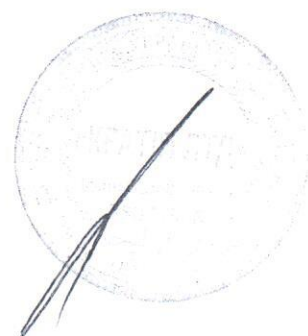


Інструкція про застосування лікарського
засобу, викладена мовою оригіналу
(інформація для пацієнта), засвідчена
підписом уповноваженої особи,
що виступає від імені Заявника.

До Реєстраційного Посвідчення
№ UA/19558/02/01
Від 18.08.2022 р.



Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Onkotrone

Wirkstoff: Mitoxantronhydrochlorid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn Sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Onkotrone und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Onkotrone beachten?
3. Wie ist Onkotrone anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Onkotrone aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Onkotrone und wofür wird es angewendet?

Onkotrone enthält den Wirkstoff Mitoxantron. Mitoxantron gehört zu der Gruppe von Arzneimitteln, die als Zytostatika oder Antikrebsmittel bekannt sind. Es gehört auch zu der Untergruppe von Antikrebsmitteln, die als Anthracycline bezeichnet werden. Mitoxantron verhindert das Wachstum von Krebszellen mit der Folge, dass sie letztendlich absterben.

Mitoxantron wird zur Behandlung folgender Erkrankungen angewendet:

- Fortgeschrittenes Stadium (metastasierte Form) des Brustkrebses;
- eine Form des Lymphknotenkrebses (Non-Hodgkin-Lymphom);
- ein Blutkrebs, bei dem das Knochenmark (das schwammartige Gewebe in den großen Knochen) zu viele weiße Blutkörperchen bildet (akute myeloische Leukämie);
- ein Krebs der weißen Blutkörperchen (chronische myeloische Leukämie) in einem Stadium, in dem es schwierig ist, die Zahl der weißen Blutkörperchen zu beherrschen (Blastenkrise). Bei diesem Anwendungsgebiet wird Mitoxantron zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet;
- durch Prostatakrebs in fortgeschrittenem Stadium verursachte Schmerzen zusammen mit Corticosteroiden.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Onkotrone beachten?

Onkotrone darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Mitoxantron oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind,
- wenn Sie allergisch gegen Sulfite sind,
- wenn Sie eine Form von Asthma (Bronchialasthma) mit Sulfitüberempfindlichkeit haben,
- wenn Sie stillen (siehe „Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit“).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Выпущена Л.А.О. /
Дипломат
Т.В. Криваров
04.04.2022

Onkotrone muss unter Überwachung durch einen Arzt angewendet werden, der Erfahrung in der Anwendung von Krebsmitteln hat, die für Ihre Zellen toxisch sind (Zytostatika).
Onkotrone muss als langsame und frei fließende Infusion in eine Vene gegeben werden.

Onkotrone darf nicht unter die Haut (subkutan), in einen Muskel (intramuskulär) oder in eine Arterie (intraarteriell) gegeben werden. Wenn Onkotrone während der Gabe in das umgebende Gewebe ausläuft (Paravasation), kann es zu schweren Gewebeschädigungen kommen.

Onkotrone darf auch nicht in die Flüssigkeit, die das Gehirn und Rückenmark umspült, injiziert werden (intrathekale Injektion), da dies zu schweren Schäden mit dauerhafter Beeinträchtigung führen kann.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Onkotrone anwenden,

- wenn Sie Leberprobleme haben,
- wenn Sie Nierenprobleme haben,
- wenn Sie schon einmal Onkotrone erhalten haben,
- wenn Ihr Herz nicht richtig arbeitet,
- wenn Sie eine Strahlenbehandlung Ihrer Brust hatten,
- wenn Sie bereits andere Arzneimittel anwenden, die Ihr Herz angreifen,
- wenn Sie früher mit Anthracyclinen oder Anthracendionen, wie z. B. Daunorubicin oder Doxorubicin, behandelt wurden,
- wenn Ihr Knochenmark nicht richtig arbeitet (Sie eine Knochenmarkdepression haben) oder Ihr allgemeiner Gesundheitszustand schlecht ist,
- wenn Sie eine Infektion haben. Eine Infektion muss vor Anwendung von Onkotrone behandelt werden,
- wenn Sie während der Behandlung eine Impfung oder Immunisierung planen. Impfungen und Immunisierungen während der Behandlung mit Onkotrone und in den ersten 3 Monaten nach Behandlungsende können beeinträchtigt werden,
- wenn Sie schwanger sind oder Sie und Ihr Partner versuchen, ein Kind zu bekommen,
- wenn Sie stillen. Das Stillen muss vor der Anwendung von Onkotrone abgesetzt werden.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn bei Ihnen während der Behandlung mit Onkotrone irgendeines der folgenden Anzeichen oder Symptome auftritt:

- Fieber, Infektionen, unerklärliche Blutungen oder blaue Flecken, Schwächegefühl und leichte Ermüdbarkeit;
- Atemnot (einschließlich nächtlicher Atemnot), Husten, Schwellungen in Knöcheln oder Beinen, Herzflattern (unregelmäßiger Herzschlag). Diese Beschwerden können während der Behandlung mit Onkotrone oder noch Monate bis Jahre nach der Behandlung auftreten.

Ihr Arzt muss möglicherweise die Dosis anpassen oder die Behandlung mit Mitoxantron vorübergehend oder dauerhaft beenden.

Blutuntersuchungen vor und während der Behandlung mit Onkotrone

Onkotrone kann die Zahl Ihrer Blutzellen beeinflussen. Vor und während der Behandlung mit Onkotrone wird Ihr Arzt Blutuntersuchungen durchführen, um die Anzahl Ihrer Blutzellen festzustellen. Ihr Arzt wird diese Blutuntersuchungen, mit denen er insbesondere die Anzahl der weißen Blutkörperchen (neutrophile Leukozyten) im Blut kontrolliert, häufiger veranlassen:

- wenn Sie eine niedrige Anzahl eines speziellen Typs der weißen Blutkörperchen (Neutrophile) haben (weniger als 1.500 Zellen/mm³).
- wenn Sie Onkotrone in hohen Dosen (> 14 mg/m² pro Tag x 3 Tage) erhalten.

Untersuchungen der Herzfunktion vor und während der Behandlung mit Onkotrone

Дипсеба Т.В.
Дупенко
ТОБУ А.В. А.В. А.В.
02.04.2017

Onkotrone kann Ihr Herz schädigen und eine Verschlechterung Ihrer Herzfunktion oder in schwereren Fällen eine Herzschwäche (Herzinsuffizienz) verursachen. Sie sind eher anfällig für diese Nebenwirkungen, wenn Sie höhere Dosen von Onkotrone erhalten oder

- wenn Ihr Herz nicht richtig arbeitet,
- wenn Sie bereits eine Strahlenbehandlung der Brust hatten,
- wenn Sie bereits andere Arzneimittel anwenden, die Ihr Herz beeinträchtigen,
- wenn Sie früher mit Anthracyclinen oder Anthracendionen, wie z. B. Daunorubicin oder Doxorubicin, behandelt wurden.

Ihr Arzt wird vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mit Onkotrone Untersuchungen der Herzfunktion durchführen.

Akute myeloische Leukämie (AML) und myelodysplastisches Syndrom

Eine Gruppe von Mitteln gegen Krebs (Topoisomerase-II-Inhibitoren) einschließlich Onkotrone kann zu folgenden Erkrankungen führen, wenn es allein, aber vor allem wenn es in Kombination mit einer anderen Chemotherapie und/oder Strahlenbehandlung angewendet wird:

- Krebs der weißen Blutkörperchen (akute myeloische Leukämie [AML]),
- Erkrankung des Knochenmarks, die zur Bildung unnormale geformter Blutzellen und letztendlich zu Leukämie führt (myelodysplastisches Syndrom).

Verfärbung von Urin und anderen Geweben

Onkotrone kann nach der Anwendung 24 Stunden lang eine blau-grüne Verfärbung des Harns verursachen. Eine bläuliche Verfärbung des Weißen der Augen, der Haut und der Nägel kann ebenfalls auftreten.

Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Männer dürfen kein Kind zeugen und müssen während und mindestens für 6 Monate nach der Behandlung empfängnisverhütende Maßnahmen anwenden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor jeder Gabe von Onkotrone einen negativen Schwangerschaftstest haben und während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach Behandlungsende eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Wenn dieses Arzneimittel während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn Sie während der Behandlung schwanger werden, müssen Sie Ihren Arzt informieren, da Gefahren für das ungeborene Kind bestehen können.

Fortpflanzungsfähigkeit

Dieses Arzneimittel kann das Risiko für ein vorübergehendes oder dauerhaftes Ausbleiben der Monatsblutung (Amenorrhö) bei Frauen im gebärfähigen Alter erhöhen.

Kinder und Jugendliche

Zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen liegen nur begrenzte Daten vor.

Onkotrone darf bei Kindern ab der Geburt bis zum Alter von 18 Jahren nicht angewendet werden, da die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen nicht erwiesen sind.

Anwendung von Onkotrone zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Es ist besonders wichtig, dass Sie die folgenden Arzneimittel erwähnen. Arzneimittel, die das Risiko von Nebenwirkungen mit Onkotrone erhöhen können:

- Arzneimittel, die Ihr Herz schädigen können (z. B. Anthracycline),
 - Arzneimittel, die die Bildung von Blutzellen und Blutplättchen im Knochenmark unterdrücken (myelosuppressive Arzneimittel),
 - Arzneimittel, die Ihr Immunsystem unterdrücken (Immunsuppressiva),
 - Vitamin K-Hemmer,
 - Topoisomerase-II-Inhibitoren (eine Gruppe von Mitteln gegen Krebs einschließlich Onkotrone) in Kombination mit einer anderen Chemotherapie und/oder Strahlenbehandlung.
- Dies kann zu Folgendem führen:

appressiva),
gen Krebs einschließlich
die und/oder Strahlenbehandlung.

Dosierung und Art der Anwendung

Onkotrone wird Ihnen unter Überwachung durch einen Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Zytostatika gegeben. Es muss immer als intravenöse Infusion (in eine Vene) gegeben und immer vorher verdünnt werden. Die Infusionsflüssigkeit kann aus der Vene in das angrenzende Gewebe auslaufen (Paravasation). Wenn dies geschieht, muss die Infusion gestoppt und in einer anderen Vene wieder begonnen werden. Sie müssen den Kontakt mit Onkotrone vermeiden, insbesondere mit der Haut, den Schleimhäuten (feuchten Körperoberflächen wie der Hautschicht im Mund) und den Augen. Die individuelle Dosis von Onkotrone wird von Ihrem Arzt berechnet. Die empfohlene Dosis basiert auf Ihrer Körperoberfläche, die aus Ihrer Größe und Ihrem Gewicht in Quadratmetern (m²) errechnet wird. Außerdem wird während der Behandlung Ihr Blut regelmäßig untersucht. Die Dosierung des Arzneimittels wird entsprechend den Ergebnissen dieser Untersuchungen angepasst.

Die übliche Dosis beträgt:

Metastasiertes Mammakarzinom, Non-Hodgkin-Lymphom

Wenn Onkotrone allein angewendet wird:

Die empfohlene Anfangsdosis von Onkotrone als Monotherapie beträgt 14 mg/m² Körperoberfläche, die als Einmalgabe in eine Vene erfolgt. Diese Dosis kann in 21-tägigen Abständen wiederholt werden, wenn Ihre Blutwerte wieder akzeptable Werte erreicht haben.

Eine niedrigere Anfangsdosis (12 mg/m² oder weniger) wird bei Patienten mit niedriger Knochenmarkreserve empfohlen, z. B. infolge einer vorausgegangenen Chemotherapie oder eines schlechten Allgemeinzustands.

Ihr Arzt wird genau bestimmen, welche nachfolgende Dosierung Sie benötigen.

Für nachfolgende Zyklen kann üblicherweise die vorhergehende Dosis wiederholt werden, wenn die Zahl der weißen Blutkörperchen und Blutplättchen nach 21 Tagen wieder auf Normalwerte zurückgekehrt ist.

Kombinationstherapie (wenn es zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet wird)
Onkotrone wurde als Teil von Kombinationstherapien angewendet. Beim metastasierten Brustkrebs haben sich Kombinationen von Onkotrone mit anderen Zytostatika einschließlich Cyclophosphamid und 5-Fluorouracil oder Methotrexat und Mitomycin C als wirksam erwiesen.

Onkotrone wurde auch in verschiedenen Kombinationen zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms angewendet. Die Daten sind jedoch zurzeit begrenzt und spezifische Behandlungsschemata können nicht empfohlen werden.

Als Richtschnur gilt, dass die Anfangsdosis von Onkotrone bei Anwendung in Kombination mit anderen Chemotherapien um 2 bis 4 mg/m² unter die für die alleinige Behandlung mit Onkotrone empfohlenen Dosen verringert werden.

Akute myeloische Leukämie

Wenn es zur Behandlung eines Rezidivs (Wiederkehr des Krebses) allein angewendet wird:

Die empfohlene Dosis zur Einleitung einer Remission beträgt 12 mg/m² Körperoberfläche, die als tägliche Einmalgabe an fünf aufeinanderfolgenden Tagen in eine Vene erfolgt (insgesamt 60 mg/m² in 5 Tagen).

Kombinationstherapie (Anwendung zusammen mit anderen Arzneimitteln gegen Krebs):

Ihr Arzt wird genau bestimmen, welche Dosis Sie benötigen. Diese Dosis wird möglicherweise angepasst, wenn:

- die Kombination der Arzneimittel die Bildung weißer und roter Blutkörperchen sowie der Blutplättchen in Ihrem Knochenmark stärker verringert als die alleinige Anwendung von Onkotrone.
- wenn Sie schwere Leber oder Nierenprobleme haben.

1. *Byrrus* L. 10
 2. *Byrrus* L. 10
 3. *Byrrus* L. 10
 4. *Byrrus* L. 10

Behandlung der Blastenkrise bei (chronischer) myeloischer Leukämie

Bei alleiniger Anwendung zur Behandlung eines Rezidivs (Wiederkehr des Krebses):

Die empfohlene Dosis bei einem Rezidiv beträgt 10 bis 12 mg/m² Körperoberfläche, die als tägliche Einmalgabe an 5 aufeinanderfolgenden Tagen in eine Vene erfolgt (insgesamt 50 bis 60 mg/m²).

Fortgeschrittener kastrationsresistenter Prostatakrebs

Die empfohlene Dosis von Mitoxantron beträgt 12 bis 14 mg/m², alle 21 Tage als kurze Infusion in eine Vene gegeben in Kombination mit niedrigen Dosen von Corticosteroiden (hormonelle Arzneimittel, die das Immunsystem unterdrücken) zum Einnehmen.

Ältere Patienten

Ältere Patienten sollten aufgrund möglicher eingeschränkter Leber-, Nieren- oder Herzfunktion und möglicher Begleiterkrankung oder Behandlung mit anderen Arzneimitteln die niedrigsten Dosen des Dosisbereichs erhalten.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen sind eine Schädigung des Herzens (myokardiale Toxizität) und eine verminderte Aktivität des Knochenmarks (Myelosuppression).

Einige Nebenwirkungen können möglicherweise schwerwiegend sein

Informieren Sie den Arzt umgehend, wenn irgendetwas des Folgenden auftritt:

- Wenn Ihre Haut blass wird und Sie sich schwach fühlen oder plötzlich Kurzatmigkeit bekommen. Dies können Anzeichen einer Abnahme der roten Blutkörperchen sein.
- Ungewöhnliche blaue Flecken oder Blutungen, z. B. Blutspucken, Blut im Erbrochenen oder im Harn oder schwarz verfärbter Stuhl (mögliche Anzeichen einer Abnahme der Blutplättchen).
- Neue oder zunehmende Schwierigkeiten beim Atmen.
- Schmerzen in der Brust, Veränderungen Ihres Herzschlags (langsamer oder schneller), Schwellungen in Knöcheln oder Beinen (mögliche Anzeichen oder Symptome von Herzproblemen).
- Stark juckender Hautausschlag (Nesselsucht), Anschwellung von Händen, Füßen, Knöcheln, Gesicht, Lippen, Mund oder Rachen (kann Schluck- oder Atembeschwerden hervorrufen) oder das Gefühl, ohnmächtig zu werden. Dies können Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion sein.
- Fieber oder Infektionen.

Andere Nebenwirkungen

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Infektionen
- Niedrige Anzahl der roten Blutkörperchen (Anämie), die ein Gefühl von Müdigkeit und Kurzatmigkeit hervorrufen kann. Möglicherweise benötigen Sie eine Bluttransfusion
- Niedrige Anzahl von bestimmten weißen Blutkörperchen (Neutrophilen und Leukozyten)
- Übelkeit
- Erbrechen
- Haarausfall

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

Dyspnoe L.H.O.
Dyspnoe
700m rparvile eld
100 00 00 00 00

- Niedrige Anzahl der Blutplättchen, was Blutungen oder blaue Flecken hervorrufen kann
- Niedrige Anzahl von bestimmten weißen Blutkörperchen (Granulozyten)
- Appetitmangel
- Müdigkeit, Schwäche und Energiemangel
- Herzschwäche (Herzinsuffizienz, eine schwere Erkrankung, bei der das Herz nicht mehr genügend Blut in den Körper pumpen kann)
- Herzanfall
- Kurzatmigkeit
- Verstopfung
- Durchfall
- Entzündung von Mund und Lippen
- Fieber

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Verminderte Aktivität des Knochenmarks. Ihr Knochenmark kann stärker oder länger unterdrückt sein, wenn Sie eine Chemotherapie oder Strahlenbehandlung bekommen haben
- Unzureichende Bildung von Blutzellen im Knochenmark (Knochenmarkinsuffizienz)
- Unnormale Zahl der weißen Blutkörperchen
- Schwere allergische Reaktion (anaphylaktische Reaktion einschließlich anaphylaktischem Schock) – es kann zu einem plötzlichen juckenden Hautausschlag (Nesselsucht) sowie Anschwellung von Händen, Füßen, Knöcheln, Gesicht, Lippen, Mund und zu einer Anschwellung des Rachens kommen, die Schluck- oder Atembeschwerden hervorrufen kann, oder Sie können das Gefühl haben, ohnmächtig zu werden
- Infektionen der oberen Atemwege
- Infektionen der Harnwege
- Blutvergiftung (Sepsis)
- Infektionen durch Krankheitserreger, die normalerweise bei einem gesunden Immunsystem keine Erkrankungen hervorrufen (opportunistische Infektionen)
- Krebs der weißen Blutkörperchen (akute myeloische Leukämie [AML])
- Erkrankung des Knochenmarks, die zur Bildung fehlerhafter Blutzellen und letztendlich zu Leukämie führt (myelodysplastisches Syndrom [MDS])
- Veränderung des Körpergewichts
- Stoffwechselentgleisung (Tumorlysesyndrom)
- Angst
- Verwirrtheit
- Kopfschmerzen
- Kribbeln
- Unregelmäßiger Herzschlag oder verlangsamter Herzschlag
- Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG)
- Abnahme des Blutvolumens, das die linke Herzkammer pumpen kann, ohne Symptome
- Blaue Flecken
- Starke Blutung
- Niedriger Blutdruck
- Bauchschmerzen
- Blutungen im Magen oder Darm, die Blut im Erbrochenen, Blutungen bei der Darmentleerung oder schwarzen Teerstuhl hervorrufen können
- Schleimhautentzündung
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse
- Leberfunktionsstörungen
- Hautentzündung (Erythem)
- Nagelstörungen (z. B. Ablösung des Nagels vom Nagelbett, Veränderungen der Beschaffenheit und Struktur der Nägel)
- Hautausschlag
- Farbveränderungen des Weißen im Auge
- Hautverfärbung

Ergebnis 7.10
Dr. med. Dr. med. Dr. med.
Dr. med. Dr. med. Dr. med.
27.07.2022

- Auslaufen von Flüssigkeit in das umgebende Gewebe (Paravasation):
 - o Rötung der Haut (Erythem)
 - o Schwellung o Schmerzen
 - o Brennendes Gefühl und/oder Verfärbung der Haut
 - o Absterben von Gewebezellen, das die Entfernung der abgestorbenen Zellen und eine Hauttransplantation erfordern kann
- Auffällige Ergebnisse der Blutuntersuchungen zur Überprüfung der Leber und Nierenfunktion (erhöhte Aspartataminotransferase-Werte, erhöhte Kreatinin- und Harnstoffstickstoff-Konzentration im Blut)
- Schädigung der Nieren, die Schwellung und Schwäche hervorruft (Nephropathie)
- Harnverfärbung
- Unnatürliches Ausbleiben der Monatsblutung (Amenorrhö)
- Schwellung (Ödem)
- Geschmacksstörungen

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 10 von 1.000 Behandelten betreffen)

- Lungenentzündung (Pneumonie)
- Schädigung des Herzmuskels, die das Herz am ausreichenden Pumpen hindert (Kardiomyopathie)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Onkotrone aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
Onkotrone, die angebrochene Injektionsflasche und die fertige Mitoxantron-haltige Infusionslösung nicht über 25 °C aufbewahren. Nicht einfrieren!

Hinweis auf Haltbarkeit nach Anbruch oder Zubereitung

Bei Bedarf kann die Mitoxantron-Injektionslösung in Teilmengen bei aseptischer Entnahme maximal 7 Tage verwendet werden.

Mikrobiologisch ist die sofortige Verwendung von Onkotrone empfehlenswert, es sei denn, eine mikrobielle Kontamination wird durch die Art der Entnahme ausgeschlossen. Bei aseptischer Entnahme ist die chemische und physikalische Stabilität für 7 Tage bei 25 °C belegt. Im Falle einer Lagerung der angebrochenen Injektionsflasche obliegen Lagerzeit und -bedingungen dem Anwender und sollten 7 Tage bei 25 °C nicht überschreiten.

Fertige Mitoxantron-haltige Infusionslösung

Die gebrauchsfertige Infusionslösung ist innerhalb von 4 Tagen bei Lagerung zwischen 4 bis 25 °C zu verbrauchen. Danach sollten vorhandene Restlösungen verworfen werden.

Mikrobiologisch ist die sofortige Verwendung der gebrauchsfertigen Infusionslösung empfehlenswert. Im Falle einer Lagerung der gebrauchsfertigen Infusionslösung, obliegen Lagerzeit und -bedingungen dem Anwender, und sollten 4 Tage bei einer Lagerung zwischen 4 bis 25 °C nicht überschreiten.

Beseitigung nicht verwendeter Mitoxantron-haltiger Lösungen sowie entleerter Injektionsflaschen

Suppl. J. H.
Superinf
10.01.2011
14.04.2011

Mitoxantron-haltige Lösungen sind getrennt von Altmedikamenten zu sammeln und einer dafür zugelassenen Abfallbeseitigungsanlage unter der Abfallschlüssel-Nr. 53502 zuzuführen. Entleerte Injektionsflaschen sollten analog gesammelt und beseitigt werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Onkotrone enthält

1 ml Injektionslösung enthält 2,328 mg Mitoxantronhydrochlorid, entsprechend 2 mg Mitoxantron. Der Wirkstoff ist: Mitoxantronhydrochlorid.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Natriumchlorid, Natriumacetat, Essigsäure, Wasser für Injektionszwecke.

Wie Onkotrone aussieht und Inhalt der Packung

Onkotrone ist eine Injektionslösung.

Onkotrone ist in Packungen zu

1 Inj.-Fl. mit 10 mg Mitoxantron in 5 ml Inj.-Lsg. (N1),

1 Inj.-Fl. mit 20 mg Mitoxantron in 10 ml Inj.-Lsg. (N1),

1 Inj.-Fl. mit 25 mg Mitoxantron in 12,5 ml Inj.-Lsg. (N1),

1 Inj.-Fl. mit 30 mg Mitoxantron in 15 ml Inj.-Lsg. (N1) erhältlich.

Klinikpackungen:

5 x 1 Inj.-Fl. mit 10 mg Mitoxantron in 5 ml Inj.-Lsg.

5 x 1 Inj.-Fl. mit 20 mg Mitoxantron in 10 ml Inj.-Lsg.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Baxter Oncology GmbH

Kantstraße 2

33790 Halle/Westfalen

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im 03.2021.

Baxter und Onkotrone sind eingetragene Marken der Baxter International Inc.

Бухарева Л.И.
Директор
ИДБ, ЛРФ, 2021
03.03.2021

9

Переклад українською мовою, інструкції про застосування лікарського засобу (інформації для пацієнта), засвідчений підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника.	До Реєстраційного Посвідчення № <u>UA/19558/01/02</u> Від <u>18.08.2022</u> р.
--	---

Інструкція для застосування: інформація для пацієнтів

Онкотрон

Діюча речовина: мітоксантрон гідрохлорид

Перед початком лікування цим лікарським засобом уважно прочитайте листок-вкладиш, оскільки він містить важливу інформацію.

- Збережіть цей листок-вкладиш. Можливо, пізніше виникне необхідність перерчитати його.
- Якщо у вас виникли додаткові запитання, зверніться до свого лікаря, фармацевта або медпрацівника.
- У разі виникнення будь-яких побічних ефектів зверніться до лікаря, фармацевта або медпрацівника. Це також стосується побічних ефектів, що не зазначені у цьому листку-вкладишу. Див. розділ 4.

Зміст цього листка-вкладиша

1. Що таке Онкотрон і в яких випадках його призначають?
2. На що слід зважати при лікуванні Онкотроном?
3. Яким чином застосовувати Онкотрон?
4. Можливі побічні ефекти
5. Умови зберігання Онкотрона
6. Вміст упаковки та подальша інформація
7. Інструкції для застосування

1. Що таке Онкотрон та в яких випадках його призначають?

Онкотрон містить діючу речовину – мітоксантрон. Мітоксантрон належить до групи лікарських засобів, відомих як цитостатики або протиракові засоби. Він також належить до підгрупи протиракових засобів, що називаються антрациклінами. Мітоксантрон перешкоджає росту ракових клітин, що зрештою призводить до їх відмирання.

Мітоксантрон призначається для лікування таких захворювань:

- запущена стадія (метастатична форма) раку молочної залози;
- форма раку лімфатичних вузлів (неходжкінська лімфома);
- рак крові, при якому кістковий мозок (губчаста тканина у великих кістках) утворює занадто багато білих кров'яних клітин (гострий мієлоїдний лейкоз);
- рак білих кров'яних клітин (хронічний мієлоїдний лейкоз) на стадії, коли важко контролювати рівень білих кров'яних клітин (бластний криз). При цьому показанні мітоксантрон призначають у комбінації з іншими лікарськими засобами;
- біль, викликаний запущеним раком передміхурової залози разом з кортикостероїдами.

2. На що слід зважати при лікуванні Онкотроном?

Не можна лікуватися Онкотроном,

- якщо у вас є алергія на мітоксантрон або будь-який з інших інгредієнтів цього лікарського засобу, зазначених у розділі 6,
- якщо у вас є алергія на сульфід,
- якщо у вас форма астми (бронхіальна астма) з підвищеною чутливістю до сульфідів,
- якщо ви годуєте грудьми (див. «Вагітність, грудне годування та репродуктивна здатність»).

Попередження та запобіжні заходи

Лікуватися Онкотроном слід під наглядом лікаря, який має досвід роботи з протираковими засобами, що є токсичними для ваших клітин (цитостатики). Онкотрон слід вводити внутрішньовенно, повільно, при цьому інфузія має текти вільно.

АВТЕНТИЧНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАТВЕРДЖУЮ
ДИРЕКТОР
ТОВ "КРАТІЯ ЛТА"
БУРЧЕНА І.Ю.
04.07.2020

Онкотрон не можна вводити під шкіру (підшкірно), у м'яз (внутрішньом'язово) або в артерію (внутрішньоартеріально). Якщо Онкотрон під час введення потрапить у прилеглі тканини (паравазація), це може призвести до серйозного пошкодження тканин.

Онкотрон також не можна вводити в рідину, що омиває головний та спинний мозок (інтратекальна ін'єкція), оскільки це може призвести до серйозних пошкоджень, наслідки від якого можуть бути довготривалими.

Проконсультуйтеся зі своїм лікарем, фармацевтом або медпрацівником перед лікуванням Онкотроном,

- якщо у вас проблеми з печінкою,
- якщо у вас проблеми з нирками,
- якщо ви раніше вже лікувалися Онкотроном,
- якщо ваше серце не функціонує належним чином,
- якщо ви перенесли променеву терапію на грудях,
- якщо ви вже приймаєте інші лікарські засоби, що вражають ваше серце,
- якщо ви раніше приймали антрацикліни або антрацендіони, такі як, наприклад: даунорубіцин або доксорубіцин,
- якщо ваш кістковий мозок не функціонує належним чином (у вас депресія кісткового мозку) або стан вашого здоров'я є загалом незадовільним,
- якщо у вас є інфекція. Перед застосуванням Онкотрона слід вилікувати інфекцію.
- якщо ви плануєте зробити щеплення або імунізацію під час лікування. Вакцинація та імунізація під час лікування Онкотроном та в перші 3 місяці після закінчення лікування можуть завдати негативних наслідків.
- якщо ви вагітні або ви і ваш партнер намагаєтеся зачати дитину, якщо ви годуєте грудьми. Перед застосуванням Онкотрона грудне годування необхідно припинити.

Повідомте свого лікаря, фармацевта або медпрацівника, якщо під час лікування Онкотроном у вас з'явилися будь-які з наведених нижче ознак або симптомів:

- підвищена температура тіла, інфекція, кровотечі неясного походження або синці, відчуття слабкості та легкого стомлення;
- задишка (зокрема, задишка вночі), кашель, набряк щиколоток або ніг, серцебиття (неритмічне серцебиття). Ці симптоми можуть виникати під час лікування Онкотроном або в період від кількох місяців до років після лікування.

Можливо, ваш лікар повинен відкоригувати дозу або припинити лікування мітоксантроном тимчасово чи на тривалий час.

Аналізи крові до та під час лікування Онкотроном

Онкотрон може впливати на кількість ваших клітин крові. До та під час лікування Онкотроном ваш лікар зробить аналізи крові, щоб перевірити кількість ваших клітин крові. Ваш лікар частіше робитиме подібні аналізи крові, зокрема, задля перевірки рівня лейкоцитів (нейтрофілів) у крові:

- якщо у вас низький рівень певного типу лейкоцитів (нейтрофілів) (менше 1500 клітин/мм³).
- якщо ви отримуєте Онкотрон у високих дозах (> 14 мг/м² на добу x 3 дні).

Дослідження функції серця до та під час лікування Онкотроном

Онкотрон може завдати шкоди вашому серцю та спричинити погіршення функції серця або, у більш важких випадках, призвести до серцевої слабкості (серцевої недостатності). Ви більш схильні до цих побічних ефектів, якщо ви отримуєте Онкотрон у високих дозах або

- якщо ваше серце не функціонує належним чином,
- якщо ви перенесли променеву терапію на грудях,
- якщо ви вже приймаєте інші лікарські засоби, що вражають ваше серце,
- якщо ви раніше приймали антрацикліни або антрацендіони, такі як, наприклад: даунорубіцин або доксорубіцин.

Ваш лікар проводитиме дослідження функції серця до початку лікування та через певні проміжки часу під час лікування Онкотроном.

АВТЕНТИЧНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ

ДИРЕКТОР

ТОВ "КРАТІЯ ЛТД"

ДПНЕРД І: 18

04.04.2022

Гострий мієлоїдний лейкоз (ГМЛ) та мієлодиспластичний синдром

Група протиракових препаратів (інгібіторів топоізомерази II), включаючи Онкотрон, може призвести до нижчезазначених захворювань, якщо засіб застосовувався самостійно або у комбінації з іншими засобами хіміотерапії та/або променевої терапії:

- рак білих кров'яних клітин (гострий мієлоїдний лейкоз [ГМЛ]),
- захворювання кісткового мозку, що призводить до утворення аномально сформованих кров'яних клітин, що зрештою призводить до лейкемії (мієлодиспластичний синдром).

Зміна кольору сечі та інших тканин

Протягом 24 годин після введення Онкотрон може призвести до синьо-зеленого забарвлення сечі. Також може спостерігатися синюшне забарвлення білків очей, шкіри та нігтів.

Застосування протизаплідних засобів чоловіками та жінками

Чоловіки не повинні зачатися дітей і повинні застосовувати протизаплідні засоби під час та щонайменше протягом шести місяців після лікування. Стосовно жінок репродуктивного віку: перед кожним введенням дози Онкотрона жінка повинна здати тест на вагітність і він має бути негативним, також жінки мають користуватися ефективною контрацепцією під час лікування і принаймні протягом 4-х місяців після припинення лікування. Якщо цей лікарський засіб використовується під час вагітності, або якщо ви завагітніли під час лікування, обов'язково повідомте про це свого лікаря, оскільки це може становити загрозу для ненародженої дитини.

Репродуктивна здатність

Цей лікарський засіб може підвищити ризик тимчасової або постійної відсутності менструальної кровотечі (спричинити аменорею) у жінок репродуктивного віку.

Діти та підлітки

Є певні обмеження щодо призначення засобу дітям та підліткам.

Онкотрон не слід призначати дітям від народження до 18 років, оскільки безпека та ефективність засобу при призначенні дітям та підліткам не доведені.

Застосування Онкотрона у комбінації з іншими лікарськими засобами

Повідомте свого лікаря або фармацевта, якщо ви приймаєте, нещодавно приймали або можете приймати будь-які інші лікарські засоби. Особливо важливо згадати нижчезазначені лікарські засоби. Лікарські засоби, що можуть підвищити ризик побічних ефектів з Онкотроном:

- лікарські засоби, що можуть завдати шкоди серцю (наприклад, антрацикліни),
- лікарські засоби, що пригнічують вироблення кров'яних клітин і кров'яних пластин у кістковому мозку (мієлосупресивні лікарські засоби),
- лікарські засоби, що пригнічують вашу імунну систему (імуносупресанти),
- інгібітори вітаміну К,
- інгібітори топоізомерази II (група протиракових препаратів, включаючи Онкотрон) в комбінації з іншими препаратами хіміотерапії та/або променевої терапії. Це може призвести до:
 - раку білих кров'яних клітин (гострий мієлоїдний лейкоз [ГМЛ]),
 - захворювання кісткового мозку, що призводить до утворення аномально сформованих кров'яних клітин, що зрештою призводить до лейкемії (мієлодиспластичний синдром).

Запитайте свого лікаря або фармацевта, якщо ви не впевнені, чи відноситься ваш лікарський засіб до чогось з вищеперахованого.

Ці лікарські засоби слід вживати з обережністю або взагалі уникати їх прийому під час лікування Онкотроном. Якщо ви приймаєте будь-який з цих лікарських засобів, ваш лікар може призначити вам інші лікарські засоби.

Ви також маєте повідомити лікаря, якщо ви вже отримуєте Онкотрон, та вам призначили новий препарат, який ви не приймали під час лікування Онкотроном.

АВТЕНТИЧНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДАЧУЮ
ДИРЕКТОР
ТОВ "КРАТІЯ ЛТД"
БІРЧЕВА І.М.

04.04.2022

Вакцинація та імунізація (захист від вакцинації) можуть завдати негативного впливу, якщо їх робити під час лікування Онкотроном та протягом перших трьох місяців від припинення лікування.

Вагітність, грудне годування та репродуктивна здатність

Якщо ви вагітні або годуйте грудьми, вважаєте, що можете бути вагітною або плануєте завагітніти, зверніться за порадою до свого лікаря або фармацевта, перш ніж розпочати застосування цього лікарського засобу.

Вагітність

Онкотрон може завдати шкоди вашій ненародженій дитині. Тому слід запобігати вагітності.

Якщо під час лікування Онкотроном ви завагітніли, обов'язково слід повідомити про це свого лікаря та припинити лікування Онкотроном.

Слід запобігати вагітності. Чоловіки повинні користуватися ефективною контрацепцією під час лікування та принаймні протягом шести місяців після припинення лікування. Жінки репродуктивного віку перед введенням кожної дози Онкотрона повинні здати тест на вагітність, він має бути негативним, і користуватися ефективною контрацепцією принаймні протягом 4-х місяців після припинення лікування.

Грудне годування

Онкотрон виділяється в грудне молоко, тому може викликати серйозні побічні ефекти у вашої дитини. Заборонено годувати грудьми під час лікування Онкотроном та протягом одного місяця після останньої інфузії.

Репродуктивна здатність

Онкотрон може підвищити ризик тимчасової або постійної відсутності менструальної кровотечі (спричинити аменорею) у жінок репродуктивного віку. Тому вам слід проконсультуватися зі своїм лікарем, якщо ви збираєтеся завагітніти в майбутньому; можливо, вам порадять заморозити яйцеклітини. Відомості з цього приводу щодо чоловіків відсутні. Однак у тварин чоловічої статі спостерігалось пошкодження яєчок та зниження кількості сперматозоїдів.

Здатність керувати транспортним засобом та управляти механізмами

Онкотрон має незначний вплив на здатність керувати транспортним засобом та управляти механізмами. Це обумовлено можливими побічними ефектами, такими як сплутаність свідомості або відчуття втоми (див. розділ 4).

Якщо у вас виникли ці побічні ефекти, не керуйте транспортним засобом і не управляйте механізмами.

3. Яким чином застосовувати Онкотрон?

Дозування та спосіб застосування

Лікуватися Онкотроном слід під наглядом лікаря, який має досвід роботи з цитостатиками. Його необхідно завжди вводити у вигляді внутрішньовенної інфузії (внутрішньовенно) та завжди попередньо розбавленої. Інфузійна рідина може витекти з вени у прилеглі тканини (паравазація). Якщо це сталося, інфузію необхідно припинити та відновити введення через іншу вену. Необхідно уникати контакту з Онкотроном, особливо потрапляння засобу на шкіру, слизові оболонки (вологі поверхні тіла, наприклад: слизова оболонка рота) і в очі. Індивідуальну дозу Онкотрона розрахує лікар. Рекомендована доза ґрунтується на площі вашої поверхні тіла, яка розраховується на підставі вашого зросту та ваги в квадратних метрах (m^2). Окрім того, під час лікування вашу кров також постійно перевірятимуть.

Звичайна доза становить:

Метастазуючий рак молочної залози, неходжкінська лімфома
Якщо Онкотрон використовується окремо:

АВТЕНТИЧНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
ДИРЕКТОР
ТОВ "КРАТІЯ ЛТД"
БУРМЕРА І.В.
02.02.2022

Рекомендована початкова доза Онкотрона в якості монотерапії становить 14 мг/м^2 площі поверхні тіла, що одноразово вводиться внутрішньовенно. Цю дозу можна повторювати з 21-денним інтервалом, коли ваші показники крові знову досягнуть прийнятних значень.

Менша початкова доза (12 мг/м^2 або менше) рекомендована пацієнтам з низьким резервом кісткового мозку, наприклад: внаслідок попередньо проведеної хіміотерапії або поганого загального стану.

Ваш лікар точно визначить, якої дози в подальшому ви потребуєте.

Для подальших циклів зазвичай повторюють попередню дозу, якщо рівень білих кров'яних клітин та кров'яних пластин через 21 день повернувся до нормального.

Комбінаційна терапія (в комбінації з іншими лікарськими засобами)

Онкотрон використовувався як частина комбінаційної терапії. У разі метастазуючого раку молочної залози комбінації Онкотрона з іншими цитостатиками, включаючи циклофосфамід та 5-фторурацил, або метотрексат і мітоміцин С, виявилися ефективними.

Онкотрон також використовувався у різних комбінаціях для лікування неходжкінської лімфому. Проте, наразі відомості, що є в наявності, все ж таки обмежені, тому не можна рекомендувати конкретні схеми лікування.

В якості керівного принципу слугує наступне: при застосуванні Онкотрона в комбінації з іншими засобами хіміотерапії початкову дозу Онкотрона слід зменшити на $2\text{--}4 \text{ мг/м}^2$ порівняно з дозою, що призначається при лікуванні лише Онкотроном.

Гострий мієлоїдний лейкоз

При самостійному застосуванні для лікування рецидиву (повернення раку): рекомендована доза для стимуляції ремісії становить 12 мг/м^2 площі поверхні тіла, яку вводять внутрішньовенно у вигляді разової дози щодня протягом 5 днів поспіль (загалом 60 мг/м^2 за 5 днів).

Комбінаційна терапія (застосовується разом з іншими протираковими препаратами): ваш лікар точно визначить яка саме доза потрібна вам. Цю дозу можна відкоригувати, якщо:

- комбінація лікарських засобів зменшує вироблення білих і червоних кров'яних клітин, а також кров'яних пластин у вашому кістковому мозку більше, ніж при лікуванні лише Онкотроном.
- у вас серйозні проблеми з печінкою чи нирками.

Лікування бластного кризу при (хронічному) мієлоїдному лейкозі

При самостійному застосуванні для лікування рецидиву (повернення раку): рекомендована доза для стимуляції ремісії становить від 10 до 12 мг/м^2 площі поверхні тіла, яку вводять внутрішньовенно у вигляді разової дози щодня протягом 5 днів поспіль (загалом від 50 до 60 мг/м^2).

Запущений стійкий до кастрації рак передміхурової залози

Рекомендована доза мітоксантрону становить від 12 до 14 мг/м^2 , яка вводиться недовго у вигляді внутрішньовенної інфузії один раз на 21 день в комбінації з низькими дозами кортикостероїдів (гормональних препаратів, що пригнічують імунну систему), які приймаються перорально.

Пацієнти похилого віку

Пацієнти похилого віку через можливе обмежене порушення функції печінки, нирок або серця і можливі супутні захворювання або лікування іншими лікарськими засобами повинні отримувати найнижчі дози з дозволеного діапазону.

Якщо у вас виникли додаткові запитання щодо застосування цього лікарського засобу, зверніться до свого лікаря, фармацевта або медпрацівника.

4. Можливі побічні ефекти

АВТЕНТИЧНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
ДИРЕКТОР
ТОВ "КРАТІЯ ПУД"
БУРМЕРА І.В.
04.04.2024

Як будь-який лікарський засіб, цей лікарський засіб може викликати побічні ефекти, хоча вони трапляються не у кожного пацієнта. Найсерйознішими побічними ефектами є ураження серця (міокардіальна токсичність) і зниження активності кісткового мозку (міелосупресія).

Деякі побічні ефекти можуть бути потенційно серйозними

Негайно повідомте свого лікаря, якщо станеться будь-що з наступного:

- Якщо ваша шкіра блідне і ви відчуваєте слабкість або починаєте раптово задихатися. Це може бути ознакою зниження червоних кров'яних тілець.
- Незвичайні синці або кровотечі, наприклад: кровохаркання, кров у блювотинні, або випорожненнях, або кал чорного забарвлення (можливі ознаки зниження рівня кров'яних пластин).
- Утруднення дихання, що виникає вперше або посилюється.
- Біль у грудях, порушення вашого серцебиття (прискорене чи повільне), набряк щиколоток або ніг (можливі ознаки або симптоми проблем із серцем).
- Сильний сверблячий шкірний висип (кропив'янка), набряк рук, ніг, щиколоток, обличчя, губ, рота або горла (може спричинити утруднення ковтання або дихання) чи відчуття, що ви втрачаєте свідомість. Це можуть бути ознаки важкої алергічної реакції.
- Підвищена температура тіла або інфекції.

Інші побічні ефекти

Дуже часті побічні ефекти (можуть з'явитися більш, ніж у 1 людини з 10)

- Інфекції
- Низький рівень червоних кров'яних тілець (анемія), що може викликати відчуття втоми та задишки. Вам може знадобитися переливання крові
- Низький рівень відповідних білих кров'яних тілець (нейтрофілів та лейкоцитів)
- Нудота
- Блювотиння
- Втрата волосся

Поширені побічні ефекти (можуть з'явитися максимум у 1 людини з 10)

- Низький рівень кров'яних пластин, що може викликати кровотечу або синці
- Низький рівень білих кров'яних клітин (гранулоцитів)
- Відсутність апетиту
- Втома, слабкість та брак енергії
- Серцева слабкість (серцева недостатність, серйозне захворювання, при якому серце не може перекачувати достатню кількість крові по тілу)
- Серцевий напад
- Задишка
- Запор
- Діарея
- Запалення ротової порожнини та губ
- Підвищена температура тіла

Нечасті побічні ефекти (можуть з'явитися максимум у 1 людини зі 100)

- Зниження активності кісткового мозку. Ваш кістковий мозок може бути пригніченим більше або довше, якщо ви проходили хіміотерапію або променеве лікування
- Недостатнє вироблення клітин крові у кістковому мозку (недостатність кісткового мозку)
- Анормальна кількість білих кров'яних тілець
- Тяжка алергічна реакція (анафілактична реакція, включаючи анафілактичний шок) може спричинити раптовий сверблячий висип (кропив'янка) та набряк рук, ніг, щиколоток, обличчя, губ, набряк рота і горла, що може ускладнити ковтання або дихання, або ви можете відчувати, що втрачаєте свідомість
- Інфекції верхніх дихальних шляхів
- Інфекції сечовивідних шляхів
- Зараження крові (сепсис)
- Інфекції, спричинені збудниками захворювань, що зазвичай не викликають жодних захворювань у випадку здорової імунної системи (опортуністичні інфекції)

АВТЕСТИЧНІСТЬ

ПЕРЕВІРАЮ: ЗАСВІДЧУЮ

ДИРЕКТОР

ТОВ "КРАТІЯ ЛТД"

БУРНЕВА І.В.

07.07.2022

- Рак білих кров'яних клітин (гострий мієлоїдний лейкоз [ГМЛ])
- Захворювання кісткового мозку, що спричиняє утворення аномальних клітин крові та у кінцевому підсумку призводить до лейкемії (мієлодиспластичний синдром [МДС])
- Зміна маси тіла
- Порушення обміну речовин (синдром лізису пухлини)
- Страх
- Сплутаність свідомості
- Головний біль
- Поколювання
- Неритмічне серцебиття або повільне серцебиття
- Зміни на електрокардіограмі (ЕКГ)
- Зменшення об'єму крові, яку лівий шлуночок може перекачувати, без симптомів
- Синці
- Сильна кровотеча
- Знижений артеріальний тиск
- Болі у животі
- Кровотеча в шлунку або кишечнику, внаслідок чого може бути кров у блювотинні, кровотеча під час випорожнення або кал чорного забарвлення
- Запалення слизової оболонки
- Запалення підшлункової залози
- Порушення функції печінки
- Запальні процеси шкірного покриву (еритема)
- Проблеми з нігтями (наприклад, відшарування нігтя від нігтьового ложа, зміни в якості та структурі нігтів)
- Шкірний висип
- Зміни кольору білків очей
- Зміна кольору шкіри
- Витік рідини в прилеглі тканини (паравазація):
 - Почервоніння шкіри (еритема)
 - набряк
 - Біль
 - Відчуття печіння та/або зміна кольору шкіри
 - Відмирання клітин тканини, що може вимагати видалення мертвих клітин та трансплантації шкіри
- Аномальні результати аналізів крові при перевірці функції печінки та нирок (підвищений рівень аспартатамінотрансферази, підвищена концентрація креатиніну та азоту сечовини в крові)
- Пошкодження нирок, що спричиняє набряк та слабкість (нефропатія)
- Зміна кольору сечі
- Неприродна відсутність менструації (аменорея)
- набряк (набряклість)
- Порушення смаку

Рідкісні побічні ефекти (можуть з'явитися максимум у 10 людей з 1000)

- Запалення легень (пневмонія)
- Пошкодження серцевого м'яза, що заважає серцю у достатньому обсязі качати кров (кардіоміопатія)

Повідомлення про побічні ефекти

Якщо Ви помітили якісь побічні ефекти, зверніться до свого лікаря або фармацевта. Це також стосується побічних ефектів, що не наведені у цьому листку-вкладиші. Ви також можете повідомити про побічні ефекти безпосередньо до Федерального інституту лікарських засобів та медичних виробів, відділ фармаконадзора, алея Курта Георга Кізінгера, 3, D-53175, м. Бонн, веб-сторінка: www.bfarm.de. Повідомляючи про побічні ефекти, Ви допоможете зібрати більше інформації про безпеку цього лікарського засобу.

АВТЕНТИЧНІСТЬ
 ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
 ДИРЕКТОР
 ТОВ "КРАТІЯ ЛТД"
 ДУРНЕРА І.Ю.
 28.04.2022

5. Умови зберігання Онкотрона

Зберігайте цей лікарський засіб у недоступному для дітей місці.

Не використовуйте цей лікарський засіб після закінчення терміну придатності, зазначеного на картонній упаковці. Термін придатності означає придатність до останнього дня певного місяця.

Не зберігати Онкотрон, відкриту пляшку для ін'єкцій і готовий інфузійний розчин, що містить мітоксантрон, при температурі понад +25 °С. Не заморожувати!

Інструкція щодо придатності після відкриття або приготування

За потреби ін'єкційний розчин мітоксантрон можна використовувати порціями максимум протягом 7 днів, дотримуючись асептичних умов набрання засобу.

З мікробіологічної точки зору рекомендується негайне застосування Онкотрона, якщо через певний метод набрання засобу можливо мікробне забруднення. Після асептичного набрання засобу хімічна та фізична стабільність була зафіксована протягом 7 днів при температурі +25 °С. Якщо зберігається відкритий флакон для ін'єкцій, то відповідальність за дотримання терміну та умов зберігання несе користувач. Відкритий флакон можна зберігати на довше 7 днів при температурі +25 °С.

Готовий до використання інфузійний розчин, що містить мітоксантрон

Готовий до застосування інфузійний розчин слід використати протягом 4 днів, за умови зберігання при температурі від +4 до +25 °С. Після цього залишки розчину слід викинути.

З мікробіологічної точки зору рекомендується негайне використання готового до застосування інфузійного розчину. Якщо потрібно зберігати готовий до використання інфузійний розчин для інфузій, то відповідальність за дотримання терміну та умов зберігання несе користувач. Його можна зберігати не довше 4 днів при зберіганні при температурі від +4 до +25 °С.

Утилізація невикористаних розчинів, що містять мітоксантрон, і порожніх флаконів для ін'єкцій
Розчини, що містять мітоксантрон, необхідно збирати окремо від прострочених лікарських засобів і відправляти до затвердженого сміттєзвалища, вказавши код для відходів № 53502. Порожні пляшки для ін'єкцій слід збирати та утилізувати подібним чином.

Не викидайте лікарські засоби до каналізації або разом з побутовими відходами. Спитайте у Вашого фармацевта як утилізувати ліки, непридатні до використання. Таким чином, Ви допомагаєте захисту нашого довкілля.

6. Вміст упаковки та подальша інформація

Що містить Онкотрон?

1 мл розчину для ін'єкцій містить 2,328 мг мітоксантрон у гідрохлориду, що еквівалентно 2 мг мітоксантрон.

Діюча речовина: мітоксантрон гідрохлорид.

Інші інгредієнти:

Натрію хлорид, натрію ацетат, кислота оцтова, вода для ін'єкцій.

Як виглядає Онкотрон та вміст упаковки

Онкотрон – це розчин для ін'єкцій.

Онкотрон також доступний у таких дозуваннях:

1 флакон для ін'єкцій з 10 мг мітоксантрон у 5 мл розчину для ін'єкцій (№ 1),

1 флакон для ін'єкцій з 20 мг мітоксантрон у 10 мл розчину для ін'єкцій (№ 1),

1 флакон для ін'єкцій з 25 мг мітоксантрон у 12,5 мл розчину для ін'єкцій (№ 1),

1 флакон для ін'єкцій з 30 мг мітоксантрон у 15 мл розчину для ін'єкцій (№ 1).

Лікарняні упаковки:

5 шт. x 1 флакон для ін'єкцій з 10 мг мітоксантрон у 5 мл розчину для ін'єкцій.

5 шт. x 1 флакон для ін'єкцій з 20 мг мітоксантрон у 10 мл розчину для ін'єкцій.

АВТЕНТИЧНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
ДИРЕКТОР
ТОВ "КРАТІЯ ЛТД"
БУРЧЕВА І.Ю.

Фармацевтичний підприємець та виробник

Бакстер Онкологі ГмбХ

Кантштрассе 2

33790 Галле/Вестфален

Цей листок-вкладиш востаннє переглядався у березні 2021 року.

Baxter та Onkotrone є зареєстрованими торговими марками Baxter International Inc.

АВТЕНТИЧНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
ДИРЕКТОР
ТОВ "КРАТІЯ ЛТД"
ПРИМЕРЯ

04.07.2021

Переклад українською мовою короткої характеристики лікарського засобу, засвідчений підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника.	До Реєстраційного Посвідчення № <u>UA/19558/01/01</u> Від <u>18.08.2022</u> р.
---	---

Коротка характеристика лікарського засобу

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Онкотрон

2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

1 мл розчину для ін'єкцій містить 2,328 мг мітоксантрону гідрохлориду, що еквівалентно 2 мг мітоксантрону.

Повний перелік допоміжних речовин наведений у розділі 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Розчин для ін'єкцій

4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Терапевтичні показання

- Препарат Онкотрон показаний для лікування метастатичного раку молочної залози.
- Препарат Онкотрон показаний для лікування неходжкінської лімфоми.
- Препарат Онкотрон показаний для лікування гострого мієлоїдного лейкозу (ГМЛ) у дорослих пацієнтів.
- Препарат Онкотрон у комбінованих схемах терапії показаний для індукції ремісії при лікуванні бластного кризу при хронічному мієлоїдному лейкозі.
- Препарат Онкотрон показаний у комбінації з кортикостероїдами для полегшення симптомів (наприклад, полегшення болю), пов'язаних з поширеним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози.

4.2 Спосіб застосування та дози

Дозування

Препарат Онкотрон слід вводити під наглядом лікаря, який має досвід застосування цитотоксичних хіміотерапевтичних засобів.

Метастатичний рак молочної залози, неходжкінська лімфома

Моноterapia

Рекомендована початкова доза мітоксантрону як монотерапії становить 14 мг/м^2 площі поверхні тіла шляхом разового внутрішньовенного введення, що можна повторювати з 21-денними інтервалами. Нижча початкова доза (12 мг/м^2 або менше) рекомендується пацієнтам з недостатніми резервами кісткового мозку, наприклад, через попередню хіміотерапію або поганий загальний стан.

Корекція дози і терміни подальшого введення повинні визначатися клінічною картиною залежно від ступеня і тривалості мієлосупресії. При проведенні наступних курсів терапії зазвичай можна повторити введення попередньої дози, якщо через 21 день кількість лейкоцитів і тромбоцитів повернулася до нормальних рівнів.

У таблиці нижче наведені рекомендації з корекції дози при лікуванні метастатичного раку молочної залози і неходжкінської лімфоми, виходячи з поточного рівня гематологічних

ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ

ДИРЕКТОР

ТОВ "КРАТІЯ ЛТД"

ДУРНЕВА І.Ю.

показників (що зазвичай спостерігається приблизно через 10 днів після застосування препарату).

Максимальне зниження рівня лейкоцитів і тромбоцитів	Час до нормалізації показників	Подальше дозування
Якщо максимальне зниження рівня лейкоцитів > 1500 мкл і максимальне зниження рівня тромбоцитів > 50 000 мкл	Нормалізація показників ≤ 21 доби	Повторити введення попередньої дози
Якщо максимальне зниження рівня лейкоцитів > 1500 мкл і максимальне зниження рівня тромбоцитів > 50 000 мкл	Нормалізація показників > 21 доби	Відкласти застосування до нормалізації показників, після чого повторити введення попередньої дози.
Якщо максимальне зниження рівня лейкоцитів < 1500 мкл або максимальне зниження рівня тромбоцитів < 50 000 мкл	Будь-який час	Після нормалізації показників зменшити попередню дозу на 2 мг/м ² .
Якщо максимальне зниження рівня лейкоцитів < 1000 мкл або максимальне зниження рівня тромбоцитів < 25 000 мкл	Будь-який час	Після нормалізації показників зменшити попередню дозу на 4 мг/м ² .

Комбінована терапія

Мітоксантрон призначався як частина комбінованої терапії. При метастатичному раку молочної залози свою ефективність продемонстрували комбінації мітоксантрону з іншими цитотоксичними препаратами, включаючи циклофосфамід та 5-фторурацил або метотрексат та мітоміцин С.

Крім того, мітоксантрон застосовувався у різних комбінаціях для лікування неходжкінської лімфоми, проте ці дані наразі обмежені і конкретні схеми порекомендувати неможливо.

Застосування мітоксантрону як складової частини комбінованої терапії в початковій дозі від 7–8 до 10–12 мг/м² залежно від комбінації та частоти застосування продемонструвало ефективність.

У якості загальної рекомендації, при застосуванні мітоксантрону в комбінованій хіміотерапії з іншими міелосупресивними засобами слід зменшити початкову дозу мітоксантрону на 2–4 мг/м² порівняно з рекомендованою дозою при монотерапії. Як вказано в таблиці вище, наступні дози залежать від ступеня і тривалості міелосупресії.

Гострий мієлоїдний лейкоз

Монотерапія при рецидиві

Рекомендована доза для індукції ремісії становить 12 мг/м² площі поверхні тіла шляхом разового внутрішньовенного введення щоденно впродовж 5 діб поспіль (всього 60 мг/м²). У клінічних дослідженнях, у яких застосовувалися дози 12 мг/м² щоденно протягом 5 діб, повна ремісія, якщо вона спостерігалася, досягалася після першої курсу індукції.

ВЕРНЕВА І.М.
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
ДИРЕКТОР
ТОВ "КРАТІА ЛТД"

Комбінована терапія

Рекомендована доза для індукції становить 12 мг/м² мітоксантрону щоденно в дні 1–3 шляхом внутрішньовенної інфузії та 100 мг/м² цитарабіну протягом 7 діб шляхом безперервної 24-годинної інфузії в дні 1–7.

Більшість випадків повної ремісії було зареєстровано після початкового курсу індукційної терапії. У разі неповної протилейкозної відповіді можна провести другий курс індукції із застосуванням мітоксантрону впродовж 2 діб та цитарабіну впродовж 5 діб, застосовуючи такі самі рівні добових доз. Якщо під час першого курсу індукції спостерігається тяжка або небезпечна для життя негематологічна токсичність, слід відкласти другий курс індукції до зникнення токсичних ефектів.

Консолідаційна терапія, яка застосовувалася у двох великих рандомізованих багатоцентрових дослідженнях, включала мітоксантрон у дозі 12 мг/м² шляхом внутрішньовенної інфузії щоденно в дні 1 і 2 та цитарабін у дозі 100 мг/м² протягом 5 діб шляхом безперервної 24-годинної інфузії в дні 1–5. Перший курс проводився приблизно через 6 тижнів після заключного курсу індукції; другий курс зазвичай проводився через 4 тижні після першого.

Разовий курс мітоксантрону в дозі 6 мг/м² шляхом внутрішньовенної болусної інфузії, етопозиду в дозі 80 мг/м² внутрішньовенно протягом 1 години та цитарабіну (Ara-C) в дозі 1 г/м² внутрішньовенно протягом 6 годин щоденно впродовж 6 діб (MEC) продемонстрував протилейкозну активність як рятівного лікування з приводу рефрактерного ГМЛ.

Лікування бластного кризу при (хронічному) мієлоїдному лейкозі

Застосування разової дози при рецидиві

Рекомендована доза при рецидиві становить від 10 до 12 мг/м² площі поверхні тіла шляхом разового внутрішньовенного введення щоденно впродовж 5 діб поспіль (всього 50–60 мг/м²).

Поширений кастраційно-резистентний рак передміхурової залози

За даними двох порівняльних випробувань застосування схеми мітоксантрон плюс кортикостероїди порівняно із застосуванням кортикостероїдів як монотерапії рекомендована доза мітоксантрону становить від 12 до 14 мг/м² шляхом короткої внутрішньовенної інфузії кожен 21 добу в комбінації з низькими пероральними дозами кортикостероїдів.

У онкологічних пацієнтів, які отримували кумулятивні дози 140 мг/м² як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами, кумулятивна ймовірність клінічної застійної серцевої недостатності становила 2,6 %. З цієї причини пацієнти мають знаходитися під постійним наглядом щодо появи ознак кардіотоксичності і проходити опитування стосовно симптомів серцевої недостатності до початку і в процесі лікування.

Окремі категорії пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Враховуючи підвищену частоту погіршення функції печінки чи нирок або серцевої функції та супутніх захворювань або одночасного лікування іншими лікарськими засобами, в більшості випадків застосування препарату пацієнтам літнього віку слід розпочинати з нижньої межі діапазону дозування.

Порушення функції нирок

Безпеку застосування мітоксантрону пацієнтам із порушеннями функції нирок не встановлено. Мітоксантрон слід застосовувати з обережністю.

АВТЕНТИЧНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
ДИРЕКТОР
ТОВ "КРАТІЯ ЛТД"
ДЮРНЕВА І.М.
04.04.2022

Порушення функції печінки

Безпеку застосування мітоксантрону пацієнтам із печінковою недостатністю не встановлено. Пацієнти із порушеннями функції печінки можуть потребувати корекції дози, оскільки кліренс мітоксантрону зменшується внаслідок порушення функції печінки. Дані для рекомендацій щодо корекції дози є недостатніми. Лабораторні вимірювання не дозволяють передбачити кліренс діючої речовини та корекцію дози (див. розділ 5.2).

Діти

Безпека та ефективність у дітей не встановлені. Мітоксантрон не застосовується дітям.

Спосіб застосування

Концентрат препарату Онкотрон призначений виключно для внутрішньовенної інфузії. Концентрат препарату Онкотрон слід повільно вводити у вільнопоточну внутрішньовенну інфузію ізотонічного фізіологічного розчину або 5 % розчину глюкози протягом щонайменше 3–5 хвилин. Бажано під'єднувати трубку до великої вени. За можливості необхідно уникати вен над суглобами або в кінцівках із порушенням відтоку венозної крові чи лімфи.

Концентрат препарату Онкотрон також можна вводити у вигляді короткої інфузії (від 15 до 30 хвилин) після розведення в 50–100 мл ізотонічного фізіологічного розчину або 5 % розчину глюкози.

Концентрат препарату Онкотрон не можна вводити підшкірно, внутрішньом'язово або внутрішньоартеріально. При екстравазації під час введення може статися тяжке локальне пошкодження тканин. Лікарський засіб також не можна вводити шляхом інтратекальної ін'єкції.

При появі будь-яких ознак або симптомів екстравазації, включаючи печіння, біль, свербіж, еритему, набряк, синє забарвлення або виразку, введення препарату необхідно негайно припинити (див. розділ 4.4).

4.3 Протипоказання

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, перерахованих у розділі 6.1, включаючи сульфіти, які можуть утворюватися при виробництві мітоксантрону.

Мітоксантрон протипоказаний жінкам, які годують груддю (див. розділи 4.4 і 4.6).

4.4 Спеціальні застереження та запобіжні заходи при застосуванні

Запобіжні заходи, які необхідно вжити перед маніпуляціями з лікарським засобом або його введенням

Мітоксантрон слід вводити повільно у вільнопоточну внутрішньовенну інфузію. Мітоксантрон не можна вводити підшкірно, внутрішньом'язово або внутрішньоартеріально. Після внутрішньоартеріальної ін'єкції повідомлялося про випадки місцевої/регіональної невротії, іноді незворотного характеру. При екстравазації під час введення може статися тяжке локальне пошкодження тканин. На сьогоднішній день були зареєстровані лише поодинокі випадки тяжких місцевих реакцій (некрозів), обумовлених екстравазацією. Мітоксантрон не можна вводити шляхом інтратекальної ін'єкції. В результаті інтратекального введення може виникнути тяжка травма з незворотними наслідками. Повідомлялося про розвиток невротії та нейротоксичності з боку центральної та периферичної нервової системи після інтратекальних ін'єкцій. Згадані повідомлення включали випадки епілептичних нападів, що призводили до коми та тяжких

АВТЕСТИНИ
ПЕРЕКЛАД
ДИРЕКТОР
ТОВ "КРАТІЯ ЛТД"
БУРЧЕВА І.М.
09.04.2021

неврологічних наслідків, а також паралічу, що супроводжувалося дисфункцією кишечника та сечового міхура.

Серцева функція

Міокардіальна токсичність, яка проявляється в своїй найбільш важкій формі – потенційно незворотній і летальній застійній серцевій недостатності (ЗСН), може виникнути у процесі терапії із застосуванням мітоксантрону або через декілька місяців чи років після припинення лікування. Цей ризик зростає зі збільшенням кумулятивної дози. У онкологічних пацієнтів, які отримували кумулятивні дози 140 мг/м^2 як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами, кумулятивна ймовірність клінічної застійної серцевої недостатності становила 2,6 %. У порівняльних онкологічних дослідженнях загальний кумулятивний показник ймовірності помірного або важкого зменшення фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) при такій дозі становив 13 %.

Активне або латентне серцево-судинне захворювання, попереднє або супутнє застосування променевої терапії у ділянці середостіння/перикарда, попереднє лікування іншими антрациклінами або антрацендіонами або одночасне застосування інших кардіотоксичних лікарських засобів може збільшити ризик розвитку кардіотоксичності. Перед введенням початкової дози мітоксантрону пацієнтам із раком рекомендується оцінити ФВЛШ за допомогою ехокардіографії або радіоізотопної вентрикулографії (MUGA). Під час лікування пацієнтів із раком слід ретельно контролювати їх серцеву функцію. Рекомендується проводити оцінку ФВЛШ через регулярні проміжки часу та/або у разі появи ознак або симптомів застійної серцевої недостатності. Кардіотоксичність може виникнути в будь-який час лікування мітоксантроном, при цьому ризик зростає зі збільшенням кумулятивної дози. Кардіотоксичність при застосуванні мітоксантрону може виникати при більш низьких кумулятивних дозах незалежно від наявності або відсутності факторів ризику для серця.

Через можливу небезпеку розвитку серцевих ефектів у пацієнтів, які раніше отримували даунорубіцин або доксорубіцин, співвідношення користі та ризиків слід визначити до початку застосування мітоксантрону таким пацієнтам.

У пацієнтів, які отримують мітоксантрон для лікування гострого мієлоїдного лейкозу, іноді може виникати гостра застійна серцева недостатність.

Пригнічення функції кісткового мозку

Лікування із застосуванням мітоксантрону має проводитися в умовах ретельного та частого моніторингу гематологічних та біохімічних лабораторних показників, а також безперервного спостереження за станом пацієнтів. Необхідно зробити розгорнутий клінічний аналіз крові, включаючи кількість тромбоцитів, до введення початкової дози мітоксантрону, через 10 днів після введення і перед кожною наступною інфузією, а також у випадку появи ознак та симптомів інфекції. Слід проінформувати пацієнтів про ризики, симптоми і ознаки гострого лейкозу, а також про необхідність звернутися до лікаря, якщо виникнуть будь-які подібні симптоми навіть після закінчення п'ятирічного періоду.

У пацієнтів із поганим загальним станом або у тих, хто раніше отримав курс хіміотерапії та/або променевої терапії, мієлосупресія може мати більш важкий і тривалий перебіг. За винятком лікування гострого мієлоїдного лейкозу, зазвичай не слід призначати мітоксантрон пацієнтам із вихідною кількістю нейтрофілів менше 1500 клітин/мм^3 . З метою моніторингу пригнічення функції кісткового мозку, насамперед нейтропенії, яка може мати важкий перебіг та призвести до інфекції, рекомендується часто виконувати клінічний аналіз периферичної крові з визначенням кількості клітин в усіх пацієнтів, які отримують мітоксантрон.

Якщо мітоксантрон застосовують у високих дозах ($> 14 \text{ мг/м}^2$ в день протягом 3 днів), наприклад для лікування лейкозу, може виникнути мієлосупресія важкого ступеня.

ДИРЕКТОР
ТОВ "КРАТІА ЛТД"
БІРЧЕВА І. Ю.

Особливу увагу слід приділити забезпеченню повного відновлення гематологічної картини перед проведенням консолідаційної терапії (якщо використовується таке лікування), а також слід проводити ретельний моніторинг стану пацієнтів протягом цього етапу лікування.

У будь-якій дозі мітоксантрон може викликати мієлосупресію.

Вторинний гострий мієлоїдний лейкоз і мієлодиспластичний синдром

Застосування інгібіторів топоізомерази II, включаючи мітоксантрон гідрохлорид, у вигляді монотерапії та особливо у комбінації з іншими протипухлинними засобами та/або променевою терапією асоціюється з розвитком гострого мієлоїдного лейкозу або мієлодиспластичного синдрому. Через ризик розвитку вторинних злоякісних новоутворень співвідношення користі та ризиків слід визначити до початку терапії із застосуванням мітоксантрону.

Неметастатичний рак молочної залози

За відсутності належних даних про ефективність застосування мітоксантрону як складової частини ад'ювантної терапії раку молочної залози та враховуючи підвищений ризик розвитку лейкозу, мітоксантрон слід застосовувати для лікування тільки метастатичного раку молочної залози.

Інфекції

Пацієнти, які отримують імунодепресанти, такі як мітоксантрон, мають знижену імунологічну реакцію на інфекції. Системні інфекції слід лікувати одночасно з початком терапії із застосуванням мітоксантрону або безпосередньо перед нею.

Вакцинація

Імунізація живими вірусними вакцинами (наприклад, вакцинація проти жовтої лихоманки) підвищує ризик розвитку інфекції та інших небажаних реакцій, таких як гангренозна вакцинальна хвороба і генералізована вакцинальна хвороба, у пацієнтів з імунодефіцитом, що спостерігається під час застосування мітоксантрону. Тому не слід вводити живі вірусні вакцини на протязі проведення лікування. Рекомендується з обережністю використовувати живі вірусні вакцини після завершення хіміотерапії та проводити вакцинацію не раніше, ніж через 3 місяці після останньої дози хіміотерапії (див. розділ 4.5).

Контрацепція у чоловіків та жінок

Мітоксантрон є генотоксичним і вважається потенційним тератогеном для людини. Тому чоловікам, які отримують лікування, необхідно рекомендувати не зачинати дитину і використовувати засоби контрацепції під час терапії та принаймні протягом 6 місяців після її завершення. Жінки дітородного віку повинні мати негативний результат тесту на вагітність до введення кожної дози, а також використовувати ефективні засоби контрацепції під час терапії та принаймні протягом 4 місяців після її завершення.

Годування груддю

Мітоксантрон виявляється в грудному молоці протягом періоду до одного місяця після введення останньої дози. Враховуючи можливість виникнення серйозних небажаних реакцій у немовлят, годування груддю при застосуванні мітоксантрону протипоказане (див. розділ 4.3) і має бути припинене до початку лікування.

Фертильність

Жінки дітородного віку мають бути проінформовані про підвищений ризик тимчасової або постійної аменореї (див. розділ 4.6).

АВТЕНТИЧНИЙ
ПЕРЕКЛАД ЗАСВІДЧУЮ
ДИРЕКТОР
ТОВ "КРАТІА ЛТД"
БУРНЕВА І.В.
07.04.2022

Мутагенність і канцерогенність

Було встановлено, що мітоксантрон є мутагенним у тест-системах бактерій та ссавців, а також у щурів *in vivo*. Діюча речовина була канцерогенною на експериментальних моделях тварин у дозах, нижчих за запропоновану клінічну дозу. Отже, мітоксантрон має канцерогенний потенціал в організмі людини.

Синдром лізису пухлини

При застосуванні мітоксантрону повідомлялося про випадки синдрому лізису пухлини. Слід регулярно контролювати рівні сечової кислоти, електролітів та сечовини.

Зміна кольору сечі та інших тканин

Мітоксантрон може змінити колір сечі на синьо-зелений на термін до 24 годин після введення, тому слід попередити пацієнтів про таку можливість. Також може спостерігатися блакитне забарвлення склери, шкіри і нігтів.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії

Комбінація мітоксантрону з потенційно кардіотоксичними діючими речовинами (наприклад, іншими антрациклінами) збільшує ризик кардіотоксичності.

Терапія інгібіторами топоізомерази II, зокрема мітоксантроном, у комбінації з іншими протипухлинними препаратами та/або променевою терапією була пов'язана з розвитком гострого мієлоїдного лейкозу (ОМЛ) або мієлодиспластичного синдрому (МДС) (див. розділ 4.8).

Мітоксантрон викликає мієлосупресію як наслідок своєї фармакологічної дії.

Мієлосупресія може посилюватися при його застосуванні у складі комбінованої хіміотерапії з іншим мієлосупресивним препаратом, наприклад, при лікуванні раку молочної залози.

Комбінація мітоксантрону з іншими імунодепресантами може збільшити ризик розвитку надмірної імунодепресії та лімфопроліферативного синдрому.

Імунізація живими вірусними вакцинами (наприклад, вакцинація проти жовтої лихоманки) підвищує ризик розвитку інфекції та інших небажаних реакцій, таких як гангренозна вакцинальна хвороба і генералізована вакцинальна хвороба, у пацієнтів з імунодефіцитом, що спостерігається під час застосування мітоксантрону. Тому не слід вводити живі вірусні вакцини на протязі проведення лікування. Рекомендується з обережністю використовувати живі вірусні вакцини після завершення хіміотерапії та проводити вакцинацію не раніше, ніж через 3 місяці після останньої дози хіміотерапії (див. розділ 4.4).

Комбінація антагоністів вітаміну К і цитотоксичних препаратів може призвести до підвищеного ризику кровотечі. У пацієнтів, які отримують пероральну антикоагулянтну терапію, слід ретельно контролювати співвідношення протромбінового часу або МНВ при додаванні та відміні лікування мітоксантроном, а під час одночасного застосування переоцінку слід здійснювати частіше. Для підтримки бажаного рівня антикоагулянтного ефекту може знадобитися корекція дози антикоагулянту.

Було продемонстровано, що мітоксантрон є субстратом для білка-транспортера BCRP *in vitro*. Інгібітори транспортера BCRP (наприклад, елтромбопаг, гефітініб) можуть призводити до збільшення біодоступності. У фармакокінетичному дослідженні за участю дітей з гострим мієлоїдним лейкозом *de novo* одночасне застосування циклоспорину призвело до зниження кліренсу мітоксантрону на 42 %. Індуктори транспортера BCRP потенційно можуть знизити експозицію мітоксантрону.

Мітоксантрон та його метаболіти виводяться з жовчю та сечею, але невідомо, чи є метаболічні або екскреторні шляхи насичуваними, чи можна їх пригнічувати або

АВТЕСТИЧНІСТЬ
ПЕРЕГЛЯДУ ЗАСВІТАЧУ
ДИРЕКТОР
ТОВ "КРАТІЯ ЛТД"
БУРМЕРА І.Ю.
07.04.2022

індукувати або чи піддаються мітоксантрон та його метаболіти ентерогепатичній циркуляції (див. розділ 5.2).

4.6 Фертильність, вагітність та годування груддю

Контрацепція у чоловіків та жінок

Мітоксантрон є генотоксичним і вважається потенційним тератогеном для людини. Тому чоловікам, які отримують лікування, необхідно рекомендувати не зачинати дитину і використовувати засоби контрацепції під час терапії та принаймні протягом 6 місяців після її завершення. Жінкам дітородного віку необхідно рекомендувати уникати вагітності; вони повинні мати негативний результат тесту на вагітність до введення кожної дози, а також використовувати ефективні засоби контрацепції під час терапії та принаймні протягом 4 місяців після її завершення.

Вагітність

Дані щодо застосування мітоксантрону вагітним жінкам дуже обмежені. У дослідженнях на тваринах в дозах нижче експозиції у людини мітоксантрон не продемонстрував тератогенності, але спричиняв репродуктивні токсичні ефекти (див. розділ 5.3). Мітоксантрон вважається потенційним тератогеном для людини через свій механізм дії та вплив на онтогенетичний розвиток, що продемонстровано спорідненими препаратами. Мітоксантрон не слід застосовувати під час вагітності, особливо протягом першого триместру вагітності. У кожному окремому випадку користь від лікування повинна бути зважена з можливим ризиком для плода. Якщо цей лікарський засіб застосовується під час вагітності або якщо пацієнтка завагітніла під час застосування мітоксантрону, пацієнтка повинна бути проінформована про потенційний ризик для плода і їй має бути надана генетична консультація.

Годування груддю

Мітоксантрон виділяється з грудним молоком і виявляється в грудному молоці протягом періоду до одного місяця після введення останньої дози. Враховуючи можливість виникнення серйозних небажаних реакцій у немовлят, годування груддю при застосуванні мітоксантрону протипоказане (див. розділ 4.3) і має бути припинене до початку лікування.

Фертильність

Жінки, які отримують лікування мітоксантроном, мають підвищений ризик транзиторної або стійкої аменореї, і тому перед початком терапії слід розглянути питання про збереження статевих клітин. У чоловіків дані відсутні, але у тварин спостерігалася атрофія яєчок і зниження кількості сперматозоїдів (див. розділ 5.3).

4.7 Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Мітоксантрон має незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Після введення мітоксантрону можуть виникати сплутаність свідомості і втомлюваність (див. розділ 4.8).

4.8 Побічні реакції

Загальний профіль безпеки

Найбільш серйозними побічними ефектами мітоксантрону є міокардіальна токсичність та мієлосупресія. Найчастішими побічними ефектами мітоксантрону (що спостерігаються

ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
ДИРЕКТОР
ТОВ "КРАТІА ЛТА"
БУРЧЕВА І.М.

більш ніж у 1 пацієнта з 10) є анемія, лейкопенія, нейтропенія, інфекції, аменорея, алопеція, нудота і блювання.

Табличний перелік побічних реакцій

Наведена нижче таблиця заснована на даних з безпеки, отриманих при проведенні клінічних випробувань і зі спонтанних повідомлень. Частота визначається відповідно до наступної класифікації: дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко (від $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10\,000$); невідомо (не можна оцінити за наявними даними).

Частота	Побічна реакція
Інфекції та інвазії	
Дуже часто	Інфекція (включаючи летальний випадок)
Нечасто	Інфекція сечовивідних шляхів Інфекція верхніх дихальних шляхів Сепсис Опортуністичні інфекції
Рідко	Пневмонія
Новоутворення доброякісні та злоякісні (включаючи кісти і поліпи)	
Нечасто	Гострий мієлоїдний лейкоз, мієлодиспластичний синдром, гострий лейкоз
Розлади з боку крові та лімфатичної системи	
Дуже часто	Анемія Нейтропенія Лейкопенія
Часто	Тромбоцитопенія Гранулоцитопенія
Нечасто	Мієлосупресія Недостатність кісткового мозку Кількість лейкоцитів поза межами норми
Розлади з боку імунної системи	
Нечасто	Анафілаксія/анафілактоїдні реакції (включаючи шок)
Розлади метаболізму та харчування	
Часто	Анорексія
Нечасто	Коливання маси тіла Синдром лізису пухлини*
* Гострий Т-і В-лімфобластний лейкоз і неходжкінські лімфоми (НХЛ) найчастіше пов'язані зі СЛП	
Розлади з боку нервової системи	
Часто	Летаргія
Нечасто	Тривожність Сплутаність свідомості Головний біль Парестезія
Розлади з боку органів зору	
Нечасто	Зміна кольору склери
Кардіологічні розлади	
Часто	Застійна серцева недостатність

ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
ДИРЕКТОР
ТОВ "КРАТІЯ ЛТД"
БУРЧЕВА І.Ю.

	Інфаркт міокарда (включаючи летальні випадки)
Нечасто	Аритмія Синусова брадикардія Електрокардіограма поза межами норми Зменшена фракція викиду лівого шлуночка
Рідко	Кардіоміопатія
Судинні розлади	
Нечасто	Контузія Кровотеча Артеріальна гіпотензія
Дихальні, торакальні та медіастинальні розлади	
Часто	Задишка
Розлади з боку травної системи	
Дуже часто	Нудота Блювання
Часто	Запор Діарея Стоматит
Нечасто	Біль у животі Шлунково-кишкова кровотеча Запалення слизової оболонки Панкреатит
Розлади з боку печінки та жовчовивідних шляхів	
Нечасто	Гепатотоксичність Підвищені рівні аспартатамінотрансферази
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини	
Дуже часто	Алопеція
Нечасто	Еритема Захворювання нігтів Висип Зміна кольору шкіри Некроз тканин (після екстравазації)
Розлади з боку нирок та сечовидільної системи	
Нечасто	Підвищений рівень креатиніну в сироватці крові Підвищений рівень азоту сечовини в крові Нефропатія токсична Зміна кольору сечі
Розлади з боку репродуктивної системи та молочної залози	
Нечасто	Аменорея
Загальні розлади і реакції в місці застосування	
Часто	Астенія
	Втомлюваність Пірексія
Нечасто	Набряк

АВТЕНТИЧНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
ДИРЕКТОР
ТОВ "КРАТІЯ ЛТД"
БІРЧЕНКО І.Ю.

	Екстравазація* Дисгевзія
* Були отримані повідомлення про екстравазацію в місці інфузії, яка могла призвести до появи еритеми, набряку, болю, печіння та/або зміни кольору шкіри на синій. Екстравазація може викликати некроз шкіри з виникненням відповідної потреби в санації та трансплантації шкіри. Повідомлялося також про флебіт в місці інфузії.	

Опис окремих побічних реакцій

Міокардіальна токсичність, яка проявляється в своїй найбільш тяжкій формі – потенційно незворотній і летальній застійній серцевій недостатності (ЗСН), може виникнути у процесі терапії із застосуванням мітоксантрону або через декілька місяців чи років після припинення лікування. Цей ризик зростає зі збільшенням кумулятивної дози. Під час клінічних досліджень у онкологічних пацієнтів, які отримували кумулятивні дози 140 мг/м² як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами, кумулятивна ймовірність клінічної застійної серцевої недостатності становила 2,6 %.

Мієлосупресія є дозозалімітуючим небажаним ефектом мітоксантрону. Мієлосупресія може бути більш вираженою і тривалою у пацієнтів, які раніше отримували хіміотерапію або променеву терапію. У клінічному дослідженні за участю пацієнтів з гострим лейкозом значна мієлосупресія спостерігалася у всіх пацієнтів, які отримували мітоксантрон. Серед 80 включених пацієнтів медіанні значення найнижчої кількості лейкоцитів та тромбоцитів у крові становили 400/мкл (4 ступеня за ВООЗ) і 9500/мкл (4 ступеня за ВООЗ) відповідно. При гострому лейкозі важко оцінити гематологічну токсичність, оскільки значення звичайних показників пригнічення функції кісткового мозку, такі як кількість лейкоцитів і тромбоцитів, спотворюються через заміну кісткового мозку лейкозними клітинами.

Діти

Лікування дітей мітоксантроном не рекомендується. Безпека та ефективність не були встановлені.

Звітність про підозрювані побічні реакції

Є важливим повідомляти про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу. Це дозволяє проводити постійний моніторинг співвідношення користі та ризику лікарського засобу. Медичних працівників закликають повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції до Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, веб-сторінка: www.bfarm.de.

4.9 Передозування

Специфічного антидоту для мітоксантрону не існує. Повідомлялося про ситуації випадкового передозування. Чотири пацієнти, які отримували дози від 140 до 180 мг/м² шляхом разової болюсної ін'єкції, померли в результаті тяжкої лейкопенії з інфекцією. Протягом тривалих періодів тяжкої мієлосупресії можуть знадобитися гематологічна підтримка та антимікробна терапія.

Хоча застосування засобу пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю не досліджувалося, мітоксантрон значною мірою зв'язується з тканинами, отже малоімовірно, що терапевтичний ефект або токсичність будуть зменшені застосуванням перитонеального діалізу чи гемодіалізу.

Залежно від дози та фізичного стану пацієнта можуть спостерігатися гематологічні, шлунково-кишкові, печінкові та ниркові токсичні ефекти. У випадках передозування

ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ

ДИРЕКТОР

ТОВ "КРАТІЯ ЛТД"

БУРЧЕВА І.В.

04.08.2021

необхідно ретельно контролювати стан пацієнтів. Лікування має бути симптоматичним і підтримуючим.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинаміка

Фармакотерапевтична група: антрацикліни та споріднені сполуки
Код ATX L01D B07

Механізм дії

Мітоксантрон – ДНК-реактивний агент, який вбудовується в дезоксирибонуклеїнову кислоту (ДНК) шляхом утворення водневих зв'язків, спричиняє розриви зшивок і ланцюгів. Мітоксантрон також перешкоджає функції рибонуклеїнової кислоти (РНК) і є потужним інгібітором топоізомерази II, ферменту, відповідального за розмотування та відновлення пошкодженої ДНК. Він чинить цитотоксичну дію як на проліферуючі, так і на непроліферуючі культури клітин людини, що свідчить про відсутність специфічності щодо фази клітинного циклу і про активність щодо швидко проліферуючих і повільно зростаючих новоутворень. Мітоксантрон блокує клітинний цикл у G2-фазі, що призводить до збільшення клітинної РНК і поліплоїдії.

In vitro мітоксантрон інгібує проліферацію В-клітин, Т-клітин та макрофагів і порушує презентацію антигену, а також секрецію гамма-інтерферону, фактора некрозу пухлини альфа та інтерлейкіну-2.

Фармакодинаміка

Мітоксантрон, синтетичне похідне антрацендіону, є препаратом зі встановленою цитотоксичною протипухлинною дією. Повідомлялося про його терапевтичну ефективність при багатьох злоякісних новоутвореннях.

Клінічна ефективність та безпека

Мітоксантрон у дозі від 12 до 14 мг/м² був ефективним при лікуванні різних видів раку. Цю дозу застосовують у 21-денних циклах для індукційної терапії при гострому мієлоїдному лейкозі (ГМЛ) впродовж трьох діб поспіль, для консолідаційної терапії – впродовж двох діб. Мітоксантрон є активним при застосуванні у вигляді монотерапії або у комбінації з іншими протипухлинними засобами чи кортикостероїдами.

Мітоксантрон у комбінації з іншими цитостатиками є ефективним у лікуванні метастатичного раку молочної залози, а також у пацієнтів, які не мали відповіді на ад'ювантну терапію із застосуванням схеми, що включала антрацикліни.

Мітоксантрон у комбінації з кортикостероїдами покращує контроль болю та якість життя пацієнтів із поширеним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози за відсутності будь-якого покращення загальної виживаності. Як первинне індукційне лікування мітоксантрон у комбінації з цитарабіном є щонайменше таким же ефективним в індукції ремісії, як і комбінації з даунорубіцином у дорослих пацієнтів із попередньо нелікованим ГМЛ. Мітоксантрон у вигляді монотерапії або в комбінації з іншими цитостатиками дозволяє досягти об'єктивної відповіді у пацієнтів з декількома типами неходжкінської лімфоми (НХЛ). Довгострокова користь мітоксантрону обмежена за рахунок появи резистентності раку, що в кінцевому рахунку може призвести до летальних наслідків при застосуванні як терапії останньої лінії.

Діти

Безпека та ефективність у дітей не встановлені.

АВТЕНТИЧНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
ДИРЕКТОР
ТОВ "КРАТІЯ ЛТД"
БУРЧЕВА І.Ю.

5.2 Фармакокінетика

Всмоктування

Фармакокінетику мітоксантрону у пацієнтів після внутрішньовенного введення разової дози можна охарактеризувати за допомогою трикамерної моделі. У пацієнтів, які отримують 15–90 мг/м², спостерігається лінійна залежність між дозою та площею під кривою концентрації (AUC). Коли мітоксантрон вводили щоденно протягом 5 днів або у вигляді разової дози кожні 3 тижні, накопичення діючої речовини в плазмі не відмічалось.

Розподіл

Мітоксантрон широко розподіляється у тканинах: об'єм розподілу в рівноважному стані перевищує 1000 л/м². Концентрації в плазмі швидко знижуються протягом перших двох годин, після чого цей процес стає повільним. Мітоксантрон на 78 % зв'язується з білками плазми крові. Зв'язана фракція не залежить від концентрації та від впливу фенітоїну, доксорубіцину, метотрексату, преднізону, преднізолону, гепарину або ацетилсаліцилової кислоти. Мітоксантрон не проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Розподіл в яєчках відносно низький.

Метаболізм та виведення

Шляхи метаболізму мітоксантрону не з'ясовані. Мітоксантрон повільно виводиться із сечею та калом як у вигляді незміненої діючої речовини, так і у вигляді неактивних метаболітів. У дослідженнях на людях тільки 10 % і 18 % дози виділялося із сечею та калом відповідно як у вигляді діючої речовини, так і у вигляді метаболіту протягом 5-денного періоду після введення даного лікарського засобу. З матеріалу, виведеного із сечею, 65 % було у вигляді незміненої діючої речовини. Решта 35 % складалася з похідних моно- і дикарбонової кислоти та їх глюкуронідних кон'югатів. Більшість із зареєстрованих значень періоду напіввиведення на етапі виведення знаходиться у діапазоні від 10 до 40 годин, але деякі інші автори повідомляли про набагато довші значення, що дорівнювали 7–12 діб. Відмінності в оцінках можуть бути обумовлені наявністю даних, отриманих пізніше після введення дози, зважуванням даних чутливістю тестів.

Окремі категорії пацієнтів

У пацієнтів із порушеннями функції печінки кліренс мітоксантрону може бути зменшений.

Значні відмінності у фармакокінетиці мітоксантрону між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами відсутні. Вплив статі, раси та порушення функції нирок на фармакокінетику мітоксантрону невідомий.

Фармакокінетика мітоксантрону в педіатричній популяції невідома.

5.3 Доклінічні дані з безпеки

Дослідження токсичності із одноразовим і багаторазовим введенням препарату проводилися на мишах, щурах, собаках, кролях і мавпах. Кровотворна система була основним органом-мішенню токсичності із розвитком мієлосупресії. Додатковими мішеннями були серце, нирки, шлунково-кишковий тракт і яєчка. Спостерігалася канальцева атрофія яєчок і зниження кількості сперматозоїдів.

Мітоксантрон був мутагенним і кластогенним у всіх тест-системах *in vitro* і у щурів *in vivo*. Канцерогенні ефекти спостерігалися у самців щурів і мишей. Ведення вагітним самкам щурів в період органогенезу було пов'язане із затримкою росту плода в дозах, що були > 0,01-кратними відносно доз, рекомендованих для застосування пацієнтам, із розрахунку в мг/м². Коли препарат вводили вагітним самкам щурів під час органогенезу,

спостерігалася підвищена частота передчасних пологів при дозах, що були $> 0,01$ -кратними відносно доз, рекомендованих для застосування пацієнтам, із розрахунку в мг/м^2 . У цих дослідженнях не спостерігалася жодних тератогенних ефектів, але максимальні випробувані дози були значно нижче рекомендованої для застосування пацієнтам дози ($0,02$ - і $0,05$ -кратні дози для щурів і кролів відповідно, із розрахунку в мг/м^2). У дослідженні двох поколінь щурів не спостерігалася жодного впливу на розвиток потомства або фертильність. *Гостра токсичність*

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Перелік допоміжних речовин

Натрію хлорид, натрію ацетат, кислота оцтова, вода для ін'єкцій.

6.2 Несумісність

Не можна змішувати розчин мітоксантрону з іншими лікарськими засобами в інфузійному розчині або шприці.

Гепарин, азтреонам, піперацилін/тазобактам, пропופол, гідрокортизон або паклітаксел не слід додавати до розчину мітоксантрону, оскільки при цьому може утворюватися осад.

6.3 Термін придатності

3 роки

Не можна застосовувати препарат Онкотрон після закінчення терміну придатності, зазначеного на контейнері та упаковці.

Після відкриття флакона для ін'єкцій:

Розчин мітоксантрону для ін'єкцій у разі необхідності можна використовувати протягом 7 днів за умови застосування стерильної техніки.

З мікробіологічних міркувань рекомендується застосовувати препарат Онкотрон негайно, якщо тільки метод, що використовується для видалення препарату, не виключає мікробного забруднення.

Хімічна та фізична стабільність препарату була продемонстрована протягом 7 днів при 25°C за використання стерильної техніки. Якщо флакон для ін'єкцій зберігається після відкриття, терміни і умови зберігання є відповідальністю користувача і не повинні перевищувати 7 днів при температурі 25°C .

Розведений розчин для інфузій, що містить мітоксантрон:

Розведений розчин для інфузій зберігається протягом 4 діб при температурі від 4 до 25°C . Після цього будь-який залишок розчину слід утилізувати.

З мікробіологічних міркувань бажано використовувати розведений розчин для інфузій негайно. Якщо розведений розчин для інфузій зберігається, терміни і умови зберігання є відповідальністю користувача і не повинні перевищувати 4 днів при температурі від 4 до 25°C .

6.4 Особливі запобіжні заходи при зберіганні

Не можна зберігати препарат Онкотрон, відкриті флакони для ін'єкцій або готові розчини мітоксантрону для інфузій, при температурі вище 25°C .

Не можна заморозувати!

6.5 Тип та вміст первинної упаковки

Прозорі скляні флакони для ін'єкцій DIN-ISO різних розмірів.

Бромбутилові пробки DIN ISO.

1 флакон для ін'єкцій, що містить 10 мг мітоксантрону в 5 мл розчину для ін'єкцій, № 1

1 флакон для ін'єкцій, що містить 20 мг мітоксантрону в 10 мл розчину для ін'єкцій, № 1

1 флакон для ін'єкцій, що містить 25 мг мітоксантрону в 12,5 мл розчину для ін'єкцій, № 1

1 флакон для ін'єкцій, що містить 30 мг мітоксантрону в 15 мл розчину для ін'єкцій, № 1

Госпітальна упаковка:

5 x 1 флакон для ін'єкцій, що містить 10 мг мітоксантрону в 5 мл розчину для ін'єкцій

5 x 1 флакон для ін'єкцій, що містить 20 мг мітоксантрону в 10 мл розчину для ін'єкцій

6.6 Особливі запобіжні заходи при утилізації та інші інструкції щодо маніпуляцій

Розчини, що містять мітоксантрон, слід збирати окремо від інших використаних лікарських засобів та доставляти до відповідного схваленого підприємства з утилізації відходів із використанням коду відходів № 53502. Порожні флакони для ін'єкцій слід збирати і утилізувати аналогічним чином.

Інформацію про безпечні маніпуляції див. у розділі 4.4.

7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Бакстер Онкологджі ГмбХ

Кантштрассе 2

33790 Галле/Вестфалія

Німеччина

Сервісна лінія компанії «Бакстер»:

Телефон: 089/31701-0

Факс: 089/31701-177

Електронна пошта: info_de@baxter.com

8. НОМЕР РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

3000713.00.00

9. ДАТА ПЕРШОЇ РЕЄСТРАЦІЇ/ПЕРЕРЕЄСТРАЦІЇ

Дата реєстрації: 10 травня 1989 року

Дата перереєстрації: 20 березня 2003 року

10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

03/2021

11. ЗАГАЛЬНА КЛАСИФІКАЦІЯ ПОСТАЧААННЯ

Рецептурний лікарський засіб

Baxter i Onkotrone є зареєстрованими товарними знаками компанії Baxter International Inc

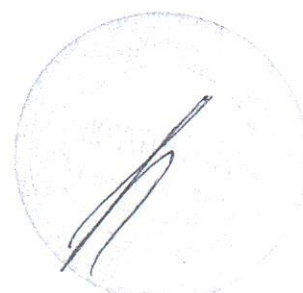
АВТЕНТИЧНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
ДИРЕКТОР
ТОВ "КРАТІЯ ЛІД"
ВУРНЕВА І. Ю.
01.04.2021

Коротка характеристика лікарського засобу,
викладена мовою оригіналу, засвідчена
підписом уповноваженої особи,
що виступає від імені Заявника.

До Реєстраційного Посвідчення

№ UA/19558/01/01

Від 18.08.2022 р.



Summary of Product Characteristics

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Onkotrone

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

1 ml of solution for injection contains 2.328 mg mitoxantrone hydrochloride equivalent to 2 mg mitoxantrone.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

- Onkotrone is indicated in the treatment of metastatic breast cancer
- Onkotrone is indicated in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma
- Onkotrone is indicated for the treatment of acute myeloid leukemia (AML) in adults
- Onkotrone in combination regimens is indicated in the remission-induction treatment of blast crisis in chronic myeloid leukaemia.
- Onkotrone is indicated in combination with corticosteroids for palliation (e.g. pain relief) related to advanced castrate resistant prostate cancer.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Onkotrone should be administered under the supervision of a physician experienced in the use of cytotoxic chemotherapy agents.

Metastatic breast cancer, non-Hodgkin's lymphoma

Single agent therapy

The recommended initial dosage of mitoxantrone used as a single agent is 14 mg/m² of body surface area, given as a single intravenous dose, which may be repeated at 21-day intervals. A lower initial dosage (12 mg/m² or less) is recommended in patients with inadequate bone marrow reserves e.g. due to prior chemotherapy or poor general condition.

Dosage modification and the timing of subsequent dosing should be determined by clinical judgment depending on the degree and duration of myelosuppression. For subsequent courses, the prior dose can usually be repeated if white blood cell and platelet counts have returned to normal levels after 21 days.

The following table is suggested as a guide to dosage adjustment, in the treatment of metastatic breast cancer and non-Hodgkin's lymphoma according to haematological nadir (which usually occurs about 10 days after dosing).

WBC and platelet nadir	Time to recovery	Subsequent dosing
------------------------	------------------	-------------------

*Диффузная Л.Р.
Диспансер
Т.В. Кривонозова*

If WBC nadir > 1,500 μ l and platelet nadir > 50,000 μ l	Recovery $\leq$ 21 days	Repeat prior dose
If WBC nadir > 1,500 μ l and platelet nadir > 50,000 μ l	Recovery > 21 days	Withhold until recovery, then repeat prior dose.
If WBC nadir < 1,500 μ l or platelet nadir < 50,000 μ l	Any duration	Decrease by 2 mg/m ² from prior dose, after recovery.
If WBC nadir < 1,000 μ l or platelet nadir < 25,000 μ l	Any duration	Decrease by 4 mg/m ² from prior dose, after recovery.

Combination therapy

Mitoxantrone has been given as part of combination therapy. In metastatic breast cancer, combinations of mitoxantrone with other cytotoxic agents including cyclophosphamide and 5-fluorouracil or methotrexate and mitomycin C have been shown to be effective.

Mitoxantrone has also been used in various combinations for non-Hodgkin's lymphoma; however, data are presently limited and specific regimens cannot be recommended.

In combination regimens mitoxantrone, in starting doses ranging from 7 to 8 to 10 to 12 mg/m², dependent on the combination and frequency used, has shown effectiveness.

As a guide, when mitoxantrone is used in combination chemotherapy with another myelosuppressive agent, the initial dose of mitoxantrone should be reduced by 2 to 4 mg/m² below the doses recommended for single agent usage; subsequent dosing, as outlined in the table above, depends on the degree and duration of myelosuppression.

Acute myeloid leukaemia

Single Agent Therapy in Relapse

The recommended dosage for remission induction is 12 mg/m² of body surface area, given as a single intravenous dose daily for five consecutive days (total of 60 mg/m²). In clinical studies with a dosage of 12 mg/m² daily for 5 days, patients who achieved a complete remission did so as a result of the first induction course.

Combination Therapy

For induction, the recommended dosage is 12 mg/m² of mitoxantrone daily on Days 1 to 3 given as an intravenous infusion, and 100 mg/m² of cytarabine for 7 days given as a continuous 24-hour infusion on Days 1 to 7.

Most complete remissions will occur following the initial course of induction therapy. In the event of an incomplete antileukaemic response, a second induction course may be given with mitoxantrone given for 2 days and cytarabine for 5 days, using the same daily dosage levels. If severe or life-threatening non-haematological toxicity is observed during the first induction course, the second induction course should be withheld until toxicity resolves.

Consolidation therapy, which was used in two large randomised multicentre trials, consists of mitoxantrone 12 mg/m² given by intravenous infusion daily on Days 1 and 2, and cytarabine, 100 mg/m² for 5 days given as a continuous 24-hour infusion on Days 1 to 5. The first course was given approximately 6 weeks after the final induction course; the second was generally administered 4 weeks after the first.

A single course of mitoxantrone 6 mg/m² intravenous (IV) bolus, etoposide 80 mg/m² intravenous for a period of 1 hour, and cytarabine (Ara-C) 1 g/m² intravenous for a period of 6 hours daily for 6 days (MEC) showed antileukaemic activity as salvage therapy for refractory AML.

В.П. С.И.С.
Л.П.С.
Д.П. С.И.С.
Е.П. С.И.С.

Treatment of blast crisis in (chronic) myeloid leukaemia

Single dose therapy in relapse

The recommended dosage in relapse is 10 to 12 mg/m² body surface area given as a single intravenous dose daily over 5 consecutive days (total of 50 to 60 mg/m²).

Advanced castrate-resistant prostate cancer

Based on data from two comparative trials of mitoxantrone plus corticosteroids versus corticosteroids alone, the recommended dosage of mitoxantrone is 12 to 14 mg/m² given as a short intravenous infusion every 21 days, in combination with low oral doses of corticosteroids.

Cancer patients who received cumulative doses of 140 mg/m² either alone or in combination with other chemotherapeutic agents had a cumulative 2.6% probability of clinical congestive heart failure. For this reason, patients should be monitored for evidence of cardiac toxicity and questioned about symptoms of heart failure prior to the initiation of and during treatment.

Special populations*Elderly*

In general, dose selection for an elderly patient should be initiated at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreasing hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or treatment with other medicinal products.

Renal Impairment

The safety of mitoxantrone in patients with renal impairment is not established. Mitoxantrone should be used with caution.

Hepatic Impairment

The safety of mitoxantrone in patients with hepatic insufficiency is not established. For patients with hepatic impairment dose adjustment may be necessary as mitoxantrone clearance is reduced by hepatic impairment. There are insufficient data that allows for dose adjustment recommendations. Laboratory measurement cannot predict clearance of the active substance and dose adjustments (see section 5.2).

Paediatric Population

Safety and efficacy in paediatric patients have not been established. There is no relevant use of mitoxantrone in the paediatric population.

Method of administration

Onkotrone concentrate should be given by intravenous infusion only.

Onkotrone concentrate should be slowly injected into a free flowing intravenous infusion of isotonic saline or 5% glucose solution over a period of not less than 3 to 5 minutes. The tubing should be inserted preferably into a large vein. If possible, avoid veins over joints or in extremities with compromised venous or lymphatic drainage.

Onkotrone concentrate also can be administered as a short infusion (15 to 30 minutes) diluted in 50 to 100 ml isotonic saline or 5% glucose solution.

Onkotrone concentrate must not be given subcutaneously, intramuscularly, or intra-arterially. Severe local tissue damage may occur if there is extravasation during administration. The medicinal product must also not be given by intrathecal injection.

If any signs or symptoms of extravasation have occurred, including burning, pain, pruritus, erythema, swelling, blue discolouration, or ulceration, the administration should be stopped immediately (see section 4.4).

Супер-ГЛС-
Дупон
И.В. Купчикова 3

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1, including sulphites that may be produced during the manufacturing of mitoxantrone.

Mitoxantrone is contraindicated in women who are breast-feeding (see sections 4.4 and 4.6).

4.4 Special warnings and precautions for use

Precautions to be taken before handling or administering the medicinal product

Mitoxantrone should be given slowly into a freely flowing intravenous infusion. Mitoxantrone must not be given subcutaneously, intramuscularly, or intra-arterially. There have been reports of local/regional neuropathy, some irreversible, following intra-arterial injection. Severe local tissue damage may occur if there is extravasation during administration. To date, only isolated cases of severe local reactions (necroses) have been described due to extravasation. Mitoxantrone must not be given by intrathecal injection. Severe injury with permanent sequelae can result from intrathecal administration. There have been reports of neuropathy and neurotoxicity, both central and peripheral, following intrathecal injection. These reports have included seizures leading to coma and severe neurologic sequelae, and paralysis with bowel and bladder dysfunction.

Cardiac function

Myocardial toxicity, manifested in its most severe form by potentially irreversible and fatal congestive heart failure (CHF), may occur either during therapy with mitoxantrone or months to years after termination of therapy. This risk increases with cumulative dose. Cancer patients who received cumulative doses of 140 mg/m² either alone or in combination with other chemotherapeutic agents had a cumulative 2.6% probability of clinical congestive heart failure. In comparative oncology trials, the overall cumulative probability rate of moderate or severe decreases in LVEF at this dose was 13%.

Active or dormant cardiovascular disease, prior or concomitant radiotherapy to the mediastinal/pericardial area, previous therapy with other anthracyclines or anthracenediones, or concomitant use of other cardiotoxic medicinal products may increase the risk of cardiac toxicity. Evaluation of the left-ventricular ejection fraction (LVEF) by echocardiogram or multiple-gated acquisition (MUGA) is recommended prior to administration of the initial dose of mitoxantrone in cancer patients. Cardiac function for cancer patients should be carefully monitored during treatment. LVEF evaluation is recommended at regular intervals and/or if signs or symptoms of congestive heart failure develop. Cardiotoxicity can occur at any time during mitoxantrone therapy, and the risk increases with cumulative dose. Cardiac toxicity with mitoxantrone may occur at lower cumulative doses whether or not cardiac risk factors are present.

Because of the possible danger of cardiac effects in patients previously treated with daunorubicin or doxorubicin, the benefit-to-risk ratio of mitoxantrone therapy in such patients should be determined before starting therapy.

Acute congestive heart failure may occasionally occur in patients treated with mitoxantrone for acute myeloid leukaemia.

Bone marrow suppression

Therapy with mitoxantrone should be accompanied by close and frequent monitoring of haematological and chemical laboratory parameters, as well as frequent patient observation. A complete blood count, including platelets, should be obtained prior to administration of the initial dose of mitoxantrone, 10 days following the administration and prior to each subsequent infusion and in the event that signs and symptoms of infection develop. Patients should be informed about risks, symptoms and signs of acute leukaemia and prompted to seek medical attendance if any such

Будьте здоровы
всегда
ТБД-фармацевтика

symptoms should occur even after the five year period has passed.

Myelosuppression may be more severe and prolonged in patients with poor general condition, or prior chemotherapy and/or radiotherapy.

Except for the treatment of acute myeloid leukaemia, mitoxantrone therapy generally should not be given to patients with baseline neutrophil counts of less than 1,500 cells/mm³. It is recommended that frequent peripheral blood cell counts are performed on all patients receiving mitoxantrone in order to monitor the occurrence of bone marrow suppression, primarily neutropenia, which may be severe and result in infection.

When mitoxantrone is used in high doses (> 14 mg/m²/d x 3 days) such as indicated for the treatment of leukaemia, severe myelosuppression will occur.

Particular care should be given to assuring full haematological recovery before undertaking consolidation therapy (if this treatment is used) and patients should be monitored closely during this phase.

Mitoxantrone administered at any dose can cause myelosuppression.

Secondary acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndrome

Topoisomerase II inhibitors, including mitoxantrone, when used as monotherapy or especially concomitantly with other antineoplastic agents and/or radiotherapy, have been associated with the development of Acute Myeloid Leukaemia or Myelodysplastic Syndrome. Because of the risk of development of secondary malignancies, the benefit-to-risk ratio of mitoxantrone therapy should be determined before starting therapy.

Non-metastatic breast cancer

In the absence of sufficient efficacy data in the adjuvant treatment of breast cancer and accounting for the increased risk of leukaemia, mitoxantrone should only be used for metastatic breast cancer.

Infections

Patients who receive immunosuppressive agents like mitoxantrone have a reduced immunological response to infection. Systemic infections should be treated concomitantly with or just prior to commencing therapy with mitoxantrone.

Vaccination

Immunisation with live virus vaccines (e.g. yellow fever vaccination) increases the risk of infection and other adverse reactions such as vaccinia gangrenosa and generalized vaccinia, in patients with reduced immunocompetence, such as during treatment with mitoxantrone. Therefore, live virus vaccines should not be administered during therapy. It is advised to use live virus vaccines with caution after stopping chemotherapy, and vaccinate not sooner than 3 months after the last dose of chemotherapy (see section 4.5).

Contraception in males and females

Mitoxantrone is genotoxic and is considered a potential human teratogen. Therefore men under therapy must be advised not to father a child and to use contraceptive measures during and at least 6 months after therapy. Women of childbearing potential should have a negative pregnancy test prior to each dose, and use effective contraception during therapy and for at least 4 months after cessation of therapy.

Breast-feeding

Mitoxantrone has been detected in breast-milk for up to one month after the last administration. Because of the potential for serious adverse reactions in infants from mitoxantrone, breast-feeding is contraindicated (see section 4.3) and must be discontinued before starting treatment.

Fertility

Dispositiva Ltd.
Attestation
18.08.2021
02.02.2022

Women of childbearing potential should be informed about increased risk of transitory or persistent amenorrhoea (see section 4.6).

Mutagenicity and carcinogenicity

Mitoxantrone was found to be mutagenic in bacterial and mammalian test systems, as well as in vivo in rats. The active substance was carcinogenic in experimental animals at doses below the proposed clinical dose. Therefore, mitoxantrone has the potential to be carcinogenic in humans.

Tumour lysis syndrome

Cases of tumour lysis syndrome were reported with the use of mitoxantrone. Levels of uric acid, electrolytes and urea should be monitored.

Discolouration of urine and other tissues

Mitoxantrone may cause a blue-green colouration to the urine for 24 hours after administration, and patients should be advised to expect this during therapy. Bluish discolouration of the sclera, skin and nails may also occur.

4.5 Interactions with other medicinal products and other forms of interaction

Combining mitoxantrone with potentially cardiotoxic active substances (e.g. anthracyclines) increases the risk of cardiac toxicity.

Topoisomerase II inhibitors, including mitoxantrone, when used concomitantly with other antineoplastic agents and/or radiotherapy, have been associated with the development of Acute Myeloid Leukaemia (AML) or Myelodysplastic Syndrome (MDS) (see section 4.8).

Mitoxantrone causes myelosuppression as an extension of its pharmacological action. Myelosuppression can be increased when it is used in combination chemotherapy with another myelosuppressive agent such as for treatment of breast cancer.

The combination of mitoxantrone with other immunosuppressive agents may increase the risk of excessive immunodepression and lymphoproliferative syndrome.

Immunisation with live virus vaccines (e.g. yellow fever vaccination) increases the risk of infection and other adverse reactions such as vaccinia gangrenosa and generalized vaccinia, in patients with reduced immunocompetence, such as during treatment with mitoxantrone. Therefore, live virus vaccines should not be administered during therapy. It is advised to use live virus vaccines with caution after stopping chemotherapy, and vaccinate not sooner than 3 months after the last dose of chemotherapy (see section 4.4).

The combination of vitamin K antagonists and cytotoxic agents may result in an increased risk of bleeding. In patients receiving oral anticoagulant therapy, the prothrombin time ratio or INR should be closely monitored with the addition and withdrawal of treatment with mitoxantrone and should be reassessed more frequently during concurrent therapy. Adjustments of the anticoagulant dose may be necessary in order to maintain the desired level of anticoagulation.

Mitoxantrone has been demonstrated to be a substrate for the BCRP transporter protein in vitro. Inhibitors of the BCRP transporter (e.g. eltrombopag, gefitinib) could result in an increased bioavailability. In a pharmacokinetic study in children with de novo acute myeloid leukaemia, ciclosporin co-medication resulted in a 42% decreased clearance of mitoxantrone. Inducers of the BCRP transporter could potentially decrease mitoxantrone exposure.

Mitoxantrone and its metabolites are excreted in bile and urine, but it is not known whether the metabolic or excretory pathways are saturable, may be inhibited or induced, or if mitoxantrone and its metabolites undergo enterohepatic circulation (see section 5.2).

Supplied as 10 mg/ml
Suspension
100 mg/10 ml
6

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Contraception in males and females

Mitoxantrone is genotoxic and is considered a potential human teratogen. Therefore men under therapy must be advised not to father a child and to use contraceptive measures during and at least 6 months after therapy. Women of childbearing potential must be advised to avoid becoming pregnant; should have a negative pregnancy test prior to each dose and use effective contraception during therapy and for at least 4 months after cessation of therapy.

Pregnancy

There are very limited data on the use of mitoxantrone in pregnant women. Mitoxantrone was not teratogenic in animal studies at doses below human exposure, but caused reproductive toxicity (see section 5.3). Mitoxantrone is considered a potential human teratogen because of its mechanism of action and the developmental effects demonstrated by related agents. Mitoxantrone should not be administered during pregnancy in particular during the first trimester of pregnancy. In each individual case the benefit of treatment must be weighed up against the possible risk to the foetus. If this medicinal product is used during pregnancy or if the patient becomes pregnant while taking mitoxantrone, the patient should be informed of the potential risk to the foetus and genetic counselling should be provided.

Breast-feeding

Mitoxantrone is excreted in breast-milk and has been detected in breast-milk for up to one month after the last administration. Because of the potential for serious adverse reactions in infants from mitoxantrone, breast-feeding is contraindicated (see section 4.3) and must be discontinued before starting treatment.

Fertility

Women treated with Mitoxantrone have an increased risk of transitory or persistent amenorrhoea and therefore preservation of gametes should be considered prior to therapy. In men, no data are available, but tubular atrophy of the testes and reduced sperm counts were observed in animals (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Mitoxantrone has minor influence on the ability to drive and use machines. Confusion and fatigue may occur following administration of mitoxantrone (see section 4.8)

Handwritten signature and circular stamp.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most serious side effects with mitoxantrone are myocardial toxicity and myelosuppression. The most common side effects with mitoxantrone (seen in more than 1 patient in 10) are anaemia, leucopenia, neutropenia, infections, amenorrhoea, alopecia, nausea and vomiting.

Tabulated list of adverse reactions

The table below is based on safety data derived from clinical trials and spontaneous reporting. Frequencies are defined according to the following convention: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$), not known (cannot be estimated from the available data).

Frequency	Adverse Reaction
<i>Infections and Infestations</i>	
Very common	Infection (including fatal outcome)
Uncommon	Urinary tract infection Upper respiratory tract infection Sepsis Opportunistic infections
Rare	Pneumonia
<i>Neoplasms benign and malignant (including cysts and polyps)</i>	
Uncommon	Acute myeloid leukaemia, myelodysplastic syndrome, acute leukaemia
<i>Blood and lymphatic system disorders</i>	
Very common	Anaemia Neutropenia Leukopenia
Common	Thrombocytopenia Granulocytopenia
Uncommon	Myelosuppression Bone marrow failure White blood cell count abnormal
<i>Immune system disorders</i>	
Uncommon	Anaphylaxis/anaphylactoid reactions (including shock)
<i>Metabolism and nutrition disorders</i>	
Common	Anorexia
Uncommon	Weight fluctuations Tumour lysis syndrome*

Handwritten signature and circular stamp with the number 8.

Frequency	Adverse Reaction
* Acute T and B lymphoblastic leukaemia and non-Hodgkin lymphomas (NHL) are most commonly associated with TLS	
<i>Nervous system disorders</i>	
Common	Lethargy
Uncommon	Anxiety Confusion Headache Paraesthesia
<i>Eye disorders</i>	
Uncommon	Scleral discolouration
<i>Cardiac disorders</i>	
Common	Congestive heart failure Myocardial infarction (including fatal events)
Uncommon	Arrhythmia Sinus bradycardia Electrocardiogram abnormal Left ventricular ejection fraction decreased
Rare	Cardiomyopathy
<i>Vascular disorders</i>	
Uncommon	Contusion Haemorrhage Hypotension
<i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</i>	
Common	Dyspnoea
<i>Gastrointestinal disorders</i>	
Very common	Nausea Vomiting
Common	Constipation Diarrhoea Stomatitis
Uncommon	Abdominal pain Gastrointestinal haemorrhage Mucosal inflammation Pancreatitis
<i>Hepatobiliary disorders</i>	
Uncommon	Hepatotoxicity Elevated aspartate aminotransferase levels

Директор
 В.П. Пупов
 17.04.2021

Frequency	Adverse Reaction
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>	
Very common	Alopecia
Uncommon	Erythema Nail disorders Rash Skin discolouration Tissue necrosis (after extravasation)
<i>Renal and urinary disorders</i>	
Uncommon	Elevated serum creatinine Elevated blood urea nitrogen levels Nephropathy toxic Urine discolouration
<i>Reproductive system and breast disorders</i>	
Uncommon	Amenorrhoea
<i>General disorders and administration site conditions</i>	
Common	Asthenia
	Fatigue Pyrexia
Uncommon	Oedema Extravasation* Dysgeusia
* Extravasation at the infusion site has been reported, which may result in erythema, swelling, pain, burning and/or blue discolouration of the skin. Extravasation can result in tissue necrosis with resultant need for debridement and skin grafting. Phlebitis has also been reported at the site of infusion.	

Description of selected adverse reactions

Myocardial toxicity, manifested in its most severe form by potentially irreversible and fatal congestive heart failure (CHF), may occur either during therapy with mitoxantrone or months to years after termination of therapy. This risk increases with cumulative dose. In clinical trials cancer patients who received cumulative doses of 140 mg/m² either alone or in combination with other chemotherapeutic agents had a cumulative 2.6% probability of clinical congestive heart failure.

Myelosuppression is a dose-limiting undesirable effect of mitoxantrone. Myelosuppression can be more pronounced and longer-lasting in patients who have previously received chemotherapy or radiotherapy. In a clinical trial with acute leukaemia patients, significant myelosuppression occurred in all patients who were given mitoxantrone therapy. Amongst the 80 enrolled patients the median values for the lowest white blood cell count and platelet count were 400/ μ l (WHO grade 4), and 9,500/ μ l (WHO grade 4), respectively. Haematological toxicity is difficult to evaluate in acute leukaemia because traditional parameters of bone marrow depression such as white blood cell and platelet counts are confounded by marrow replacement with leukemic cells.

Burgula LHO
Derevof
706 + 1000000 LHO
02.05.2022

Paediatric population

Treatment with mitoxantrone is not recommended in the paediatric population. Safety and efficacy have not been established.

Reporting suspected side effects

Reporting suspected adverse reactions after authorization of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, website: www.bfarm.de.

4.9 Overdose

There is no known specific antidote for mitoxantrone. Accidental overdoses have been reported. Four patients receiving 140 to 180 mg/m² as a single bolus injection died as a result of severe leukopenia with infection. Haematological support and antimicrobial therapy may be required during prolonged periods of severe myelosuppression.

Although patients with severe renal failure have not been studied, mitoxantrone is extensively tissue bound and it is unlikely that the therapeutic effect or toxicity would be mitigated by peritoneal or haemodialysis.

Haematopoietic, gastrointestinal, hepatic or renal toxicity may be seen, depending on the dosage given and the physical condition of the patient. In cases of overdosage patients should be monitored closely. Treatment should be symptomatic and supportive.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: anthracyclines and related substances
ATC code: L01DB07

Mechanism of action

Mitoxantrone, a DNA-reactive agent that intercalates into deoxyribonucleic acid (DNA) through hydrogen bonding, causes crosslinks and strand breaks. Mitoxantrone also interferes with ribonucleic acid (RNA) and is a potent inhibitor of topoisomerase II, an enzyme responsible for uncoiling and repairing damaged DNA. It has a cytotoxic effect on both proliferating and non-proliferating cultured human cells, suggesting lack of cell cycle phase specificity and activity against rapidly proliferating and slow-growing neoplasms. Mitoxantrone blocks the cell cycle in G2-phase leading to an increase of cellular RNA and polyploidy.

Mitoxantrone has been shown in vitro to inhibit B cell, T cell, and macrophage proliferation and impair antigen presentation, as well as the secretion of interferon gamma, tumour necrosis factor alpha, and interleukin-2.

Pharmacodynamic effects

Mitoxantrone, a synthetic anthracenedione derivative, is an established cytotoxic, antineoplastic agent. Its therapeutic efficacy has been reported in numerous malignancies.

Clinical efficacy and safety

Treatment with mitoxantrone 12 to 14 mg/m² was effective in the treatment of various cancers. This dosage is given in 21 day-cycles, for induction therapy in AML during three consecutive days, for consolidation therapy during two days. Mitoxantrone is active when given alone or in combination

Suppeba S. 11
Suppeba
20.11.2021

with other anticancer agents or corticosteroids.

Mitoxantrone in combination with other cytostatic active substances is effective in the treatment of metastatic breast cancer, also in patients who failed adjuvant therapy with an anthracycline-containing regimen.

Mitoxantrone in combination with corticosteroids improves pain control, and quality of life in patients with advanced castrate resistant prostate cancer, without any improvement in overall survival. Mitoxantrone in combination with cytarabine as initial induction treatment is at least as effective for inducing remission as daunorubicin combinations in adult patients with previously untreated AML. Mitoxantrone alone or in combination with other cytostatic medicinal products shows objective response in patients with several types of NHL. The long-term usefulness of mitoxantrone is limited by emerging cancer resistance which ultimately may result in fatal outcome when used as last-line therapy.

Paediatric population

Safety and efficacy in paediatric patients have not been established.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

The pharmacokinetics of mitoxantrone in patients following single-dose intravenous administration can be characterised by a three-compartment model. In patients administered 15-90 mg/m², there is a linear relationship between dose and the area under the concentration curve (AUC). Plasma accumulation of active substance was not apparent when mitoxantrone was administered either daily for five days or as a single dose every three weeks.

Distribution

Distribution to tissues is extensive: steady-state volume of distribution exceeds 1,000 L/m². Plasma concentrations decrease rapidly during the first two hours and slowly thereafter. Mitoxantrone is 78 % bound to plasma proteins. The fraction bound is independent of concentration and is not affected by the presence of phenytoin, doxorubicin, methotrexate, prednisone, prednisolone, heparin, or aspirin. Mitoxantrone does not cross the blood-brain barrier. Distribution into testes is relatively low.

Biotransformation and elimination

The pathways leading to the metabolism of mitoxantrone have not been elucidated. Mitoxantrone is excreted slowly in urine and faeces as either unchanged active substance or as inactive metabolites. In human studies, only 10 % and 18 % of the dose were recovered in urine and faeces respectively as either active substance or metabolite during the 5-day period following administration of the medicinal product. Of the material recovered in urine, 65 % was unchanged active substance. The remaining 35 % was composed of monocarboxylic and dicarboxylic acid derivatives and their glucuronide conjugates.

Many of the reported half-life values for the elimination phase are between 10 and 40 hours, but several other authors have reported much longer values of between 7 and 12 days. Differences in the estimates may be due to the availability of data at late times after doses, weighing of the data and assay sensitivity.

Special populations

Mitoxantrone clearance may be reduced by hepatic impairment.

There does not seem to be relevant differences in pharmacokinetics of mitoxantrone between elderly and young adult patients. The effect of gender, race, and renal impairment on mitoxantrone pharmacokinetics is unknown.

Mitoxantrone pharmacokinetics in the paediatric population is unknown.

5.3 Preclinical safety data

[Handwritten signatures and stamps]

Mitoxantrone was mutagenic and clastogenic in all in vitro test systems and in rats in vivo. Carcinogenic effects were seen in rat and in male mice. Treatment of pregnant rats during the organogenesis period of gestation was associated with foetal growth retardation at doses > 0.01 times the recommended human dose on an mg/m² basis. When pregnant rabbits were treated during organogenesis, an increased incidence of premature delivery was observed at doses > 0.01 times the recommended human dose on an mg/m² basis. No teratogenic effects were observed in these studies, but the maximum doses tested were well below the recommended human dose (0.02 and 0.05 times in rats and rabbits, respectively, on an mg/m² basis). No effects were observed on pup development or fertility in the two generation study in rats. *Acute toxicity*

Immediate use of the diluted solution for infusion is advisable for microbiological reasons. If the diluted infusion solution is stored, the storage period and conditions are the user's responsibility and should not exceed 4 days at temperatures of 4 to 25 °C.

Бурчево Ч.ко
Директор
РВ и крајне линије
Ж. Ж. 2019

6.4 Special precautions for storage

Do not store Onkotrone, opened injection vials or prepared mitoxantrone-containing solutions for infusion above 25 °C.

Do not freeze!

6.5 Nature and contents of container

Clear glass DIN-ISO injection vials of various sizes.
DIN ISO bromobutyl stoppers.

- 1 injection vial containing 10 mg mitoxantrone in 5 ml injection solution N 1
- 1 injection vial containing 20 mg mitoxantrone in 10 ml injection solution N 1
- 1 injection vial containing 25 mg mitoxantrone in 12.5 injection solution N 1
- 1 injection vial containing 30 mg mitoxantrone in 15 ml injection solution N 1

Hospital packs:

- 5 x 1 injection vial containing 10 mg mitoxantrone in 5 ml injection solution
- 5 x 1 injection vial containing 20 mg mitoxantrone in 10 ml injection solution

6.6 Special precautions for disposal and other instructions for handling

Mitoxantrone-containing solutions should be collected separately from other used medicines and brought to a suitably approved waste disposal facility using waste code no. 53502. Empty injection vials should be collected and disposed of similarly.
For information on safe handling, see section 4.4.

7. MARKETING AUTHORIZATION HOLDER

Baxter Oncology GmbH
Kantstraße 2
33790 Halle/Westphalia
Germany
Baxter Serviceline:
Telephone: 089/31701-0
Fax: 089/31701-177
E-mail: info_de@baxter.com

8. MARKETING AUTHORIZATION NUMBER

3000713.00.00

9. DATE OF FIRST AUTHORIZATION/RENEWAL OF THE AUTHORIZATION

Date of authorization: 10 May 1989
Date of renewal of the authorization: 20 Mar 2003

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

03/2021

Сиппсєва Л.Р.
Генерал
Р.В. Храниселов
07.07.2021

14

11. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription

Baxter and Onkotrone are registered trademarks of Baxter International Inc.

Дипломат 2.10
Департамент
Вен. Апостол
01.08.2021

