1. IME ZDRAVILA

ONKOTRONE 2 mg/ml **koncentrat** za raztopino za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml koncentrata za raztopino za injiciranje/infundiranje vsebuje 2 mg mitoksantrona, kar ustreza 2,328 mg mitoksantronijevega klorida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:
Zdravilo vsebuje natrijev klorid in natrijev acetat.
1 ml koncentrata za raztopino vsebuje 3,16 mg natrija, ena viala vsebuje 31,6 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za injiciranje/infundiranje
Koncentrat za raztopino je temno modro obarvan.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Onkotrone je indicirano za zdravljenje metastatskega raka dojk.

Zdravilo Onkotrone je indicirano za zdravljenje ne-Hodgkinovega limfoma.

Zdravilo Onkotrone je indicirano za zdravljenje akutne mieloične levkemije (AML) pri odraslih.

Mitoksantron je v kombiniranih režimih indiciran za zdravljenje z indukcijo remisije blastne preobrazbe pri kronični mieloični levkemiji.

Zdravilo Onkotrone je v kombinaciji s kortikosteroidi indicirano za paliacijo (lajšanje bolečin), povezano z napredovalim, na kastracijo odpornim, rakom prostate.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo Onkotrone je treba dati pod nadzorom zdravnika z izkušnjami pri uporabi učinkovin citotoksične kemoterapije.

Metastatski rak dojk, ne-Hodgkinov limfom
Zdravljenje z eno učinkovino
Priporočeni začetni odmerek mitoksantrona, če se uporablja kot samostojna učinkovina, je 14 mg/m^2 telesne površine, ki se da kot enkratni intravenski odmerek in se lahko ponovi vsakih 21 dni. Pri bolnikih z nezadostnimi zalogami kostnega mozga, ki so na primer posledica kemoterapije ali slabega splošnega zdravstvenega stanja, je priporočen nižji začetni odmerek (12 mg/m^2 ali manj).

Sprememba doziranja in čas nadaljnjih odmerkov se določita po klinični presoji glede na stopnjo in trajanje mielosupresije. Pri nadaljnjih odmerjanjih se lahko običajno ponovi začetni odmerek, če se števili belih krvničk in krvnih ploščic po 21 dneh povrneta na normalno raven.

Spodnja tabela vsebuje predloge kot smernice prilagajanja odmerkov pri zdravljenju metastatskega raka dojk in ne-Hodgkinovega limfoma v skladu s hematološko najnižjo vrednostjo (ki se običajno pojavi približno 10 dni po doziranju).

Najnižja vrednost belih krvničk in krvnih ploščic	Čas do okrevanja	Nadaljnji odmerki
Če je najnižja vrednost belih krvničk > 1.500 µl in najnižja vrednost krvnih ploščic > 50.000 µl	Okrevanje ≤ 21 dni	Ponovitev prejšnjega odmerka
Če je najnižja vrednost belih krvničk > 1.500 µl in najnižja vrednost krvnih ploščic > 50.000 µl	Okrevanje > 21 dni	Čakanje do okrevanja, nato ponovitev prejšnjega odmerka
Če je najnižja vrednost belih krvničk < 1.500 µl ali najnižja vrednost krvnih ploščic < 50.000 µl	Ne glede na trajanje	Zmanjšanje za 2 mg/m^2 glede na prejšnji odmerek, po okrevanju.
Če je najnižja vrednost belih krvničk < 1.000 µl ali najnižja vrednost krvnih ploščic < 25.000 µl	Ne glede na trajanje	Zmanjšanje za 4 mg/m^2 glede na prejšnji odmerek, po okrevanju.

Kombinirano zdravljenje
Mitoksantron je bil predpisan kot del kombiniranega zdravljenja. Pri metastatskem raku dojk se je pokazalo, da je mitoksantron učinkovit v kombinaciji z drugimi citotoksičnimi učinkovinami, vključno s ciklofosfamidom in 5-fluorouracilom ali metotreksatom in mitomicinom C.

Mitoksantron se je doslej uporabljal tudi v različnih kombinacijah za zdravljenje ne-Hodgkinovega limfoma, vendar podatkov o tem trenutno ni veliko in določenih režimov ni mogoče priporočati.

Pri kombiniranih režimih se je mitoksantron z začetnimi odmerki 7, 8, 10 oziroma 12 mg/m^2, glede na kombinacijo in pogostost uporabe, izkazal za učinkovitega.

Kot vodilo velja, da ko se mitoksantron uporablja v kombinaciji kemoterapije z drugo mielosupresivno učinkovino, je treba začetni odmerek mitoksantrona zmanjšati za od 2 do 4 mg/m^2 glede na odmerke, ki so priporočeni za uporabo kot samostojna učinkovina; nadaljnji odmerki, kot prikazuje zgornja tabela, so odvisni od stopnje in trajanja mielosupresije.

Akutna mieloična levkemija
Zdravljenje z eno učinkovino pri relapsu
Priporočeni odmerek za indukcijo remisije je 12 mg/m^2 telesne površine, ki se da kot enojni intravenski odmerek dnevno pet zaporednih dni (skupno 60 mg/m^2). V kliničnih študijah z odmerkom 12 mg/m2 dnevno 5 dni so bolniki s popolno remisijo to dosegli po prvem krogu indukcijskega zdravljenja.

Kombinirano zdravljenje
Za indukcijo je priporočeni odmerek 12 mg/m^2 mitoksantrona dnevno od 1. do 3. dne, ki se da kot intravenska infuzija, in 100 mg/m^2 citarabina 7 dni, ki se da kot neprekinjena 24-urna infuzija od 1. do 7. dne.

Večina popolnih remisij nastopi po začetnem krogu indukcijskega zdravljenja. V primeru nepopolnega protilevkemičnega odziva se lahko začne drugi krog indukcijskega zdravljenja z mitoksantronom tako, da se daje 2 dni, citarabin pa 5 dni, in sicer z upoštevanjem istih dnevnih ravni

doziranja. Če se med prvim krogom indukcijskega zdravljenja pojavi resna ali smrtno nevarna nehematološka toksičnost, je treba z drugim krogom indukcijskega zdravljenja počakati, dokler toksičnost ni odpravljena.

Konsolidacijsko zdravljenje, ki je bilo uporabljeno v dveh obsežnih randomiziranih multicentričnih preskušanjih, vključuje mitoksantron v odmerku 12 mg/m^2, ki se da z intravensko infuzijo dnevno 1. in 2. dan, ter citarabin v odmerku 100 mg/m^2, ki se 5 dni da kot neprekinjena 24-urna infuzija od 1. do 5. dne. Prvi krog zdravljenja je bil infundiran približno 6 tednov po zadnjem krogu indukcijskega zdravljenja; drugi je bil običajno infundiran 4 tedne po prvem.

Pri enem krogu zdravljenja s 6 mg/m^2 mitoksantrona z intravenskim (i.v.) bolusom, z 80 mg/m^2 etopozida intravensko za obdobje 1 ure in z 1 g/m^2 citarabina (Ara-C) intravensko za obdobje 6 ur dnevno 6 dni (MEC) se je pokazalo, da je protilevkemično delovanje rešilno zdravljenje za refraktarno AML.

Zdravljenje blastne preobrazbe pri (kronični) mieloični levkemiji
Zdravljenje z enkratnim odmerkom pri relapsu
Priporočeni odmerek pri relapsu je od 10 do 12 mg/m^2 telesne površine, ki se da kot enojni intravenski odmerek dnevno 5 zaporednih dni (skupno od 50 do 60 mg/m^2).

Napredovali, na kastracijo odporen, rak prostate
Na podlagi podatkov dveh primerjalnih preskušanj mitoksantrona v kombinaciji s kortikosteroidi in kortikosteroidov samostojno je priporočeni odmerek mitoksantrona od 12 do 14 mg/m^2, ki se da kot kratka intravenska infuzija vsakih 21 dni, v kombinaciji z majhnimi peroralnimi odmerki kortikosteroidov.

Pri rakavih bolnikih, ki so prejeli kumulativne odmerke po 140 mg/m^2, bodisi samostojno ali v kombinaciji z drugimi kemoterapevtskimi učinkovinami, je bila 2,6-% kumulativna verjetnost za klinično srčno popuščanje. Zato je treba pri bolnikih spremljati znake srčne toksičnosti in jih povprašati o simptomih srčnega popuščanja pred začetkom zdravljenja in med njim.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki
Pri starejših bolnikih je treba začeti z odmerkom najnižje ravni odmerjanja zaradi večje pogostosti zmanjšanega delovanja jeter, ledvic ali srca in zaradi sočasne druge bolezni ali zdravljenja z drugimi zdravili.

Okvara ledvic
Varnost mitoksantrona pri bolnikih z okvaro ledvic ni bila ugotovljena. Pri uporabi mitoksantrona je potrebna previdnost.

Okvara jeter
Varnost mitoksantrona pri bolnikih z jetrno insuficienco ni bila ugotovljena. Pri bolnikih z okvaro jeter je morda potrebna prilagoditev odmerka, ker se zaradi okvare jeter zmanjša očistek mitoksantrona. V prid priporočil za prilagoditev odmerka ni dovolj podatkov. Očistka učinkovine in prilagoditev odmerka ni mogoče predvideti z laboratorijskim merjenjem (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija
Varnost in učinkovitost pri pediatričnih bolnikih še nista bili dokazani. Zdravilo Onkotrone ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji.

Način uporabe
Koncentrat zdravila Onkotrone je treba dati samo z intravensko infuzijo.

Koncentrat zdravila Onkotrone je treba počasi injicirati v prosto tekočo intravensko infuzijo, ki vsebuje izotonično fiziološko raztopino ali 5-% glukozno raztopino, najmanj 3 do 5 minut. Cevko je treba po možnosti vstaviti v veliko veno. Če je mogoče, se izogibajte venam v sklepih ali okončinah z ogroženo vensko ali limfno drenažo.

Koncentrat zdravila Onkotrone se lahko da tudi kot kratka infuzija (od 15 do 30 minut), razredčena v 50 do 100 ml izotonične fiziološke raztopine ali 5-% glukozno raztopino.

Koncentrat zdravila Onkotrone se ne sme infundirati subkutano, intramuskularno ali intraarterijsko. Če med infundiranjem pride do ekstravazacije, je lahko posledica huda poškodba lokalnega tkiva. Zdravilo se tudi ne sme dati z intratekalno injekcijo.

Če se pojavijo znaki ali simptomi ekstravazacije, kot so pekoč občutek, bolečina, srbečica, eritem, otekanje, modra obarvanost ali razjede, je treba infundiranje takoj prekiniti (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, vključno s sulfiti, ki se lahko tvorijo med proizvodnjo mitoksantrona.

Mitoksantron je kontraindiciran pri doječih ženskah (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Previdnostni ukrepi pred ravnanjem z zdravilom ali njegovo uporabo
Zdravilo Onkotrone je treba počasi injicirati v prosto tekočo intravensko infuzijo. Zdravilo Onkotrone se ne sme infundirati subkutano, intramuskularno ali intraarterijsko. Poročali so o lokalni/regionalni nevropatiji, v nekaterih primerih nepovratni, ki se je pojavila po intraarterijskem injiciranju. Če med infundiranjem pride do ekstravazacije, je lahko posledica huda poškodba lokalnega tkiva. Do zdaj obstajajo zapisi o samo nekaj posameznih primerih hudih lokalnih reakcij (nekroz) kot posledica ekstravazacije. Zdravilo Onkotrone se ne sme dati z intratekalno injekcijo. Intratekalna uporaba lahko vodi v hudo poškodbo s trajnimi posledicami. Poročali so o nevropatiji in nevrotoksičnosti, tako centralni kot periferni, ki sta se pojavili po intratekalnem injiciranju. V teh poročilih so omenjeni tudi epileptični napadi, ki so vodili v komo in hude nevrološke posledice, ter paraliza z motnjami delovanja črevesja in mehurja.

Delovanje srca
Miokardna toksičnost, ki se v najresnejši obliki kaže s potencialno nepovratnim in smrtnim srčnim popuščanjem, se lahko pojavi med zdravljenjem z mitoksantronom ali nekaj mesecev do let po končani terapiji. To tveganje se povečuje s kumulativnim odmerkom. Pri rakavih bolnikih, ki so prejeli kumulativne odmerke po 140 mg/m2, bodisi samostojno ali v kombinaciji z drugimi kemoterapevtskimi učinkovinami, je bila 2,6-% kumulativna verjetnost za klinično srčno popuščanje. V primerjalnih onkoloških preskušanjih je bila skupna kumulativna stopnja verjetnosti za zmerno ali hudo zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata (LVEF) pri takšnem odmerku 13 %.

Tveganje za srčno toksičnost je lahko povečano zaradi aktivne ali mirujoče srčno-žilne bolezni, predhodne ali sočasne radioterapije v mediastinalnem/perikardialnem predelu, predhodnega zdravljenja z drugimi antraciklini ali antracenedioni oziroma sočasne uporabe kardiotoksičnih zdravil. Pred dajanjem začetnega odmerka mitoksantrona pri rakavih bolnikih je priporočeno ocenjevanje iztisnega deleža levega prekata (LVEF) z ehokardiogramom ali multiplo proženo radionuklidno angiografijo (MUGA). Med zdravljenjem je treba skrbno spremljati delovanje srca pri rakavih bolnikih. Priporočljivo je, da se ocenjevanje LVEF izvaja v rednih časovnih presledkih in/ali če se razvijejo znaki ali simptomi srčnega popuščanja. Kardiotoksičnost se lahko pojavi kadar koli med zdravljenjem z mitoksantronom, tveganje pa se povečuje s kumulativnim odmerkom. Srčna toksičnost

z mitoksantronom se lahko pojavi pri manjših kumulativnih odmerkih, ne glede na to, ali so prisotni dejavniki tveganja za srce.

Zaradi možne nevarnosti kardialnih učinkov pri bolnikih, ki so se že zdravili z daunorubicinom ali doksorubicinom, je treba razmerje med koristmi in tveganji pri zdravljenju z mitoksantronom pri takšnih bolnikih določiti pred začetkom zdravljenja.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z mitoksantronom zaradi akutne mieloične levkemije, se lahko občasno pojavi akutno srčno popuščanje.

Supresija kostnega mozga
Med zdravljenjem z mitoksantronom je treba natančno in pogosto spremljati hematološke in kemijske laboratorijske parametre ter bolnika pogosto opazovati. Pred dajanjem začetnega odmerka mitoksantrona, 10 dni po dajanju, pred vsako nadaljnjo infuzijo ter če se pojavijo znaki in simptomi okužbe, je treba pridobiti celotno krvno sliko, vključno s krvnimi ploščicami. Bolnike je treba seznaniti s tveganji, simptomi in znaki akutne levkemije ter jim naročiti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če bi se kateri koli od teh simptomov pojavili tudi po poteku petletnega obdobja.

Mielosupresija je lahko hujša in dolgotrajnejša pri bolnikih s slabim zdravstvenim stanjem ali s predhodno kemoterapijo in/ali radioterapijo.

Razen za zdravljenje akutne mieloične levkemije se mitoksantron načeloma ne sme dati bolnikom z osnovnim številom nevtrofilcev manj kot 1.500 celic/mm^3. Priporočljivo je, da se število krvnih celic v periferni krvi pogosto meri pri vseh bolnikih, ki prejemajo mitoksantron, zaradi spremljanja pojava supresije kostnega mozga, predvsem nevtropenije, ki je lahko resna in vodi v okužbo.

Ko se mitoksantron uporablja v velikih odmerkih (> 14 mg/m^2/d x 3 dni), kot je indicirano za zdravljenje levkemije, se pojavi huda mielosupresija.

Pred začetkom konsolidacijskega zdravljenja (če se izvaja) je treba še posebej poskrbeti za popolno hematološko okrevanje, med to fazo pa je treba bolnike podrobno spremljati.
Mitoksantron lahko povzroči mielosupresijo v kakršnem koli odmerku.

Sekundarna akutna mieloična levkemija in mielodisplastični sindrom
Zaviralci topoizomeraze tipa II, vključno z mitoksantronom, so povezani z razvojem akutne mieloične levkemije ali mielodisplastičnega sindroma, če se uporabljajo kot monoterapija ali predvsem sočasno z drugimi antineoplastičnimi učinkovinami in/ali radioterapijo. Zaradi tveganja za razvoj sekundarnih malignih tvorb je treba razmerje med koristmi in tveganji pri zdravljenju z mitoksantronom določiti pred začetkom zdravljenja.

Nemetastatski rak dojk
Ker ni dovolj podatkov o učinkovitosti adjuvantnega zdravljenja raka dojk in zaradi povečanega tveganja za levkemijo je treba mitoksantron uporabljati samo za metastatski rak dojk.

Okužbe
Bolniki, ki prejemajo imunosupresivne učinkovine, kot je mitoksantron, imajo zmanjšan imunološki odziv na okužbe. Sistemske okužbe je treba zdraviti sočasno z ali tik pred začetkom zdravljenja z mitoksantronom.

Cepiva
Imunizacija z živimi virusnimi cepivi (npr. cepivo proti rumeni mrzlici) pri bolnikih z zmanjšano imunsko kompetenco, na primer med zdravljenjem z mitoksantronom, povečuje tveganje za okužbo in druge neželene učinke, kot sta vakcinija s posledično gangreno in generalizirana vakcinija. Zato se živa virusna cepiva med zdravljenjem ne smejo dajati. Po koncu kemoterapije je priporočena

previdnost pri uporabi živih virusnih cepiv, cepljenje pa se ne sme izvesti prej kot 3 mesece po zadnjem odmerku kemoterapije (glejte poglavje 4.5).

Kontracepcija pri moških in ženskah
Mitoksantron je genotoksičen in velja za potencialno teratogenega pri ljudeh. Zato se moškim, ki se zdravijo, odsvetuje spočetje otroka ter svetuje uporaba kontracepcijske zaščite med zdravljenjem in še vsaj 6 mesecev po zdravljenju. Ženske v rodni dobi morajo imeti pred vsakim odmerkom opravljen negativen test nosečnosti ter morajo uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito med zdravljenjem in še vsaj 9 mesecev po koncu zdravljenja.

Dojenje
Mitoksantron je prisoten v materinem mleku še do en mesec po zadnjem odmerku. Zaradi morebitnih resnih neželenih učinkov mitoksantrona pri dojenčkih je dojenje kontraindicirano (glejte poglavje 4.3) in ga je treba prekiniti pred začetkom zdravljenja.

Plodnost
Ženske v rodni dobi morajo biti seznanjene s povečanim tveganjem za prehodno ali trajno amenorejo (glejte poglavje 4.6).

Mutagenost in kancerogenost
Mitoksantron se je v testnih sistemih bakterij in sesalcev ter pri podganah in vivo izkazal za mutagenega. Učinkovina je bila pri poskusnih živalih kancerogena pri odmerkih, manjših od predlaganega kliničnega odmerka. Zato obstaja možnost, da je mitoksantron kancerogen tudi pri ljudeh.

Sindrom tumorske lize
Pri uporabi mitoksantrona so poročali o primerih sindroma tumorske lize. Spremljati je treba ravni sečne kisline, elektrolitov in sečnine.

Sprememba barve urina in drugih tkiv
Zaradi mitoksantrona se lahko urin obarva modro-zeleno 24 ur po uporabi; bolniki morajo biti med zdravljenjem s tem seznanjeni. Pojavi se lahko tudi modrikasta obarvanost beločnic, kože in nohtov.

Zdravilo vsebuje natrij.
To zdravilo vsebuje 3,16 mg natrija na ml koncentrata raztopine zdravila, kar je enako 0,158 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.
Pri odmerjanju 14 mg/m^2 telesne površine in povprečni telesni površini (1,7 m^2) znaša količina natrija 37,6 mg, kar je enako 1,88 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kombinacija mitoksantrona s potencialno kardiotoksičnimi učinkovinami (npr. antraciklini) povečuje tveganje za srčno toksičnost.

Zaviralci topoizomeraze tipa II, vključno z mitoksantronom, so povezani z razvojem akutne mieloične levkemije (AML) ali mielodisplastičnega sindroma (MDS) (glejte poglavje 4.8), če se uporabljajo sočasno z drugimi antineoplastičnimi učinkovinami in/ali radioterapijo.

Mitoksantron povzroči mielosupresijo kot posledico svojega farmakološkega delovanja. Mielosupresija se lahko poveča, če se mitoksantron uporablja v kombinaciji kemoterapije z drugo mielosupresivno učinkovino, na primer za zdravljenje raka dojk.

Kombinacija mitoksantrona z drugimi imunosupresivnimi učinkovinami lahko poveča tveganje za prekomerno imunodepresijo in limfoprolifetativni sindrom.

Imunizacija z živimi virusnimi cepivi (npr. cepivo proti rumeni mrzlici) pri bolnikih z zmanjšano imunsko kompetenco, na primer med zdravljenjem z mitoksantronom, povečuje tveganje za okužbo in druge neželene učinke, kot sta vakcinija s posledično gangreno in generalizirana vakcinija. Zato se živa virusna cepiva med zdravljenjem ne smejo dajati. Po koncu kemoterapije je priporočena previdnost pri uporabi živih virusnih cepiv, cepljenje pa se ne sme izvesti prej kot 3 mesece po zadnjem odmerku kemoterapije (glejte poglavje 4.4).

Kombinacija zaviralcev vitamina K in citotoksičnih učinkovin lahko vodi v povečano tveganje za krvavitve. Pri bolnikih, ki se zdravijo s peroralnimi antikoagulanti, je treba pri dodajanju in prekinitvi zdravljenja z mitoksantronom natančno spremljati protrombinski čas ali mednarodni normalizirani odnos (INR) ter ga med sočasnim zdravljenjem pogosteje ocenjevati. Za ohranjanje želene ravni antikoagulacije so morda potrebne prilagoditve odmerka antikoagulantov.

Mitoksantron se je izkazal kot substrat za prenašalca proteina odpornosti pri raku dojke BCRP in vitro. Zaviralci prenašalca BCRP (npr. eltrombopag, gefitinib) lahko vodijo v povečano biološko uporabnost. V farmakokinetični študiji pri otrocih z akutno mieloično levkemijo de novo je sočasno zdravljenje s ciklosporinom povzročilo za 42 % manjši očistek mitoksantrona. Zaviralci prenašalca BCRP lahko potencialno zmanjšajo izpostavljenost mitoksantronu.

Mitoksantron in njegovi presnovki se izločajo z žolčem in urinom, vendar ni znano, ali so lahko poti presnove in izločanja zasičene, zavirane ali inducirane oziroma ali lahko mitoksantron in njegovi presnovki pristanejo v enterohepatičnem obtoku (glejte poglavje 5.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kontracepcija pri moških in ženskah
Mitoksantron je genotoksičen in velja za potencialno teratogenega pri ljudeh. Zato se moškim, ki se zdravijo, odsvetuje spočetje otroka ter svetuje uporaba kontracepcijske zaščite med zdravljenjem in še vsaj 6 mesecev po zdravljenju. Ženskam v rodni dobi je treba odsvetovati zanositev; pred vsakim odmerkom morajo imeti opravljen negativen test nosečnosti ter morajo uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito med zdravljenjem in še vsaj 9 mesecev po koncu zdravljenja.

Nosečnost
O uporabi mitoksantrona pri nosečnicah je zelo malo podatkov. V študijah na živalih se je pokazalo, da mitoksantron pri odmerkih, nižjih od tistih, ki so jim izpostavljeni ljudje, ni bil teratogen, vendar je škodljivo vplival na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Mitoksantron velja za potencialno teratogenega pri ljudeh zaradi mehanizma delovanja in razvojnih učinkov, ki so bili dokazani pri sorodnih učinkovinah. Zdravilo Onkotrone se ne sme uporabljati med nosečnostjo, predvsem v prvem trimesečju nosečnosti. V vsakem posameznem primeru je treba koristi zdravljenja pretehtati v primerjavi z možnimi tveganji za plod. Če se to zdravilo uporablja med nosečnostjo ali če bolnica med jemanjem mitoksantrona zanosi, jo je treba seznaniti z možnimi tveganji za plod in zagotoviti genetsko svetovanje.

Dojenje
Mitoksantron se izloča v materino mleko in je prisoten v materinem mleku še do en mesec po zadnjem odmerku. Zaradi morebitnih resnih neželenih učinkov mitoksantrona pri dojenčkih je dojenje kontraindicirano (glejte poglavje 4.3) in ga je treba prekiniti pred začetkom zdravljenja.

Plodnost
Pri ženskah, ki se zdravijo z zdravilom Onkotrone, obstaja povečano tveganje za prehodno ali trajno amenorejo, zato je treba pred zdravljenjem razmisliti o shranjevanju gamet. Za moške ni podatkov, pri živalih pa so opazili tubularno atrofijo testisov in zmanjšano število spermijev (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Onkotrone ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po uporabi mitoksantrona se lahko pojavijo zmedenost in utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila
Najresnejša neželena učinka pri mitoksantronu sta toksičnost za miokard in mielosupresija. Najpogostejši neželeni učinki z mitoksantronom (opaženi pri več kot 1 bolniku na 10 bolnikov) so anemija, levkocitopenija, nevtropenija, okužbe, amenoreja, alopecija, navzeja in bruhanje.

Tabelarični seznam neželenih učinkov
Spodnja tabela temelji na podatkih o varnosti, ki izhajajo iz kliničnih preskušanj in spontanih poročanj. Pogostnost je določena glede na naslednji dogovor: zelo pogosti (≥1/10); pogosti (≥1/100 do <1/10); občasni (≥1/1.000 do <1/100); redki (≥1/10.000 do <1/1.000); zelo redki (<1/10.000); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Pogostnost	**Neželen učinek**
Infekcijske in parazitske bolezni	
Zelo pogosti	okužba (tudi s smrtnim izidom)
Občasni	okužba sečil, okužba zgornjih dihalnih poti, sepsa, oportunistične okužbe
Redki	pljučnica
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	
Občasni	akutna mieloična levkemija, mielodisplastični sindrom, akutna levkemija
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Zelo pogosti	anemija, nevtropenija, levkopenija
Pogosti	trombocitopenija, granulocitopenija
Občasni	mielosupresija, odpoved kostnega mozga, nenormalno število belih krvničk
Bolezni imunskega sistema	
Občasni	anafilaksija/anafilaktoidne reakcije (vključno s šokom)
Presnovne in prehranske motnje	

Pogostnost	Neželen učinek
Pogosti	anoreksija
Občasni	nihanje telesne mase, sindrom tumorske lize*
* S sindromom tumorske lize so najpogosteje povezani akutna limfoblastna levkemija T in B ter ne-Hodgkinovi limfomi (NHL)	
Bolezni živčevja	
Pogosti	letargija
Občasni	tesnoba, zmedenost, glavobol, parestezija
Očesne bolezni	
Občasni	sprememba barve beločnic
Srčne bolezni	
Pogosti	srčno popuščanje, miokardni infarkt (tudi smrtni izidi)
Občasni	aritmija, sinusna bradikardija, nenormalen elektrokardiogram, zmanjšan iztisni delež levega prekata
Redki	kardiomiopatija
Žilne bolezni	
Občasni	udarnina, krvavitev, hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Pogosti	dispneja
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti	navzea, bruhanje
Pogosti	zaprtje, driska, stomatitis
Občasni	trebušna bolečina, krvavitev v prebavilih, vnetje sluznice, pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	

Pogostnost	Neželen učinek
Občasni	hepatotoksičnost, povišane ravni aspartat aminotransferaze
Bolezni kože in podkožja	
Zelo pogosti	alopecija
Občasni	eritem, bolezni nohtov, izpuščaj, sprememba barve kože, nekroza tkiva (po ekstravazaciji)
Bolezni sečil	
Občasni	povišan kreatinin v serumu, povišane ravni sečninskega dušika v krvi, toksična nefropatija, sprememba barve urina
Motnje reprodukcije in dojk	
Občasni	amenoreja
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Pogosti	astenija
	utrujenost, pireksija
Občasni	edem, ekstravazacija*, disgevzija

* Poročali so o ekstravazaciji na mestu infundiranja, kar lahko povzroči eritem, otekanje, bolečino, pekoč občutek in/ali modro obarvanost kože. Ekstravazacija lahko vodi v nekrozo tkiva, zaradi česar sta potrebni odstranitev odmrlega tkiva in presaditev kože. Na mestu infundiranja so poročali o flebitisu.

Opis izbranih neželenih učinkov

Toksičnost za miokard, ki se kaže v svoji najresnejši obliki s potencialno ireverzibilnim in smrtnim kongestivnim srčnim popuščanjem (*CHF - Congestive Heart Failure)*, se lahko pojavi med zdravljenjem z mitoksantronom ali mesece oziroma leta po zaključku zdravljenja z njim. To tveganje narašča s kumulativnim odmerkom. V kliničnih preskušanjih so bolniki z rakom, ki so prejemali kumulativni odmerek 140 mg/m^2 bodisi samostojno ali v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki imeli 2,6 % kumulativno verjetnost za nastanek kliničnega kongestivnega srčnega popuščanja.

Mielosupresija je z odmerkom omejen neželeni učinek mitoksantrona. Mielosupresija je lahko bolj izrazita in traja dalj časa pri bolnikih, ki so predhodno prejeli kemoterapijo ali obsevanje. V kliničnem preskušanju bolnikov z akutno levkemijo se je pri vseh, ki so se zdravili z mitoksantronom pojavila znatna mielosupresija. Med 80 vključenimi bolniki so bile mediana vrednosti najnižjega števila belih krvnih celic in trombocitov 400/µl (WHO, stopnja IV) oziroma 9500/µl (WHO stopnja IV). Pri akutni levkemiji je težko oceniti hematološko toksičnost, ker tradicionalne parametre depresije kostnega

mozga, kot sta število belih krvnih celic in število trombocitov, zamenjuje nadomestitev kostnega mozga z levkemičnimi celicami.

Pediatrična populacija
Zdravljenje z mitoksantron pri pediatrični populaciji ni priporočljivo. Varnost in učinkovitost še nista bili dokazani.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih
Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Za mitoksantron ni specifičnega antidota. Poročali so o primerih nenamernega prevelikega odmerjanja. Štirje bolniki, ki so prejeli med 140 in 180 mg/m^2 kot enkratno bolusno injekcijo, so umrli zaradi hude levkopenije z okužbo. Med daljšimi obdobji hude mielosupresije sta morda potrebni hematološka podpora in protimikrobno zdravljenje.

Čeprav študije pri bolnikih s hudo ledvično odpovedjo še niso bile izvedene, se mitoksantron obširno veže na tkivo in ni verjetno, da bi bil učinek zdravljenja ali toksičnost ublažena s peritonealno dializo ali hemodializo.

Pojavi se lahko hematopoetska, gastrointestinalna, jetrna ali ledvična toksičnost, odvisno od apliciranega odmerka in telesnega stanja bolnika. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnike podrobno spremljati.
Zdravljenje mora biti simptomatsko in podporno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), antraciklinski antibiotiki in sorodne učinkovine
Oznaka ATC: L01DB07

Mehanizem delovanja
Mitoksantron, učinkovina, ki reagira z DNA z interkalacijo v dezoksiribonukleinsko kislino (DNA) prek vodikovih vezi, povzroči navzkrižne povezave in verižne prelome. Mitoksantron posega tudi v ribonukleinsko kislino (RNA) in je močan zaviralec topoizomeraze II, encima, ki je odgovoren za razklenitev in obnovitev poškodovane DNA. Ima citocidni učinek na proliferirajoče in neproliferirajoče človeške celice v kulturi, kar nakazuje pomanjkanje specifičnosti za fazo celičnega

cikla in aktivnost proti hitro proliferirajočim in počasi nastajajočim novotvorbam. Mitoksantron zavira celični cikel v fazi G2, kar vodi v povečan delež RNA v celicah in poliploidijo.

V preskušanjih in vitro so ugotovili, da mitoksantron zavira proliferacijo celic B, celic T in makrofagov ter poslabšuje prisotnost antigena in izločanje interferona gama, dejavnika tumorske nekroze alfa in interlevkina 2.

Farmakodinamični učinki
Mitoksantron, sintetični derivat antracenediona, je uveljavljeno citotoksično, antineoplastična učinkovina. O njegovih zdravilnih učinkih so poročali v številnih primerih malignih bolezni.

Klinična učinkovitost in varnost
Zdravljenje z 12 do 14 mg/m² mitoksantrona je bilo učinkovito pri zdravljenju različnih vrst raka. Ta odmerek je bil dan v 21-dnevnih ciklih, pri indukcijskem zdravljenju AML tri zaporedne dni, pri konsolidacijskem zdravljenju pa dva dneva. Mitoksantron učinkuje, ko se da samostojno ali v kombinaciji z drugimi učinkovinami proti raku ali kortikosteroidi.

Mitoksantron je v kombinaciji z drugimi citostatičnimi učinkovinami učinkovit pri zdravljenju metastatskega raka dojke, tudi pri bolnikih, pri katerih adjuvantno zdravljenje z antraciklinskim režimom ni bilo uspešno.

Mitoksantron v kombinaciji s kortikosteroidi izboljšuje nadzor bolečine in kakovost življenja pri bolnikih z napredovalim, na kastracijo odpornim, rakom prostate brez kakršnih koli izboljšav v preživetju.
Mitoksantron je v kombinaciji s citarabinom v obliki začetnega indukcijskega zdravljenja vsaj tako učinkovit za indukcijo remisije kot kombinacije z daunorubicinom pri odraslih bolnikih s predhodno nezdravljeno AML. Mitoksantron samostojno ali v kombinaciji z drugimi citostatičnimi zdravili kaže objektivni odziv pri bolnikih z več vrstami NHL. Dolgoročno uporabnost mitoksantrona omejuje pojav odpornosti raka, ki se lahko konča s smrtnim izidom, kadar se uporablja kot zdravilo zadnje izbire.

Pediatrična populacija
Varnost in učinkovitost pri pediatričnih bolnikih še nista bili dokazani.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija
Farmakokinetika mitoksantrona pri bolnikih po intravenskem enkratnem odmerku se lahko predstavi s tridelnim modelom. Pri bolnikih, ki so prejeli odmerek od 15 do 90 mg/m^2, obstaja linearno razmerje med odmerkom in površino pod krivuljo koncentracije (AUC). Akumulacije učinkovine v plazmi niso opazili, ko so mitoksantron dajali dnevno pet dni ali v enkratnem odmerku vsake tri tedne.

Porazdelitev
Porazdelitev v tkiva je obsežna: porazdelitveni volumen v stanju ravnovesja presega 1.000 l/m^2. Plazemske koncentracije se v prvih dveh urah zmanjšujejo hitro, nato pa počasi. Mitoksantron se v 78 % veže na beljakovine v plazmi. Vezava ni odvisna od koncentracije in nanjo ne vpliva prisotnost fenitoina, doksorubicina, metotreksata, prednizona, prednizolona, heparina ali acetilsalicilne kisline. Mitoksantron ne prehaja skozi krvno-možgansko pregrado. Distribucija v testise je relativno nizka.

Biotransformacija in izločanje
Poti do presnove mitoksantrona še niso pojasnjene. Mitoksantron se izloča počasi z urinom in blatom kot nespremenjena učinkovina ali kot neaktivni presnovki. V študijah pri ljudeh so v 5-dnevnem obdobju po dajanju zdravila našli le 10 % odmerka v urinu in 18 % v blatu, v obliki učinkovine ali presnovkov. Od materiala v urinu je bilo 65 % nespremenjene učinkovine. Preostalih 35 % so sestavljali derivati monokarboksilne in dikarboksilne kisline ter njihovi glukuronidni konjugati.

Obstajajo številna poročila, da je razpolovna doba faze izločanja med 10 in 40 urami, vendar je nekaj drugih avtorjev študij poročalo tudi o veliko daljši razpolovni dobi, ki je od 7 do 12 dni. Razlog za razlike v ocenah so lahko razpoložljivost podatkov kasneje po prejetih odmerkih, presoja podatkov in občutljivost analiz.

Posebne skupine bolnikov
Očistek mitoksantrona je lahko manjši zaradi okvare jeter.
V farmakokinetiki mitoksantrona med starejšimi in mlajšimi odraslimi bolniki ni opaziti pomembnih razlik. Učinek spola, rase in okvare ledvic na farmakokinetiko mitoksantrona ni znan.
Farmakokinetika mitoksantrona pri pediatrični populaciji ni znana.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije toksičnosti po enkratnih in ponavljajočih odmerkih so bile opravljene na miših, podganah, psih, kuncih in opicah. Hematopoetski sistem je bil primarni ciljni organ toksičnosti, kar se odraža z mielosupresijo. Srce, ledvice, prebavila in testisi so bili dodatne tarče. Zaznali so tubularno atrofijo testisov in zmanjšano število spermijev.

Mitoksantron je bil mutagen in klastogen v vseh testnih sistemih in vitro ter pri podganah in vivo. Rakotvorni učinki so bili opaženi pri podganah in mišjih samcih. Dajanje zdravila brejim podganam v obdobju organogeneze je pokazalo zaostajanje rasti ploda pri odmerkih > 0,01-kratnika priporočenega odmerka za človeka na osnovi mg/m^2. Dajanje zdravila brejim kunčjim samicam v obdobju organogeneze je pokazalo incidenco prezgodnjega poroda pri odmerkih > 0,01-kratnika priporočenega odmerka za človeka na osnovi mg/m^2. V teh študijah ni bilo opaziti teratogenih učinkov, vendar so bili največji preizkušeni odmerki manjši od priporočenega odmerka za človeka (0,02- in 0,05-kratnik pri podganah in kuncih oziroma na osnovi mg/m^2). Učinkov na razvoj mladičev ali plodnost v študijah dveh generacij podgan niso ugotovili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid,
natrijev acetat,
koncentrirana ocetna kislina,
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila Onkotrone ne smemo mešati z drugimi zdravili v infuzijskih raztopinah ali v brizgah. Mitoksantronu ne smemo dodajati heparina, aztreonama, piperacilina oz. tazobaktama, propofola, hidrokortizona ali paklitaksela, ker lahko pride do obarjanja.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Mitoksantrona ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na vsebniku in na zloženki.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Odprte viale zdravila Onkotrone in že pripravljene infuzijske raztopine mitoksantrona shranjujte v suhem in temnem prostoru pri sobni temperaturi do 25 °C. Raztopine ne smete zamrzniti!
Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Po prvem odprtju vsebnika (odprtje injekcijske viale)
Mitoksantron v raztopini za injiciranje lahko infundirate po delih, če je potrebno. Jemanje zdravila iz viale mora potekati v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih. V teh pogojih je bila dokazana kemična in fizikalna stabilnost zdravila 7 dni pri temperaturi +25 °C.
Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če način odpiranja izključuje tveganje za mikrobno kontaminacijo. Če zdravila ne uporabite takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren sam uporabnik in ne smejo preseči 7 dni pri temperaturi +25 °C.

Po redčenju ali rekonstituciji zdravila v skladu z navodili (raztopina mitoksantrona za infundiranje, ki je pripravljena za takojšnjo uporabo):
Raztopino za infundiranje, ki je pripravljena za takojšnjo uporabo, je treba uporabiti v 4 dneh, če je shranjena pri temperaturi med +4 °C in +25 °C, če je rekonstitucija oziroma redčenje potekalo v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih. Preostalo raztopino morate zavreči.
Z mikrobiološkega stališča je treba raztopino za infundiranje, ki je pripravljena za takojšnjo uporabo, uporabiti takoj. V primeru shranjevanja raztopine za infundiranje, ki je pripravljena za takojšnjo uporabo, je za čas in pogoje shranjevanja odgovoren sam uporabnik in ne smejo preseči 4 dni pri temperaturi med +4 °C in +25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Primarna (stična) ovojnina
Injekcijske viale iz prozornega stekla v skladu z DIN-ISO, v različnih velikostih.
Zamašek iz bromobutilne gume, v skladu z DIN ISO.

Vsebina
Škatla z 1 injekcijsko vialo z 20 mg mitoksantrona v 10 ml raztopine za injiciranje.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Raztopine, ki vsebujejo mitoksantron, je treba zbirati ločeno od drugih zdravil, ki jim je potekel rok uporabnosti. Prazne injekcijske viale zbirajte in odlagajte na enak način (glejte poglavje 4.4 – Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).
Pri ravnanju z mitoksantronom je treba preprečiti kontaminacijo. Med pripravo, dajanjem in odlaganjem kontaminiranih odpadkov ter med dekontaminacijo predmetov (npr. sanitarij) mora osebje vedno nositi zaščitne rokavice in zaščitna očala. Predmete, ki so prišli v stik z raztopinami mitoksantrona, lahko očistite s suspenzijo 5,5 utežnih delov kalcijevega hipoklorita v 13-ih delih vode, potem pa jih obilno sperite z vodo. Predmete, ki ste jih v notranjosti razkužili s hipokloritom, smete ponovno uporabiti kot vsebnike za raztopino mitoksantrona šele po spiranju z razredčeno ocetno kislino in kasnejšem večkratnem spiranju z vodo.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BAXTER, d.o.o.
Letališka cesta 29A
1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/99/01183/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19.03.1999
Datum zadnjega podaljšanja: 31.3.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

4. 6. 2024