

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Код	20050260
Разрешение №	BG/MAT/MP-55761
Датум	29.07.2021
Заслужава №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Митоксантрон Ебеве 2 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
Mitoxantron Ebewe 2 mg/ml concentrate for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки 1 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 2 mg митоксантрон (като хидрохлорид).

1 флакон от 5 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 10 mg митоксантрон (mitoxantrone) като хидрохлорид.

1 флакон от 10 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 20 mg митоксантрон (mitoxantrone) като хидрохлорид.

Помощни вещества с известно действие: 0,148 mmol/ml натрий.

1 флакон от 5 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 0,739 mmol натрий

1 флакон от 10 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 1,478 mmol натрий

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор.

Бистър, тъмносин разтвор, без видими частици.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Митоксантрон е показан за лечение на метастазирал рак на гърдата.

Митоксантрон е показан за лечение на не-Хочкинов лимфом.

Митоксантрон е показан за лечение на остра миелоидна левкемия (AML) при възрастни.

Митоксантрон в схеми за комбинирано лечение е показан за индуциране на ремисия на бластна криза при лечение на хронична миелоидна левкемия.

Митоксантрон е показан в схеми за комбинирано лечение с кортикостероиди за палиативно лечение (напр. облекчаване на болка), свързано с авансирал, резистентен на кастрация рак на простатата.

Митоксантрон е показан за лечение на пациенти с високоактивна пристъпна множествена склероза, свързана с бързо развитие на инвалидност, когато не съществуват алтернативни възможности за лечение (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка



Митоксантрон трябва да се прилага под наблюдението на лекар с опит в употребата на цитотоксични химиотерапевтични средства.

Метастазирал рак на гърдата, не-Хочкинов лимфом

Монотерапия

Препоръчителната начална доза митоксантрон, използван като самостоятелно средство, е 14 mg/m^2 телесна повърхност, приложен като единична интравенозна доза, която може да бъде повтаряна през интервали от 21 дни. По-ниска начална доза (12 mg/m^2 или по-малко) се препоръчва при пациенти с неадекватен костно-мозъчен резерв, напр. поради предходна химиотерапия или лошо общо състояние.

Промените на дозата и времето на следващото прилагане трябва да се определят след клинична преценка, в зависимост от степента и продължителността на миелосупресия. За следващите курсове обикновено предходната доза може да се повтори, ако броят на белите кръвни клетки и тромбоцитите се връща до нормални нива след 21 дни.

Следващата таблица се предлага като указание за корекция на дозата, при лечение на метастазирал рак на гърдата и не-Хочкинов лимфом, според хематологичния надир (който обикновено се развива около 10 дни след приложение).

Надир на белите кръвни клетки (WBC) и тромбоцитите	Време за възстановяване	Следващо прилагане
При надир на WBC $> 1\,500 \mu\text{l}$ и надир на тромбоцитите $> 50\,000 \mu\text{l}$	Възстановяване ≤ 21 дни	Да се повтори предходната доза
При надир на WBC $> 1\,500 \mu\text{l}$ и надир на тромбоцитите $> 50\,000 \mu\text{l}$	Възстановяване > 21 дни	Да се изчака до възстановяване, след което да се повтори предходната доза.
При надир на WBC $< 1\,500 \mu\text{l}$ или надир на тромбоцитите $< 50\,000 \mu\text{l}$	Всякаква продължителност	Да се намали с 2 mg/m^2 предходната доза, след възстановяване.
При надир на WBC $< 1\,000 \mu\text{l}$ или надир на тромбоцитите $< 25\,000 \mu\text{l}$	Всякаква продължителност	Да се намали с 4 mg/m^2 предходната доза, след възстановяване.

Комбинирано лечение

Митоксантрон се прилага като част от комбинирано лечение. При метастазирал рак на гърдата, комбинациите на митоксантрон с други цитостатици, включително циклофосфамид и 5-флуороурацил или метотрексат и митомицин С, са показали ефективност.

Митоксантрон е използван в различни комбинации и при не-Хочкинов лимфом; за момента обаче данните са ограничени и не може да се препоръчат конкретни схеми.



В комбинирани схеми митоксантрон, с начални дози в диапазона от 7 до 8 до 10 до 12 mg/m², в зависимост от комбинацията и честотата на приложение, е показал ефективност.

Като указание, когато митоксантрон се използва в комбинирана химиотерапия с друг миелосупресор, началната доза на митоксантрон трябва да бъде намалена с 2 до 4 mg/m² под дозите, препоръчителни при монотерапия; следващото прилагане, както е посочено на таблицата по-горе, зависи от степента и продължителността на миелосупресията.

Остра миелоидна левкемия

Монотерапия при пристъп

Препоръчителната дозировка за индуциране на ремисия е 12 mg/m² телесна повърхност, приложени като единична интравенозна доза дневно в пет последователни дни (общо 60 mg/m²). В клинични изпитвания с доза 12 mg/m² дневно за 5 дни, пациентите, които са постигнали пълна ремисия, са постигнали това след първия индукционен курс.

Комбинирано лечение

За индукция препоръчителната доза е 12 mg/m² митоксантрон дневно в Дни 1 до 3, приложен като интравенозна инфузия, и 100 mg/m² цитарабин за 7 дни, приложен като непрекъсната 24-часова инфузия в Дни 1 до 7.

Повечето пълни ремисии се постигат след началния курс на индукционно лечение. При непълен антилевкемичен отговор, може да се приложи втори индукционен курс с митоксантрон, приложен за 2 дни и цитарабин за 5 дни, като се използват същите нива на дневна доза. Когато се наблюдава тежка или животозастрашаваща нехематологична токсичност при първия индукционен курс, вторият индукционен курс трябва да се задържи до преминаване на токсичността.

Консолидационното лечение, което е използвано в две големи рандомизирани многоцентрови изпитвания, включва митоксантрон 12 mg/m² като ежедневна интравенозна инфузия в Дни 1 и 2, и цитарабин, 100 mg/m² за 5 дни, приложен като 24-часова инфузия в Дни 1 до 5. Първият курс се прилага приблизително 6 седмици след последния индукционен курс; вторият курс по принцип се прилага 4 седмици след първия.

Еднократен курс с митоксантрон 6 mg/m² като интравенозен (i.v.) болус, етопозид 80 mg/m² интравенозно за период от 1 час и цитарабин (Ara-C) 1 g/m² интравенозно за период от 6 часа дневно за 6 дни (MEC) показва антилевкемична активност като животоспасяващо лечение при рефрактерна AML.

Лечение на бластна криза при (хронична) миелоидна левкемия

Лечение с единична доза при пристъп

Препоръчителната доза при пристъп е 10 до 12 mg/m² телесна повърхност, приложени като единична интравенозна доза дневно в 5 последователни дни (общо 50 до 60 mg/m²).

Авансирал, резистентен на кастрация рак на простатата

На базата на данните от две сравнителни изпитвания с митоксантрон плюс кортикостероиди спрямо кортикостероиди самостоятелно, препоръчителната доза митоксантрон е 12 до 14 mg/m² като кратка интравенозна инфузия на всеки 21 дни, в комбинация с ниски перорални дози кортикостероиди.

При пациентите с рак, които са получили кумулативна доза 140 mg/m² или самостоятелно, или в комбинация с други химиотерапевтици, има кумулативно 2,6% вероятност да развият клинична застойна сърдечна недостатъчност. Поради това пациентите трябва да бъдат наблюдавани за данни за сърдечна токсичност и да се проверяват за симптоми на сърдечна недостатъчност преди началото и по време на лечението.

Множествена склероза



Лечението с митоксантрон трябва да се прилага под наблюдението на лекар с опит в употребата на цитотоксични химиотерапевтици за лечение на множествена склероза.

Това лечение трябва да се използва единствено след оценка на съотношението полза-риск, особено що се отнася до хематологичните и кардиологични рискове (вж. точка 4.4).

Лечението не трябва да се започва при пациенти, които преди това са били лекувани с митоксантрон.

Препоръчителната доза митоксантрон обикновено е 12 mg/m^2 телесна повърхност и се прилага като кратка (приблизително 5 до 15 минути) интравенозна инфузия, която може да се повтаря на всеки 1-3 месеца. Максималната кумулативна доза за целия живот не трябва да надвишава 72 mg/m^2 (вж. точка 5.1).

Ако митоксантрон се прилага многократно, корекциите на дозата трябва да се определят от степента и продължителността на костно-мозъчната супресия.

Диференциална кръвна картина в рамките на 21 дни след инфузия на митоксантрон

Признаци и симптоми на инфекция и диференциална кръвна картина – степен 3 по СЗО: следваща доза 10 mg/m^2

Признаци и симптоми на инфекция и диференциална кръвна картина – степен 4 по СЗО: следваща доза 8 mg/m^2

Диференциална кръвна картина 7 дни преди инфузия на митоксантрон

Признаци и симптоми на инфекция и диференциална кръвна картина – степен 1 по СЗО: следваща доза 9 mg/m^2

Признаци и симптоми на инфекция и диференциална кръвна картина – степен 2 по СЗО: следваща доза 6 mg/m^2 .

Признаци и симптоми на инфекция и диференциална кръвна картина – степен 3 и 4 по СЗО: прекратяване на лечението

В случай на нехематологична токсичност степен 2 до 3 по СЗО следващата доза трябва да бъде коригирана до 10 mg/m^2 , в случай на нехематологична токсичност степен 4 лечението трябва да бъде прекратено.

Специални популации

Старческа възраст

Като цяло изборът на доза при пациенти в старческа възраст трябва да започне от долния край на дозовия диапазон, което отразява по-голямата честота на понижаване на чернодробната, бъбречната или сърдечната функция, и на съпътстващи заболявания или лечение с други лекарствени продукти.

Бъбречно увреждане

Безопасността на митоксантрон при пациенти с бъбречно увреждане не е установена. Митоксантрон трябва да се използва внимателно.

Чернодробно увреждане

Безопасността на митоксантрон при пациенти с чернодробно увреждане не е установена. При пациенти с чернодробно увреждане може да се налага корекция на дозата, тъй като при чернодробно увреждане клирънсът на митоксантрон се намалява. Няма достатъчно данни, които да позволяват препоръки за коригиране на дозата. Лабораторните измервания не могат да прогнозират клирънса на активното вещество и корекциите на дозата (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация



Безопасността и ефикасността при педиатрични пациенти не е установена. Няма съответна употреба на митоксантрон в педиатричната популация.

Начин на приложение

Митоксантрон Ебеве концентрат трябва да се прилага само чрез интравенозна инфузия.

Митоксантрон Ебеве концентрат трябва да се инжектира бавно в свободно течаща интравенозна инфузия на изотоничен физиологичен разтвор или 5% разтвор на глюкоза за период не по-малък от 3 до 5 минути. За препоръчване е системата да е включена в голяма вена. Ако е възможно да се избягват вени над стави или в крайниците, с компрометиран венозен или лимфен дренаж.

Митоксантрон Ебеве концентрат може да се прилага и като кратка инфузия (15 до 30 минути), разреден в 50 до 100 ml изотоничен физиологичен разтвор или 5% разтвор на глюкоза.

Митоксантрон Ебеве концентрат не трябва да се прилага подкожно, интрамускулно или интраартериално. Може да се развие тежко локално тъканно увреждане, ако при приложението се получи екстравазация. Лекарственият продукт не трябва да се прилага и чрез интратекална инжекция.

Ако са се появили някакви признаци или симптоми на екстравазация, в това число парене, болка, сърбеж, еритем, оток, посиняване или улцерация, приложението трябва незабавно да се прекрати (вж. точка 4.4).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, включително сулфити, които може да се получат при производството на митоксантрон.

Митоксантрон е противопоказан при жени, които кърмят (вж. точки 4.4 и 4.6).

Митоксантрон не трябва да се използва за лечение на множествена склероза при бременни жени (вж. точки 4.4 и 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предпазни мерки, които трябва да се вземат при приготвяне или приложение на лекарствения продукт

Митоксантрон трябва да се прилага бавно в свободно течаща интравенозна инфузия. Митоксантрон не трябва да се прилага подкожно, интрамускулно или интраартериално. Има съобщения за локална/регионална невропатия, в някои случаи необратима, след интраартериално инжектиране. Може да се развие тежко локално тъканно увреждане, ако при приложението се получи екстравазация. За момента са описани само изолирани случаи на тежки локални реакции (некрози), причинени от екстравазация. Митоксантрон не трябва да се прилага чрез интратекална инжекция. Интратекалното приложение може да причини тежко поражение с трайни последствия. След интратекална инжекция има съобщения за невропатия и невротоксичност, както централна, така и периферна. Тези съобщения включват гърчове, водещи до кома и тежки неврологични последствия, както и парализа с дисфункция на червата и пикочния мехур.

Сърдечна функция

Миокардна токсичност, проявяваща се в най-тежката си форма с потенциално необратима и летална застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН), може да се развие или по време на лечението с митоксантрон, или месеци до години след прекратяване на лечението. Този риск нараства с кумулативната доза. При пациентите с рак, които са получили кумулативна доза 1400 mg/m² или самостоятелно, или в комбинация с други химиотерапевтици, има кумулативно 2.6% вероятност да развият клинична застойна сърдечна недостатъчност. В сравнителни онкологични изпитвания,



общата кумулативна степен на вероятност за умерено или тежко понижение на LVEF при тази доза е 13%.

Активно или латентно сърдечносъдово заболяване, предходна или съпътстваща лъчетерапия на медиастиналната/прекардиалната зона, предходно лечение с други антрациклини или антраценодиони, или съпътстваща употреба на други кардиотоксични лекарствени продукти може да повиши риска от сърдечна токсичност. Преди приложение на началната доза митоксантрон при пациенти с рак се препоръчва оценка на левокамерната фракция на изтласкване (LVEF) чрез ехокардиограма или с радионуклидна вентрикулография с ЕКГ синхронизация в еквилибриум (MUGA тест). Сърдечната функция при пациенти с рак трябва внимателно да се наблюдава по време на лечението. Оценка на LVEF се препоръчва през редовни интервали и/или при развитие на признаци или симптоми на застойна сърдечна недостатъчност. Кардиотоксичност може да се развие във всеки момент при лечение с митоксантрон, а рискът се увеличава при кумулативна доза. Кардиотоксичност при митоксантрон може да се развие при по-ниска кумулативна доза в зависимост от наличието или отсъствието на сърдечни рискови фактори.

Поради възможната опасност от сърдечни ефекти при пациенти, които преди това са лекувани с даунорубицин или доксорубицин, съотношението полза-риск за лечението с митоксантрон при тези пациенти трябва да се определя преди започване на лечението.

В отделни случаи може да се развие остра застойна сърдечна недостатъчност при пациенти, лекувани с митоксантрон за остра миелоидна левкемия.

Такава се съобщава и при пациенти с МС, лекувани с митоксантрон. Функционални сърдечни промени може да се появят при пациенти с множествена склероза, лекувани с митоксантрон. Оценка на левокамерната фракция на изтласкване (LVEF) с ехокардиограма или MUGA се препоръчва преди приложението на началната доза митоксантрон и преди всяка доза при пациенти с множествена склероза, както и всяка година до 5 години след края на лечението. Кардиотоксичност може да се развие във всеки момент при лечение с митоксантрон, а рискът се увеличава при кумулативна доза. Кардиотоксичност с митоксантрон може да се развие при по-ниска кумулативна доза в зависимост от наличието или отсъствието на сърдечни рискови фактори. Обикновено пациентите с множествена склероза не трябва да получават за целия си живот кумулативна доза над 72 mg/m². Митоксантрон обикновено не трябва да се прилага на пациенти с множествена склероза, при които LVEF < 50% или имат клинично значимо понижение на LVEF.

Костно-мозъчна супресия

Лечението с митоксантрон трябва да се съпровожда от строго и често проследяване на хематологичните и биохимичните лабораторни параметри, както и често наблюдение на пациентите. Пълна кръвна картина, включително тромбоцити, трябва да се прави преди прилагането на началната доза митоксантрон, 10 дни след приложението и преди всяка следваща инфузия, и в случай че се развият признаци и симптоми на инфекция. Пациентите трябва да се информират за рисковете, симптомите и признаците на остра левкемия и да се инструктират да търсят медицинска помощ, ако се развият такива симптоми дори след изтичане на периода от пет години.

Миелосупресията може да бъде по-тежка и продължителна при пациенти в лошо общо състояние, или преди химиотерапия и/или лъчетерапия.

Освен за лечение на остра миелоидна левкемия, терапията с митоксантрон обикновено не трябва да се прилага на пациенти с брой неутрофили на изходно ниво под 1 500 клетки/mm³. Препоръчително е често да се определя броят на периферните кръвни клетки на всички пациенти, които получават митоксантрон, за да се проследяват за поява на костно-мозъчно инхибиране, основно миелосупресия, която може да бъде тежка и да доведе до инфекция.



Когато митоксантрон се прилага във високи дози ($> 14 \text{ mg/m}^2/\text{д} \times 3 \text{ дни}$) както е показано за лечение на левкемия, може да се развие тежка миелосупресия.

Особено внимание трябва да се обърне, за да се гарантира пълно хематологично възстановяване преди да се предприеме консолидиращо лечение (ако се използва такова) и пациентите трябва строго да се проследяват през тази фаза. Митоксантрон, прилаган във всякаква доза, може да причини миелосупресия.

Вторична остра миелоидна левкемия и миелодиспластичен синдром

Инхибиторите на топоизомераза II, включително митоксантрон, при използването им като монотерапия или особено заедно с други антинеопластични продукти и/или лъчелечение, се свързват с развитието на остра миелоидна левкемия или миелодиспластичен синдром. Поради риска от развитие на вторични злокачествени заболявания, съотношението полза-риск за лечението с митоксантрон трябва да се определя преди започване на лечението.

Използване след други специфични за МС лечения

Безопасността и ефикасността на митоксантрон не са проучени след лечение с натализумаб, фунголимод, алектумаб, диметиллов фумарат или терифлуномид.

Неметастазирал рак на гърдата

При липсата на достатъчно данни относно ефикасността при адювантно лечение на рак на гърдата и като се вземе пред вид нарастващият риск от левкемия, митоксантрон трябва да се използва само за метастазирал рак на гърдата.

Инфекции

Пациентите, които получават имunosупресори като митоксантрон, имат понижен имунологичен отговор към инфекция. Системните инфекции трябва да се лекуват едновременно със или непосредствено преди започване на терапия с митоксантрон.

Имунизация

Имунизацията с живи вирусни ваксини (напр. имунизация против жълта треска) повишава риска от инфекция и други нежелани реакции като ваксиния гангреноза и генерализирана ваксиния, при пациенти с намалена имунокомпетентност, както при лечение с митоксантрон. Поради това живи вирусни ваксини не трябва да се прилагат по време на лечение. Желателно е живи вирусни ваксини да се използват внимателно след спиране на химиотерапията, като имунизацията се прави не по-рано от 3 месеца след последната доза химиотерапия (вж. точка 4.5).

Контрацепция при мъже и жени

Митоксантрон е генотоксичен и се счита за потенциален тератоген при хора. Поради това подложените на лечение мъже трябва да бъдат съветвани да не създават деца и да използват контрацептивни мерки по време на и най-малко 6 месеца след лечението. Жените с детероден потенциал трябва да имат отрицателен тест за бременност преди всяка доза и да използват ефективна контрацепция по време на лечението и най-малко 4 месеца след спиране на лечението.

Кърмене

Митоксантрон е откриван в кърмата до един месец след последната приложена доза. Поради потенциала за сериозни нежелани реакции на митоксантрон при новородените, кърменето е противопоказано (вж. точка 4.3) и трябва да бъде прекратено преди започване на лечението.

Фертилитет

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат уведомени за повишения риск от преходна или постоянна аменорея (вж. точка 4.6).

Мутагенност и карциногенност



Установено е, че митоксантрон е мутагенен в тест системи с бактериални клетки и клетки на бозайници, както и *in vivo* при плъхове. Активното вещество е карциногенно при експериментални животни при дози под предложената клинична доза. Поради това митоксантрон има карциногенен потенциал при хора.

Синдром на туморен лизис

При използване на митоксантрон има съобщения за синдром на туморен лизис. Нивата на пикочна киселина, електролити и урея трябва да се наблюдават.

Промяна на цвета на урината и други тъкани

Митоксантрон може да причини синьо-зелено оцветяване на урината 24 часа след приложението, а пациентите трябва да знаят, че следва да очакват това по време на лечение. Може също да се появи синкаво оцветяване на склерата, кожата и ноктите.

Този лекарствен продукт съдържа от 17 до 34 mg натрий на единична интравенозна доза, които са еквивалентни на 0,85-1,7 % от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Комбинирането на митоксантрон с потенциално кардиотоксични активни вещества (напр. антрациклини) повишава риска от сърдечна токсичност.

Инхибиторите на топоизомераза II, включително митоксантрон, при използването им заедно с други антинеопластични продукти и/или лъчелечение, се свързват с развитието на остра миелоидна левкемия (AML) или миелодиспластичен синдром (MDS) (вж. точка 4.8).

Митоксантрон причинява миелосупресия като продължение на своето фармакологично действие. Миелосупресията може да се повиши, когато се използва в комбинирана химиотерапия с друг миелосупресор, както при лечение на рак на гърдата.

Комбинирането на митоксантрон с други имуносупресори може да повиши риска от прекомерна имунодепресия и лимфопролиферативен синдром.

Имунизацията с живи вирусни ваксини (напр. имунизация против жълта треска) повишава риска от инфекция и други нежелани реакции като ваксиния гангреноза и генерализирана ваксиния, при пациенти с намалена имунокомпетентност, както при лечение с митоксантрон. Поради това живи вирусни ваксини не трябва да се прилагат по време на лечение. Желателно е живи вирусни ваксини да се използват внимателно след спиране на химиотерапията, като имунизацията се прави не по-рано от 3 месеца след последната доза химиотерапия (вж. точка 4.4).

Комбинирането на витамин К антагонисти и цитотоксични продукти може да доведе до повишен риск от кървене. При пациенти на перорална антикоагулантна терапия, отношението на протромбиновото време или INR трябва да се наблюдава строго при добавянето и спирането на лечение с митоксантрон, като по-често трябва да се прави повторна оценка по време на съпътстващото лечение. Може да се наложи коригиране на дозата антикоагулант, за да се поддържа желаното ниво на антикоагулация.

Доказано е, че митоксантрон е субстрат на BCRP транспортния протеин *in vitro*. Инхибиторите на BCRP транспортера (като елтромбопаг, гефитиниб) могат да станат причина за повишена бионаличност. При фармакокинетично проучване при деца с *de novo* остра миелоидна левкемия, съпровождащото лечение с циклоспорин води до 42% понижение на клирънса на митоксантрон. Индукторите на BCRP транспортера могат потенциално да понижат експозицията на митоксантрон.



Митоксантрон и неговите метаболити се екскретират в жлъчката и урината, но не е известно дали метаболитните или екскреторните пътища са насищаеми, може да бъдат инхибирани или индуцирани, или дали митоксантрон и неговите метаболити преминават през ентерохепаталното кръвообращение (вж. точка 5.2).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Контрацепция при мъже и жени

Митоксантрон е генотоксичен и се счита за потенциален тератоген при хора. Поради това подложените на лечение мъже трябва да бъдат съветвани да не създават деца и да използват контрацептивни мерки по време на и най-малко 6 месеца след лечението. Жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване; трябва да имат отрицателен тест за бременност преди всяка доза и да използват ефективна контрацепция по време на лечението и най-малко 4 месеца след спиране на лечението.

Бременност

Данните за използването на митоксантрон при бременни жени са много ограничени. Митоксантрон не е тератогенен при проучвания при животни при дози под експозицията при хора, но причинява репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Митоксантрон се счита за потенциален тератоген при хора поради своя механизъм на действие и ефектите върху развитието, демонстрирани при сродни средства. Поради тази причина употребата на митоксантрон за лечение на МС е противопоказана при бременни жени (вж. точка 4.3). Когато се използва за лечение при други показания, митоксантрон не трябва да се прилага по време на бременност и особено през първия триместър на бременността. Във всеки отделен случай ползата от лечението трябва да бъде оценена спрямо възможния риск за плода. Ако този лекарствен продукт бъде използван по време на бременност или ако пациентка забременее, докато приема митоксантрон, тя трябва да бъде информиран за потенциалния риск за плода и да ѝ се предостави генетична консултация.

Кърмене

Митоксантрон се екскретира в кърмата и е откриван в кърмата до един месец след последното приложение. Поради потенциала от сериозни нежелани реакции на митоксантрон при новородените, кърменето е противопоказано (вж. точка 4.3) и трябва да бъде прекратено преди започване на лечението.

Фертилитет

При жените, които се лекуват с митоксантрон, има потенциален риск от преходна или постоянна аменорея и поради това трябва да се обсъди запазване на гаметите преди лечението. При мъже данни липсват, но при животни са наблюдавани тубулна атрофия на тестисите и намален брой сперматозоиди (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Митоксантрон има слаб ефект върху способността за шофиране и работа с машини. След приложение на митоксантрон може да се появят обърканост и умора (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

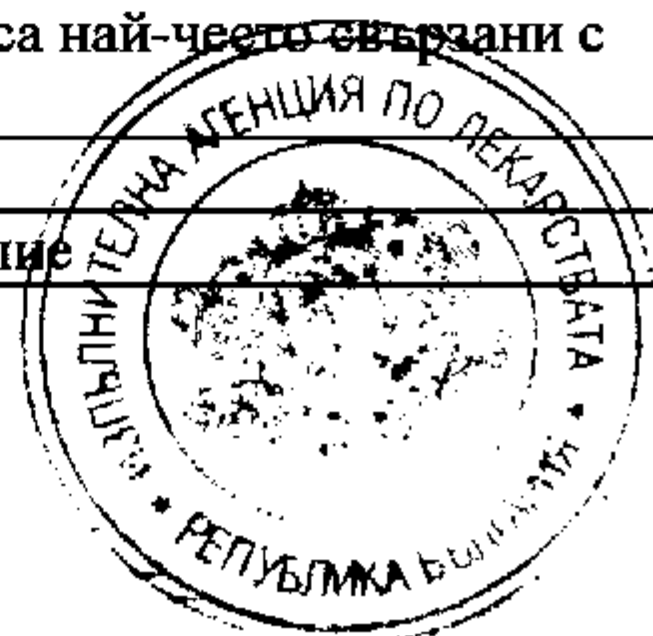
Най-сериозните нежелани реакции при митоксантрон са миокардна токсичност и миелосупресия. Най-честите нежелани лекарствени реакции при митоксантрон (наблюдавани при повече от 10 пациенти) са анемия, левкопения, неутропения, инфекции, аменорея, алопеция, гадене и повръщане.



Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Таблицата по-долу е на базата на резултатите за безопасност, получени от клинични изпитвания и спонтанни съобщения при онкологични показания и от клинични изпитвания, постмаркетингови проучвания за безопасност и спонтанни съобщения за пациенти, лекувани за множествена склероза. Честотата е дефинирана съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Честота	Онкология	Множествена склероза
Инфекции и инфестации		
Много чести	Инфекция (включително с летален изход)	Инфекция (включително с летален изход) Инфекция на пикочните пътища Инфекция на горните дихателни пътища
Нечести	Инфекция на пикочните пътища Инфекция на горните дихателни пътища Сепсис Опортюнистични инфекции	Пневмония Сепсис Опортюнистични инфекции
Редки	Пневмония	
Неоплазми – доброкачествени и злокачествени (вкл. кисти и полипи)		
Нечести	Остра миелоидна левкемия, миелодиспластичен синдром, остра левкемия	Остра миелоидна левкемия, миелодиспластичен синдром, остра левкемия
Нарушения на кръвта и лимфната система		
Много чести	Анемия Неутропения Левкопения	
Чести	Тромбоцитопения Гранулоцитопения	Анемия Левкопения Гранулоцитопения Абнормален брой бели кръвни клетки
Нечести	Миелосупресия Костно-мозъчна недостатъчност Абнормален брой бели кръвни клетки	Костно-мозъчна недостатъчност Миелосупресия Тромбоцитопения Неутропения
Нарушения на имунната система		
Нечести	Анафилаксия/анафилактоидни и реакции (включително шок)	Анафилаксия/анафилактоидни реакции (включително шок)
Нарушения на метаболизма и храненето		
Чести	Анорексия	
Нечести	Чести промени на теглото Синдром на туморен лизис*	Анорексия Чести промени на теглото
* Остра Т и В лимфобластна левкемия и не-Хочкинови лимфоми (NHL) са най-често свързани с TLS		
Нарушения на нервната система		
Чести	Летаргия	Главобол



Нечести	Тревожност Обърканост Главоболие Парестезии	Тревожност Обърканост Парестезии Летаргия
Нарушения на очите		
Нечести	Промяна на цвета на склерата	Промяна на цвета на склерата
Сърдечни нарушения		
Чести	Застойна сърдечна недостатъчност Инфаркт на миокарда (включително летални събития)	Аритмия Абнормна електрокардиограма Намалена левокамерна фракция на изтласкване
Нечести	Аритмия Синусова брадикардия Абнормна електрокардиограма Намалена левокамерна фракция на изтласкване	Застойна сърдечна недостатъчност Кардиомиопатия Синусова брадикардия Инфаркт на миокарда (включително летални събития)
Редки	Кардиомиопатия	
Съдови нарушения		
Нечести	Контузия Кръвоизлив Хипотония	Контузия Кръвоизлив Хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		
Чести	Диспнея	
Нечести		Диспнея
Стомашно-чревни нарушения		
Много чести	Гадене Повръщане	Гадене
Чести	Запек Диария Стоматит	Запек Диария Стоматит Повръщане
Нечести	Коремна болка Стомашно-чревен кръвоизлив Възпаление на лигавицата Панкреатит	Коремна болка Стомашно-чревен кръвоизлив Възпаление на лигавицата Панкреатит
Хепатобилиарни нарушения		
Чести		Повишени нива на аспартат аминотрансфераза
Нечести	Хепатотоксичност Повишени нива на аспартат аминотрансфераза	Хепатотоксичност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		
Много чести	Алопеция	Алопеция
Нечести	Еритема Нарушения на ноктите Обрив Промяна на цвета на кожата Тъканна некроза (след екстравазация)	Нарушения на ноктите Обрив Промяна на цвета на кожата Тъканна некроза (след екстравазация)



Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		
Нечести	Повишен серумен креатинин Повишени нива на уреен азот в кръвта Токсична нефропатия Промяна на цвета на урината	Повишен серумен креатинин Повишени нива на уреен азот в кръвта Токсична нефропатия Промяна на цвета на урината
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		
Много чести		Аменорея*
Нечести	Аменорея	
* Аменореята може да бъде продължителна и да съответства на преждевременна менопауза		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		
Чести	Астения Умора Пирексия	
Нечести	Оток Екстравазация* Дисгеузия	Астения Умора Оток Пирексия Екстравазация* Внезапна смърт**
* Има съобщения за екстравазация на мястото на инфузията, която може да доведе до еритема, оток, болка, парене и/или посиняване на кожата. Екстравазацията може да доведе до тъканна некроза с последваща необходимост от дебридмънт и кожна присадка. Има и съобщения за флебит на мястото на инфузията.		
** Причинно-следствената връзка с приложението на митоксантрон е несигурна.		

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Миокардна токсичност, проявяваща се в най-тежката си форма с потенциално необратима и летална застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН), може да се развие както по време на лечението с митоксантрон, така и месеци до години след прекратяване на лечението. Този риск нараства с кумулативната доза. В клинични изпитвания при пациенти с рак, които са получили кумулативни дози от 140 mg/m² или самостоятелно, или в комбинация с други химиотерапевтици, е имало кумулативна вероятност 2,6% за клинична застойна сърдечна недостатъчност.

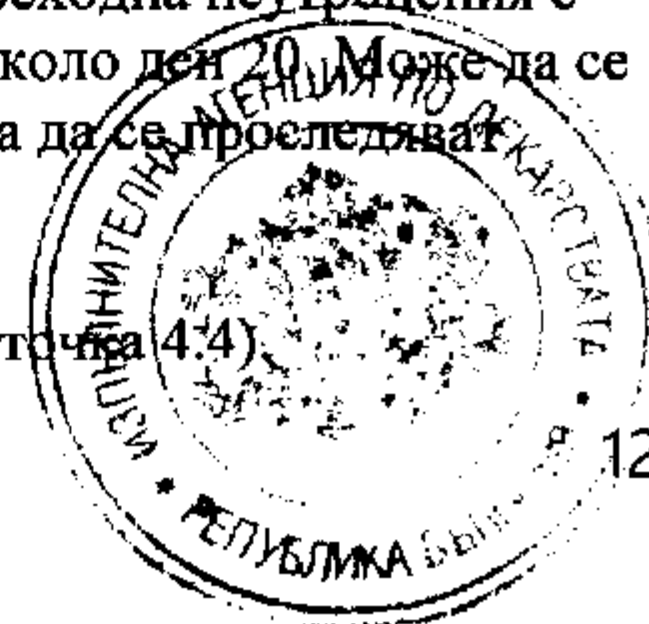
Миелосупресията е дозолимитиращ нежелан ефект на митоксантрон. Миелосупресията може да бъде по-изразена и продължителна при пациенти, които преди това са получили химиотерапия или лъчелечение. В клинични изпитвания при пациенти с остра левкемия, значителна миелосупресия се е развила при всички пациенти, които са били лекувани с митоксантрон. При 80-те включени пациенти медианата на стойностите за най-ниските нива на брой бели кръвни клетки и брой тромбоцити е била съответно 400/μl (степен 4 по СЗО) и 9 500/μl (степен 4 по СЗО). Хематологичната токсичност трудно може да бъде оценявана при остра левкемия, тъй като традиционните параметри на костно-мозъчна супресия, като брой на белите кръвни клетки и на тромбоцитите, се нарушават поради заместване с левкемични клетки от костния мозък.

Популация с множествена склероза

Хематологична токсичност

След всяко приложение може да се развива неутропения. Това е като цяло преходна неутропения с най-нисък брой на левкоцитите на ден 10 след инфузията и възстановяване около ден 20. Може да се наблюдава и обратима тромбоцитопения. Хематологичните параметри трябва да се проследяват редовно (вж. точка 4.4).

Има съобщения за летални случаи на остра миелоидна левкемия (AML) (вж. точка 4.4).



Сърдечна токсичност

Има съобщения за случаи на ЕКГ аномалии. Има и съобщения за случаи на застойна сърдечна недостатъчност с левокамерна фракция на изтласкване (LVEF) < 50% (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Лечението с митоксантрон не се препоръчва при педиатрична популация. Безопасността и ефикасността не са установени.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Няма специфичен антидот за митоксантрон. Има съобщения за случаи на инцидентно предозиране. Четирима пациенти са получили 140 до 180 mg/m² като единична болус инжекция и са починали от тежка левкопения с инфекция. Може да се наложи хематологично поддържащо лечение и противомикробно лечение при продължителни периоди на тежка миелосупресия.

Макар че пациенти с тежка бъбречна недостатъчност не са били проучвани, митоксантрон се свързва екстензивно с тъканите и е малко вероятно терапевтичният ефект или токсичността да се намалят чрез перитонеална или хемодиализа.

Може да се наблюдава хемопоеична, стомашно-чревна, чернодробна или бъбречна токсичност, в зависимост от приложената доза и физическото състояние на пациента. В случаи на предозиране, пациентите трябва непрекъснато да бъдат наблюдавани. Лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, Антрациклини и сродни вещества
АТС код: L01DB07

Механизъм на действие

Митоксантрон е ДНК-реактивно средство, което се включва в дезоксирибонуклеиновата киселина (ДНК) чрез водородна връзка като предизвиква напречни връзки и разкъсвания на нишките. Митоксантрон взаимодейства и с рибонуклеиновата киселина (РНК) като е мощен инхибитор на топоизомераза II, ензим, който отговаря за развиването на спиралата и възстановяването на увредена ДНК. Той има цитотиден ефект както при култура от пролифериращи и така и от непролифериращи човешки клетки, което предполага липса на специфичност по отношение на фаза от клетъчния цикъл и активност срещу бързопролифериращи и бавнорастящи неоплазми. Митоксантрон блокира клетъчния цикъл в G2-фаза, което води до увеличаване на клетъчната РНК и полиплоидия.

Доказано е, че *in vitro* митоксантрон инхибира В клетките, Т клетките и пролифериращите макрофагите, и нарушава представянето на антигена, както и секрецията на интерферон гама, тумор-некротичен фактор алфа и интерлевкин-2.



Фармакодинамични ефекти

Митоксантрон, синтетично антрацендионово производно, е антинеопластично средство с доказана цитотоксичност. Неговата терапевтична ефикасност е наблюдавана при много злокачествени заболявания. Предполагаемият му механизъм на действие при МС е имunosупресия.

Клинична ефикасност и безопасност

Лечението с митоксантрон 12 до 14 mg/m² е ефективно при лечение на различни ракови заболявания. Тази доза се прилага в 21-дневни цикли, за индукционно лечение при AML в три последователни дни, за консолидиращо лечение в два дни. Митоксантрон е активен, когато се прилага самостоятелно или в комбинация с други противоракови средства или кортикостероиди.

Митоксантрон, в комбинация с други цитостатично активни вещества, е ефективен при лечение на метастазирал рак на гърдата, както и при пациенти с неуспешна адювантна терапия със съдържаща антрациклин схема.

Митоксантрон, в комбинация с кортикостероиди, подобрява контрола върху болката и качеството на живот при пациенти с авансирал рак на простатата, резистентен на кастрация, без подобрене по отношение на общата преживяемост. Митоксантрон, в комбинация с цитарабин, като начално индукционно лечение е поне толкова ефективен в индуцирането на ремисия, колкото комбинациите на даунорубицин при възрастни пациенти с предходно нелекувана AML. Прилаган самостоятелно или в комбинация с други цитостатични лекарствени продукти, митоксантрон показва обективен отговор при пациенти с няколко вида NHL. Дългосрочната полза от приложението на митоксантрон е ограничена от развиваща се резистентност на рака, която в крайна сметка може да доведе до летален изход, когато се използва като лечение от последна линия.

Лечението с митоксантрон 12 mg/m², прилаган на всеки три месеца, превъзхожда 5 mg/m² и плацебо в едно клинично изпитване при високоактивна МС. Наблюдава се намалено влошаване на инвалидизирането и честота на клиничните пристъпи. В няколкото проучвания с множествена склероза ефективната кумулативна доза е в диапазона от 36 mg/m² до 120 mg/m². Единичните дози са в границите на 5 до 12 mg/m², дозовите интервали от един път на месец до един път на 3 месеца. Освен това продължителността на курса, за който се дава кумулативната доза, е в границите от 3 до 24 месеца. Но с кумулативната доза нараства и кардиотоксичността. Кумулативна доза 72 mg/m² е все още ефикасна и се свързва с по-малко кардиотоксичност от по-високите кумулативни дози. Поради това пациентите с множествена склероза не трябва да получават през целия си живот кумулативна доза над 72 mg/m².

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността при педиатрични пациенти не са установени.

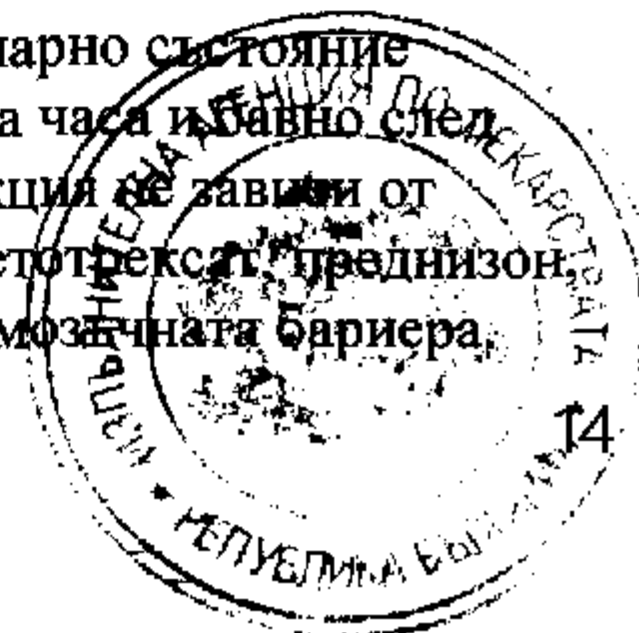
5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Фармакокинетиката на митоксантрон при пациенти след интравенозно приложение на единична доза може да се характеризира с трикомпартиментен модел. При пациенти, на които е приложена доза 15-90 mg/m², има линейна връзка между дозата и площта под кривата концентрация-време (AUC). Плазмено кумулиране на активното вещество не се наблюдава, когато митоксантрон се прилага ежедневно за пет дни, или като единична доза на всеки три седмици.

Разпределение

Разпределението в тъканите е екстензивно: обемът на разпределение в стационарно състояние надвишава 1 000 l/m². Плазмените концентрации спадат бързо през първите два часа и бавно след това. Митоксантрон се свързва в 78% с плазмените протеини. Свързаната фракция се влияе от концентрацията и не се повлиява от наличието на фенитоин, доксорубицин, метотрексат, преднизон, преднизолон, хепарин или аспирин. Митоксантрон не преминава през кръвно-мозъчната бариера.



Разпределението в тестисите е относително слабо.

Биотрансформация и елиминиране

Пътищата на метаболизма на митоксантрон не са изяснени. Митоксантрон се екскретира бавно в урината и фекалиите или като непроменено активно вещество, или като неактивни метаболити. При проучванията при хора, само 10% и 18% от дозата се възстановяват съответно в урината и фекалиите или като активно вещество, или като метаболит, в периода от 5 дни след приложението на лекарствения продукт. От материала, възстановен в урината, 65% е непроменено активно вещество. Останалите 35% се състоят от производни на монокарбоксилни и дикарбоксилни киселини и техните глюкуронирани конюгати.

Много от съобщаваните стойности на елиминационен полуживот са между 10 и 40 часа, но някои други автори съобщават и много по-високи стойности между 7 и 12 дни. Разликите в изчисленията може да се дължат на наличието на данни, получени дълго време след прилагането, оценката на данните и чувствителността на метода за анализ.

Специални популации

Клирънсът на митоксантрон може да бъде намален при чернодробно увреждане.

Изглежда, че няма значими разлики във фармакокинетиката на митоксантрон между пациенти в старческа и по-млада възраст. Ефектът на пола, расовата принадлежност и бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на митоксантрон не е известен.

Фармакокинетиката на митоксантрон при педиатричната популация не е известна.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучвания за токсичност след еднократно и многократно прилагане са провеждани при мишки, плъхове, кучета, зайци и маймуни. Основният таргетен орган за токсичност е хематопоезичната система, която показва миелосупресия. Други таргетни органи са сърцето, бъбреците, стомашно-чревният тракт и тестисите. Наблюдава се тубулна атрофия на тестисите и намален брой сперматозоиди.

Митоксантрон е мутагенен и кластогенен във всички *in vitro* тест системи, и при плъхове *in vivo*. Карциногенни ефекти се наблюдават при плъхове и мъжки мишки. Третирането на бременни плъхове в гестационния период на органогенеза се свързва със забавяне на растежа на плода при дози > 0,01 пъти препоръчителната доза за хора на база mg/m^2 . При третиране на бременни плъхове по време на органогенезата, се наблюдава повишена честота на преждевременно раждане при дози > 0,01 пъти препоръчителната доза за хора на база mg/m^2 . В тези проучвания не се наблюдават тератогенни ефекти, но максималните изпитвани дози са много по-малки от препоръчителните дози за хора (0,02 и 0,05 пъти съответно при плъхове и зайци, на база mg/m^2). Не се наблюдава ефект върху развитието на малките или върху фертилитета при проучването при две поколения плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Натриев ацетат
Ледена оцетна киселина
Натриев сулфат
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости



Митоксантрон не трябва да се смесва в една инфузия с хепарин, тъй като се образува преципитат. Да не се смесва в една инфузия с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години (преди отваряне).

След разреждане: 24 часа при 2-8°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Разтворите на митоксантрон са доказано стабилни химически и физически за 24 часа при стайна температура. От микробиологична гледна точка, лекарственият продукт трябва да се използва незабавно. В случай, че лекарственият продукт не се използва незабавно, ползвателят е отговорен за времето и условията на съхранението му преди употребата, които нормално не трябва да превишават 24 часа, при температура между 2-8°C, освен в случай, че разтварянето/разреждането е осъществено в контролирани и валидирани асептични условия.

Да не се замразява и да не се съхранява в хладилник.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакони от безцветно стъкло (Type I) със сива запушалка с тефлоново покритие и алуминиева капачка.

Флакон 5 ml: 10 mg митоксантрон, опаковки по 1

Флакон 10 ml: 20 mg митоксантрон, опаковки по 1

Флаконите са със или без защитна пластмасова обвивка (ONCO-SAFE или sleeving). "Onco-safe" и слийвинг не влизат в контакт с лекарствения продукт и осигуряват допълнителна защита при транспортиране, която повишава безопасността за медицинския и фармацевтичния персонал.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Митоксантрон Ебеве трябва да бъде разреден поне с 50 ml от един от следните разтвори: натриев хлорид 0,9% или 5% глюкоза. Полученият разтвор се прилага в съчетание с една от горепосочените течности като свободно течаща инфузия в продължение на не по-малко от 3 минути по системата.

Митоксантрон не трябва да се смесва в една инфузия с други лекарствени продукти.

Да се избягва контакт на митоксантрон с кожа, лигавици и очи. При приготвяне на разтвора флаконите трябва да са във вертикално положение, за да се избегне събирането на капки върху запушалката, което може да доведе до аеролизиране на разтвора.

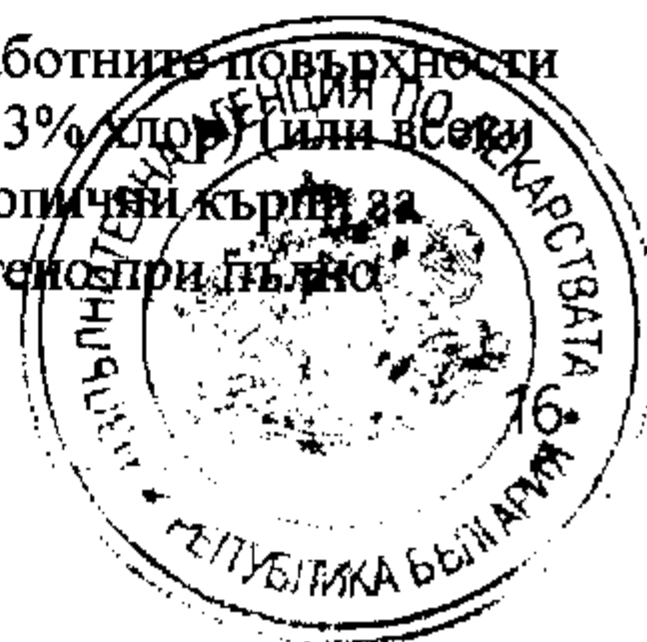
При работа с митоксантрон и други цитотоксични препарати е необходимо повишено внимание и да се използват ръкавици, маски, престилки. Да се избягва контакт на митоксантрон с кожа и лигавици.

При попадане върху кожата, засегнатият участък следва да се изплакне обилно с вода.

Бременни жени не трябва да работят с този лекарствения продукт.

Мерки при разливане или изтичане на разтвор :

Препоръчват се следните мерки при разливане или изтичане на разтвор върху работните повърхности или оборудването. Пригответе 50% току-що приготвен разтвор на белина (с 10-13% хлор) (или всеки разтвор съдържащ натриев или калциев хипохлорит) и вода. Намокрете хигроскопични кърпи за почистване с разтвора с белина и поийте разлятото. Мястото се счита за почистено при пълно



изчезване на синия цвят. Измийте мястото с чиста вода и подсушете със сухи кърпи. Да се използват предпазни средства по време на чистене. Всички материали, замърсени с митоксантрон (спринцовки, игли, кърпи и т.н), трябва да се третираат като токсични и да се унищожат в съответствие с изискванията. Препоръчва се да се изгорят.

Да се съблюдават указанията за работа с цитотоксични лекарствени продукти.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Ntg, KG Mondseestrasse
11 A-4866 Unterach
Австрия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg.No: 20050260

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Първо РУ: 04.05.2005

Дата на подновяване на РУ: 19.03.2014

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

06/2021

