

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

**ONCOTRONE 2 mg/ml solution for injection / infusion**

**ОНКОТРОН 2 mg/ml инжекционен / инфузионен разтвор**

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1ml инжекционен/инфузионен разтвор съдържа: като лекарствено вещество 2mg митоксантрон (*mitoxantrone*) (като 2,328 mg митоксантрон хидрохлорид (*mitoxantrone hydrochloride*)).

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен/инфузионен разтвор

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

- Напреднал и/или метастазирал карцином на гърдата
- Средно и високо малигнени не-Ходжкинови лимфоми (NHL) при възрастни в комбинирана химиотерапия (малигнен non-Hodgkin's лимфом)
- Остра миелоидна левкемия (AML) при възрастни в комбинирана химиотерапия (остра левкемия)
- Първичен хепатоцелуларен карцином
- Овариален карцином
- Напреднал хормонорезистентен карцином на простата с изразен болков синдром в комбинация с ниски дози перорални кортикостероиди, включително преднизолон и хидрокортизон за облекчаване на болката при пациенти, които вече не се подават на аналгетици и при които лъчетерапията не е показана
- Бързо прогресираща и протичаща с чести екзацербации мултипленасклероза

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозата трябва да се уточнява внимателно и индивидуално за всеки пациент. При пациенти с нарушена чернодробна функция дозите, показани по-долу, може да се нуждаят от намаление в зависимост от чернодробните показатели (от билирубин 3.5mg/dl). Няма общовалидни емпирични степени за намаляване, така че това се определя от лекуващия лекар във всеки индивидуален случай. Намалението на дозата зависи също и от хематологичните показатели - особено от броя на левкоцитите и тромбоцитите. Следващата таблица може да се използва за ориентация.

Могат да се дадат следните общи препоръки:

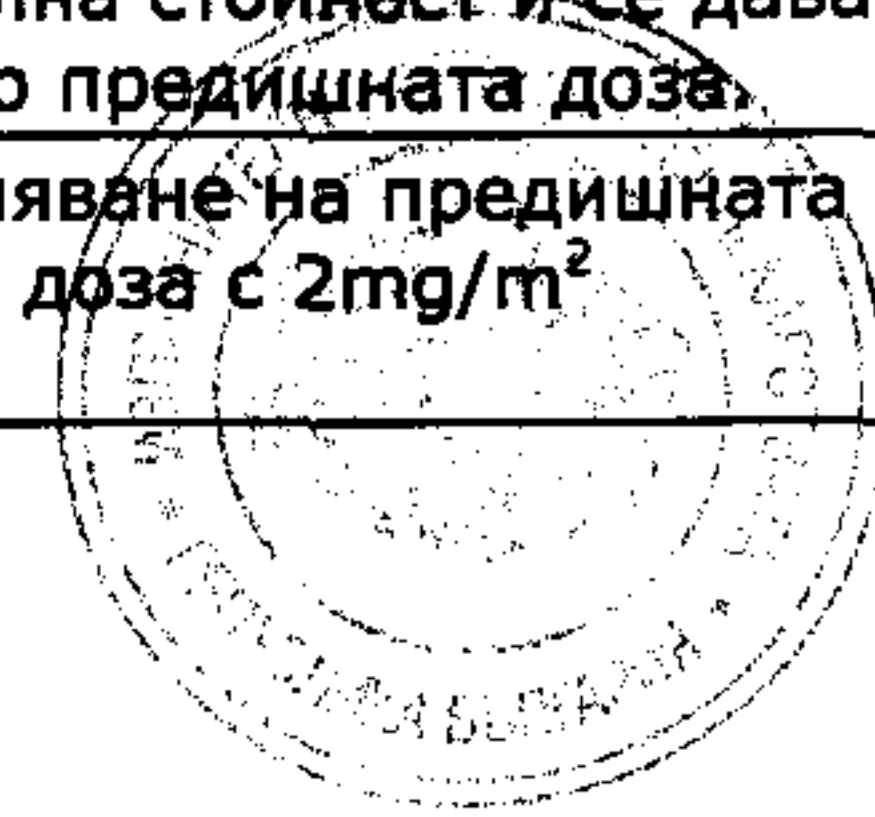
Най-ниска стойност (надир) на левкоцити и тромбоцити (обикновено 6-15 дни след приложение)	Време за възстановяване до нормални стойности	Препоръчителна доза
>1500 левкоцити/ $\mu$ l и >50 000 тромбоцити/ $\mu$ l	21 или по-малко дни	Както предишната доза
>1500 левкоцити/ $\mu$ l и >50 000 тромбоцити/ $\mu$ l	Повече от 21 дни.	Изчаква се достигането на нормална стойност и се дава като предишната доза.
<1500 левкоцити/ $\mu$ l или $\leq$ 50 000 тромбоцити/ $\mu$ l	Независимо от времето на възстановяване	Намаляване на предишната доза с 2mg/m <sup>2</sup>

РЕПУБЛИКАНСКА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към РУ 11-1344 / 07.01.08г.

Одобрено: 7 / 30.10.07



<1000 левкоцити/ $\mu$ l или $\leq$ 25 000 тромбоцити/ $\mu$ l	Независимо от времето на възстановяване	Намаляване на предишната доза с $4\text{mg}/\text{m}^2$
---	---	--

**Интравенозно приложение:**

**1. Напреднал и/или метастазирал карцином на гърдата, първичен хепатоцелуларен карцином, овариален карцином**

При монотерапия се препоръчва за първия цикъл на лечение доза  $14\text{ mg}$  митоксантрон/ $\text{m}^2$  телесна повърхност. Тази доза може да се повтори след 21 дни.

При пациенти с намален резерв от костен мозък, вследствие на предшестваща лъчева и/или химиотерапия или при незадоволително общо състояние на пациента се препоръчва да се прилага по-ниска доза –  $12\text{ mg}/\text{m}^2$  BSA телесна повърхност и в зависимост от кръвната картина да се редуцира.

При всяко следващо прилагане на Онкотрон дозировката се уточнява в зависимост от индивидуалното протичане на заболяването, степента и продължителността на миелосупресията.

При комбинация на Онкотрон с други противотуморни лекарствени продукти, началната доза трябва да бъде с  $2\text{-}4\text{ mg}$  митоксантрон/ $\text{m}^2$  BSA телесна повърхност по-ниска от препоръчаната горе доза за монотерапия. При следващ терапевтичен цикъл дозата на митоксантрон се уточнява в зависимост от продължителността и степента на миелосупресията и индивидуалното протичане на заболяването. В литературата са описани различни схеми на комбиниране.

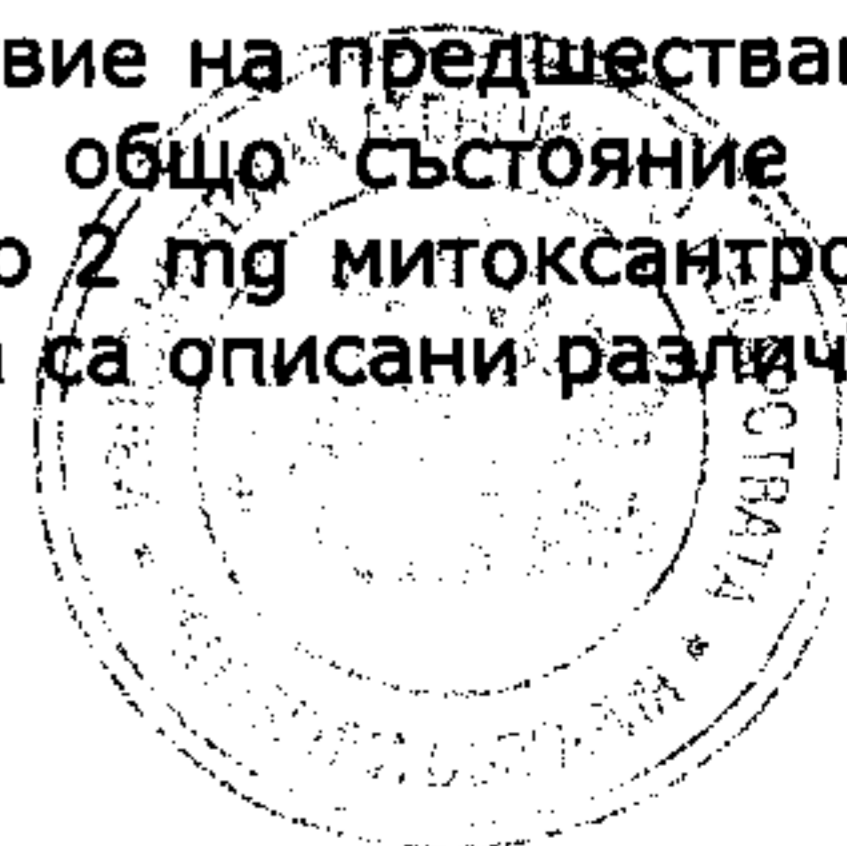
Следните дозировки са дадени като примерни (карцином на гърдата):

Вещества	Доза	Период на приложение	Цикли	
Митоксантрон	$12\text{ mg}/\text{m}^2$	ден 1	3 цикъла на всеки 28 дни	<b>1</b>
Лейковорин	$100\text{ mg}/\text{m}^2$	ден 1		
5-флуорурацил	$370\text{ mg}/\text{m}^2$	ден 1 до 3		
Циклофосфамид	$500\text{ mg}/\text{m}^2$	1 ден	6 цикъла на всеки 21 дни	<b>2</b>
Митоксантрон	$12\text{ mg}/\text{m}^2$	ден 1		
5-флуорурацил	$500\text{ mg}/\text{m}^2$	дни 1 до 3		
Винорелбин	$25\text{ mg}/\text{m}^2$	Ден 1 и 8	6 цикъла на всеки 21 дни	<b>3</b>
Митоксантрон	$12\text{ mg}/\text{m}^2$	Ден 1		

**2. Средно и високо малигнени не-Хочкинови лимфоми (NHL) при възрастни при комбинирана химиотерапия**

При комбинирано приложение с други противотуморни лекарствени продукти първоначалната доза трябва да бъде  $10$  до  $12\text{ mg}$  митоксантрон/ $\text{m}^2$  BSA. При следващи терапевтични цикли дозата на митоксантрон трябва да се коригира в зависимост от индивидуалното протичане на заболяването или от продължителността и степента на миелосупресията.

При пациенти с намален резерв от костен мозък, вследствие на предшестваща лъчева и/или химиотерапия или при незадоволително общо състояние на пациента, първоначалната доза трябва да се редуцира до  $2\text{ mg}$  митоксантрон/ $\text{m}^2$  BSA в зависимост от кръвната картина. В литературата са описани различни схеми на комбиниране.



Следните дозировки са дадени като примерни:

Ифосфамид	1.5 g/m <sup>2</sup>	Ден 1 до 3	<b>4</b>
Митоксантрон	10 mg/m <sup>2</sup>	Ден 1	
Етопозид	80 mg/m <sup>2</sup>	Ден 1 до 3	

Етопозид	150 mg/m <sup>2</sup>	Ден 1	<b>5</b>
Митоксантрон	12 mg/m <sup>2</sup>	Ден 1	
Циклофосфамид	650 mg/m <sup>2</sup>	Ден 1	
Преднизолон	60 mg/m <sup>2</sup>	Дни 1 до 5	

### **3. Остра миелоидна левкемия (AML) при възрастни в комбинирана химиотерапия**

За индукционна терапия на остра миелоидна левкемия при възрастни, се препоръчва дневната доза от 10 до 12mg/митоксантрон/m<sup>2</sup> BSA да се приложи в пет последователни дни (обща доза 50-60 mg митоксантрон/m<sup>2</sup> BSA). По-продължителна ремисия се постига след приложение на дневна доза от 12 mg/m<sup>2</sup> BSA за 5 дни. По-високата доза обаче трябва да се прилага само, ако състоянието на пациента позволява. Например, митоксантрон в доза от 10 до 12mg/m<sup>2</sup> BSA се прилага в три последователни дни с цитарабин. В литературата са описани различни схеми на комбиниране.

Следната схема е дадена като пример:

Цитарабин	3g/m <sup>2</sup> 2x дневно	Дни 1, 2, 8 и 9	<b>6</b>
Митоксантрон	10mg/m <sup>2</sup>	Дни 3, 4, 10 и 11	

При комбинирано приложение на митоксантрон с други цитостатици, може да е необходимо коригиране на дозата в зависимост от състоянието на пациента. Това трябва да се има предвид, както при първия индукционен курс, така и/или във всички следващи терапевтични курсове.

Ако по време на първия курс се появят тежки, животозастрашаващи (нехематологични) нежелани реакции, следващият курс на лечение трябва да се проведе след отзвучаване на тези нежелани реакции.

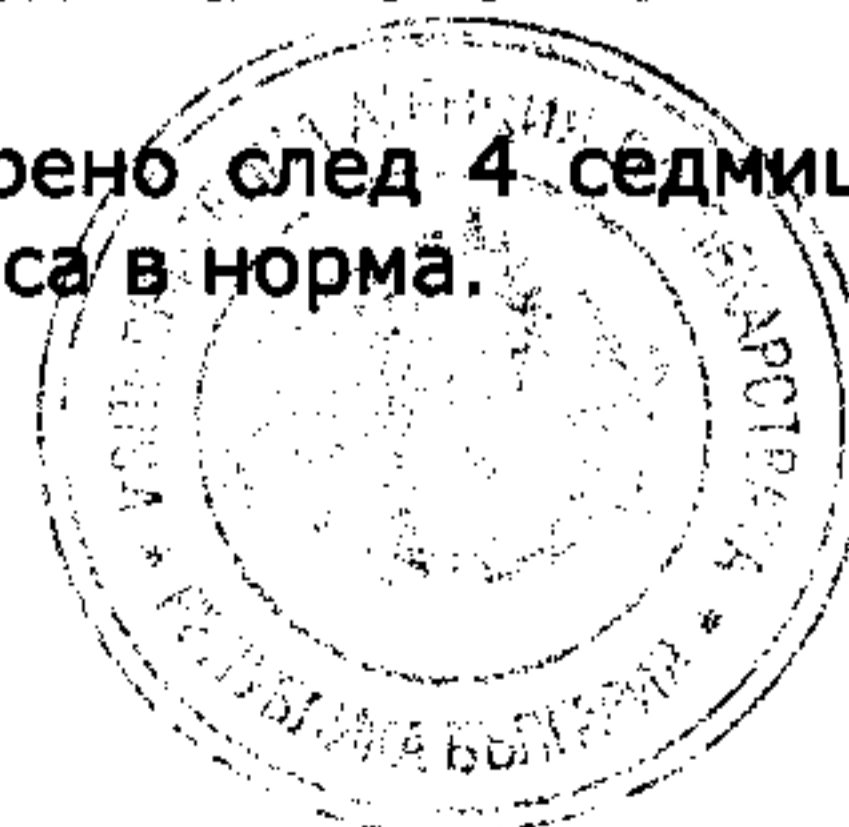
При интраплеврално приложение (например плеврални метастази при рак на гърдата и не-Хочкинов лимфом):

За интраплеврално приложение се препоръчва единична доза митоксантрон от 20 до 30 mg. Плевралният излив трябва да се евакуира непосредствено преди терапията. Времето на престой на тази първа доза митоксантрон в плевралната кухина е 48 часа.

През това време трябва да се създадат необходимите условия за пациента за постигане на добро интраплеврално разпределение на цитостатика.

След 48 часа отново се евакуира евентуално събралата се плеврална течност. Ако това количество е по-малко от 200 ml, първият терапевтичен цикъл е завършен. Ако количеството плеврална течност е по-голямо от 200 ml, следва нова апликация от 30 mg митоксантрон. Преди второто приложение трябва да се контролира кръвната картина. Втората доза митоксантрон може да се остави интраплеврално. Максималната доза за един цикъл на лечение е 60 mg митоксантрон.

Интраплевралното приложение може да бъде повторено след 4 седмици, ако стойностите на белите кръвни клетки и тромбоцитите са в норма.





Препоръчва се 4 седмици преди и след интраплевралното приложение на митоксантрон да не се провежда системна терапия с цитостатици.

***Мултиплена склероза:***

Все още липсват достатъчно данни за приложението на митоксантрон при мултиплена склероза. Поради това е уместно да се има предвид опитът от приложението му в онкологията.

Дозата се определя от площта на телесната повърхност, като обикновено се прилагат 12 mg/m<sup>2</sup> на 3 месеца.

Има клиничен опит за прилагане на митоксантрон при мултиплена склероза в обща кумулативна доза до 96 mg/m<sup>2</sup> в продължение на 2 години.

В зависимост от индивидуалния отговор на пациента, лекуващият лекар взема решение дали терапията трябва да продължи повече от 2 години.

**Дозировка при пациенти с нарушена бъбречна функция**

Онкотрон трябва да се прилага с внимание при пациенти с остра бъбречна недостатъчност. Не се налага промяна на дозата при пациенти с леко до умерено нарушение на бъбречната функция (виж раздел 5.2).

**Дозировка при пациенти с нарушена чернодробна функция**

Онкотрон трябва да се прилага с внимание при пациенти с остра чернодробна недостатъчност. Промяна на дозата при пациенти с леко до умерено нарушение на чернодробната функция не се налага. Модифицирането или удължаването на доза-интервала може да се наложи, предвид общото здравословно състояние на пациента и проявените хематологични и нехематологични нежелани реакции (виж раздел 5.2).

**Начин на приложение**

Приложението на Онкотрон трябва да се извършва само от лекар специалист-онколог.

**Интравенозно приложение:**

Онкотрон може да се прилага като бавна интравенозна инжекция (над 5 минути).

Най-целесъобразно е приложението на митоксантрон чрез бавна интравенозна инфузия. Като инфузионни разтвори са подходящи изотоничен разтвор на натриев хлорид или 5% глюкозен разтвор.

Онкотрон може да се прилага и като бърза инфузия (15-30 мин.). Изчислената доза се разрежда до 50 до 100 ml с изброените инфузионни разтвори.

Ако се получи паравенозна инфилтрация, се преустановява веднага интравенозното приложение и се продължава в нова вена. Досега са отбелязани единични случаи на тежки локални реакции (некрози) в резултат на паравенозно погрешно приложение.

**Интраплеврална инстилация:**

Онкотрон за интраплеврална инстилация се разрежда с 50 ml изотоничен разтвор на натриев хлорид.

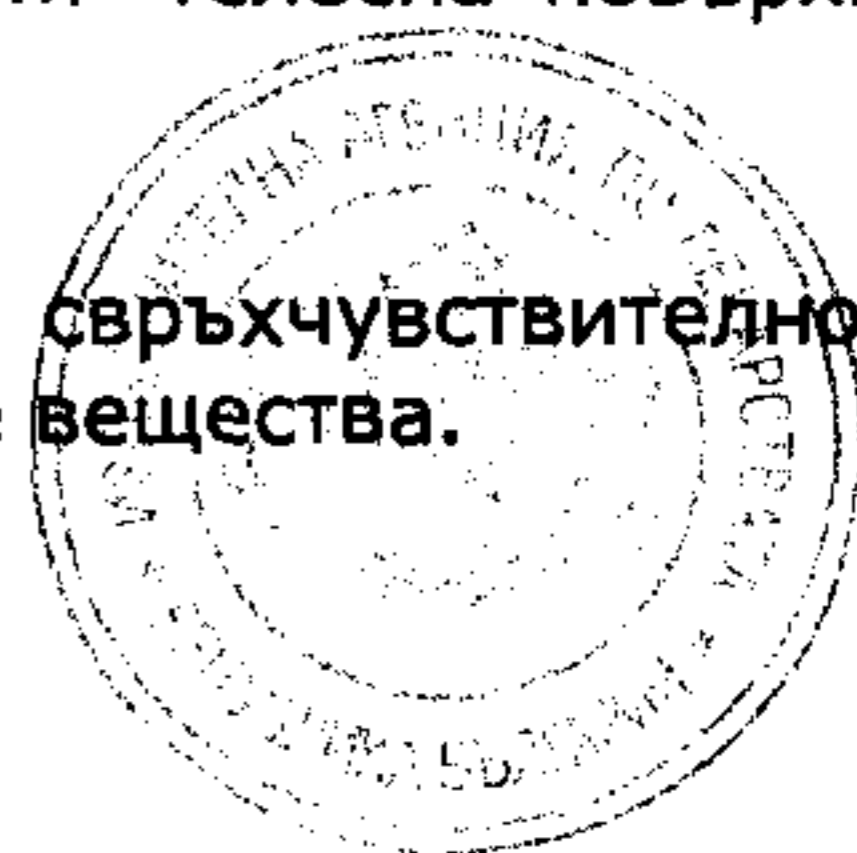
Онкотрон съдържащият разтвор се затопля до температурата на тялото и се въвежда много бавно (5 до 10 мин.) без употреба на инжекционен натиск.

**Продължителност на приложение**

След достигане на кумулативна обща доза 200 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност се прекратява употребата по всички показания.

**4.3. Противопоказания**

Онкотрон не трябва да се прилага при известна свръхчувствителност към лекарственото вещество или към някое от помощните вещества.



Онкотрон не трябва да се прилага интраартериално, субкутанно, интрамускулно или интратекално.

Онкотрон е противопоказан по време на бременност и кърмене (виж също раздел 4.6).

#### **4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Онкотрон трябва да се прилага само от лекар специалист-онколог.

Онкотрон трябва да се прилага с предпазливост при пациенти, страдащи от миелосупресия и/или панцитопения или тежки инфекции. Това се отнася и за тежка бъбречна и чернодробна недостатъчност.

Особено внимание се изисква при пациенти с тежки сърдечни заболявания в анамнезата, както и при пациенти, които са лекувани с антрациклини и/или облъчвани в областта на медиастинума (виж също т.4.8). При пациенти с един или повече от изброените рискови фактори и при комбинация на митоксантрон с кардиотоксични лекарства, лечението трябва да се следи внимателно и да се прецизира дозата, ако е необходимо. Пациенти със сърдечна недостатъчност се повлияват добре като цяло от поддържащо лечение с дигиталис и/или диуретици.

Ясно изразена кардиотоксичност се наблюдава след достигане на обща кумулативна доза от над 160 mg митоксантрон/m<sup>2</sup> телесна повърхност (при рискови пациенти 140 mg/m<sup>2</sup> BSA). Препоръчва се редовно проследяване на сърдечната дейност с подходящи методи.

Вторична остра миелоидна левкемия (AML) е наблюдавана при пациенти със злокачествени тумори, лекувани с топоизомераза II инхибитори като митоксантрон. Възникването на рефрактерна вторична левкемия е по-често при комбиниране на топоизомераза II инхибиторите с други ДНК-увреждащи антинеопластични агенти и/или лъчетерапия, както и ако пациентите са интензивно предварително третирани с цитостатици, или ако дозите на топоизомераза II инхибиторите са били увеличени. Честотата на тези случаи не е определяна количествено (виж също раздел 4.8).

Кръвната картина трябва да се проследява преди всяко приложение на митоксантрон, а също така и поне веднъж по време на лечението. Посочените в т. 4.8. лабораторни показатели, особено чернодробните показатели, трябва да се контролират регулярно преди и по време на лечението.

Онкотрон предизвиква синьозелено оцветяване на урината в първите 1-2 дни от началото на приложението му (pantyliner).

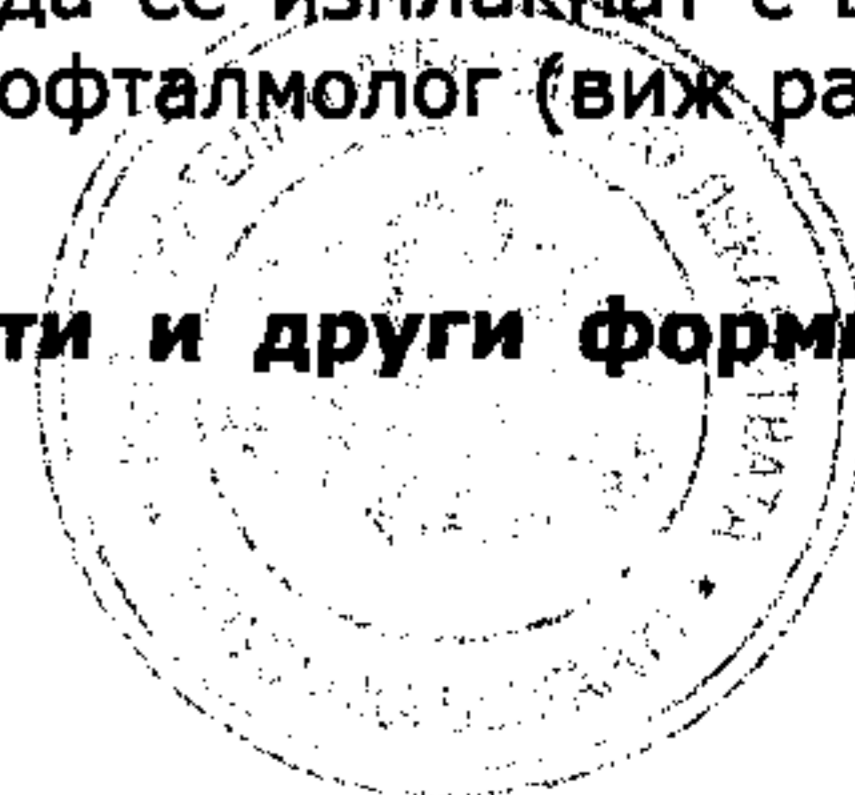
#### **Контрацептивни мерки:**

Онкотрон може да бъде генотоксичен. Затова при лечение с митоксантрон и до шест месеца след края на терапията мъжете не трябва да създават деца и те трябва да бъдат информирани за възможността за съхраняване на сперма преди започване на лечението, поради риск от възникване на необратим стерилитет. Жените не трябва да забременяват по време на лечението и до шест месеца след края на терапията (виж също раздел.4.6).

#### **Специални предупреждения за безопасно приложение:**

При работа с митоксантрон трябва да се избягва контакт с кожата и лигавиците (носене на защитни ръкавици и защитни очила). При случаен контакт на кожата или лигавицата с митоксантрон, участъкът трябва да се изплакне обилно с топла вода (но не гореща). Очите трябва внимателно да се изплакнат с вода. При необходимост трябва да се проведе консултация с офталмолог (виж раздел 6.6).

#### **4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**





При комбинирано лечение с други антинеопластични лекарствени продукти може да се очакват по-тежки токсични ефекти, особено засилване на миелотоксичното и кардиотоксично действие.

Комбинирането на митоксантрон с други цитостатични лекарства и/или лъчетерапия може да доведе до остра миелоидна левкемия (AML) и миелодиспластичен синдром.

Не трябва да се прилагат ваксини с живи вируси по време на лечение с митоксантрон.

**4.6. Бременност и кърмене**

Митоксантрон може да увреди генотипа и да повлияе върху ембрионалното развитие. Митоксантрон е противопоказан по време на бременност. При неотложни индикации за лечение при бременност е необходимо провеждането на медицинска консултация относно риска от неблагоприятното влияние върху ембриона.

Точни и добре контролирани проучвания при бременни жени не са провеждани. При проведените изпитвания при животни митоксантрон не е показал тератогенни или ембриотоксични ефекти. Понастоящем не е известно дали митоксантрон преминава плацентарната бариера и дали постъпва във феталното кръвообращение. Установено е, че се екскретира с майчината кърма. Ако по време на лечението настъпи забременяване, се налага генетична консултация. Не трябва да се кърми по време на лечението.

**4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

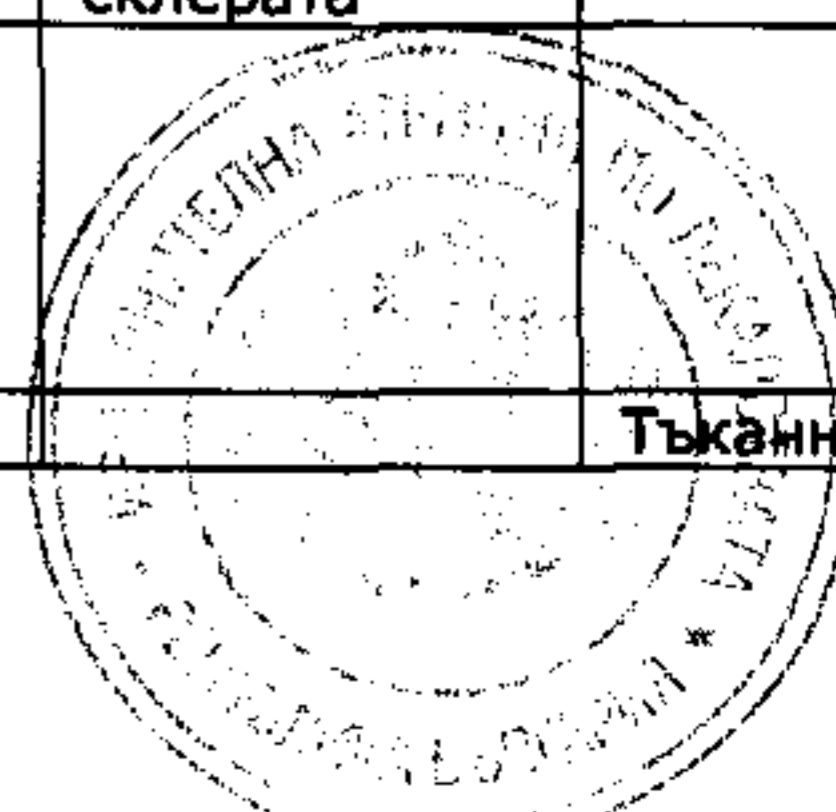
Пациенти, лекувани с Онкотрон, може да имат нежелани лекарствени реакции като напр. гадене, повръщане и циркулаторна недостатъчност. Лекуващият лекар трябва да прецени индивидуално възможностите на пациента за шофиране и работа с машини.

**4.8. Нежелани лекарствени реакции**

По време на лечението с Онкотрон често възникват тежки нежелани лекарствени реакции. Честотата и тежестта зависят от дозата, скоростта на инфузия, както и от времето между отделните дози.

При интраплеврално приложение може да се появят болки и нежелани реакции, подобни на тези след системно приложение.

Основен SOC	Много чести ≥ 1/ 10	Чести ≥ 1/ 100 – < 1/10	Нечести ≥ 1/ 1000 – < 1/ 100	Редки ≥ 1/10 000 – <1/1000	Много редки >1/10 000, вкл. единични съобщения
Нарушения на кръвта и лимфна система		Подтискане на костния мозък левкопения, неутропения (много-чести при пациенти с рак на простатата)	Тромбоцитопения (чести при пациенти с рак на простатата)	Анемия	
Сърдечни нарушения		ЕКГ-промени, аритмия, намалена левовентрикуларна функция на изтласкване затруднено дишане	Сърдечна недостатъчност, гръдна болка	Инфаркт на миокарда	Кардиомиопатия
Нарушения на очите				Синьо оцветяване на склерата	
Стомашно-чревни нарушения	Гадене, повръщане	Стоматит, мукозит, загуба на апетит, диария, коремна болка, констипация	Стомашно-чревни кръвоизливи, анорексия		
Общи нарушения и	Уморяемост,				Тъканна



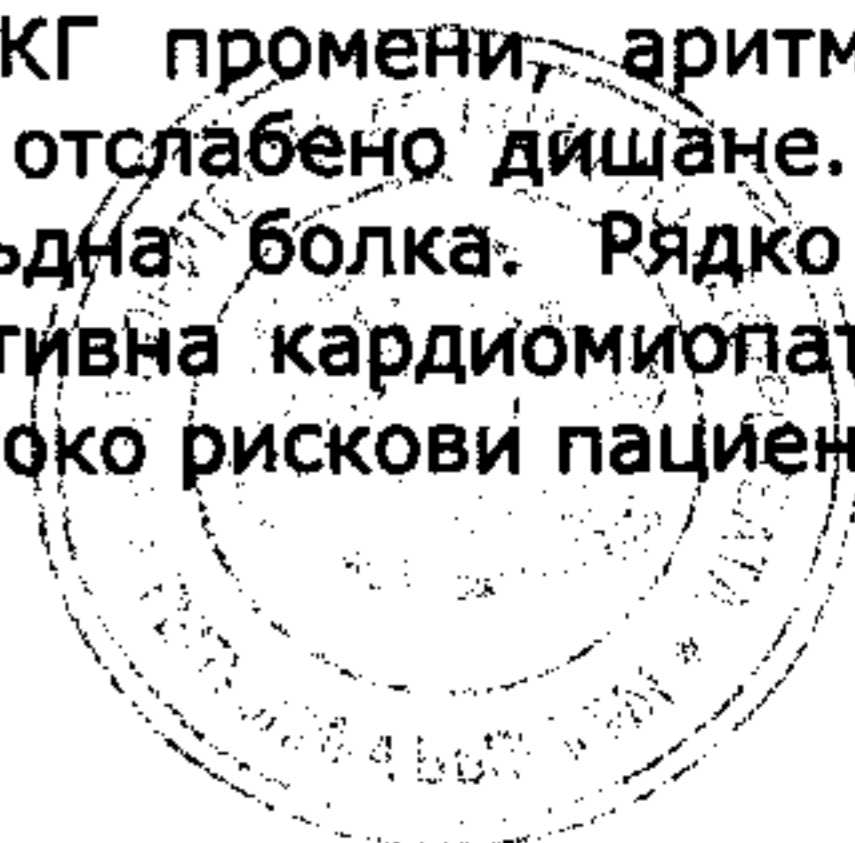
ефекти на мястото на приложение	слабост				некроза (след екстравазация)
Хепато-билиарни нарушения			Нарушена чернодробна функция		
Нарушения на имунната система		Реакции на свръхчувствителност (като обрив, затруднено дишане, хипотензия)		Анафилаксия	Имуносупресия
Инфекции и инфестации	Треска		Животозастрашаващи инфекции		
Изследвания		Синьо оцветяване на урината		Промени в чернодробните ензими, серумния креатинин и в стойностите на кръвната урея и билирубина	
Неоплазми доброкачествени Злокачествени и неопределени				Миелодиспластичен синдром, остра миелоидна левкимия	
Нарушения на нервната система		Неврологични нарушения (като сомнолентност, смущение, конвулсии, неврит, парестезии)			
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Аменорея, увреждане на сперматогенезата				
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Затруднено дишане		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция			Синьо оцветяване на ноктите (включващо онихолиза)	
Съдови нарушения				Синьо оцветяване на вените	Флебити (дължащи се на екстравазация)

### **Нарушения на кръвта и лимфната система**

Подтискане на костния мозък, левкопения и неутропения може да възникнат често по време на лечение с митоксантрон дори при терапевтична доза. При пациенти, подлагани на химиотерапия в миналото и/или на лъчетерапия, и при пациенти в тежко общо състояние се наблюдава изразено подтискане на костния мозък. Най-ниският брой на левкоцитите по правило се наблюдава от 6-ия до 15-ия ден след прилагането на митоксантрон. След това се наблюдава възстановяване на костно-мозъчната дейност и кръвната картина, което по правило приключва до 21-ия ден. Спадане броя на тромбоцитите се наблюдава рядко и още по-рядко намаляване броя на еритроцитите.

### **Сърдечни нарушения**

Чести сърдечни нежелани лекарствени реакции са ЕКГ промени, аритмии, намалена левовентрикуларна функция на изтласкване, отслабено дишане. Не се наблюдават често сърдечна недостатъчност и гръдна болка. Рядко се наблюдава инфаркт на миокарда и много рядко конгестивна кардиомиопатия. Тежки нежелани реакции се наблюдават особено при високо рискови пациенти.



**Очни нарушения**

В редки случаи е наблюдавано обратимо оцветяване на склерата в синьо.

**Стомашно-чревни нарушения**

Гадене и повръщане се срещат много често и могат да настъпят временно. Те са умерени до средни по тежест.

Често се срещат стоматити и/или мукозити – в някои от случаите по-често и ясно изразени при пациенти с левкимия.

Загубата на апетит, диария, коремна болка и констипацията са също често срещани нежелани ефекти. Анорексията и стомашно-чревните кръвоизливи не са наблюдавани често.

**Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение**

Много често се наблюдава слабост и умора. В много редки случаи е наблюдавана тъканна некроза след екстравазация.

**Хепато-билиарни нарушения**

Не се наблюдават често нарушения на чернодробната функция. За повече информация вижте "изследвания".

**Нарушения на имунната система**

Ракциите на свръхчувствителност (напр. обрив, затруднено дишане, понижено кръвно налягане) са чести нежелани реакции, които в редки случаи могат да доведат до тежки алергични реакции (анафилаксия). Много рядко е била наблюдавана имуносупресия.

**Инфекции и инфестации**

Повишената температура е честа нежелана реакция. Животозастрашаващи инфекции са наблюдавани нечесто.

**Изследвания**

Повишаването на чернодробните ензими, серумния креатинин, кръвната урея и билирубина се срещат рядко. При пациенти с остра левкемия може да се наблюдава силно повишаване на стойностите на чернодробните ензими и нарушение на чернодробната функция.

Често се наблюдава синьо оцветяване на урината.

**Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неопределени**

Терапията с митоксантрон, особено в комбинация с други цитостатични агенти и/или лъчетерапия рядко е била свързана със случаи на остра миелоидна левкемия (AML) и миелодиспластични синдроми.

**Нарушения на нервната система**

Често са наблюдавани неспецифични неврологични нарушения (като: сомнолентност, смущения, конвулсии, неврити, парестезии).

**Нарушения на възпроизводителната система и гърдата**

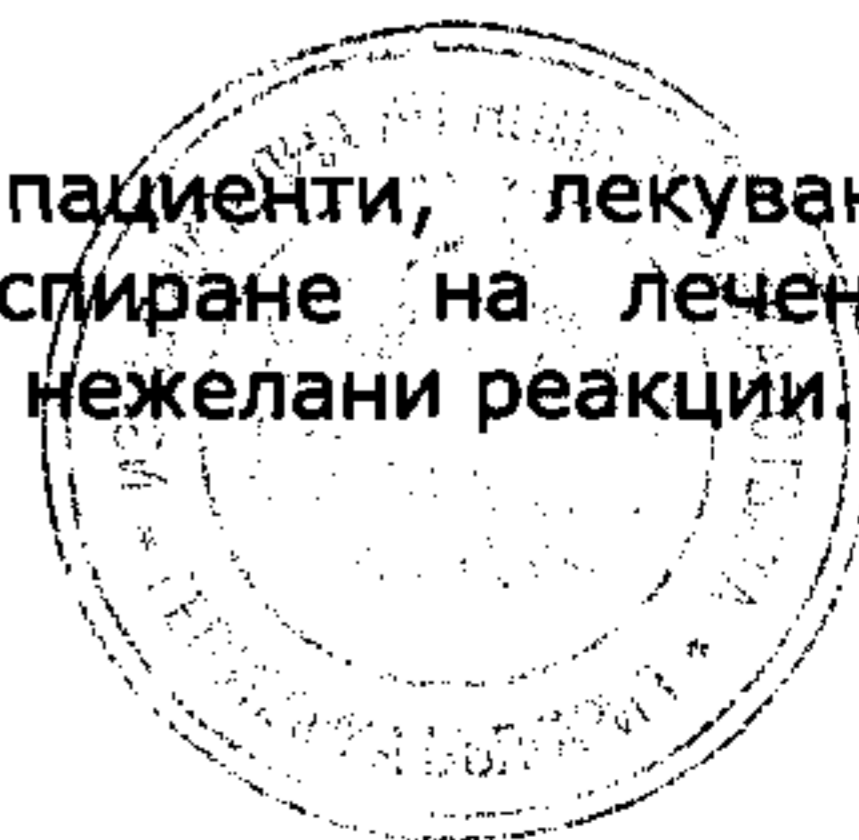
Нежелани ефекти, като аменорея и нарушена сперматогенеза се срещат много често.

**Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения**

Затруднено дишане, както и животозастрашаващи инфекции (напр. пневмония), свързани с подтиснатата функция на костния мозък, левкопения, неутропения са нечести нежелани реакции.

**Нарушения на кожата и подкожната тъкан**

Алопецията е много често наблюдавана при пациенти, лекувани с митоксантрон. По-принцип тя е обратима след спиране на лечението. Оцветяване на ноктите в синьо и онихолиза са нечести нежелани реакции.





**Съдови смущения**

Рядко се наблюдава оцветяване в синьо на вените. Флебити (дължащи се на екстравазация) се описват много рядко.

**4.9 Предозиране****Симптоми на интоксикация**

При остро или хронично предозиране се получава засилване на наблюдаваните нежелани лекарствени реакции (виж т.4.8). Може да се получат улцерации в устата и стомашно-чревния тракт, хеморагичен ентероколит с масивни кръвоизливи, диария и признаци на бъбречно и чернодробно токсично увреждане. Възможни са остри сърдечни симптоми с различна тежест.

Ако се появи аплазия на костния мозък вследствие на остро предозиране на митоксантрон, тя продължава по-продължително време (около 3 седмици). Степента на потискане на костния мозък при напреднала агранулоцитоза, придружена от некротизираща ангина и критична тромбоцитопения, определят по-нататъшното лечение при хронично и остро предозиране, което може да доведе в най-лошия случай до фатален изход.

**Лечение на интоксикацията**

Не е известен специфичен антидот на митоксантрон. Митоксантрон се елиминира бързо от плазмата и притежава висок афинитет към тъканите. Затова той не може да се отстрани чрез диализа.

С установяване на предозирането е необходимо да се включи последователно профилактика срещу инфекции, чрез осигуряване на антибиотична защита. За преодоляване на агранулоцитозата и тромбоцитопенията се прилага преливане на прясна кръв и концентрати от левкоцити и тромбоцити. При стационарни условия се предвиждат обичайните поддържащи мерки (уравновесяване на електролитния баланс и баланса на течности, проследяване на бъбречната и чернодробната функция и особено внимателно на сърдечната дейност/мониторинг, профилактични мероприятия срещу гъбични инфекции и др.). Всяко предозиране изисква задълбочено наблюдение на клиничните изяви, за да могат навреме да се разпознаят по-късните усложнения.

**5. Фармакологични свойства****5.1. Фармакодинамични свойства**

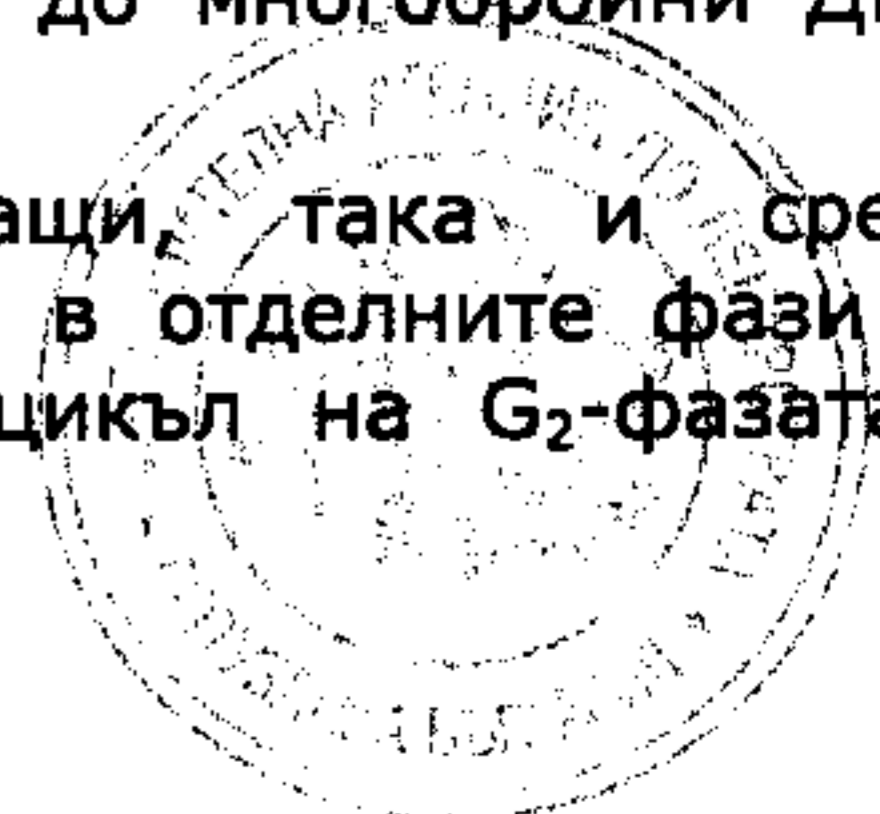
АТС код: L01DB07

Онкотрон (митоксантрон хидрохлорид) е синтетичен антрацендион. Той е цитостатик, който показва основна противотуморна активност.

Точният механизъм, по който митоксантрон разрушава туморните клетки все още не е напълно изяснен. Той интеркалира, подобно на антрациклините в ДНК, в резултат на което се получават увреждания в структурата на ДНК, водещи до инхибиране на синтезата на нуклеинови киселини с последваща клетъчна смърт. Митоксантрон инхибира синтеза на ДНК и РНК, притежава кластообразуващ ефект и продуцира клетъчни аберации с "разпръскване на хромозомите". Митоксантрон създава напречно омрежване на ДНК с протеините и свързаните с протеините отделни накъсвания с около едно накъсване на едно напречно омрежване.

Описан е и друг допълнителен механизъм на действие на митоксантрон, свързан с електростатичното му свързване с ДНК, което води до многобройни ДНК-накъсвания.

Митоксантрон действа, както срещу пролифериращи, така и срещу непролифериращи клетки. Той действа неспецифично в отделните фази на клетъчния цикъл. Митоксантрон блокира клетъчния цикъл на G<sub>2</sub>-фазата с



увеличаване на клетъчната РНК и води до полиплоидия. Субстанцията има слаба тенденция за образуване на свободни семихинонови радикали и подтиска прекисното окисление на липидите. Образуването на свободни семихинонови радикали и активирането на процеса на прекисното окисление на липидите са основен патогенетичен механизъм на антрациклин-специфичната кардиотоксичност. С това може да се обясни сравнително по-ниската кардиотоксичност на митоксантрон в сравнение с тези на антрациклините.

Митоксантрон освен антинеопластична активност притежава също антивирусни, антибактериални, антипротозойни и имуномодулиращи свойства.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Разпределение

След интравенозно приложение Онкотрон се елиминира бързо от плазмата и показва екстензивно разпределение във всички тъкани (освен ЦНС). По тази причина има голям обем на разпределение.

В телесните пространства 5 до 22 часа след приложението на митоксантрон концентрацията е по-висока, отколкото в плазмата. Пропорционално на приложените дози най-високи концентрации са установени в черен и бял дроб. Сравнително по-ниски концентрации на митоксантрон са измерени в костен мозък, сърце, щитовидна жлеза, далак, панкреас, надбъбреци и бъбреци.

### Преминаване в ликвора

Преминаването на митоксантрон през кръвно-мозъчната бариера е минимално.

### Преминаване през плацентата и преминаване в кърмата

Досега няма достатъчно данни относно преминаването на митоксантрон през плацентата и в кърмата.

### Свързване с плазмени протеини

Митоксантрон се свързва до 90% с плазмените протеини.

### Биологичен полуживот

Елиминирането от плазмата може да се опише чрез отворен 3-компартиментен модел. В началната фаза на разпределение средният полуживот достига около 12 минути (0,027–0,39 часа), а във втората фаза на разпределение – средно 93 минути (0.5 – 3 часа). Терминалният полуживот претърпява индивидуални отклонения и е най-малко 215 часа (около 9 дни).

Дългият терминален полуживот и големият обем на разпределение говорят за свързване на митоксантрон в дълбоките тъканни пространства, откъдето той се освобождава бавно.

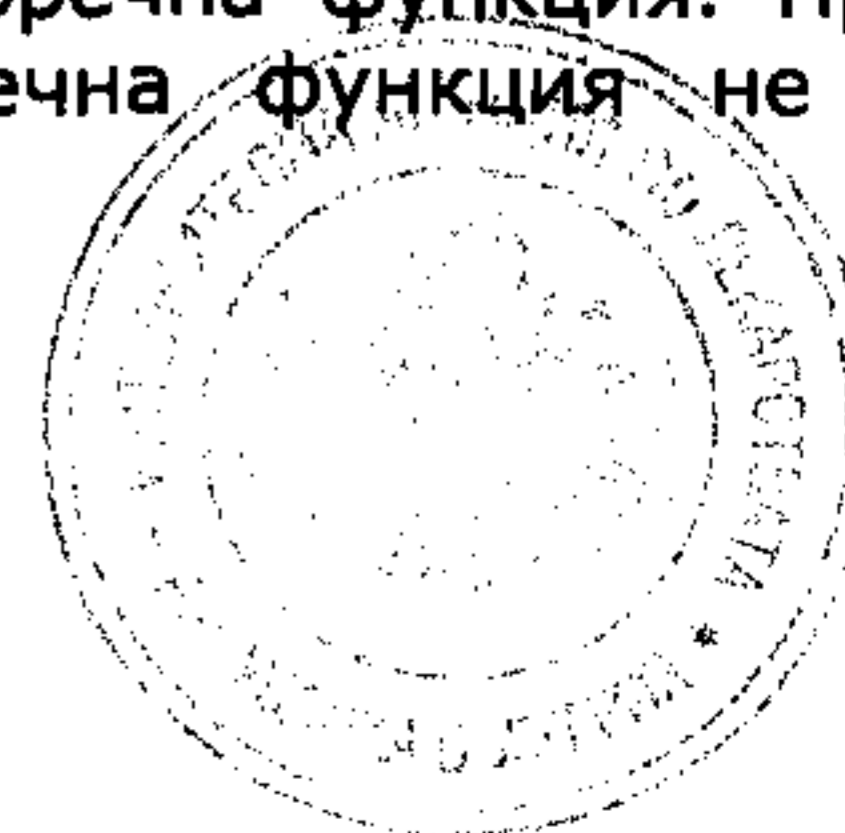
### Елиминиране

Главният път за елиминиране на митоксантрон е жлъчката и отделянето му става чрез изпражненията. Екскрецията чрез бъбреците няма голямо значение. В продължение на 5 дни 18.3% (13.6-4.8%) от приложената доза митоксантрон, маркиран с <sup>14</sup>C, се излъчват с изпражненията и само 6.5% (5.2-7.9%) с урината. Бъбречният клинърс е 26ml/min. В урината са открити 4 метаболита на митоксантрон, от които главен е дикарбоновата киселина.

### Елиминиране при увредена бъбречна функция

Не се съобщава засега за съществена разлика в бъбречния клинърс на митоксантрон при пациенти с нормална и увредена бъбречна функция. При пациенти с незначителна до средно увредена бъбречна функция не е необходимо коригиране на дозата митоксантрон.

### Елиминиране при увредена чернодробна функция





Има малък брой данни относно фармакокинетиката на митоксантрон при пациенти с функционални чернодробни увреждания и такива с чернодробни метастази и тумори. При тези пациенти съществува тенденция за удължаване времето на полуелиминиране, а също така и удължен клирънс.

Пациенти с незначително до умерено увреждане на чернодробните функции, не се нуждаят от коригиране на дозата митоксантрон. Промяната на дозата или удължаването на интервалите на приложение трябва да бъдат съобразени с общото състояние на пациента и степента на хематологичните и нехематологичните нежелани реакции.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

#### Остра токсичност

Острата токсичност на митоксантрон е изследвана при опити върху мишки и плъхове след интравенозно, интраперитонеално и субкутанно приложение.

<b>Вид на животните</b>	<b>Начин на приложение</b>	<b>LD<sub>50</sub></b>
Мишка	i.v.	18 mg/kg
	i.p.	24 mg/kg
	s.c.	21 mg/kg
Плъх	i.v.	5 mg/kg

#### Хронична токсичност

Базирайки се специфичните ефекти върху пролиферативните клетки, експерименталните проучвания при плъхове, кучета и маймуни основно са показали дозозависима миелосупресия и гастроентеропатия. Плъховете са развили също и нефроза, а при кучетата е наблюдавана дегенерация на сперматогенния епител с последваща атрофия.

Дозозависимата кардиотоксичност, такава каквато е при хората, не може да бъде установена при експериментални животни.

Мутагенният потенциал е установен при различни in vitro и in vivo тест - системи.

При продължителни проучвания на малки гризачи е установено зачестяване образуването на тумори във външния слухов апарат и при мъжките - чернодробен аденом и карцином.

При проведените проучвания за тератогенност при плъхове и зайци не са установени ефекти, както и при проучванията върху фертилитета при плъхове.

## **6. Фармацевтични данни**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

Натриев хлорид, натриев ацетат, оцетна киселина, вода за инжекции

### **6.2. Несъвместимости**

Разтворът на митоксантрон не трябва да се смесва с други лекарствени продукти в един инфузионен разтвор или в една спринцовка.

Разтворът на митоксантрон не трябва да се смесва с хепарин, азтреонам, пиперацилин/тазобактан, пропофол, хидрокортизон, паклитаксел, тъй като може да се образува утайка.

### **6.3 Срок на годност**

3 години

Онкотрон не трябва да се използва след изтичане на срока на годност, обозначен на опаковката.

След първо отваряне на опаковката (отваряне на флакона)





Инжекционният/инфузионният разтвор на митоксантрон може да бъде използван на части според нуждите. При използването трябва да се спазват контролирани и валидирани асептични условия. При тези условия химичната и физична стабилност е доказана за период от 7 дни при температури под +25°C. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да бъде използван незабавно, освен когато методът на отваряне изключва риск от микробно замърсяване. Ако не бъде използван веднага, времето и условията на съхранение, предшестващи приложението са отговорност на потребителя и времето не трябва да е повече от 7 дни под +25°C.

След разреждане съгласно указанията (готов за приложение митоксантрон-съдържащ разтвор за инфузия)

Готовият за приложение инфузионен разтвор трябва да се използва до 4 дни, ако се съхранява при температура от +4°C до +25°C, и ако разреждането се провежда при контролирани и валидирани асептични условия. След този период останалият неизползван разтвор трябва да бъде изхвърлен.

От микробиологична гледна точка готовия за употреба инфузионен разтвор трябва да бъде използван веднага. Ако не бъде използван веднага, времето и условията на съхранение, предшестващи приложението, са отговорност на потребителя и времето не трябва да е повече от 4 дни при температура от +4°C до +25°C.

#### **6.4. Специални условия на съхранение**

След отваряне флаконът и готовият за приложение разтвор на митоксантрон, съдържащ инфузионен разтвор, трябва да се съхраняват под +25°C. Разтворите не трябва да се замразяват.

#### **6.5. Данни за опаковката**

##### Първична опаковка

Стъклен флакон в съответствие с DIN-ISO в различни размери.  
Запушалка от бромобутилов каучук в съответствие с DIN ISO.

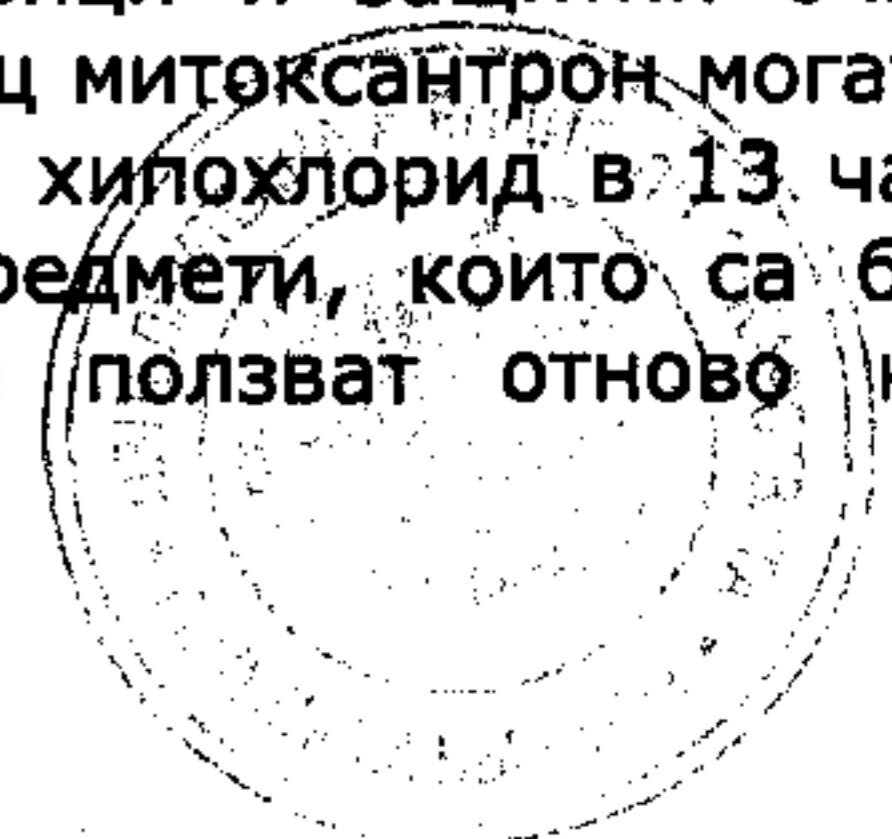
##### Съдържание на флакона

Флакон, съдържащ 10mg митоксантрон в 5ml инжекционен/инфузионен разтвор  
Флакон, съдържащ 20mg митоксантрон в 10ml инжекционен/инфузионен разтвор  
Флакон, съдържащ 25mg митоксантрон в 12.5ml инжекционен/инфузионен разтвор  
Флакон, съдържащ 30mg митоксантрон в 15ml инжекционен/инфузионен разтвор

#### **6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне/и работа**

Разтворите, съдържащи митоксантрон, трябва да се събират отделно от лекарствата с изтекъл срок на годност. Празните инжекционни флакони трябва да се събират и изхвърлят по аналогичен начин ( виж т.4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

При работа с митоксантрон трябва да се внимава да не се допусне пряк контакт с продукта. При приготвяне, интравенозно приложение и унищожаване на контаминирани материали, както и при почистване на замърсените съдове (санитарна керамика) трябва да се използват ръкавици и защитни очила. Предмети, които са били в контакт с разтвор, съдържащ митоксантрон могат да се чистят със суспензия от 5,5 тегловни части калиев хипохлорид в 13 части вода, след което да се изплакне обилно с вода. Предмети, които са били детоксикирани с хипохлорид отвътре могат да се ползват отново като



контейнери за разтвори на митоксантрон само след изплакване с разредена оцетна киселина и последващо неколkokратно изплакване с вода.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

BAKTER Oncology GmbH  
Kantstraße 2, D-33790 Halle  
Германия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА****9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО  
ЗА УПОТРЕБА**

07.06.2002 г. (подновяване)

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Септември, 2005 г.

