilmelidir.

Genel durumu kötü olan veya önceden kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulanan hastalarda miyelosupresyon daha şiddetli ve uzun süreli olabilir.

Akut miyeloid lösemisinin tedavisi dışında, MITOXANTRONE BAXTER tedavisi genellikle, 1.500 hücre/mm<sup>3</sup>'ten düşük bazal nötrofil sayısı olan hastalara verilmemelidir. MITOXANTRONE BAXTER alan tüm hastalara, başta nötropeni olmak üzere şiddetli olabilen ve enfeksiyonla sonuçlanabilen kemik iliği baskılamasını izlemek amacıyla periferik kan hücresi sayımlarının yapılması önerilmektedir.

MITOXANTRONE BAXTER, lösemisinin tedavisinde endike olduğu gibi yüksek dozlarda (> 14 mg/m<sup>2</sup>/gx3 gün) kullanıldığında, şiddetli miyelosupresyon meydana gelecektir.

Konsolidasyon tedavisine başlamadan önce (bu tedavi kullanılıyorsa) tam hematolojik iyileşmenin sağlanmasına özel dikkat gösterilmeli ve hastalar bu aşamada yakından izlenmelidir.

Herhangi bir dozda uygulanan MITOXANTRONE BAXTER, miyelosupresyona neden olabilir.

### *Sekonder akut miyeloid lösemi ve miyelodisplastik sendrom*

Monoterapi olarak veya özellikle diğer antineoplastik ajanlarla ve / veya radyoterapiyle birlikte kullanıldığında MITOXANTRONE BAXTER dahil olmak üzere topoizomera II inhibitörleri, Akut Miyeloid Lösemi veya Miyelodisplastik Sendromun gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Sekonder malignitelerin gelişme riski nedeniyle, tedaviye başlamadan MITOXANTRONE BAXTER tedavisinin fayda-risk oranı önce belirlenmelidir.

### *Metastatik olmayan meme kanseri*

Meme kanserinin adjuvan tedavisinde yeterli etkililik verileri bulunmadığından ve lösemi riskinin arttığı göz önünde bulundurularak, MITOXANTRONE BAXTER sadece metastatik meme kanseri için kullanılmalıdır.

### *Enfeksiyonlar*

MITOXANTRONE BAXTER gibi immünsüpresif ajanlar alan hastalar, enfeksiyona karşı immünolojik yanıtta azalma gösterir. Sistemik enfeksiyonlar, MITOXANTRONE BAXTER ile tedaviyle eşzamanlı olarak veya tedaviye başlanmadan hemen önce tedavi edilmelidir.

### *Aşılama*

Canlı virüs aşılılarıyla bağışıklama (örneğin sarı humma aşılması), MITOXANTRONE BAXTER tedavisi sırasında olduğu gibi immün yetmezliği azalmış hastalarda enfeksiyon ve kangrenli vaksiniya ve genel vaksiniya gibi diğer advers reaksiyonlar riskini artırır. Bu nedenle, tedavi sırasında canlı virüs aşılıları uygulanmamalıdır. Kemoterapiyi durdurduktan sonra canlı virüs aşılarının dikkatli

kullanılması ve son kemoterapi dozundan en geç 3 ay sonra aşılması önerilir (bkz. bölüm 4.5).

#### *Erkeklerde ve kadınlarda kontrasepsiyon*

MITOXANTRONE BAXTER genotoksiktir ve potansiyel bir insan teratojeni olarak kabul edilir. Bu nedenle, terapi altındaki erkeklere çocuk yapmamaları ve tedavi sırasında ve tedaviden sonra en az 6 ay süreyle doğum kontrol önlemleri kullanmaları önerilmelidir. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, her bir dozdan önce negatif bir gebelik testine sahip olmalı ve tedavi sırasında ve tedavinin sona ermesinden sonra en az 4 ay boyunca etkili doğum kontrolü kullanmalıdır.

#### *Emzirme*

MITOXANTRONE BAXTER, son uygulamadan sonra bir ay boyunca anne sütünde tespit edilmiştir. Bebeklerde MITOXANTRONE BAXTER'e bağlı ciddi advers reaksiyon potansiyeli nedeniyle, emzirme kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3) ve tedaviye başlamadan önce kesilmelidir.

#### *Fertilite*

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, geçici veya kalıcı amenore riski hakkında bilgilendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.6).

#### *Mutajenisite ve karsinojenisite*

Bakteriyel ve memeli test sistemlerinde ve sıçanlarda in vivo koşullarda MITOXANTRONE BAXTER'in mutajenik olduğu bulunmuştur. Etkin madde deney hayvanlarında önerilen klinik dozun altındaki dozlarda kanserojen olmuştur. Bu nedenle, MITOXANTRONE BAXTER insanlarda kanserojen olma potansiyeline sahiptir.

#### *Tümör lizis sendromu*

MITOXANTRONE BAXTER kullanımı ile tümör lizis sendromu vakaları bildirilmiştir. Ürik asit, elektrolitler ve üre seviyeleri izlenmelidir.

#### *İdrar ve diğer dokuların renk değişikliği*

MITOXANTRONE BAXTER, uygulamadan sonra 24 saat boyunca idrarda mavi-yeşil bir renklenmeye neden olabilir ve hastalara tedavi sırasında bunu beklemeleri önerilmelidir. Sklerada, cilt ve tırnaklar da mavimsi renk değişikliği de görülebilir.

Bu tıbbi ürün her bir flakonda 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**

MITOXANTRONE BAXTER'in potansiyel olarak kardiyotoksik aktif maddeler (örneğin, antrasiklinler) ile kombine edilmesi, kalp toksisitesi riskini artırır.

Mitoksantronu da içeren topoizomerez II inhibitörleri, diğer antineoplastik ajanlarla ve/veya radyoterapiyle birlikte kullanıldığında, Akut Miyeloid Lösemi (AML) veya Myelodisplastik Sendrom (MDS) gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

MITOXANTRONE BAXTER, farmakolojik etkisinin bir uzantısı olarak miyelosupresyona neden



olur. Miyelosupresyon, meme kanseri tedavisi gibi bir başka miyelosüpresif ajan ile kombinasyon kemoterapisinde kullanıldığında artabilir.

MITOXANTRONE BAXTER'in diğer immünsüpresif ajanlarla kombinasyonu, aşırı immüno depresyon ve lenfoproliferatif sendrom riskini artırabilir.

Canlı virüs aşılarıyla bağışıklama (örneğin sarı humma aşılması), MITOXANTRONE BAXTER tedavisi sırasında olduğu gibi immün yetmezliği azalmış hastalarda enfeksiyon ve kangrenli vaksiniya ve genel vaksiniya gibi diğer advers reaksiyonlar riskini artırır. Bu nedenle, tedavi sırasında canlı virüs aşıları uygulanmamalıdır. Kemoterapiyi durdurduktan sonra canlı virüs aşılarının dikkatli kullanılması ve son kemoterapi dozundan en geç 3 ay sonra aşılması önerilir (bkz. bölüm 4.4).

K vitamini antagonistleri ve sitotoksik ajanların kombinasyonu, kanama riskinde artışa neden olabilir. Oral antikoagülan tedavi alan hastalarda, protrombin zaman oranı veya INR, MITOXANTRONE BAXTER ile tedavinin eklenmesi ve geri çekilmesi ile yakından izlenmeli ve eşzamanlı tedavi sırasında daha sık tekrar değerlendirilmelidir. İstenilen antikoagülasyon düzeyini korumak için antikoagülan dozunun ayarlanması gerekebilir.

MITOXANTRONE BAXTER'in, in vitro ortamda BCRP taşıyıcı proteini için bir substrat olduğu gösterilmiştir. BCRP taşıyıcısının inhibitörleri (örneğin eltrombopag, gefitinib), biyoyararlanımda artış ile sonuçlanabilir. De novo akut miyeloid lösemili çocuklardaki farmakokinetik bir çalışmada, siklosporin yardımcı ilaç kullanımını %42 oranında azalmış MITOXANTRONE BAXTER klirensiyle sonuçlanmıştır. BCRP taşıyıcısının indükleyicileri, MITOXANTRONE BAXTER maruziyetini potansiyel olarak azaltabilir.

MITOXANTRONE BAXTER ve metabolitleri safra ve idrarla atılır, ancak metabolik veya boşaltım yollarının doyurulabilir olup olmadığı, inhibe edilebileceği veya indüklenebileceği veya MITOXANTRONE BAXTER ve metabolitlerinin enterohepatik dolaşıma girip girmediği bilinmemektedir. (bkz. bölüm 5.2)

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

MITOXANTRONE BAXTER esas olarak safra ve feçes yolla atılır; renal atılım ikincil öneme sahiptir (Bkz. Bölüm 5.3). Renal fonksiyonları bozuk hasta popülasyonunda herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Karaciğer fonksiyonu azalmış hastalarda MITOXANTRONE BAXTER'in 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

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

### Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

MITOXANTRONE BAXTER genotoksiktir ve potansiyel bir insan teratojeni olarak kabul edilir. Bu nedenle, terapi altındaki erkeklere çocuk yapmamaları ve tedavi sırasında ve tedaviden sonra en az 6 ay süreyle doğum kontrol önlemleri kullanmaları önerilmelidir. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, her bir dozdan önce negatif bir gebelik testine sahip olmalı ve tedavi sırasında ve tedavinin sona ermesinden sonra en az 4 ay boyunca etkili doğum kontrolü kullanmalıdır.

### Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda MITOXANTRONE BAXTER kullanımı hakkında çok sınırlı veri vardır. MITOXANTRONE BAXTER hayvan çalışmalarında insan maruziyetinin altındaki dozlarda teratojenik etki göstermemiştir, ancak üreme toksisitesine neden olmuştur (bkz. bölüm 5.3). MITOXANTRONE BAXTER, etki mekanizması ve ilgili ajanların gösterdiği gelişimsel etkiler nedeniyle potansiyel bir insan teratojeni olarak kabul edilir. MITOXANTRONE BAXTER gebelik sırasında, özellikle gebeliğin ilk üç ayında, uygulanmamalıdır. Tedavinin yararı fetus için olası risklere karşı her bir vakada ayrı ayrı tartışılmalıdır. Bu tıbbi ürün gebelik sırasında kullanılıyorsa veya hasta MITOXANTRONE BAXTER kullandığı sırada gebe kalırsa, hasta fetus için potansiyel risk hakkında bilgilendirilmeli ve genetik danışmanlık sağlanmalıdır.

### Laktasyon dönemi

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

### Üreme yeteneği/Fertilite

MITOXANTRONE BAXTER ile tedavi edilen kadınlar, geçici veya kalıcı amenore riskinde artışa sahiptir ve bu nedenle, tedavi öncesi gametlerin korunması düşünülmelidir. Erkeklerde veri yoktur, ancak hayvanlarda testislerin tübüler atrofi ve azalmış sperm sayısı gözlenmiştir (bkz. bölüm 5.3).

## 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

MITOXANTRONE BAXTER, araç ve makine kullanma becerisi üzerinde minör etkiye sahiptir. MITOXANTRONE BAXTER uygulamasının ardından konfüzyon ve yorgunluk oluşabilir (bkz. Bölüm 4.8).

## 4.8. İstenmeyen etkiler

### Güvenlilik profilinin özeti

MITOXANTRONE BAXTER'in en ciddi yan etkileri miyokardiyal toksisite ve miyelosupresyondur. MITOXANTRONE BAXTER ile en sık görülen yan etkiler (10 hastanın 1'inden fazlasında görülür) anemi, lökopeni, nötropeni, enfeksiyonlar, amenore, alopesi, bulantı ve kusmadır.

MITOXANTRONE BAXTER tedavisi gören hastalarda aşağıdaki yan etkiler görülebilir. 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	Advers Reaksiyon
<b><i>Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar</i></b>	
Çok yaygın	Enfeksiyon (ölümcül sonuç dahil)
Yaygın olmayan	İdrar yolu enfeksiyonu Üst solunum yolu enfeksiyonu Sepsis Fırsatçı enfeksiyonlar
Seyrek	Zatürree
<b><i>İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar (kistler ve polipler dahil)</i></b>	
Yaygın olmayan	Akut miyeloid lösemi, miyelodisplastik sendrom, akut lösemi
<b><i>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</i></b>	
Çok yaygın	Anemi Nötropeni Lökopeni
Yaygın	Trombositopeni Granülositopeni
Yaygın olmayan	Miyelosupresyon Kemik iliği yetmezliği Anormal beyaz kan hücresi sayımı
<b><i>Bağışıklık sistemi hastalıkları</i></b>	
Yaygın olmayan	Anafilaksi / anafilaktoid reaksiyonlar (şok dahil)
<b><i>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</i></b>	
Yaygın	Anoreksi
Yaygın olmayan	Kilo dalgalanmaları Tümör lizis sendromu *

<b>Sıklık</b>	<b>Advers Reaksiyon</b>
* Akut T ve B lenfoblastik lösemi ve Hodgkin olmayan lenfomlar (NHL) en sık TLS ile ilişkilidir	
<b><i>Sinir sistemi hastalıkları</i></b>	
Yaygın	Letarji
Yaygın olmayan	Anksiyete Konfüzyon Baş Ağrısı Paraestezi
<b><i>Göz hastalıkları</i></b>	
Yaygın olmayan	Skleral renk değişikliği
<b><i>Kardiyak hastalıklar</i></b>	
Yaygın	Konjestif kalp yetmezliği Miyokard enfarktüsü (ölümcül olaylar dahil)
Yaygın olmayan	Aritmi Sinüs bradikardi Elektrokardiyogram anormal Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalma
Seyrek	Kardiyomiyopati
<b><i>Vasküler hastalıklar</i></b>	
Yaygın olmayan	Kontüzyon Kanama Hipotansiyon
<b><i>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar</i></b>	
Yaygın	Dispne
<b><i>Gastrointestinal hastalıklar</i></b>	
Çok yaygın	Bulantı Kusma
Yaygın	Kabızlık İshal Stomatit

<b>Sıklık</b>	<b>Advers Reaksiyon</b>
Yaygın olmayan	Karın ağrısı Gastrointestinal kanama Mukoza iltihabı Pankreatit
<b><i>Hepatobilyer hastalıklar</i></b>	
Yaygın olmayan	Karaciğer toksisitesi Yükselmiş aspartat aminotransferaz düzeyleri
<b><i>Deri ve deri altı doku hastalıkları</i></b>	
Çok yaygın	Alopesi
Yaygın olmayan	Eritem Tırnak hastalıkları Döküntü Cilt renk değişikliği Doku nekrozu (ekstravazasyondan sonra)
<b><i>Böbrek ve idrar yolu hastalıkları</i></b>	
Yaygın olmayan	Yükselmiş serum kreatinin Yükselmiş kan üre azot düzeyleri Toksik nefropati İdrarda renk değişikliği
<b><i>Üreme sistemi ve meme hastalıkları</i></b>	
Yaygın olmayan	Amenore
<b><i>Genel bozukluklar ve uygulama yerine ilişkin hastalıklar</i></b>	
Yaygın	Asteni
	Yorgunluk Yüksek ateş
Yaygın olmayan	Ödem Ekstravazasyon * Disguzi
* İnfüzyon yerinde eritem, şişlik, ağrı, yanma ve/veya cildin mavi renklenmesine neden olabilen ekstravazasyon bildirilmiştir. Ekstravazasyon, sonuçta debridman ve deri greftlemesi gerektirebilecek olan doku nekrozuna neden olabilir. İnfüzyon yerinde flebit de bildirilmiştir.	

### Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

En ağır şekliyle potansiyel olarak geri dönüşlü olmayan ve ölümcül konjestif kalp yetmezliği (KKY) ile kendini gösteren, miyokart toksisitesi, MITOXANTRONE BAXTER tedavisi sırasında veya tedavinin sona ermesinden aylarca veya yıllar sonra ortaya çıkabilir. Bu risk kümülatif doz ile artar. Tek başına veya diğer kemoterapötik ajanlarla birlikte 140 mg/m<sup>2</sup> kümülatif dozunu alan kanser hastalarında, kümülatif klinik konjestif kalp yetmezliği olasılığı %2.6 olmuştur.

Miyelosupresyon, MITOXANTRONE BAXTER'in doz sınırlayıcı istenmeyen bir etkisidir. Daha önce kemoterapi veya radyoterapi alan hastalarda miyelosupresyon daha belirgin ve daha uzun süreli olabilir. Akut lösemi hastaları ile yapılan klinik bir çalışmada, MITOXANTRONE BAXTER tedavisi alan tüm hastalarda önemli miyelosupresyon meydana gelmiştir. 80 hasta arasında en düşük beyaz kan hücresi sayısı ve trombosit sayısı için medyan değerleri sırasıyla 400/μl (WHO derece 4) ve 9.500/μl (WHO derece 4) olmuştur. Akut lösemide hematolojik toksisitenin değerlendirilmesi zordur, çünkü beyaz kan hücresi ve trombosit sayısı gibi geleneksel kemik iliği depresyonu parametrelerinin değerlendirilmesi, lösemik hücrelerin iliği replasmanı ile zorlaşır.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyonda MITOXANTRONE BAXTER tedavisi önerilmemektedir. Güvenlik ve etkinlik saptanmamıştır.

#### 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**

Tedavi:

MITOXANTRONE BAXTER için bilinen spesifik bir antidot yoktur. Yanlışlık sonucu doz aşımı vakaları rapor edilmiştir. Tek bolus enjeksiyon olarak 140 ila 180 mg/m<sup>2</sup> alan dört hasta enfeksiyonlu ciddi lökopeni sonucu ölmüştür. Uzun süreli şiddetli miyelosupresyon dönemlerinde hematolojik destek ve antimikrobiyal tedavi gerekebilir.

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar çalışılmamış olmakla birlikte , MITOXANTRONE BAXTER yoğun bir şekilde dokuya bağlanır ve terapötik etkinin veya toksisitenin peritoneal veya hemodiyaliz ile hafifletilmesi olası değildir.

Verilen doza ve hastanın fiziksel durumuna bağlı olarak hematopoetik, gastrointestinal, hepatik veya renal toksisite görülebilir. Doz aşımı vakalarında hastalar yakından izlenmelidir. Tedavi semptomatik ve destekleyici olmalıdır.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, Antrasiklinler ve türevleri

ATC kodu: L01DB07

#### Etki mekanizması

Hidrojen bağıyla deoksiribonükleik asit (DNA) arasına giren DNA-reaktif bir ajan olan MITOXANTRONE BAXTER, çapraz bağlara ve tel kopmalarına neden olur. MITOXANTRONE BAXTER ayrıca ribonükleik asit (RNA) ile etkileşime girer ve hasarlı DNA'nın çözülmesinden ve onarılmasından sorumlu bir enzim olan topoizomerez II'nin güçlü bir inhibitörüdür. Hem proliferatif hem de proliferatif olmayan kültürlü insan hücrelerinde sitosidal bir etkiye sahiptir, bu da hücre döngüsü faz spesifikliğı ve hızlı proliferatif ve yavaş büyüyen neoplazmalara karşı aktivite eksikliğı aklı getirir. MITOXANTRONE BAXTER, G2 fazındaki hücre döngüsünü bloke ederek hücrel RNA ve poliploidi artışına yol açar.

MITOXANTRONE BAXTER'in B hücresi, T hücresi ve makrofaj proliferasyonunu inhibe ettiğı ve antijen sunumunun yanı sıra interferon gamma, tümör nekroz faktörü alfa ve interlökin-2 sekresyonunu inhibe ettiğı in vitro ortamda gösterilmiştir.

#### Farmakodinamik etkiler

Sentetik bir antrasantion türevi olan MITOXANTRONE BAXTER, iyi bilinen bir sitotoksik, antineoplastik ajandır. Sayısız malignitede terapötik etkililiğı bildirilmiştir.

#### Klinik etkinlik ve güvenlik

MITOXANTRONE BAXTER 12 ila 14 mg/m<sup>2</sup> ile tedavi, çeşitli kanserlerin tedavisinde etkili olmuştur. Bu dozaj, AML'de indüksiyon tedavisi için art arda üç gün, konsolidasyon tedavisi için iki gün boyunca, 21 günlük sikluslarla verilir. MITOXANTRONE BAXTER, tek başına veya diğerk antikanser ajanlarla veya kortikosteroidlerle kombinasyon halinde verildiğinde aktiftir.

MITOXANTRONE BAXTER, diğerk sitostatik aktif maddelerle birlikte, metastatik meme kanserinin tedavisinde, ayrıca antrasiklin içeren bir rejim ile adjuvan tedavide başarısız olan hastalarda da etkilidir.

MITOXANTRONE BAXTER, kortikosteroidlerle kombinasyon halinde, genel sağkalımda herhangi bir iyileşme olmadan ilerlemiş kastrasyona dirençli prostat kanserli hastalarda ağrı kontrolünü ve yaşam kalitesini iyileştirir. MITOXANTRONE BAXTER, ilk indüksiyon tedavisi olarak sitarabin ile kombinasyon halinde, önceden tedavi edilmemiş AML'li yetişkin hastalarda remisyonun indüklenmesinde en az daunorubisin kombinasyonları kadar etkilidir. MITOXANTRONE BAXTER tek başına veya diğerk sitostatik tıbbi ürünlerle birlikte, çeşitli NHL'li hastalarda nesnel tepki göstermektedir. MITOXANTRONE BAXTER'in uzun süreli yararlılığı, son tedavi olarak kullanıldığında ölümcül sonuçlara yol açabilecek olan kanser direnci gelişimi ile sınırlıdır.

#### Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik hastalarda güvenlik ve etkinlik kanıtlanmamıştır.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Emilim:

Hastalarda, tek doz intravenöz uygulama sonrasında, MITOXANTRONE BAXTER'in farmakokinetiği, üç bölmeli bir model ile karakterize edilebilir. 15-90 mg/m<sup>2</sup> uygulanan hastalarda, doz ile konsantrasyon eğrisi altındaki alan (EAA) arasında doğrusal bir ilişki vardır. MITOXANTRONE BAXTER beş gün boyunca günlük olarak veya her üç haftada bir tek doz halinde uygulandığında, etkin maddenin plazma birikimi görülmemiştir.

#### Dağılım:

MITOXANTRONE BAXTER intravenöz uygulamadan sonra hızlı bir şekilde merkezi sinir sistemi dışında dokulara yaygın olarak dağılır. Bu nedenle de büyük bir dağılım hacmine sahiptir. Kararlı durumdaki dağılım hacmi 1.000 L/m<sup>2</sup>'yi aşar. Plazma konsantrasyonları ilk iki saat boyunca hızlı bir şekilde ve daha sonra yavaşça düşer MITOXANTRONE BAXTER, %78 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Bağlı fraksiyon konsantrasyondan bağımsızdır ve fenitoin, doksorubisin, metotreksat, prednizon, prednizolon, heparin veya aspirin varlığından etkilenmez. MITOXANTRONE BAXTER kan-beyin bariyerini geçmez. Testislere dağılım nispeten düşüktür.

Uygulamayı takiben 5-22 saat boyunca MITOXANTRONE BAXTER'in 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 MITOXANTRONE BAXTER'in plasentadan geçip geçmediği bilinmemektedir. MITOXANTRONE BAXTER'in anne sütüne geçtiği gösterilmiştir.

MITOXANTRONE BAXTER'in %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, MITOXANTRONE BAXTER'in derin doku kompartmanlarında bağlandığını ve buradan ancak yavaş yavaş serbest bırakıldığını düşündürür.

#### Biyotransformasyon:

MITOXANTRONE BAXTER'in metabolizmasına yol açan yollar açıklığa kavuşturulmamıştır. MITOXANTRONE BAXTER idrarla ve feçes ile yavaş yavaş ve değişmiş etkin madde ya da inaktif metabolitler olarak atılır. İnsan çalışmalarında, tıbbi ürünün uygulanmasından sonraki 5 günlük süre boyunca, dozun sadece %10'u ve %18'i idrar ve dışkıda sırasıyla etkin madde veya metabolit olarak tespit edilmiştir. İdrarda tespit edilen materyalin %65'i değişmemiş etkin madde olmuştur. Kalan %35, monokarboksilik ve dikarboksilik asit türevlerinden ve bunların glukuronid konjugatlarından oluşmuştur.

#### Eliminasyon:



MITOXANTRONE BAXTER'in majör eliminasyon yolu olarak safra ve feçes yoluyla atılımdır. Renal atılım ikincil öneme sahiptir. Beş gün içinde <sup>14</sup>C işaretli MITOXANTRONE BAXTER'in 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.

Eliminasyon aşaması için bildirilen yarı ömür değerlerinin çoğu 10 ila 40 saat arasındadır, ancak diğer bazı yazarlar 7 ila 12 gün arasında çok daha uzun değerler bildirmiştir. Tahminlerdeki farklılıklar, dozlardan sonraki geç zamanlardaki verilerin mevcudiyeti, verilerin ağırlığı ve test duyarlılığı nedeniyle olabilir.

#### Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

Yapılan bir çalışmada MITOXANTRONE BAXTER'in hem plazma, hem de hücresel düzeydeki farmakokinetiğinin 90 mg/m<sup>2</sup>'ye kadarki yüksek dozlarında doğrusal olduğu bildirilmiştir.

#### Hastalardaki karakteristik 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 MITOXANTRONE BAXTER dozunda değişiklik yapılması gerekmemektedir.

##### Karaciğer fonksiyonları bozuk hastalarda eliminasyon:

Karaciğer metastazları veya karaciğer tümörleri durumlarında olduğu gibi karaciğer fonksiyonu azalmış hastalarda MITOXANTRONE BAXTER'in 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 MITOXANTRONE BAXTER dozunda değişiklik yapılması gerekmemektedir. Hastanın genel durumuna ve hematolojik ya da non-hematolojik yan etkilere göre doz ayarlaması veya dozların arasındaki sürenin uzatılmasına gidilmelidir.

Pediyatrik popülasyonda MITOXANTRONE BAXTER'in farmakokinetiği bilinmemektedir. MITOXANTRONE BAXTER'in farmakokinetiğinde yaşlı ve genç erişkin hastalar arasında anlamlı farkların olduğu izlenimi söz konusu değildir. Cinsiyet, ırk ve böbrek yetmezliğinin MITOXANTRONE BAXTER farmakokinetiği üzerine etkisi bilinmemektedir.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Fare, sıçan, köpek, tavşan ve maymundaki tek ve tekrarlı toksisite çalışmaları yapılmıştır. Hematopoetik sistem, miyelosupresyon gösteren toksisitenin başlıca hedef organ olduğu görülmüştür. Kalp, böbrek, gastrointestinal sistem ve testisin ek hedefler olduğu belirlenmiştir. Testislerin tübüler atrofi ve azalmış sperm sayısı gözlenmiştir.

MITOXANTRONE BAXTER, tüm in vitro test sistemlerinde ve in vivo koşullarda sıçanlarda mutajenik ve klastojenik etki göstermiştir. Sıçan ve erkek farelerde kanserojen etkiler görülmüştür. Gebe sıçanların gebeliğin organojenez döneminde tedavisi, mg/m<sup>2</sup> bazında önerilen insan dozunun

0.01 katından büyük dozlarda fetal büyüme geriliği ile ilişkili olmuştur. Gebe tavşanlar organogenez sırasında tedavi edildiğinde, mg/m<sup>2</sup> bazında önerilen insan dozunun 0.01 katından daha büyük dozlarda erken doğum insidansında artış görülmüştür. Bu çalışmalarda teratojenik etki gözlenmemiştir fakat test edilen maksimum dozlar önerilen insan dozunun oldukça altında kalmıştır (sıçanlar ve tavşanlarda mg/m<sup>2</sup> bazında sırasıyla 0.02 ve 0.05 kat ). Sıçanlarda iki jenerasyon çalışmasında yavru gelişimi veya doğurganlık üzerinde herhangi bir etki gözlenmedi.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Sodyum klorür

Sodyum asetat

Asetik asit

Enjeksiyonluk su

### **6.2. Geçimsizlikler**

MITOXANTRONE BAXTER çözeltisi bir infüzyon çözeltisi veya bir enjektör içinde diğer ilaçlar ile karıştırılmamalıdır.

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

### **6.3. Raf ömrü**

36 ay.

MITOXANTRONE BAXTER 'ı kap ve kutuda basılı son kullanma tarihinden sonra kullanmayınız.

Flakon açıldıktan sonraki raf ömrü:

MITOXANTRONE 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 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'nin altında saklanmalı ve dondurulmamalıdır. MITOXANTRONE BAXTER'ı, açılan enjeksiyon flakonlarını veya MITOXANTRONE BAXTER içeren hazırlanan infüzyonluk çözeltileri 25 ° C'nin üstündeki sıcaklıklarda saklamayınız.

#### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

10 ml enjeksiyonluk çözeltili içerisinde 20 mg mitoksantron içeren 1 flakonluk ambalajlarda.

Renksiz cam flakonlar, DIN-ISO standartındadır.

Tıplar DIN-ISO standartında bromobutil kauçuktan yapılmıştır.

#### **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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilir.

Sitotoksik ve sitostatik beşeri tıbbi ürünlerin kullanımları sonucu boşalan iç ambalajlarının atıkları TEHLİKELİ ATIKTIR ve bu atıkların yönetimi 2/4/2015 tarihli ve 29314 sayılı Resmî Gazetede yayımlanan Atık Yönetimi Yönetmeliğine göre yapılır.

#### **Kullanma Talimatı**

MITOXANTRONE 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 çözeltilinin 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. MITOXANTRONE BAXTER içeren çözeltili ile temas eden malzeme, 13 kısım su içerisinde 5.5 kısım kalsiyum hipoklorit içeren süspansiyon ile temizlenebilir. Malzemeler daha sonra bol su ile çalkalanmalıdır. İçeri hipoklorit ile detoksifiye edilen malzeme eğer MITOXANTRONE BAXTER çözeltilisi kabı olarak tekrar kullanılacaksa mutlaka önce dilüe asetik asit, sonra da su ile çalkalanmalıdır.

### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Baxter Turkey Renal Hizmetler A.Ş.  
Sarıyer-İSTANBUL

### **8. RUHSAT NUMARASI**

2018/684

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 10/12/2018

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**