

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mitoxantron-Ebewe, 2 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 2 mg mitoksantronu (*Mitoxantronum*) w postaci chlorowodoru mitoksantronu.

1 fiolka z 5 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 10 mg mitoksantronu (w postaci chlorowodoru mitoksantronu).

1 fiolka z 10 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 20 mg mitoksantronu (w postaci chlorowodoru mitoksantronu).

Zawartość sodu:

10 mg/5 ml: 0,739 mmol

20 mg/10 ml: 1,478 mmol

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.  
Klarowny, niebieski roztwór.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Mitoksantron jest wskazany w leczeniu:

- raka piersi z przerzutami;
- chłoniaka nieziarniczego (typu non-Hodgkin);
- ostrej białaczki nieлимfocytowej u dorosłych, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi;
- wtórnej postępującej (SPMS) lub nawracająco-ustępującej (RRMS) postaci stwardnienia rozsianego.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podania

##### Dorośli i pacjenci w podeszłym wieku

Leczenie raka piersi z przerzutami, chłoniaka nieziarniczego

*Dawkowanie w monoterapii*

Zalecana początkowa dawka mitoksantronu stosowanego w monoterapii wynosi 14 mg/m<sup>2</sup> pc., podawana w pojedynczej dawce dożylniej. Tę pełną dawkę można powtórzyć 21 dni po pierwszym podaniu, jeśli liczba leukocytów i płytek krwi osiągnie wystarczający poziom. Mniejszą dawkę początkową (12 mg/m<sup>2</sup> pc. lub mniejszą) zaleca się u pacjentów z niewystarczającą rezerwą szpikową, np. na skutek wcześniejszej chemioterapii lub u pacjentów w złym stanie ogólnym.

Modyfikację dawkowania oraz czas podawania kolejnych dawek należy uzależnić od klinicznej oceny stopnia i czasu trwania mielosupresji. Mitoksantronu nie wolno podawać pacjentom z liczbą neutrofilów <1500/mm<sup>3</sup> i (lub) liczbą płytek krwi <25 000/mm<sup>3</sup>. Poniższa tabela zawiera

proponowane wskazówki dotyczące modyfikacji dawkowania w leczeniu zaawansowanego raka piersi i chłoniaka nieziarniczego, w zależności od nadiru hematologicznego (który zazwyczaj występuje po upływie około 10 dni od podania leku).

Nadir po pierwszej dawce		Czas do normalizacji	Kolejna dawka po odpowiedniej normalizacji hematologicznej
WBC	Płytki krwi		
>1500/mm <sup>3</sup>	oraz >50 000/mm <sup>3</sup>	≤21 dni	Powtórzyć dawkę początkową po normalizacji
>1500/mm <sup>3</sup>	oraz >50 000/mm <sup>3</sup>	>21 dni	Wstrzymać dawkowanie aż do normalizacji, następnie powtórzyć dawkę początkową
<1500/mm <sup>3</sup>	oraz <50 000/mm <sup>3</sup>	Bez znaczenia	Po normalizacji zmniejszyć dawkę początkową o 2 mg/m <sup>2</sup> pc.
<1000/mm <sup>3</sup>	oraz <25 000/mm <sup>3</sup>	Bez znaczenia	Po normalizacji zmniejszyć dawkę początkową o 4 mg/m <sup>2</sup> pc.

#### *Leczenie skojarzone*

W leczeniu raka piersi z przerzutami skuteczne okazało się połączenie mitoksantronu z innymi środkami cytotoksycznymi, w tym z cyklofosfamidem i 5-fluorouracylem lub metotreksatem i mitomycyną C. Należy zapoznać się z informacjami na temat modyfikacji dawkowania i podawania leku w fachowej literaturze.

Jeśli mitoksantron jest stosowany z innym środkiem mielosupresyjnym jako część chemioterapii skojarzonej, zaleca się, by początkową dawkę mitoksantronu zmniejszyć o 2 do 4 mg/m<sup>2</sup> pc. w stosunku do dawek zalecanych w monoterapii. Kolejne dawki, jak wskazuje powyższa tabela, zależą od stopnia i czasu trwania mielosupresji.

#### Leczenie ostrej białaczki nielimfocytowej

##### *Dawkowanie w monoterapii w okresie nawrotu choroby*

Dawka zalecana dla wywołania remisji wynosi 12 mg/m<sup>2</sup> pc., podawana dożylnie codziennie przez pięć kolejnych dni (dawka całkowita wynosi w sumie 60 mg/m<sup>2</sup> pc.). W badaniach klinicznych z zastosowaniem tej dawki pełna remisja nastąpiła w wyniku pierwszej kuracji indukcyjnej.

#### *Leczenie skojarzone*

Mitoksantron był stosowany w schematach wielolekowych w leczeniu ostrej białaczki nielimfocytowej. Większość doświadczeń klinicznych dotyczy stosowania mitoksantronu z cytarabiną. Skojarzenie to stosowano z powodzeniem w podstawowym leczeniu ostrej białaczki nielimfocytowej oraz w okresie nawrotu.

Skutecznym schematem dawkowania w celu indukcji remisji u pacjentów wcześniej nieleczonych jest podawanie mitoksantronu w dawce 10 do 12 mg/m<sup>2</sup> pc. dożylnie przez 3 dni w skojarzeniu z cytarabiną w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> pc. dożylnie przez 7 dni (w infuzji ciągłej). Po tym następuje druga kuracja indukcyjna i konsolidacyjna, jeśli lekarz prowadzący uzna to za właściwe. W badaniach klinicznych czas trwania leczenia w kuracjach indukcyjnych i konsolidacyjnych skrócono do 2 dni w przypadku mitoksantronu oraz do 5 dni w przypadku cytarabiny. Jednak o modyfikacji takiego schematu dawkowania powinien decydować lekarz prowadzący, w zależności od stanu pacjenta.

Jeśli po zastosowaniu pierwszej kuracji indukcyjnej wystąpi ciężka lub zagrażająca życiu toksyczność hematologiczna, następne podanie produktu leczniczego należy wstrzymać do czasu ustąpienia objawów toksyczności (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Leczenie konsolidacyjne zastosowane w dwóch dużych, randomizowanych, wielośrodkowych badaniach klinicznych potwierdziło zasadność stosowania mitoksantronu w dawce 12 mg/m<sup>2</sup> pc. podawanego w 24-godzinnej infuzji dożylniej w dniach 1. i 2. oraz cytarabiny w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> pc. przez 5 dni w ciągłej 24-godzinnej infuzji. Pierwszy zabieg miał miejsce po upływie około 6 tygodni po ostatniej kuracji indukcyjnej, a drugi zwykle w 4 tygodnie po pierwszym. Nie obserwowano ciężkich zaburzeń czynności szpiku. Patrz punkty 4.4 i 4.8.

Wykazano również skuteczność mitoksantronu w skojarzeniu z etopozydem u pacjentów ze wznową lub u pacjentów opornych na podstawową tradycyjną chemioterapię. Zastosowanie mitoksantronu w skojarzeniu z etopozydem, jak również z innymi środkami cytotoksycznymi, może spowodować większą mielosupresję niż w przypadku podawania samego mitoksantronu.

Decyzję o dostosowaniu dawkowania podejmuje lekarz prowadzący w zależności od toksyczności, odpowiedzi na leczenie i indywidualnej charakterystyki pacjenta.

#### Leczenie stwardnienia rozsianego

Zalecana dawka mitoksantronu wynosi 12 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana co 3 miesiące w infuzji dożylniej trwającej od 5 do 15 minut. W razie działań niepożądanych planowaną dawkę należy dostosować zgodnie z poniższą tabelą:

Dawka (mg/m <sup>2</sup> pc.)	Toksyczność kliniczna	WBC/mm <sup>3</sup>	Płytki krwi/mm <sup>3</sup>
10	Umiarkowana do ciężkiej	-	-
9	-	<3500	<100 000
6	-	<3500	<75 000

Zalecany czas leczenia pacjentów otrzymujących maksymalną zalecaną dawkę wynosi 24 miesiące. W indywidualnych przypadkach czas ten można skrócić, np. w razie toksycznych działań leczenia. Powodzenie terapii zależy nie tylko od zastosowania maksymalnego czasu trwania leczenia. Niektórzy pacjenci byli również leczeni dłużej skumulowaną dawką większą niż 100 mg/m<sup>2</sup> pc. Na ogół nie należy przekraczać skumulowanej dawki 140 mg/m<sup>2</sup> pc. Decyzję o leczeniu dłuższym niż 2 lata podejmuje w każdym przypadku lekarz prowadzący.

#### *Dzieci*

Doświadczenie z zastosowaniem mitoksantronu u dzieci jest ograniczone, dlatego obecnie nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania w tej populacji pacjentów.

#### *Pacjenci z niewydolnością nerek i (lub) wątroby*

U pacjentów z niewydolnością nerek należy zachować szczególną ostrożność.

U pacjentów z nieprawidłowymi wynikami badań czynności wątroby może być konieczne dostosowanie dawkowania. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (stężenie bilirubiny >3,4 mg/dl) wartość AUC jest trzykrotnie większa niż u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby otrzymujących taką samą dawkę mitoksantronu.

Mitoksantronu nie należy stosować u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4), a u innych chorych konieczne jest zachowanie szczególnej ostrożności i ewentualna modyfikacja dawkowania.

Należy zapoznać się z literaturą fachową w celu uzyskania informacji dotyczących szczegółowych schematów dawkowania.

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy przeznaczony jest wyłącznie do podawania dożylnego.

Przed zastosowaniem produkt należy rozcieńczyć (patrz punkt 6.6). Należy uważać, by nie doszło do kontaktu mitoksantronu ze skórą, błonami śluzowymi oraz aby produkt leczniczy nie dostał się do oczu. W razie wynaczynienia podawanie leku należy natychmiast przerwać, a następnie wznówić podawanie do innej żyły. Brak drażniących właściwości mitoksantronu minimalizuje ryzyko ciężkiej miejscowej reakcji po wynaczynieniu.

### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na mitoksantron, na inne antracykliny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Zahamowanie czynności szpiku kostnego.
- Podawanie dotętnicze, podskórne, dokanałowe lub domięśniowe.
- Ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Mitoksantron może być podawany wyłącznie przez wykwalifikowany personel medyczny, pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Podobnie jak w przypadku innych środków cytotoksycznych, podczas stosowania mitoksantronu należy zachować ostrożność.

Mitoksantron należy podawać w powolnej infuzji dożylniej. Nigdy nie należy podawać go dotętniczo, podskórnie, dokanałowo lub domięśniowo (patrz punkt 4.3). Opisywano przypadki ciężkiego miejscowego uszkodzenia tkanek w przypadku wynaczynienia. Mitoksantronu nie należy podawać dooponowo ze względu na ryzyko ciężkich powikłań z trwałymi następstwami.

Z wyjątkiem leczenia ostrej białaczki limfatycznej mitoksantronu zasadniczo nie należy podawać pacjentom, u których wyjściowa bezwzględna liczba neutrofilów (ang. ANC) jest mniejsza niż  $1500 \text{ komórek/mm}^3$ . W celu monitorowania zaburzeń czynności szpiku, głównie neutropenii (która może być ciężka i prowadzić do zakażeń), podczas leczenia wskazane jest częste kontrolowanie obrazu krwi obwodowej.

Podczas leczenia konieczne jest regularne monitorowanie parametrów hematologicznych (włącznie z oznaczeniem liczby płytek), klinicznych i biochemicznych. W zależności od wyników tych badań może być konieczne dostosowanie dawkowania (patrz punkt 4.2).

Mitoksantron należy stosować ostrożnie u pacjentów z pancytopenią lub ciężkimi zakażeniami, a także z ciężką niewydolnością wątroby lub nerek.

Mitoksantron należy stosować ostrożnie u pacjentów z istniejącą mielosupresją lub w złym stanie ogólnym. Zaleca się częstsze badanie morfologii (ze szczególnym uwzględnieniem liczby neutrofilów). Cięższe lub przedłużające się zahamowanie czynności szpiku może występować u pacjentów, których wcześniej poddawano intensywnej chemioterapii bądź radioterapii lub u pacjentów w złym stanie ogólnym.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania mitoksantronu u pacjentów z ciężkimi kardiomiopatiami w wywiadzie. Notowano przypadki zaburzeń czynności serca, w tym zastoinową niewydolność serca i zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory. Ryzyko kardiotoksyczności jest większe u pacjentów wcześniej leczonych pochodnymi antracykliny, wcześniej lub jednocześnie poddanych radioterapii w obrębie klatki piersiowej lub śródpiersia, chorych z istniejącą czynną lub utajoną chorobą serca lub pacjentów leczonych jednocześnie produktami leczniczymi o działaniu kardiotoksycznym.

Ryzyko kardiotoksyczności mitoksantronu zwiększa się wraz z dawką skumulowaną (zwiększa się znacząco po przekroczeniu dawki kumulacyjnej  $160 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ ). Należy uważnie kontrolować stan pacjentów z jednym lub więcej czynnikami ryzyka, otrzymujących mitoksantron w skojarzeniu z cytostatykami o działaniu kardiotoksycznym lub innymi kardiotoksycznymi produktami leczniczymi oraz w razie konieczności modyfikować dawkę.

Kardiotoksyczność mitoksantronu może wystąpić po zastosowaniu mniejszej dawki skumulowanej ( $<100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ ), niezależnie od obecności wymienionych czynników ryzyka.

Kardiotoksyczność i jej najcięższa postać, nieodwracalna i zagrażająca życiu zastoinowa niewydolność serca, może wystąpić zarówno podczas leczenia mitoksantronem, jak i po upływie miesięcy lub lat po zakończeniu leczenia.

Zaleca się, by pacjenci z grup ryzyka byli leczeni mitoksantronem w pełnych dawkach. Zaleca się jednak zachowanie szczególnej ostrożności oraz prowadzenie dokładnych regularnych badań serca od początku leczenia. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów wcześniej leczonych maksymalnymi dawkami skumulowanymi antracyklin (np. dokсорubicyny i daunorubicyny).

Czynność serca należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia i dokładnie monitorować przez cały okres leczenia mitoksantronem. Ryzyko zastoinowej niewydolności serca można zmniejszyć regularnie kontrolując w trakcie leczenia frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF). Zmniejszenie wartości LVEF o 25% w trakcie leczenia mitoksantronem jest wskazaniem do zakończenia leczenia. Najbardziej specyficzną metodą oceny czynności serca (ocena frakcji wyrzutowej) jest scyntygrafia bramkowana serca (MUGA) lub echokardiografia. Po wystąpieniu pierwszych objawów zaburzeń czynności serca leczenie należy natychmiast przerwać.

Ryzyko klinicznych objawów zastoinowej niewydolności serca u chorych na raka jest szacowane na 2,6% po zastosowaniu skumulowanej dawki 140 mg/m<sup>2</sup> pc. w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami.

Doświadczenie z długotrwałym stosowaniem mitoksantronu jest obecnie ograniczone i dlatego jest zalecane, by badania serca wykonywać również u pacjentów bez określonych czynników ryzyka podczas leczenia dawką skumulowaną większą niż 160 mg/m<sup>2</sup> pc.

Zaleca się uważny nadzór medyczny nad pacjentami z ciężką niewydolnością wątroby, obrzękiem, wodobrzuszem lub wysiękiem opłucnowym.

W leczeniu białaczki może wystąpić hiperurykemia, jako wynik szybkiego rozpadu komórek nowotworowych pod wpływem mitoksantronu. Przed rozpoczęciem leczenia przeciwbiałaczkowego należy monitorować stężenie kwasu moczowego w surowicy oraz profilaktycznie podać leki zmniejszające stężenie tego kwasu. Zakażenia układowe należy leczyć jednocześnie lub tuż przed rozpoczęciem leczenia mitoksantronem.

#### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania mitoksantronu w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym

Mitoksantron powinien podawać wyłącznie lekarz z odpowiednimi kwalifikacjami w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Podczas leczenia mitoksantronem mogą wystąpić zaburzenia czynności serca. Wśród pacjentów ze stwardnieniem rozsianym notowano przypadki nagłego zgonu, ale ich związek przyczynowy ze stosowaniem mitoksantronu nie jest znany.

Należy zachować następujące środki ostrożności:

Przed leczeniem należy ocenić frakcję wyrzutową lewej komory serca (echokardiografia lub badanie izotopowe). Pomiar ten należy również wykonać u pacjentów z przedmiotowymi lub podmiotowymi objawami niewydolności serca podczas leczenia. Pacjenci ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory (<50% normy) zazwyczaj powinni być wykluczeni z leczenia mitoksantronem.

Pacjenci, którzy otrzymali dawkę skumulowaną 100 mg/m<sup>2</sup> pc. mitoksantronu powinni przejść pełne kontrolne badanie serca (w tym pomiar frakcji wyrzutowej lewej komory) przed podjęciem dalszego leczenia. Pacjenci, którzy otrzymali dawkę skumulowaną 140 mg/m<sup>2</sup> pc. mitoksantronu nie powinni już być leczeni mitoksantronem.

Przed leczeniem oraz po wystąpieniu przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia podczas leczenia należy wykonać pełne badanie morfologii krwi (z oznaczeniem płytek krwi). Przed leczeniem konieczna jest również ocena aktywności enzymów wątrobowych w surowicy.

Nie zaleca się podawania mitoksantronu w ramach leczenia stwardnienia rozsianego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, gdyż klirens mitoksantronu jest u nich zmniejszony. Nie ma parametrów laboratoryjnych pomocnych w określeniu przewidywanego klirensu i dostosowaniu dawkowania. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania mitoksantronu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i brak zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania.

#### *Wtórne białaczki*

U chorych na raka leczonych antracyklinami notowano występowanie wtórnej, ostrej białaczki szpikowej (AML). Występowanie opornej na leczenie wtórnej białaczki jest bardziej prawdopodobne, gdy antracykliny stosowane są w skojarzeniu z innymi lekami o szkodliwym wpływie na DNA lub radioterapią u pacjentów otrzymujących wcześniej duże dawki leków cytotoksycznych albo podczas zwiększania dawki antracyklin.

U 1774 chorych z rakiem piersi leczonych mitoksantronem w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi i radioterapią skumulowane ryzyko ostrej białaczki szpikowej związanej z leczeniem oszacowano na 1,1% i 1,6% po 5 i 10 latach.

Istnieją doniesienia z okresu po wprowadzeniu mitoksantronu do obrotu o przypadkach zgonu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym z powodu ostrej białaczki.

Stosowanie inhibitorów topoizomerazy II (w tym mitoksantronu) w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi (zwłaszcza antracyklinami) i (lub) radioterapią wiązało się z rozwojem ostrej białaczki szpikowej lub zespołu mielodysplastycznego. Również podczas stosowania mitoksantronu w monoterapii notowano zwiększone ryzyko rozwoju wtórnej ostrej białaczki szpikowej (patrz punkty 4.5 i 4.8).

#### *Mielosupresja*

Mitoksantron może niezależnie od dawki prowadzić do rozwoju mielosupresji. Mitoksantron podaje się w dawce, która może spowodować zahamowanie czynności szpiku kostnego. Ciężkie zaburzenia czynności szpiku występują, gdy mitoksantron jest podawany w dużych dawkach (>14 mg/m<sup>2</sup> pc. przez 3 dni).

Podczas i po zakończeniu leczenia należy zapewnić dostępność odpowiednich urządzeń do kontroli klinicznej i laboratoryjnej, dodatkowego leczenia, w tym antybiotyków, krwi i produktów krwiopochodnych itd.

Należy zachować szczególną ostrożność w celu zapewnienia całkowitej remisji hematologicznej przed rozpoczęciem leczenia konsolidacyjnego (jeśli jest stosowane), a stan pacjentów należy ściśle monitorować w tej fazie.

#### *Niewydolność wątroby*

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania mitoksantronu u pacjentów z niewydolnością wątroby. Badania czynności wątroby należy wykonywać przed każdym zabiegiem. Leczenie mitoksantronem nie jest zalecane u pacjentów z nieprawidłowymi wynikami badań czynności wątroby ze względu na możliwość zmniejszonej wartości klirensu mitoksantronu. Może być konieczne dostosowanie dawki.

#### *Inne*

Mitoksantron może powodować niebiesko-zielone zabarwienie moczu do 24 godzin po podaniu, o czym należy poinformować pacjentów.

Sporadycznie donoszono o niebieskim zabarwieniu skóry i paznokci. Bardzo rzadko może wystąpić niebieskie zabarwienie twardówki.

Leki immunosupresyjne mogą zaburzać odpowiedź odpornościową na zakażenia. Zakażenia układowe należy leczyć jednocześnie lub tuż przed rozpoczęciem leczenia mitoksantronem.

Podczas stosowania mitoksantronu istnieje ryzyko wystąpienia reakcji alergicznych, w tym wstrząsu anafilaktycznego i skurczu oskrzeli u pacjentów z astmą oskrzelową lub alergią w wywiadzie.

Istnieje możliwość, że leczenie mitoksantronem powoduje zmniejszenie ilości i jakości plemników.

Kobietom w wieku rozrodczym i ich partnerom odradza się poczęcie dziecka oraz zaleca stosowanie skutecznych metod zapobiegania ciąży w czasie leczenia i przez co najmniej 6 miesięcy od jego zakończenia (patrz punkt 4.6).

Szczepienie w czasie leczenia mitoksantronem może być nieskuteczne. Należy unikać immunizacji z zastosowaniem żywych szczepionek wirusowych (np. szczepionki przeciw żółtej febrze) ze względu na ryzyko ciężkiego zakażenia.

W leczeniu białaczki może wystąpić hiperurykemia, jako wynik szybkiego rozpadu komórek nowotworowych pod wpływem mitoksantronu. Przed rozpoczęciem leczenia przeciwbiałaczkowego należy monitorować stężenie kwasu moczowego w surowicy oraz profilaktycznie podać leki zmniejszające stężenie tego kwasu.

Koncentrat Mitoxantron-Ebewe zawiera sód (10 mg/5 ml: 0,739 mmol sodu oraz 20 mg/10 ml: 1,478 mmol). Należy to wziąć pod uwagę podczas leczenia pacjentów stosujących dietę z kontrolowaną ilością sodu.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Badania *in vitro* wykazały, że mitoksantron nie hamuje aktywności izoenzymów 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 cytochromu P450 i jest słabym induktorem CYP450 2E1.

Mitoksantron wykazuje synergizm działania z cytarabiną, cisplatyną, cyklofosfamidem, 5-fluorouracylem, metotreksatem, winkrystyną, dakarbazyną.

W trakcie leczenia mitoksantronem można stosować leki zmniejszające stężenie kwasu moczowego (mitoksantron zwiększa stężenie kwasu moczowego w surowicy).

Fenytoina, doksorubicyna, metotreksat, prednizon, prednizolon, heparyna, kwas acetylosalicylowy nie wpływają na wiązanie mitoksantronu z białkami osocza.

Ze względu na niezgodności, mitoksantronu nie należy mieszać z innymi lekami.

Podawanie inhibitorów topoizomerazy II, w tym mitoksantronu, w skojarzeniu z innymi środkami przeciwnowotworowymi i (lub) radioterapią wiązało się z rozwojem ostrej białaczki szpikowej lub zespołu mielodysplastycznego (MDS), patrz także punkty 4.4 i 4.8.

Podczas leczenia skojarzonego z innymi lekami przeciwnowotworowymi nie można wykluczyć zwiększenia działania toksycznego (zwłaszcza na szpik kostny i serce).

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami mielosupresyjnymi może spowodować nasilenie toksycznego działania mitoksantronu i (lub) jednocześnie podawanych leków na szpik kostny.

Jednoczesne stosowanie mitoksantronu z lekami o potencjalnym działaniu cytotoksycznym (np. z innymi antracyklinami) zwiększa toksyczne działanie na serce.

Cyklosporyna zmniejsza klirens mitoksantronu. Może być konieczne dostosowanie dawki.

Immunizacja w czasie leczenia mitoksantronem może być nieskuteczna. Nie należy stosować żywych szczepionek.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Ciąża

Mitoksantron może wykazywać działanie genotoksyczne i zaburzać rozwój zarodka. Nie należy go podawać pacjentkom w ciąży (zwłaszcza w pierwszym trymestrze).

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży w czasie leczenia i przez co najmniej 6 miesięcy od jego zakończenia.

W przypadku, gdy zastosowanie mitoksantronu w okresie ciąży jest konieczne, pacjentce należy udzielić pełnej informacji medycznej na temat ryzyka związanych z leczeniem działań niepożądanych u dziecka.

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia, należy skierować ją do poradni genetycznej.

### Karmienie piersią

Mitoksantron przenika do mleka kobiecego i może mieć wpływ na karmione piersią niemowlę.

Znaczące stężenie mitoksantronu (18 nanogramów/ml) wykrywane było w mleku po 28 dniach od podania ostatniej dawki. Karmienie piersią podczas leczenia jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

### Płodność

Mitoksantron może wykazywać działanie genotoksyczne. Mężczyznom leczonym mitoksantronem nie zaleca się poczęcia dziecka w trakcie leczenia i do 6 miesięcy od jego zakończenia. Ponadto należy poinformować pacjentów o możliwości zamrożenia nasienia przed rozpoczęciem leczenia ze względu na możliwość trwałej niepłodności w wyniku leczenia mitoksantronem.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na możliwe działania niepożądane mitoksantron może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## 4.8 Działania niepożądane

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )

Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )

Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ )

Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

### **Zaburzenia serca**

*Często:* zaburzenia rytmu serca, zmiany w EKG, zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory, duszność, bradykardia zatokowa

*Niezbyt często:* niewydolność serca (zastoinowa niewydolność serca), ból w klatce piersiowej

*Rzadko:* zawał mięśnia sercowego

*Bardzo rzadko:* kardiomiopatia

U pacjentów otrzymujących dawki skumulowane  $> 160$  mg mitoksantronu/m<sup>2</sup> pc. należy monitorować czynność serca.

U pacjentów leczonych wcześniej antracykliną lub innymi kardiotoksycznymi onkolitykami i (lub) poddanych radioterapii śródpiersia oraz u pacjentów z chorobą układu krążenia istnieje większe ryzyko działań niepożądanych na serce. Donoszono o kardiomiopatii oraz reakcjach anafilaktycznych lub rzekomoanafilaktycznych (w tym wstrząsie).

### **Zaburzenia krwi i układu chłonnego**

*Bardzo często:* hipoplazja szpiku, granulocytopenia, neutropenia, nieprawidłowości dotyczące leukocytów

*Często:* mielosupresja, leukopenia



*Niezbyt często:* trombocytopenia

*Rzadko:* niedokrwistość

Przemijająca leukopenia z najmniejszymi wartościami 10 do 13 dni po leczeniu (u 6% pacjentów ciężka leukopenia), trombocytopenia (u 1% pacjentów ciężka trombocytopenia).

Mielosupresja jest niepożądanym działaniem mitoksantronu ograniczającym dawkę.

Cięższe lub przedłużające się zahamowanie czynności szpiku może występować u pacjentów, którzy zostali wcześniej poddani intensywnej chemioterapii lub radioterapii.

### **Zaburzenia układu nerwowego**

*Często:* niespecyficzne neurologiczne działania niepożądane, tj. senność, zapalenie nerwów, dezorientacja, drgawki, niepokój i parestezje

*Częstość nieznana:* ból głowy

### **Zaburzenia oka**

*Rzadko:* odwracalne niebieskie zabarwienie twardówki

*Częstość nieznana:* zapalenie spojówek

### **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia**

*Często:* zapalenie błony śluzowej nosa

### **Zaburzenia żołądka i jelit**

*Bardzo często:* nudności, wymioty

*Często:* zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błon śluzowych\*, utrata apetytu, biegunka, ból brzucha, zaparcie

*Niezbyt często:* krwawienie z przewodu pokarmowego, jadłowstręt

*Częstość nieznana:* zaburzenia smaku, zapalenie trzustki

### **Zaburzenia nerek i dróg moczowych**

*Często:* nefrotoksyczność

### **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

*Bardzo często:* łysienie

*Często:* wysypka, rumień

*Niezbyt często:* niebieskawe zabarwienie skóry

*Rzadko:* niebieskawe zabarwienie paznokci i oddzielanie się paznokcia od łożyska

*Częstość nieznana:* martwica po podaniu pozanaczyniowym\*\*

### **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania**

*Częstość nieznana:* hiperurykemia

### **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze**

*Bardzo często:* zakażenia, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia dróg moczowych, gorączka

*Często:* zapalenie płuc, posocznica, zagrażające życiu zakażenia

*Częstość nieznana:* zakażenia oportunistyczne

### **Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach**

*Częstość nieznana:* krwiaki

### **Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)**

*Częstość nieznana:* ostra białaczka szpikowa, zespół mielodysplastyczny, ostra białaczka (patrz także punkty 4.4 i 4.5)

Podawanie inhibitorów topoizomerazy II, w tym mitoksantronu, w skojarzeniu z innymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi i (lub) radioterapią wiązało się z rozwojem ostrej białaczki szpikowej lub zespołu mielodysplastycznego (MDS) (patrz także punkty 4.4 i 4.5).

Rzadko podczas chemioterapii z zastosowaniem mitoksantronu w monoterapii, jak również podczas chemioterapii złożonej, obserwowano zespół rozpadu guza (charakteryzujący się hiperurykemią, hiperkaliemią, hiperfosfatemią i hipokalcemią).

#### **Zaburzenia naczyniowe**

*Bardzo często:* krwotok

*Rzadko:* niebieskie zabarwienie żył

*Bardzo rzadko:* zapalenie żył na skutek wynaczynienia

*Częstość nieznana:* niedociśnienie tętnicze

#### **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**

*Bardzo często:* zmęczenie, osłabienie

*Często:* obrzęk

*Bardzo rzadko:* martwica

*Częstość nieznana:* zapalenie żyły w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk

#### **Zaburzenia układu immunologicznego**

*Często:* reakcje nadwrażliwości

*Rzadko:* reakcje anafilaktyczne

*Bardzo rzadko:* zahamowanie czynności układu odpornościowego

*Częstość nieznana:* wstrząs anafilaktyczny

#### **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych**

*Często:* zaburzenia czynności wątroby, hepatotoksyczność

#### **Zaburzenia układu rozrodczego i piersi**

*Bardzo często:* brak miesiączki (może być długotrwały i może odpowiadać przedwczesnej menopauzie), osłabienie spermiogenezy

#### **Zaburzenia psychiczne**

*Częstość nieznana:* lęk, splątanie

#### **Badania diagnostyczne**

*Często:* niebieskie zabarwienie moczu

*Rzadko:* zmiany aktywności enzymów wątrobowych, stężenia kreatyniny w surowicy, mocznika i bilirubiny we krwi

*Częstość nieznana:* zmiany masy ciała

\* Możliwość częstszych i bardziej nasilonych przypadków podczas leczenia ostrej białaczki.

\*\* Istnieją doniesienia o przypadkach wynaczynienia w miejscu podania, co może spowodować zaczerwienienie skóry, obrzęk, ból, pieczenie i (lub) niebieskawe zabarwienie skóry.

Wynaczynienie może spowodować martwicę tkanek, również z koniecznością interwencji chirurgicznej i przeszczepienia skóry.

Opisano dwa przypadki nagłego zgonu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych mitoksantronem. Nie wiadomo, czy istniał związek przyczynowy ze stosowaniem mitoksantronu.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww.

Departamentu}

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

## 4.9 Przedawkowanie

### Objawy

Po ostrym przedawkowaniu następuje nasilenie obserwowanych działań niepożądanych (patrz punkt 4.8). Dalszy przebieg ostrego i przewlekłego przedawkowania określony jest przez różnego stopnia zahamowanie szpiku kostnego aż do agranulocytozy z anginą martwiczą i skrajną małopłytkowością. Może wystąpić toksyczne działanie na układ krwiotwórczy, układ pokarmowy, wątrobę i nerki, w zależności od podanej dawki i stanu fizycznego pacjenta.

Możliwe jest wystąpienie owrzodzeń w przewodzie pokarmowym, krwotocznego zapalenia jelita cienkiego i okrężnicy z masywnym krwawieniem, biegunka i utrzymujące się objawy toksycznego działania na nerki i wątrobę. Jak wskazuje wcześniejsze doświadczenie, aplazja szpiku na skutek ostrego przedawkowania mitoksantronu utrzymuje się przez dłuższy czas (około 3 tygodni).

U pacjentów z ostrą białaczką może sporadycznie wystąpić ostre zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, dlatego należy wdrożyć odpowiednie postępowanie zapobiegawcze i lecznicze.

W niektórych przypadkach możliwe są ostre objawy sercowe o różnym nasileniu.

W rzadkich przypadkach przedawkowanie prowadziło do zgonu w wyniku ciężkiej leukopenii z zakażeniem u pacjentów, którzy przypadkowo otrzymali mitoksantron w postaci pojedynczego wstrzyknięcia (bolusa) w dawce większej niż 10-krotność dawki zalecanej.

### Postępowanie

Nie jest znana specyficzna odtrutka na mitoksantron.

Mitoksantron jest szybko eliminowany z osocza; wykazuje duże powinowactwo do tkanek, dlatego nie można go usunąć metodą dializy.

Po stwierdzeniu przedawkowania należy wdrożyć leczenie antybiotykowe w celu zapobieżenia rozwojowi zakażenia.

W celu uniknięcia agranulocytozy i małopłytkowości należy podać koncentraty leukocytów i płytek krwi.

W razie przedawkowania leku należy ściśle monitorować stan pacjenta oraz zastosować leczenie podtrzymujące i objawowe (wyrównanie płynów i elektrolitów, kontrolowanie czynności nerek i wątroby, monitorowanie krążenia itd.).

Każdy przypadek przedawkowania wymaga ścisłego monitorowania stanu pacjenta w celu wykrycia w porę późnych powikłań.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antracykliny i substancje pokrewne

Kod ATC: L01DB07

Mitoksantron jest syntetycznym antybiotykiem z grupy antracenodionów (pochodną antrachinonu) o właściwościach cytostatycznych i immunosupresyjnych. Mitoksantron wiąże się z jądrowym DNA, zaburzając procesy transkrypcji i translacji. Zaburza czynność RNA i jest silnym inhibitorem topoizomerazy II, enzymu odpowiedzialnego za rozplatanie i naprawę uszkodzonych nici DNA. Mitoksantron działa cytotoksycznie zarówno na proliferujące, jak i nieproliferujące komórki ludzkie w hodowlach, co wskazuje, że nie działa specyficznie na cykl komórkowy. *In vitro* hamuje proliferację limfocytów T i B, makrofagów, upośledza prezentację antygenów, wydzielanie interferonu gamma, TNF $\alpha$  i IL-2.

Mitoksantron można podawać łącznie z wieloma innymi cytostatykami i glikokortykosteroidami. Obserwowano wzmożone działanie na czynność szpiku kostnego i błonę śluzową przewodu

pokarmowego, jednak działanie to jest odwracalne. Można tego uniknąć przez odpowiednie dostosowanie dawki. Nie obserwowano ciężkich lub nieoczekiwanych reakcji niepożądanych na inne jednocześnie przyjmowane leki.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Mitoksantron podany dożylnie ulega szybkiej i intensywnej dystrybucji do tkanek. Farmakokinetyka mitoksantronu odpowiada modelowi trójkompartamentowemu:  $t_{1/2\alpha}$  wynosi 10 minut,  $t_{1/2\beta}$  1,5 godziny i  $t_{1/2}$  w fazie eliminacji 23 do 215 godzin. U chorych z zaburzeniami czynności wątroby  $t_{1/2}$  ulega wydłużeniu.

Lek jest powoli wydalany, a średni okres półtrwania wynosi 12 dni (zakres od 5 do 18 dni) przy utrzymującym się stężeniu w tkankach. Podobne wartości okresu półtrwania otrzymano u pacjentów po podawaniu mitoksantronu w pojedynczej dawce co 21 dni oraz u pacjentów otrzymujących dawki leku w odstępach 21-dniowych przez 5 kolejnych dni.

Mitoksantron wiąże się z białkami w około 78%. Lek nie przenika przez barierę krew-mózg.

Mitoksantron jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie, a wydalany głównie przez drogi żółciowe, ale także przez nerki i wątrobę. Około 10% podanej dawki jest wydalane przez nerki w ciągu 5 dni (tylko około 6% w postaci niezmienionej), a w tym samym czasie około 20% jest wydalane z żółcią. Zaburzenia czynności wątroby powodują wolniejsze wydalanie mitoksantronu, a przez to zwiększenie jego retencji i kumulacji w osoczu i tkankach.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Brak istotnych danych.

# **6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE**

## **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu chlorek

Sodu octan

Kwas octowy lodowaty

Sodu siarczan bezwodny

Kwas solny rozcieńczony

Woda do wstrzykiwań

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać mitoksantronu w tej samej infuzji z innymi produktami leczniczymi oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

Wykazano, że produkt leczniczy w stężeniu 0,3 mg/ml i 0,5 mg/ml, rozcieńczony 0,9% roztworem chlorku sodu zachowuje stabilność fizyczną i chemiczną do 28 dni, niezależnie od warunków przechowywania.

Roztwór o stężeniu 0,3 mg/ml i 0,5 mg/ml rozcieńczony 5% roztworem glukozy zachowuje stabilność fizyczną i chemiczną przez 28 dni podczas przechowywania w lodówce z zachowaniem ochrony przed światłem lub do 7 dni podczas przechowywania w temperaturze pokojowej, niezależnie od dostępu światła.

Ze względu na czystość mikrobiologiczną rozcieńczony produkt należy natychmiast wykorzystać. W przeciwnym razie za okres i warunki przechowywania roztworu do chwili podania leku pacjentowi

odpowiedzialność ponosi użytkownik. Roztworu nie należy przechowywać dłużej niż przez 24 godziny w temperaturze pokojowej, chyba że rozcieńczenie zostało przeprowadzone w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak szczególnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.  
Warunki przechowywania rozcieńczonego produktu, patrz punkt 6.3.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Fiolki z bezbarwnego szkła (typu I) z szarym halobutylovym gumowym korkiem pokrytym teflonem i aluminiowym uszczelnieniem, w tekturowym pudełku.

Fiolki mogą być umieszczone w przezroczystych opakowaniach ochronnych z tworzywa sztucznego (ONKO-Safe).

Fiolka 5 ml zawiera 10 mg mitoksantronu

Fiolka 10 ml zawiera 20 mg mitoksantronu

Wielkość opakowań: 1, 5 lub 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania i produktu leczniczego do stosowania**

Mitoksantron należy rozcieńczyć w co najmniej 50 ml jednego z następujących płynów infuzyjnych: 0,9% NaCl lub 5% roztwór glukozy. Otrzymany w ten sposób roztwór należy podać w czasie nie krótszym niż 3 minuty przez zestaw umożliwiający swobodny przepływ jednego z tych roztworów do żyły.

Mitoksantronu nie należy mieszać w tej samej infuzji z innymi produktami leczniczymi.

Należy uważać, by nie doszło do kontaktu leku ze skórą, błonami śluzowymi lub oczami.  
W razie kontaktu leku ze skórą, należy przemyć miejsce zetknięcia wodą.

Fiolki należy wydawać w pozycji pionowej z kapslem skierowanym do góry, co pozwoli uniknąć nagromadzenia się kropli mitoksantronu w zatyczce podczas przygotowywania roztworu i jego ewentualnego napowietrzenia.

Podobnie jak w przypadku innych związków cytotoksycznych, należy zachować ostrożność podczas stosowania mitoksantronu (rękawiczki, maska, fartuch ochronny).

Kobiety w ciąży nie powinny pracować z tym produktem leczniczym.

Usuwanie rozlanych resztek leku:

W razie rozlania mitoksantronu na sprzęt lub inne powierzchnie zaleca się następujące postępowanie. Należy przygotować 50% roztwór wodny świeżego skoncentrowanego wybielacza (z zawartością około 10-13% chloru). Może to być wybielacz dostępny w sprzedaży, zawierający podchloryn sodu lub wapnia. W czasie czyszczenia zabrudzonej powierzchni należy nosić odpowiednią odzież ochronną (rękawiczki, okulary ochronne, maseczka z filtrem cząsteczkowym). Zwilżyć ligninę w roztworze wybielacza i przyłożyć w miejsce rozlania leku. Rozlany roztwór zostanie zneutralizowany, gdy niebieskie zabarwienie zupełnie zniknie. Wilgotną ligninę należy podnieść, chwytając przez suchą ligninę. Przemyć miejsce rozlania leku wodą, a następnie wytrzeć do sucha chusteczkami.

Wszystkie przedmioty zanieczyszczone mitoksantronem (np. strzykawki, igły, chusteczki, itd.) należy traktować jako odpady szkodliwe i usuwać zgodnie z odpowiednimi procedurami. Zaleca się spopielenie.

Należy przestrzegać wytycznych dotyczących postępowania z cytotoksycznymi produktami leczniczymi.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG  
Mondseestrasse 11  
4866 Unterach, Austria

**8 NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 20640

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8.10.2012 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**