

## UPUTSTVO ZA LEK

**Mitoxantron Ebewe, 10 mg/5mL koncentrat za rastvor za infuziju**

**Mitoxantron Ebewe 20 mg/10mL koncentrat za rastvor za infuziju**

**Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da primete ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.**

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

**U ovom uputstvu pročitaćete:**

1. Šta je lek Mitoxantron Ebewe i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Mitoxantron Ebewe
3. Kako se primenjuje lek Mitoxantron Ebewe
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Mitoxantron Ebewe
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

## 1. Šta je lek Mitoxantron Ebewe i čemu je namenjen

Lek Mitoxantron Ebewe sadrži aktivnu supstancu mitoksantron. Ovaj lek pripada grupi lekova koji se zovu antineoplastični lekovi ili antikancerski lekovi. Takođe, pripada podgrupi antikancerskih lekova koji se zovu derivati antraciklina. Mitoksantron deluje tako što ometa rast ćelija raka, što na kraju dovodi do njihove smrti. Lek Mitoxantron Ebewe takođe suprimira imunski sistem, pa se zbog toga primenjuje u lečenju specifičnog oblika multiple skleroze kada ne postoje druge terapijske mogućnosti.

Lek Mitoxantron Ebewe je indikovano u terapiji:

- uznapredovalih stadijuma (metastatskih) raka dojke;
- vrste raka limfnih čvorova (*non-Hodgkin*-ovog limfoma);
- raka krvi gde koštana srž (sunderasto tkivo u velikim kostima) stvara suviše mnogo belih krvnih zrnaca (akutna mijeloidna leukemija);
- raka belih krvnih zrnaca (hronična mijeloidna leukemija) u stadijumu u kome je teško kontrolisati broj belih krvnih zrnaca (blastna kriza). Ovaj lek se primenjuje u kombinaciji sa drugim lekovima za ovu indikaciju;
- bola kod uznapredovalog raka prostate u kombinaciji sa kortikosteroidima;
- jako aktivna relapsirajuća multipla skleroza povezana sa brzo napredujućim invaliditetom kada ne postoje druge terapijske mogućnosti (videti odeljke 2 i 3).

## 2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Mitoxantron Ebewe

### Lek Mitoxantron Ebewe ne smete primati:

- ukoliko ste preosetljivi (alergični) na mitoksantron ili na bilo koju pomoćnu supstancu leka Mitoxantron Ebewe (navdeni u odeljku 6.)
- ako dođite (vidite odeljak „Primena leka Mitoxantron Ebewe u periodu trudnoće i dojenja“)

### Ako se lek primenjuje za lečenje multiple skleroze:

- ako ste trudni

### Upozorenja i mere opreza

Lek Mitoxantron Ebewe je potrebno primeniti pod nadzorom lekara sa iskustvom u primeni lekova protiv raka, koji su toksični za Vaše ćelije (citotoksični hemioterapeutici).

Lek Mitoxantron Ebewe je potrebno davati u venu kao sporu infuziju uz slobodan protok.

Lek Mitoxantron Ebewe se ne sme primenjivati pod kožu (supkutano), u mišić (intramuskularno) ili u arteriju (intraarterijski). Teška lokalna oštećenja tkiva se mogu pojaviti ako mitoksantron iscure u okolno tkivo (ekstravazacija) tokom primene.

Lek Mitoxantron Ebewe se takođe ne sme primenjivati intratekalno (u prostor između mozga, odnosno kičmene moždine, sa jedne strane i moždane ovojnice sa druge strane, u kom se nalazi likvor), jer to može dovesti do teških povreda sa trajnim oštećenjima.

### **Obratite se svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri pre nego što promenite lek Mitoxantron Ebewe:**

- ako imate probleme sa jetrom;
- ako imate probleme sa bubrezima;
- ako ste ranije primali mitoksantron;
- ako Vaše srce ne radi dobro;
- ako ste ranije primali terapiju zračenja grudnog koša;
- ako već koristite druge lekove koji utiču na Vaše srce;
- ako ste primali prethodne terapije antraciklinima ili antracendionima, kao što su daunorubicin ili doksorubicin;
- ako Vaša koštana srž ne radi dobro (njen rad je suprimiran) ili ste lošeg opšteg zdravlja;
- ako imate infekciju. Ovu infekciju je potrebno lečiti pre uzimanja mitoksantrona;

- ako planirate vakcinaciju ili imunizaciju tokom lečenja. Vakcinacija i imunizacija možda neće delovati tokom lečenja mitoksantronom i tokom 3 meseca nakon završetka lečenja;
- ako ste trudni ili Vi i Vaš partner planirate trudnoću;
- ako dojite. Pre primanja ovog leka potrebno je da prestanete sa dojenjem.

Odmah obavestite svog lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru ako primetite bilo koji od sledećih znakova ili simptoma tokom lečenja mitoksantronom:

- groznicu, infekcije, neobjašnjivo krvarenje ili nastanak modrica, slabost i lako umaranje;
- nedostatak vazduha (uključujući nedostatak vazduha noću), kašalj, zadržavanje tečnosti (oticanje) u gležnjevima ili nogama, treperenje srca (nepravilni otkucaji srca). To se može pojaviti bilo tokom terapije ili mesecima do godinama nakon terapije mitoksantronom.

Vaš lekar će možda morati da prilagodi lečenje mitoksantronom ili ga privremeno ili trajno prekinuti.

### **Analize krvi pre i tokom lečenja lekom Mitoxantron Ebewe**

Mitoksantron može da utiče na broj ćelija krvi. Pre nego što započnete i tokom lečenja ovim lekom, Vaš lekar će uraditi analize krvi kako bi odredio broj ćelija krvi. Lekar će Vam češće sprovesti analize krvi u kojima će posebno pratiti broj belih krvnih zrnaca (neutrofilnih leukocita) u krvi:

- ako imate mali broj specifične vrste belih krvnih zrnaca (neutrofila) (manje od 1500 ćelija/mm<sup>3</sup>);
- ako primenjujete mitoksantron u velikim dozama (>14 mg/m<sup>2</sup>/dan x 3 dana).

### **Analize srčane funkcije pre i tokom lečenja lekom Mitoxantron Ebewe**

Mitoksantron može oštetiti Vaše srce i uzrokovati propadanje srčane funkcije ili u težim slučajevima srčanu slabost. Skloniji ste ovim neželjenim reakcijama, ako uzimate veće doze mitoksantrona ili:

- ako Vaše srce ne radi dobro;
- ako ste ranije primali terapiju zračenja grudnog koša;
- ako već primenjujete druge lekove koji utiču na Vaše srce;
- ako ste primali prethodne terapije antraciklinima ili antracendionima poput daunorubicina ili doksorubicina.

Vaš lekar će uraditi analize srčanih funkcija pre nego što započnete terapiju mitoksantronom i u pravilnim vremanskim intervalima tokom terapije. Ako primete mitoksantron za lečenje multiple skleroze, Vaš lekar će ispitati srčanu funkciju pre započinjanja terapije, pre svake naknadne doze i svake godine tokom 5 godina nakon završetka terapije.

### **Akutna mijeloidna leukemija (AML) i mijelodisplastični sindrom**

Grupa lekova protiv raka (inhibitori topoizomeraze II), uključujući mitoksantron može uzrokovati sledeće bolesti kada se primenjuju samostalno, ali naročito u kombinaciji sa drugim citostaticima i/ili terapijom zračenjem:

- rak belih krvnih zrnaca (akutna mijeloidna leukemija, AML)
- poremećaj koštane srži koji uzrokuje nastanak abnormalno oblikovanih krvnih stanica i dovodi do leukemije (mijelodisplastičnog sindroma).

### **Promena boje mokraće i drugih tkiva**

Mitoksantron može uzrokovati promenu boje mokraće u plavo-zelenu tokom 24 sata nakon primene. Može se takođe pojaviti promena boje beonjača, kože i noktiju u plavkastu.

## **Kontracepcija kod muškaraca i žena**

Muškarci ne smeju začeti dete i moraju primenjivati kontracepcijske mere tokom i najmanje 6 meseci nakon terapije. Žene u reproduktivnom periodu moraju da imaju negativan test na trudnoću pre svake doze i koristiti efikasnu kontracepciju tokom terapije i najmanje 4 meseca nakon prestanka terapije. Ako se ovaj lek primenjuje tokom trudnoće ili zatrudnite tokom uzimanja leka, obavestite svog lekara, jer mogu postojati rizici za fetus.

## **Plodnost**

Ovaj lek može povećati rizik od prolaznog ili trajnog izostanka menstruacije (amenoreja) kod žena u reproduktivnom periodu.

## **Deca i adolescenti**

Postoji malo iskustva kod dece i adolescenata.

Nemojte davati ovaj lek deci i adolescentima mlađim od 18 godina, jer nije ustanovljena bezbednost i efikasnost leka.

## **Drugi lekovi i Mitoxantron Ebewe**

Obavestite svog lekara ili farmaceuta ako primenjujete, nedavno ste primenili ili biste mogli primeniti bilo koje druge lekove. Naročito je važno da spomenete bilo koji od sledećih lekova.

Lekovi koji mogu povećati rizik od neželjenih reakcija pri primeni mitoksantrona:

- lekovi koji mogu oštetiti Vaše srce (npr. antraciklini)
- lekovi koji smanjuju stvaranje krvnih ćelija i pločica u koštanoj srži (mijelosupresivni lekovi)
- lekovi koji slabe imunski sistem (imunosupresivni lekovi)
- antivitamin K, naročito ako uzimate mitoksantron, jer imate rak.
- inhibitori topoizomerase II (grupa lekova protiv raka uključujući mitoksantron) u kombinaciji sa drugim citostaticima i/ili terapijom zračenjem. Oni mogu uzrokovati:
  - rak belih krvnih zrnaca (akutna mijeloidna leukemija, AML)
  - poremećaj koštane srži koji uzrokuje nastanak abnormalno oblikovanih krvnih ćelija i dovodi do leukemije (mijelodisplastični sindrom).

Obratite se svom lekaru ili farmaceutu ako niste sigurni da li je Vaš lek jedan od prethodno navedenih lekova.

Ove lekove treba primenjivati sa oprezom ili ih treba izbegavati tokom lečenja mitoksantronom. Ako uzimate bilo koji od njih, lekar Vam može propisati drugi lek kao zamenu.

Takođe, potrebno je da obavestite svog lekara ako već uzimate mitoksantron, a propisan Vam je novi lek koji još niste uzeli istovremeno sa mitoksantronom.

Vakcinacija i imunizacija (zaštita od supstanci iz vakcine) možda neće delovati tokom lečenja mitoksantronom i tokom tri meseca nakon završetka lečenja.

## **Trudnoća, dojenje i plodnost**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate trudnoću, obratite se svom lekaru ili farmaceutu za savet pre uzimanja ovog leka.

### Trudnoća

Lek Mitoxantron Ebewe može naškoditi Vašem nerođenom detetu. Zbog toga je neophodno da izbegavate trudnoću. Mitoksantron se tokom trudnoće ne sme primenjivati za lečenje multiple skleroze (posebno u prvom trimestru trudnoće).

Ako zatrudnite tokom lečenja mitoksantronom, odmah obavestite svog lekara i prekinite lečenje ovim lekom. Potrebno je izbegavati trudnoću. Muškarci moraju primenjivati efektivne metode kontracepcije tokom lečenja i najmanje 6 meseci nakon prekida lečenja. Žene u reproduktivnom periodu moraju da imaju negativan test na trudnoću pre svake doze i moraju primenjivati efektivne mere kontracepcije tokom najmanje 4 meseca nakon prekida lečenja mitoksantronom.

#### Dojenje

Mitoksantron se izlučuje u majčino mleko i može uzrokovati ozbiljne neželjene reakcije kod Vašeg deteta. Ne smete dojiti tokom primene mitoksantrona i do mesec dana nakon poslednje primene.

#### Plodnost

Mitoksantron može povećati rizik od prolaznog ili trajnog izostanaka menstruacije (amenoreja) kod žena u reproduktivnom periodu. Zbog toga je neophodno da obavestite svog lekara ako planirate trudnoću u budućnosti; možda će biti potrebno da se zamrznu Vaše jajne ćelije. Za muškarce nema dostupnih podataka. Međutim, kod mužjaka životinja zabeležena su oštećenja testisa i smanjen broj spermatozoida.

### **Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama**

Mitoksantron ima mali uticaj na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama, što je uzrokovano mogućim neželjenim reakcijama kao što su konfuzija ili osećaj umora (videti odeljak 4. „Moguća neželjena dejstva“).

Ako dođe do pojave ovih neželjenih reakcija nemojte upravljati vozilima ili rukovati mašinama.

### **Lek Mitoxantron Ebewe sadrži natrijum**

Ovaj lek sadrži 0,148 mmol/mL natrijuma.

1 bočica od 5 mL rastvora sadrži 0,739 mmol natrijuma.

1 bočica od 10 mL rastvora sadrži 1,478 mmol natrijuma.

Ovo treba da imaju u vidu pacijenti koji su na dijeti sa ograničenim unosom natrijuma.

### **3. Kako se primenjuje lek Mitoxantron Ebewe**

Lek Mitoxantron Ebewe ćete dobiti pod nadzorom lekara koji ima iskustva u primeni citostatika. Lek se uvek mora primenjivati kao intravenska infuzija (u venu) i uvek se mora prethodno razblažiti. Tečnost rastvora može iscureti iz vene u tkivo (ekstravazacija). Ako se ovo dogodi, infuziju treba prekinuti i ponovo započeti u novoj veni. Izbegavajte kontakt sa ovim lekom, posebno sa kožom, sluznicama (vlažni delovi površine tela, kao što je sluznica usta) i očima. Vaš lekar će izračunati Vašu individualnu dozu leka. Preporučena doza se bazira na telesnoj površini, koja se izražava u metrima kvadratnim (m<sup>2</sup>) koristeći Vašu telesnu visinu i masu. Pored toga biće Vam redovno kontrolisana krvna slika tokom lečenja. Doza leka će Vam biti prilagođena u zavisnosti od rezultata ovih analiza.

Uobičajena doza je:

#### *Metastatski rak dojke, non-Hodgking-ov limfom*

Ako u terapiji primate samo mitoksantron (momoterapija):

Preporučena inicijalna doza mitoksantrona je 14 mg/m<sup>2</sup> telesne površine, primenjen kao pojedinačna intravenska doza, koja se može ponoviti na 21 dan, ako se vrednosti Vaše krvne slike vrate na prihvatljive vrednosti.

Niža inicijalna doza (12 mg/m<sup>2</sup> ili manje) se preporučuje kod pacijenata sa manjim rezervama koštane srži npr. usled prethodne hemioterapije ili lošeg opšteg stanja.

Vaš lekar će precizno odlučiti koja naredna doza Vam je potrebna.

Za naredne doze, prethodna doza se obično može ponoviti ako se broj belih krvnih zrnaca i krvnih pločica vrate na normalne vrednosti nakon 21 dan.

Kombinovana terapija (ako se primenjuje sa drugim lekovima):

Mitoksantron je primenjivan kao deo kombinovane terapije. Kod metastatskog raka dojke, kombinovanje mitoksantrona sa drugim citostaticima uključujući ciklofosamid i fluorouracil ili metotreksat i mitomicin C se pokazalo efikasnim.

Mitoksantron je takođe primenjivan u različitim kombinacijama kod *non-Hodgking*-ovog limfoma; trenutno su podaci ograničeni i ne može se preporučiti specifični režim.

Kao smernica, kada se mitoksantron koristi u kombinovanoj hemioterapiji, inicijalnu dozu mitoksantrona treba smanjiti za 2-4 mg/m<sup>2</sup> ispod doza preporučenih za primenu samo mitoksantrona, kao monoterapije.

#### *Akutna mijeloidna leukemija*

Ako se primenjuje samo mitoksantron, kao monoterapija, kod rekurencije (vraćanja raka)

Preporučena doza za indukciju remisije je 12 mg/m<sup>2</sup> telesne površine dnevno, primenjeno kao pojedinačna intravenska doza, tokom pet dana uzastopno (ukupno 60 mg/m<sup>2</sup> na 5 dana).

Ako se primenjuje sa drugim citostaticima:

Vaš lekar će precizno odlučiti koja doza leka Vam je potrebna. Ova doza se može prilagoditi ako:

- kombinacija lekova smanjuje stvaranje belih krvnih zrnaca i trombocita u koštanoj srži više nego kada se mitoksantron primenjuje sam,
- ako imate ozbiljno oštećenje jetre ili bubrega.

#### *Terapija blastne krize kod (hronične) mijeloidne leukemije*

Ako se primenjuje samo mitoksantron, kao monoterapija, kod rekurencije

Preporučena doza kod relapsa je 10-12 mg/m<sup>2</sup> telesne površine dnevno, primenjeno kao pojedinačna intravenska doza tokom 5 pet dana uzastopno (ukupno 50-60 mg/m<sup>2</sup>).

#### *Uznapredovali rak prostate rezistentan na kastraciju*

Preporučeno doziranje mitoksantrona je 12-14 mg/m<sup>2</sup>, primenjeno kao kratka intravenska infuzija na svakih 21 dan, u kombinaciji sa niskim oralnim dozama kortikosteroida (hormonski lekovi koji suprimiraju imunski sistem).

#### *Multipla skleroza*

Mitoksantron će Vam biti primenjen pod nadzorom lekara koji ima iskustva u primeni citostatika u terapiji multiple skleroze.

Preporučeno doziranje mitoksantrona je obično 12 mg/m<sup>2</sup> telesne površine, primenjeno kao kratka (u proseku 5-15 minuta) intravenska infuzija koja se može ponavljati na 1-3 meseca. Maksimalna doživotna kumulativna doza koja se ne sme premašiti je 72 mg/m<sup>2</sup>.

Ako se primena mitoksantrona ponavlja, dozu treba prilagoditi u odnosu na stepen i dužinu smanjenja broja belih krvnih zrnaca i krvnih pločica u krvi.

#### **Stariji pacijenti**

Stariji pacijenti bi trebalo da dobiju doze iz nižeg dela raspona doziranja zbog moguće smanjene funkcije jetre, bubrega ili srca i mogućih oboljenja ili lečenja drugim lekovima.

Ako imate dodatnih pitanja o upotrebi ovog leka, posavetujte se sa lekarom, farmaceutom ili medicinskom sestrom.

#### **Ako ste primili više leka Mitoxantron Ebewe nego što treba**

S obzirom na to da ćete lek Mitoxantron Ebewe najverovatnije dobiti u bolnici, pod nadzorom lekara, malo je verovatno da nećete dobiti pravu dozu leka. Međutim ako imate bilo kakvih nedoumica u vezi doze koju dobijate, molimo da se obratite svom lekaru.

### **Ako ste zaboravili da primite lek Mitoxantron Ebewe**

Nije relevantno, jer lek Mitoxantron Ebewe daju lekar ili medicinska sestra.

### **Ako naglo prestanete da primete lek Mitoxantron Ebewe**

Vaš lekar će odlučiti kada da prekinete lečenje lekom Mitoxantron Ebewe.

Ako imate dodatnih pitanja o primeni ovog leka, obratite se svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.

### **4. Moguća neželjena dejstva**

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

#### **Neke neželjene reakcije mogu biti ozbiljne**

*Odmah obavestite lekara ako se dogodi bilo šta od navedenog:*

- ako Vaša koža postane bleđa i osećate slabost ili osetite iznenadni nedostatak vazduha, to može biti znak smanjenog broja crvenih krvnih zrnaca;

- neuobičajena pojava modrica ili krvarenja, poput iskašljavanja krvi, pojava krvi u povraćenom sadržaju ili mokraći, ili crna stolica (mogući znak smanjenja broja krvnih pločica);

- novo ili pogoršanje otežanog disanja;

- bol u grudima, nedostatak vazduha, promene u otkucajima srca (brzo ili sporo), zadržavanje tečnosti (oticanje) u gležnjevima ili nogama (mogući znakovi ili simptomi srčanih problema);

- izražen osip koji svrbi (koprivnjača), oticanje ruku, stopala, gležnjeva, lica, usana, usta ili grla (što može uzrokovati teškoće sa gutanjem ili disanjem) ili ako osećate kao da ćete se onesvestiti, to mogu biti znaci teške alergijske reakcije;

- grozica ili infekcije.

#### **Za pacijente koji se leče od raka:**

**Veoma česta neželjena dejstva** (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- infekcije;

- nizak broj crvenih krvnih zrnaca koji može uzrokovati osećaj umora i nedostatka vazduha (anemija).

Možda će Vam biti potrebna transfuzija krvi;

- nizak broj određenih belih krvnih zrnaca (neutrofila i leukocita);

- mučnina;

- povraćanje;

- gubitak kose.

**Česta neželjena dejstva** (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- nizak broj krvnih pločica – može uzrokovati krvarenje ili nastanak modrica;

- nizak broj određenih belih krvnih zrnaca (granulocita);

- gubitak apetita;

- umor, slabost i nedostatak energije;

- kongestivna srčana slabost (teško stanje u kojem srce više ne može istiskivati dovoljno krvi);

- srčani udar;

- nedostatak vazduha;

- zatvor;

- proliv;

- zapaljenje usta ili usana;

- groznica.

**Povremena neželjena dejstva** (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek):

- smanjena aktivnost koštane srži. Funkcija Vaše koštane srži može biti više poremećena ili poremećena tokom dužeg perioda ako ste primili hemioterapiju ili terapiju zračenjem;
- nedovoljno stvaranje krvnih ćelija u koštanoj srži (insuficijencija koštane srži);
- abnormalan broj belih krvnih zrnaca;
- teška alergijska reakcija (anafilaktička reakcija koja uključuje anafilaktički šok) – možete osetiti iznenadni osip koji svrbi (koprivnjaču), oticanje ruku, stopala, gležnjeva, lica, usana, usta ili grla, što može prouzrokovati teškoće pri gutanju ili disanju, pa se možete osećati kao da ćete se onesvestiti);
- infekcije gornjih partija disajnih puteva;
- infekcije urinarnog trakta;
- trovanje krvi (sepsa);
- infekcije uzrokovane mikroorganizmima koji obično ne uzrokuju bolesti u slučaju zdravog imunološkog sistema (oportunističke infekcije);
- rak belih krvnih zrnaca (akutna mijeloidna leukemija (AML));
- abnormalnost koštane srži koja uzrokuje stvaranje abnormalnih krvnih ćelija što dovodi do leukemije (mijelodisplastični sindrom, MDS);
- promene u telesnoj masi;
- metabolički poremećaji (sindrom lize tumora);
- anksioznost;
- konfuzija;
- glavobolja;
- osećaj bockanja;
- nepravilni otkucaji srca ili uspreni otkucaji srca;
- abnormalni elektrokardiogram;
- smanjenje zapremine krvi koje leva komora može da istisne, bez simptoma;
- nastanak modrica;
- teško krvarenje;
- nizak krvni pritisak;
- bol u stomaku;
- krvarenje u želucu ili crevima, što može uključivati povraćanje krvi, krvarenje pri pražnjenju creva ili crnu stolicu;
- zapaljenje sluzokože;
- zapaljenje pankreasa;
- abnormalnosti jetre;
- zapaljenje kože (eritem);
- abnormalnosti noktiju (npr. odvajanje nokta od podloge, promene u teksturi i strukturi nokta);
- osip:
  - promene boje beonjača;
  - promene boje kože;
  - isticanje tečnosti u okolno tkivo (ekstravazacija):
    - crvenilo
    - oticanje
    - bol
    - osećaj pečenja i/ili promene boje kože
    - odumiranje tkivnih ćelija što može dovesti do potrebe za uklanjanjem mrtvih ćelija i transplantacije kože;
  - abnormalni rezultati analiza krvi za proveru funkcije jetre i bubrega (povećane vrednosti enzima aminotransferaze, povišena koncentracija kreatinina i uree u krvi);
  - oštećenje bubrega koje uzrokuje oticanje i slabost (nefropatija);
  - promene boje urina;
  - abnormalna odsutnost menstruacije (amenoreja);
  - oticanje (edem);
  - poremećaj ukusa.



**Retka neželjena dejstva** (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek):

- zapaljenje pluća (pneumonija);
- oštećenja srčanog mišića koja sprečavaju njegov pravilan rad (kardiomiopatija).

**Za pacijente koji se leče od multiple skleroze:**

**Veoma česta neželjena dejstva** (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- infekcije, uključujući infekcije gornjih partija respiratornog trakta i urinarnog trakta;
- mučnina;
- gubitak kose;
- abnormalna odsutnost menstruacije (amenoreja).

**Česta neželjena dejstva** (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- nizak broj crvenih krvnih zrnaca koji može uzrokovati osećaj umora i nedostatka vazduha (anemija). Možda će Vam trebati transfuzija krvi.
- nizak broj određenih belih krvnih zrnaca (granulocita i leukocita);
- zatvor;
- povraćanje;
- proliv;
- zapaljenje usta ili usana;
- abnormalan broj belih krvnih zrnaca;
- glavobolja;
- nepravilni otkucaji srca;
- abnormalan elektrokardiogram;
- smanjenje zapremine krvi koje leva komora može da istisne, bez simptoma;
- abnormalni rezultati analiza krvi za proveru funkcije jetre (povećane vrednosti aspartat aminotransferaze).

**Povremena neželjena dejstva** (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek):

- zapaljenje pluća (pneumonija)
- trovanje krvi (sepsa)
- infekcije uzrokovane mikroorganizmima koji obično ne uzrokuju bolesti u slučaju zdravog imunosog sistema (oportunističke infekcije)
- rak belih krvnih zrnaca (akutna mijeloidna leukemija (AML));
- abnormalnost koštane srži koja uzrokuje stvaranje abnormalnih krvnih ćelija što dovodi do leukemije (mijelodisplastični sindrom, MDS);
- nedovoljno stvaranje krvnih ćelija u koštanoj srži (insuficijencija koštane srži);
- smanjena aktivnost koštane srži. Funkcija Vaše koštane srži može biti više poremećena ili poremećena tokom dužeg perioda ako ste primili hemioterapiju ili terapiju zračenjem;
- nizak broj krvnih pločica- može uzrokovati krvarenje ili nastanak modrica;
- nizak broj određenih belih krvnih zrnaca (neutrofila);
- teška alergijska reakcija (anafilaktička reakcija koja uključuje anafilaktički šok) – možete osetiti iznenadni osip koji svrbi (koprivnjaču), oticanje ruku, stopala, gležnjeva, lica, usana, usta ili grla, što može uzrokovati teškoće pri gutanju ili disanju pa se možete osećati kao da ćete se onesvestiti);
- gubitak apetita;
- promene u telesnoj masi;
- anksioznost;
- konfuzija;
- osećaj bockanja;
- umor, osećaj slabosti i nedostatak energije;
- kongestivna srčana slabost (teško stanje u kojem srce više ne može istiskivati dovoljno krvi);
- oštećenja srčanog mišića koja sprečavaju njegov pravilan rad (kardiomiopatija);
- usporeni otkucaji srca;
- srčani udar;

- neuobičajeni nastanak modrica;
- teško krvarenje;
- nizak krvni pritisak;
- nedostatak vazduha;
- bol u stomaku;
- krvarenje u želucu ili crevima, što može uključivati povraćanje krvi, krvarenje pri pražnjenju creva ili crnu stolicu;
- zapaljenje sluzokože;
- zapaljenje pankreasa;
- abnormalnosti jetre;
- abnormalnosti noktiju (npr. odvajanje nokta od podloge, promene u teksturi i strukturi nokta);
- osip;
- promene boje beonjača;
- promene boje kože;
- isticanje tečnosti u okolno tkivo (ekstravazacija):
  - crvenilo
  - oticanje
  - bol
  - osećaj pečenja i/ili promene boje kože
  - odumiranje tkivnih ćelija što može dovesti do potrebe za uklanjanjem mrtvih ćelija i transplantacije kože;
- abnormalni rezultati analiza krvi za proveru funkcije jetre i bubrega (povišena koncentracija kreatinina i uree u krvi);
- oštećenje bubrega koje uzrokuje oticanje i slabost (nefropatija);
- promene boje urina;
- oticanje (edem);
- groznica;
- iznenadna smrt.

**Retka neželjena dejstva** (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek):

Nema.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
 Nacionalni centar za farmakovigilancu  
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
 Republika Srbija  
 website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
 e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## **5. Kako čuvati lek Mitoxantron Ebewe**

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Mitoxantron Ebewe posle isteka roka upotrebe naznačenog na spoljašnjem pakovanju nakon „ Važi do “. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja/razblaženja: upotrebiti odmah.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, razblaženi rastvor treba upotrebiti odmah. Ukoliko se ne upotrebi odmah, odgovornost za vreme i uslove čuvanja pre upotrebe preuzima korisnik, i ne bi trebalo da bude duže od 24 sata na temperaturi od 2-8°C, osim ako se razblaživanje ne vrši pod kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

## 6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

### Šta sadrži lek Mitoxantron Ebewe

Aktivna supstanca je: mitoksantron, hidrohlorid.

1 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 2 mg mitoksantrona (u obliku hidrohlorida).

1 bočica sa 5 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 10 mg mitoksantrona (u obliku hidrohlorida).

1 bočica sa 10 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 20 mg mitoksantrona (u obliku hidrohlorida).

Lek sadrži 0,148 mmol/mL natrijuma.

1 bočica sa 5 mL rastvora sadrži 0,739 mmol natrijuma.

1 bočica sa 10 mL rastvora sadrži 1,478 mmol natrijuma.

Pomoćne supstance su: Natrijum-hlorid; natrijum-acetat; sirćetna kiselina, glacijalna ; natrijum-sulfat, bezvodni; hlorovodonična kiselina, razblažena; voda za injekcije.

### Kako izgleda lek Mitoxantron Ebewe i sadržaj pakovanja

Izgled: bistar, plavi rastvor, bez prisustva čestica.

Mitoxantron Ebewe, 10 mg/5 mL:

Unutrašnje pakovanje je bočica od bezbojnog stakla (hidrolitičke otpornosti, tip I) zatvorene čepom od halobutil gume, koji je obložen fluoropolimerom, i preko kojeg se nalazi aluminijumski poklopac.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica sa 5 mL koncentrata za rastvor za infuziju i Uputstvo za lek.

Mitoxantron Ebewe, 20 mg/10 mL:

Unutrašnje pakovanje je bočica od bezbojnog stakla (hidrolitičke otpornosti, tip I) zatvorene čepom od halobutil gume, koji je obložen fluoropolimerom, i preko kojeg se nalazi aluminijumski poklopac.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica sa 10 mL koncentrata za rastvor za infuziju i Uputstvo za lek

### Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole:

PREDSTAVNIŠTVO SANDOZ PHARMACEUTICALS D.D. BEOGRAD

Kneginje Zorke 2, Beograd

Proizvođač:

EBEWE PHARMA GES.M.B.H NFG. KG

Unterach, Mondseestrasse 11, Austrija

### Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Decembar 2016.

**Režim izdavanja leka:**

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

**Broj i datum dozvole:**

*Mitoxantron Ebewe, 10 mg/5 mL:* 515-01-01976-16-002 od 26.12.2016.

*Mitoxantron Ebewe, 20 mg/10 mL:* 515-01-01978-16-002 od 26.12.2016.

-----  
SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

**KLINIČKI PODACI****Terapijske indikacije**

Mitoksantron je indikovano u terapiji metastatskog kancera dojke.

Mitoksantron je indikovano u terapiji *non-Hodgin*-ovog limfoma.

Mitoksantron je indikovano u terapiji akutne mijeloidne leukemije (AML) kod odraslih.

Mitoksantron je u kombinovanom režimu terapije indikovano za indukciju remisije u lečenju blastne krize kod hronične mijeloidne leukemije.

Mitoksantron je indikovano u kombinovanoj terapiji sa kortikosteroidima za palijativno lečenje (npr. ublažavanje bola) povezano sa uznapredovalim kancerom prostate rezistentnim na kastraciju.

Mitoksantron je indikovano za lečenje pacijenata sa visoko aktivnom relapsnom multiplom sklerozom koja je povezana sa ubrzanim razvojem invaliditeta, kada ne postoji druga terapijska mogućnost (pogledati odeljke Doziranje i način primene, Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i Farmakodinamski podaci iz Sažetka karakteristika leka).

**Doziranje i način primene****Doziranje**

Mitoksantron treba da bude primenjen pod nadzorom lekara koji ima iskustva u primeni citotoksičnih hemioterapijskih lekova.

**Metastatski kancer dojke, non- Hodgkin-ov limfom****Monoterapija**

Preporučeno početno doziranje mitoksantrona primenjenog u monoterapiji je 14 mg/m<sup>2</sup> površine tela koji se primenjuje kao pojedinačna intravenska doza, koja može da se ponovi u intervalima od 21-dan.

Niže početno doziranje (12 mg/m<sup>2</sup> ili manje) se preporučuje kod pacijenata koji imaju neodgovarajuće rezerve koštane srži npr. zbog prethodne hemioterapije ili zbog opšteg lošeg stanja.

Promena doze i vreme primene narednih doza treba da budu određeni prema kliničkoj proceni koja zavisi od stepena i trajanja mijelosupresije. Za naredne doze, prethodno doziranje može biti ponovljeno na uobičajeni način ukoliko je broj belih krvnih zrnaca i broj trombocita vratili na normalane vrednosti posle 21 dan.

Sledeća tabela se preporučuje kao smernica za prilagođavanje doze, u lečenju metastatskog kancera dojke i *non-Hodgkin*-ovog limfoma prema hematološkoj najnižoj vrednosti (koja se obično javlja nakon 10 dana posle doziranja).

<b>Najniža vrednost broja leukocita i broja trombocita</b>	<b>Vreme do oporavka</b>	<b>Naknadno doziranje</b>
Ako najniža vrednost broja leukocita iznosi > 1500 /mikrolitru i najniža vrednost broja trombocita > 50000/mikrolitru	Oporavak ≤ 21 dan	Ponoviti prethodnu dozu
Ako najniža vrednost broja leukocita iznosi > 1500 /mikrolitru i najniža vrednost broja trombocita > 50000/mikrolitru	Oporavak >21 dan	Obustaviti lečenje do oporavka, a zatim ponoviti prethodnu dozu
Ako najniža vrednost broja leukocita iznosi < 1500 /mikrolitru ili najniža vrednost broja trombocita < 50000/mikrolitru	Bez obzira na vreme oporavka	Smanjiti dozu mitoksantrona za 2 mg/m <sup>2</sup> telesne površine u odnosu na prethodnu dozu, nakon oporavka
Ako najniža vrednost broja leukocita iznosi < 1000 /mikrolitru ili najniža vrednost broja trombocita < 25000/mikrolitru	Bez obzira na vreme oporavka	Smanjiti dozu mitoksantrona za 4 mg/m <sup>2</sup> telesne površine u odnosu na prethodnu dozu, nakon oporavka

#### *Kombinovana terapija*

Mitoksantron je daje kao deo kombinovane terapije. Kod metastatskog kancera dojke, pokazala se efikasnom kombinacija mitoksantrona sa drugim citostatskim lekovima koji uključuju ciklofosamid i fluorouracil ili metotreksat i mitomicin C.

Mitoksantron se takođe primenjuje u različitim kombinovanim hemioterapijama za *non-Hodgkin* limfom.

Međutim, podaci koji su prikazani do sada su ograničeni i specifični hemioterapijski režim ne može da se preporučiti.

U kombinovanoj hemioterapiji mitoksantron je pokazao efikasnost u početnoj dozi koja se kreće u rasponu od 7 do 8 do 10 do 12 mg/m<sup>2</sup> u zavisnosti od kombinovane terapije i učestalosti primene.

Prema smernicama, kada se mitoksantron primenjuje u kombinovanoj hemioterapiji sa drugim imunosupresivom, potrebno je smanjiti početnu dozu mitoksantrona za 2 do 4 mg/m<sup>2</sup> ispod doza preporučenih za jednokratnu primenu leka. Naknadno doziranje, kao što je navedeno u prethodnoj tabeli, zavise od dužine trajanja mijelosupresije.

#### Akutna mijeloidna leukemija

##### *Monoterapija kod relapsa*

Preporučena doza za indukciju remisije je 12 mg/m<sup>2</sup> površine tela, koji se primenjuje kao pojedinačna intravenska dnevna doza tokom pet dana (ukupno 60 mg/m<sup>2</sup>). U kliničkim ispitivanjima doza od 12 mg/m<sup>2</sup> dnevno tokom 5 dana, bolesnici koji su postigli kompletnu remisiju uspeli su to kao rezultat prvog ciklusa indukcije.

##### *Kombinovana terapija*

Za indukciju, preporučena doza je 12 mg/m<sup>2</sup> mitoksantrona dnevno od prvog do trećeg dana data intravenskom infuzijom i 100 mg/m<sup>2</sup> citarabina u toku 7 dana koja se daje kao kontinuirana 24-časovna infuzija od 1 do 7 dana.

Potpuna kompletna remisija je uočena posle početnog ciklusa indukcione terapije. U slučaju nepotpunog antileukemijskog odgovora, može se primeniti drugi indukcioni ciklus mitoksantronom, koji se daje tokom dva dana i citarabinom tokom pet dana, koristeći iste dnevne doze. U slučaju teške, životno ugrožavajuće

hematološke toksičnosti koja je uočena u toku prvog indukcionog ciklusa, drugi indukciono ciklus treba da bude obustavljen dok se toksičnost ne sanira.

Konsolidovana terapija koja se koristila u dve velike multicentrične randomizovane studije, sadrži mitoksantron  $12 \text{ mg/m}^2$  koji se daje intravenskom infuzijom prvog i drugog dana, i citarabin  $100 \text{ mg/m}^2$  tokom pet dana kao kontinuirana 24-časovna infuzija prvog do petog dana. Prvi ciklus je primenjivan približno 6 nedelja posle finalnog indukcionog ciklusa; drugi ciklus je generalno primenjen 4 nedelje posle prvog.

Pojedinačni ciklus mitoksantrona  $6 \text{ mg/m}^2$ , kao intravenski bolus (i.v.), etopozida  $80 \text{ mg/m}^2$  intravenski tokom perioda od jednog sata i citarabina (Ara-C)  $1 \text{ g/m}^2$  intravenski tokom perioda od 6 sati dnevno tokom 6 dana (MEC) pokazuje antileukemijsku aktivnost kao terapija spasa za refraktornu AML.

#### *Lečenje blastne krize kod (hronične) mijeloidne leukemije*

Terapija jednokratnom dozom kod relapsa

Preporučena doza kod relapsa je  $10$  do  $12 \text{ mg/m}^2$  površine tela koja se primenjuje kao jednokratna intravenska doza tokom pet uzastopnih dana (ukupno  $50$  do  $60 \text{ mg/m}^2$ ).

#### Uznapredovali kancer prostate rezistentan na kastraciju

Na osnovu podataka iz dve komparativne kliničke studije sa mitoksantronom plus kortikosteroidi u odnosu na kortikosteroide u monoterapiji, preporučena doza mitoksantrona je  $12$  do  $14 \text{ mg/m}^2$  primenjena kao kratka intravenska infuzija svakog dvadesetprvog dana u kombinaciji sa niskim oralnim dozama kortikosteroida.

Pacijenti sa kancerom koji su primili kumulativne doze od  $140 \text{ mg/m}^2$ , kao monoterapiju ili u kombinaciji sa drugim hemioterapijskim lekovima, su imali kumulativnu mogućnost od  $2,6\%$  za pojavu kliničke kongestivne srčane insuficijencije. Iz tog razloga, pacijenti treba da budu praćeni zbog evidencije o kardiološkoj toksičnosti i ispitani o simptomima srčane insuficijencije pre početka i za vreme terapije.

#### Multipla skleroza

Terapija mitoksantronom treba da bude primenjena pod nadzorom lekara koji ima iskustvo u primeni citotoksičnih i hemioterapijskih lekova u lečenju multiple skleroze.

Lečenje treba da se primeni samo posle procene odnosa korist/rizik, naročito u pogledu hematološkog i kardiološkog rizika (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka ).

Lečenje se ne sme započeti kod pacijenata koji su prethodno bili lećeni mitoksantronom.

Preporučena doza mitoksantrona je obično  $12 \text{ mg/m}^2$  površine tela koja se daje kao kratka intravenska infuzija ( u trajanju od  $5$  do  $15$  minuta) intravenska infuzija može da se ponavlja svaka  $1-3$  meseca. Maksimalna doživotna kumulativna doza ne treba da pređe  $72 \text{ mg/m}^2$  (videti odeljak Farmakodinamski podaci iz Sažetka karakteristika leka).

Ako se mitoksantron primenjuje u više navrata podešavanje treba da bude prema opsegu i trajanju supresije koštane srži.

#### **Diferencijalna krvna slika u okviru 21 dana nakon infuzije mitoksantrona**

Znaci i simptomi infekcije i diferencijalne krvne slike prema klasifikaciji Svetske zdravstvene organizacije stepen 1: posle doze od  $9 \text{ mg/m}^2$

Znaci i simptomi infekcije i diferencijalne krvne slike prema klasifikaciji Svetske zdravstvene organizacije stepen 2: posle doze od  $6 \text{ mg/m}^2$

Znaci i simptomi infekcije i diferencijalne krvne slike prema klasifikaciji Svetske zdravstvene organizacije stepen 3 do 4: prekid terapije

U slučaju nehematološke toksičnosti stepena 2 do 3 prema klasifikaciji Svetske zdravstvene organizacije sledeće doze treba da budu podešene i da iznose  $10 \text{ mg/m}^2$ : u slučaju nehematološke toksičnosti stepena 4 potrebno je prekinuti lečenje.

### Specijalne populacije

#### *Starije osobe*

Uopšteno, izbor doze kod starijih osoba treba da bude započet dozom u nižem delu raspona doziranja, zbog povećane učestalosti u smanjenju funkcije jetre, bubrega i srca, dodatnih oboljenja ili lečenja drugim lekovima.

#### *Oštećenje bubrega*

Bezbednost primene mitoksantrona kod pacijenata sa oštećenjem bubrega nije ustanovljeno. Mitoksantron treba da se uzima uz oprez.

#### *Oštećenje jetre*

Bezbednost mitoksantrona kod pacijenata sa oštećenjem jetre nije još ustanovljena.

Za pacijente sa oštećenjem jetre podešavanje doze može biti neophodno ako je klirens mitoksantrona smanjen zbog oštećenja funkcije jetre. Nema dovoljno podataka da bi se preporučilo podešavanje doze. Laboratorijska merenja ne mogu da predvide klirens aktivne supstance i podešavanje doze (videti odeljak Farmakokinetički podaci iz Sažetka karakteristika leka).

#### *Pedijatrijska populacija*

Bezbednost i efikasnost primene leka kod pedijatrijskih pacijenata nije još ustanovljena.

Ne postoji dovoljno relevantnih podataka o primeni leka mitoksantron u pedijatrijskoj populaciji.

### Način primene

Lek Mitoksantron Ebewe koncentrat treba da se primeni isključivo putem intravenske infuzije.

Lek Mitoksantron Ebewe koncentrat potrebno je sporo injektovati u intravensku infuziju slobodnog protoka izotoničnog rastvora natrijum-hlorida ili 5% rastvora glukoze u periodu od najmanje 3 do 5 minuta. Venska kanila treba da bude prvenstveno plasirana u veliku venu. Ako je moguće izbeći vene u predelu zglobova ili ekstremiteta sa kompromitujućom venskom ili limfnom drenažom.

Lek Mitoksantron Ebewe koncentrat takođe se može primenjivati kao kratka infuzija (15-30 minuta) razblažen u 50-100 mL izotoničnog rastvora natrijum-hlorida ili 5% rastvora glukoze.

Lek Mitoksantron Ebewe ne sme da se daje supkutano, intramuskularno ili intra-arterijski. Teška lokalna oštećenja tkiva mogu biti uočena ukoliko je došlo do ekstravazacije leka za vreme primene.

Ovaj lek takođe ne sme da se primenjuje intratekalnom injekcijom.

Ukoliko se pojave bilo kakvi znaci ekstravazacije, uključujući pečenje, bol, pruritus, eritem, otok, plave diskoloracije ili ulceraciju, u tom slučaju odmah prekinuti primenu leka (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

### **Kontraindikacije**

Preosetljivost na mitoksantron ili pomoćne supstance navedene u odeljku Lista pomoćnih supstanci, uključujući sulfite koji mogu nastati tokom proizvodnje mitoksantrona.

Mitoksantron je kontraindikovano kod žena koje doje (videti odeljke Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i Plodnost, trudnoća i dojenje).

Mitoksantron se ne sme primenjivati za lečenje multiple skleroze kod trudnica (videti odeljke Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i Plodnost, trudnoća i dojenje).

### **Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

#### Mere opreza koje je potrebno preduzeti pre rukovanja ili primene leka

Mitoksantron je potrebno davati sporo u intravensku infuziju slobodnog protoka. Mitoksantron se ne sme davati supkutano, intramuskularno ili intraarterijski. Prijavljeni su slučajevi lokalne /regionalne neuropatije, neki od njih ireverzibilni, nakon intraarterijske injekcije. Teška lokalna oštećenja tkiva mogu se javiti u

slučaju ekstravazacije tokom primene. Do sad su opisani samo izolovani slučajevi teških lokalnih reakcija (nekroze) usled ekstravazacije. Mitoksantron se ne sme davati kao intratekalna injekcija. Intratekalna primena može dovesti do teških povreda sa trajnim posledicama. Prijavljeni su slučajevi neuropatije i neurotoksičnosti, kako centralne tako i periferne, nakon intratekalne injekcije. Ovi izveštaji su uključivali napade koji dovode do kome i teške neurološke posledice i paralize sa poremećajem funkcije creva i mokraćne bešike.

#### Funkcija srca

Miokardna toksičnost koja se manifestuje u svom najtežem obliku kao potencijalno ireverzibilna kongestivna srčana insuficijencija sa smrtnim ishodom može se pojaviti ili tokom terapije mitoksantronom ili mesecima ili godinama nakon završetka terapije. Ovaj rizik se povećava sa kumulativnom dozom. Pacijenti oboleli od kancera koji su primili kumulativne doze od 140 mg/m<sup>2</sup> ili u monoterapiji ili u kombinaciji sa drugim hemioterapeutičima imali su kumulativnu verovatnoću od 2,6% za kliničku kongestivnu srčanu insuficijenciju. U komparativnim onkološkim ispitivanjima ukupna kumulativni stepen verovatnoće za umerena do teška smanjenja ejskione frakcije leve komore (eng. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) pri ovoj dozi iznosila je 13%.

Aktivna ili latentna kardiovaskularna bolest, ranija ili istovremena radioterapija na medijastinalnom/perikardijalnom predelu, prethodna terapija drugim antraciklinima ili antracendionima ili istovremena primena drugih kardiotsičnih lekova može povećati rizik od kardiotsičnosti. Pre primene početne doze mitoksantrona kod pacijenata obolelih od kancera preporučuje se procena ejskione frakcije leve komore (LVEF) putem ehokardiograma ili radionuklidne ventrikulografije (eng. *multiple-gated aquisition*, MUGA). Tokom lečenja potrebno je da se pažljivo prati funkcija srca kod pacijenata obolelih od kancera. Preporučuje se procena LVEF u redovnim intervalima i/ili pri pojavi znakova ili simptoma kongestivne srčane insuficijencije. Kardiotsičnost se može pojaviti bilo kada tokom terapije mitoksantronom, a rizik se povećava sa kumulativnom dozom. Kardiotsičnost pri terapiji mitoksantronom može se pojaviti pri nižim kumulativnim dozama bez obzira da li su prisutni faktori rizika za srce.

Zbog moguće opasnosti od efekata na srce kod pacijenata koji su prethodno lečeni daunorubicinom ili doksorubicinom, pre započinjanja terapije potrebno je da se odredi odnos koristi i rizika za terapiju mitoksantronom kod ovih pacijenata.

Akutna kongestivna srčana insuficijencija se može povremeno pojaviti kod pacijenata sa akutnom mijeloidnom leukemijom lečenih mitoksantronom.

To je takođe prijavljeno kod pacijenata sa multiplom sklerozom lečenih mitoksantronom. Funkcionalna promene srca mogu se pojaviti kod pacijenata sa multiplom sklerozom koji se leče mitoksantronom. Procena ejskione frakcije leve komore (LVEF) pomoću ehokardiograma ili MUGA preporučuje se pre primene početne doze mitoksantrona i pre svake doze kod pacijenata obolelih od multiple skleroze kao i svake godine u trajanju od 5 godina po završetku terapije. Kardiotsičnost se može pojaviti bilo kada tokom terapije mitoksantronom, a rizik se povećava sa kumulativnom dozom. Kardiotsičnost pri terapiji mitoksantronom može se pojaviti pri nižim kumulativnim dozama bez obzira da li su prisutni faktori rizika za srce. Obično pacijenti sa multiplom sklerozom ne smeju da primaju doživotni kumulativnu dozu veću od 72 mg/m<sup>2</sup>. Mitoksantron obično ne sme da se primenjuje kod pacijenata sa multiplom sklerozom koji imaju LVEF <50% ili klinički značajno smanjenje LVEF.

#### *Supresija koštane srži*

Neophodno je da se tokom terapije mitoksantronom sprovodi pažljivo i često praćenje hematoloških i hemijskih laboratorijskih parametara, kao i često praćenje pacijenta. Kompletnu krvnu sliku, uključujući krvne pločice, potrebno je određivati pre primene početne doze mitoksantrona, 10 dana nakon primene i pre svake naknadne infuzije, kao i u slučaju pojave znakova i simptoma infekcije. Pacijente je potrebno obavestiti o rizicima, simptomima i znakovima akutne leukemije i stimulisati ih da potraže medicinsku pomoć ako se navedeni simptomi pojave čak i po isteku perioda od pet godina.

Mijelosupresija može biti teška i prolongirana u pacijenata sa lošim opštim stanjem ili pre hemioterapije i/ili radioterapije.



Osim za lečenje akutne mijeloidne leukemije, terapija mitoksantronom generalno se ne sme davati pacijentima sa početnim brojem neutrofila manjim od 1500 ćelija/mm<sup>3</sup>. Preporučuje se često određivanje broja ćelija u perifernoj krvi kod svih pacijenata koji primaju mitoksantron kako bi se pratila pojava supresije koštane srži, prvenstveno neutropenije, koja može biti teška i dovesti do infekcije.

Kada se mitoksantron primjenjuje u visokim dozama (>14 mg/m<sup>2</sup>/dan x 3 dana), kao što je indikovano za lečenje leukemije, pojaviće se teška mijelosupresija.

Potrebno je posvetiti posebnu pažnju tome da se osigura potpuni hematološki oporavak pre sprovođenja konsolidacijske terapije (ako se ovo lečenje primeni), a pacijente je potrebno strogo pratiti tokom ove faze. Mitoksantron primenjen u svakoj dozi može uzrokovati mijelosupresiju.

#### *Sekundarna akutna mijeloidna leukemija i mijelodisplastični sindrom*

Inhibitori topoizomeraze II, uključujući mitoksantron, povezani su sa razvojem akutne mijeloidne leukemije ili mijelodisplastičnog sindroma kada se koriste kao monoterapija ili naročito kada se koriste istovremeno sa drugim antineoplastičnim lekovima i/ili radioterapijom. Zbog rizika od razvoja sekundarnih malignih bolesti potrebno je pre započinjanja terapije odrediti odnos koristi i rizika za terapiju mitoksantronom.

#### *Primena nakon drugih lečenja specifičnih za MS*

Bezbednost i efikasnost mitoksantrona nisu ispitani nakon lečenja natalizumabom, fingolimodom, alemtuzumabom, dimetilfumaratom ili teriflunomidom.

#### *Nemetastatski kancer dojke*

U nedostatku dovoljno podataka o efikasnosti u adjuvantnom liječenju kancera dojke i uzimajući u obzir povećani rizik od leukemije, mitoksantron se sme primenjivati samo za metastatski kancer dojke.

#### *Infekcije*

Pacijenti koji dobijaju imunosupresive poput mitoksantrona, imaju smanjeni imunološki odgovor na infekciju. Sistemske infekcije je potrebno lečiti istovremeno sa ili neposredno pre započinjanja terapije mitoksantronom.

#### *Vakcinacija*

Imunizacija živim vakcinama (npr. vaccine protiv žute groznice) povećava rizik od infekcije i drugih neželjenih reakcija kao što su progresivna vakcinija (*vaccinia gangrenosa*) i generalizirana vakcinija (*vaccinia generalizata*) kod imunokompromitovanih pacijenata kao što je slučaj tokom lečenja mitoksantronom. Zbog toga se tokom terapije ne smeju primenjivati žive vaccine. Preporučuje se oprezna primena živih vakcina nakon prekida hemoterapije i vakcinacija tek nakon 3 meseca posle poslednje doze hemoterapije (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

#### *Kontracepcija kod muškaraca i žena*

Mitoksantron je genotoksičan pa se smatra potencijalnim teratogenom za ljude. Zbog toga je muškarce koji dobijaju terapiju potrebno savetovati da ne začinju dete i da primenjuju kontraceptivne mere tokom i najmanje 6 meseci nakon terapije. Žene u reproduktivnom periodu moraju da imaju negativan test na trudnoću pre svake doze i da koriste efikasnu kontracepciju tokom terapije i najmanje 4 meseca nakon prestanka terapije.

#### *Dojenje*

Mitoksantron je detektovan u mleku lečenih žena u periodu do mesec dana nakon poslednje primene. Zbog mogućih teških neželjenih reakcija na mitoksantron kod odojčadi, dojenje je kontraindikovano (videti odeljak Kontraindikacije) i mora se prekinuti pre započinjanja lečenja.

#### *Plodnost*

Žene u reproduktivnom periodu je potrebno informisati o povećanom riziku od prolazne ili trajne amenoreje (videti odeljak Plodnost, trudnoća i dojenje).

### *Mutagenost i kancerogenost*

Za mitoksantron je otkriveno da je mutagen u testiranim sistemima na bakterijama i ćelijama sisara, kao i *in vivo* na pacovima. Aktivna supstanca je bila kancerogena kod eksperimentalnih životinja pri dozama nižim od predložene kliničke doze. Zbog toga mitoksantron ima potencijal da bude kancerogen kod ljudi.

### *Sindrom lize tumora*

Slučajevi sindroma lize tumora prijavljeni su pri primeni mitoksantrona. Potrebno je pratiti vrednosti mokraćne kiseline, elektrolita i uree.

### *Diskoloracija mokraće i drugih tkiva*

Mitoksantron može uzrokovati plavo-zelenu diskoloraciju mokraće tokom 24 sata nakon primene, a pacijente je potrebno uputiti da to očekuju tokom lečenja. Također se može pojaviti plavkasta diskoloracija beonjača, kože i noktiju.

### *Sadržaj natrijuma u injekciji:*

10 mg/5 mL: 0,739 mmol natrijuma i

20 mg/10 mL: 1,478 mmol natrijuma.

Ovo treba imati u vidu kod pacijenata koji su na dijeti sa kontrolisanim unosom natrijuma.

## **Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Kombinovanje mitoksantrona sa potencijalno kardiotsičnim lekovima (npr. antraciklinima) povećava rizik kardiotsičnosti.

Inhibitori topoizomeraze II, uključujući mitoksantron, povezani su sa razvojem akutne mijeloidne leukemije (AML) ili mijelodisplastičnog sindroma (MDS) kada se koriste istovremeno sa drugim antineoplastičnim lekovima i/ili radioterapijom (videti odeljak Neželjena dejstva).

Mitoksantron uzrokuje mijelosupresiju kao proširenje njegovog farmakološkog delovanja. Mijelosupresija se može povećati kada se lek primenjuje u kombinovanoj hemioterapiji sa drugim mijelosupresivnim lekom kao što se primenjuje u lečenju kancera dojke.

Kombinacija mitoksantrona sa drugim imunosupresivnim lekovima može povećati rizik od izražene imunodepresije i limfoproliferativnog sindroma.

Imunizacija živim vakcinama (npr. vakcine protiv žute groznice) povećava rizik od infekcije i drugih neželjenih reakcija kao što su progresivna vakcinija (*vaccinia gangrenosa*) i generalizovana vakcinija (*vaccinia generalizata*) kod imunokompromitovanih pacijenata kao što je slučaj tokom lečenja mitoksantronom. Zbog toga se tokom terapije ne smeju primenjivati žive vakcine. Preporučuje se oprezna primena živih vakcina nakon prekida hemioterapije i vakcinacija tek nakon 3 meseca posle poslednje doze hemioterapije (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

Kombinacija sa antagonistima vitamina K i citotoksičnim lekovima može povećati rizik od krvarenja. Kod pacijenata koji dobijaju oralnu antikoagulantnu terapiju je potrebno da se strogo prati protrombinsko vreme ili internacionalni normalizovani odnos (eng. *International Normalized Ratio*, INR) uz dodavanje ili povlačenje lečenja mitoksantronom i potrebno je češća ponovna procena ovih parametara tokom istovremene terapije. Može biti potrebno da se prilagode doze antikoagulanasa da bi se održavale željene vrednosti antikoagulacije.

Pokazano je da je mitoksantron supstrat za transportni protein BCRP *in vitro*. Inhibitori transportera BCRP (npr. eltrombopag, gefitinib) mogu dovesti do povećane bioraspoloživosti. U farmakokinetičkom ispitivanju kod dece sa *de novo* akutnom mijelidnom leukemijom istovremena primena ciklosporina rezultirala je 42%-tnim smanjenjem klirensa mitoksantrona. Induktori transportera BCRP mogli bi potencijalno smanjiti izloženost mitoksantronu.

Mitoksantron i njegovi metaboliti izlučuju se putem žuči i mokraće, ali nije poznato da li su metabolički ili ekskretorni putevi zasićeni, mogu li biti inhibirani ili indukovani ili da li mitoksantron i njegovi metaboliti prolaze kroz enterohepatičnu cirkulaciju (videti odeljak Farmakokinetički podaci iz Sažetka karakteristika leka).

## **Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Kontracepcija kod muškaraca i žena

Mitoksantron je genotoksičan, pa se smatra potencijalnim teratogenom za ljude. Zbog toga je muškarce koji dobijaju terapiju potrebno savetovati da ne začinju dete i da primenjuju kontraceptivne mere tokom i najmanje 6 meseci nakon terapije. Žene u reproduktivnom periodu moraju da imaju negativan test na trudnoću pre svake doze i da koriste efikasnu kontracepciju tokom terapije i najmanje 4 meseca nakon prestanka terapije.

### Trudnoća

Podaci o primeni mitoksantrona kod trudnica su vrlo ograničeni. Mitoksantron nije bio teratogen u ispitivanjima na životinjama pri dozama nižim od izloženosti kod ljudi, ali je uzrokovao reproduktivnu toksičnost (videti odeljak Pretklinički podaci o bezbednosti leka iz Sažetka karakteristika leka). Mitoksantron se smatra potencijalnim teratogenom kod ljudi zbog svog mehanizma delovanja i efekata na razvoj koje su pokazali slični lekovi. Iz tog razloga je primena mitoksantrona za lečenje MS-a kontraindikovana kod trudnica (videti odeljak Kontraindikacije). Kada se primenjuje za lečenje u drugim indikacijama mitoksantron se ne bi smeo primenjivati tokom trudnoće naročito tokom prvog trimestra trudnoće. U svakom pojedinačnom slučaju mora se proceniti odnos od koristi lečenja u odnosu na mogući rizik za fetus. Ako se lek primenjuje tokom trudnoće ili ako pacijentkinja zatrudni tokom uzimanja mitoksantrona, potrebno je da bude informisana o potencijalnom riziku za fetus i omogućiti joj genetsko savetovanje.

### Dojenje

Mitoksantron se izlučuje u mleko i detektovan je u izdojenom mleku u periodu do jednog meseca nakon poslednje primene. Zbog mogućih ozbiljnih neželjenih reakcija na mitoksantron kod odojčadi, dojenje je kontraindikovano (videti odeljak Kontraindikacije) i mora se prekinuti pre započinjanja lečenja.

### Plodnost

Žene lečene mitoksantronom imaju povećani rizik od prolazne ili trajne amenoreje i zbog toga je potrebno razmotriti čuvanje jajnih ćelija pre terapije. Kod muškaraca nisu dostupni podaci, ali zapaženi su tubularna atrofija testisa i smanjeni broj spermatozoida kod životinja (videti odeljak Pretklinički podaci o bezbednosti leka iz Sažetka karakteristika leka).

## **Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Mitoksantron ima mali uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Tokom primene mitoksantrona mogu se javiti konfuzija i umor (videti odeljak Neželjena dejstva).

## **Neželjena dejstva**

### Sažetak bezbednosnog profila

Najozbiljnije neželjene reakcije mitoksantrona su miokardijalna toksičnost i mijelosupresija. Najčešće neželjene reakcije mitoksantrona (uočene kod više od 1 na 10 pacijenata) su anemija, leukopenija, neutropenija, infekcije, amenoreja, alopecija, mučnina i povraćanje.

### Tablični prikaz neželjenih reakcija

Tabela u nastavku se bazira na podacima o bezbednosti primene proisteklim iz kliničkih ispitivanja i spontanijh prijava u onkološkim indikacijama i iz kliničkih ispitivanja, ispitivanja bezbednosti leka nakon dobijanja odobrenja za stavljanje leka u promet i spontanijh prijava za pacijente lečene od multiple skleroze. Učestalosti su definisane prema sledećoj konvenciji: veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), retko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), veoma retko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Učestalost	Onkologija	Multipla skleroza
<b>Infekcije i infestacije</b>		
Veoma često	Infekcija (uključujući i smrtni ishod)	Infekcija (uključujući i smrtni ishod) Infekcija urinarnog trakta Infekcija gornjih partija respiratornog trakta
Povremeno	Infekcija urinarnog trakta Infekcija gornjih partija respiratornog trakta Sepsa Oportunističke infekcije	Zapaljenje pluća Sepsa Oportunističke infekcije
Retko	Zapaljenje pluća	
<b>Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)</b>		
Povremeno	Akutna mijeloidna leukemija, mijelodisplastični sindrom, akutna leukemija	Akutna mijeloidna leukemija, mijelodisplastični sindrom, akutna leukemija
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>		
Veoma često	Anemija Neutropenija Leukopenija	
Često	Trombocitopenija Granulocitopenija	Anemija Leukopenija Granulocitopenija Abnormalan broj leukocita
Povremeno	Mijelosupresija Insuficijencija koštane srži Abnormalan broj leukocita	Insuficijencija koštane srži Mijelosupresija Trombocitopenija Neutropenija
<b>Poremećaji imunskog sistema</b>		
Povremeno	Anafilaksa/anafilaktička reakcija (uključujući šok)	Anafilaksa/anafilaktička reakcija (uključujući šok)
<b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b>		
Često	Anoreksija	
Povremeno	Fluktuacije u telesnoj masi Sindrom lize tumora*	Anoreksija Fluktuacije u telesnoj masi
* Akutna T i B limfoblastna leukemija i <i>non-Hodgkin</i> -ovi limfomi (NHL) najčešće su povezani sa sindromom lize tumora.		
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>		
Često	Letargija	Glavobolja
Povremeno	Anksioznost Konfuzija Glavobolja Parestezija	Anksioznost Konfuzija Parestezija Letargija
<b>Poremećaji oka</b>		
Povremeno	Diskoloracija beonjača	Diskoloracija beonjača
<b>Kardiološki poremećaji</b>		
Često	Kongestivna srčana insuficijencija Infarkt miokarda (uključujući smrtno ishode)	Aritmija Abnormalan elektrokardiogram Smanjena e젝ciona frakcija leve komore

Povremeno	Aritmija Sinusna bradikardija Abnormalan elektrokardiogram Smanjena ejijsiona frakcija leve komore	Kongestivna sršana insuficijencija Kardiomiopatija Sinusna bradikardija Infarkt miokarda (uključujući smrtne ishode)
Retko	Kardiomiopatija	
<b>Vaskularni poremećaji</b>		
Povremeno	Kontuzija Hemoragija Hipotenzija	Kontuzija Hemoragija Hipotenzija
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>		
Često	Dispnea	
Povremeno		Dispnea
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>		
Veoma često	Mučnina Povraćanje	Mučnina
Često	Konstipacija Dijareja Stomatitis	Konstipacija Dijareja Stomatitis Povraćanje
Povremeno	Bol u abdomenu Hemoragija digestivnog trakta Mukozno zapaljenje Pankreatitis	Bol u abdomenu Hemoragija digestivnog trakta Mukozno zapaljenje Pankreatitis
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b>		
Često		Povišene vrednosti AST
Povremeno	Hepatotoksičnost Povišene vrednosti AST	Hepatotoksičnost
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		
Veoma često	Alopecija	Alopecija
Povremeno	Eritem Poremećaji noktiju Osip Diskoloracija kože Nekroza tkiva (nakon ekstravazacije)	Poremećaji noktiju Osip Diskoloracija kože Nekroza tkiva (nakon ekstravazacije)
<b>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</b>		
Povremeno	Povišene vrednosti kreatinina u serumu Povišene vrednosti uree u krvi Toksična nefropatija Diskoloracija urina	Povišene vrednosti kreatinina u serumu Povišene vrednosti uree u krvi Toksična nefropatija Diskoloracija urina
<b>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</b>		
Veoma često		Amenoreja*
Povremeno	Amenoreja	
* Amenoreja može biti produžena i može biti konzistentna sa preranom menopauzom		
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>		
Često	Astenija Umor Pireksija	
Povremeno	Edem Ekstravazacija* Disgeuzija	Astenija Umor Edem Pireksija Ekstravazacija*

	Iznendna smrt**
* Prijavljena je ekstravazacija na mestu primene leka što može dovesti do eritema, oticanja, bola, pečenja i/ili plave diskoloracije kože. Ekstravazacija može dovesti do nekroze tkiva sa potrebom za debridmanom i presađivanjem kože. Flebitis je takođe prijavljen ne mestu infuzije.	
** Uzročna povezanost sa primenom mitoksantrona nije sigurna.	

#### Opis odabranih neželjenih reakcija

Miokardijalna toksičnost koja se manifestuje u svom najtežem obliku kao potencijalna ireverzibilna kongestivna srčana insuficijencija sa smrtnim ishodom može se pojaviti ili tokom terapije mitoksantronom ili mesecima do godinama nakon završetka terapije. Ovaj se rizik povećava sa kumulativnom dozom. U kliničkim ispitivanjima pacijenti oboleli od kancera koji su primili kumulativne doze od 140 mg/m<sup>2</sup> ili u monoterapiji ili u kombinaciji sa drugim hemoterapeutcima imali su kumulativnu verovatnost od 2,6% za kliničku kongestivnu srčanu insuficijenciju.

Mijelosupresija je dozno limitirana neželjena reakcija mitoksantrona. Mijelosupresija može biti izraženija i dugotrajnija kod pacijenata koji su prethodno primili hemioterapiju ili radioterapiju. U kliničkom ispitivanju pacijenata sa akutnom leukemijom pojavila se značajna mijelosupresija kod svih pacijenata koji su dobijali terapiju mitoksantronom. Između 80 uključenih pacijenata vrednosti mediana za najniže vrednosti leukocita i trombocita iznosile su 400/mikrolitar (stadijum 4 prema SZO) odnosno 9 500/mikrolitar (stadijum 4 prema SZO). Hematološka toksičnost teško se procenjuje u akutnoj leukemiji, jer su tradicionalni parametri depresije koštane srži kao što su broj leukocita i trombocita izmešani nadoknadom srži leukemijskim ćelijama.

#### Populacija s multiplom sklerozom

##### *Hematološka toksičnost*

Neutropenija se može pojaviti nakon svake primene leka. Generalno je to prolazna neutropenija sa najnižim brojem leukocita 10. dana nakon infuzije i oporavkom broja leukocita oko 20. dana. Takođe se može uočiti reverzibilna trombocitopenija. Potrebno je redovno pratiti hematološke parametre (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka). Prijavljeni su smrtni slučajevi akutne mijeloidne leukemije (AML) (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

##### *Kardiotoksičnost*

Prijavljeni su slučajevi anomalija EKG-a. Takođe su prijavljeni slučajevi kongestivne srčane insuficijencije sa ejekcionom frakcijom leve komore (LVEF) <50% (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

#### Pedijatrijska populacija

Lečenje mitoksantronom se ne preporučuje kod pedijatrijske populacije. Bezbednost i efikasnost primene nije ustanovljena.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
 Nacionalni centar za farmakovigilancu  
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
 Republika Srbija  
 fax: +381 (0)11 39 51 131  
 website: www.alims.gov.rs  
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

## **Predoziranje**

Ne postoji poznati specifičan antidot za mitoksantron. Prijavljeno je slučajno predoziranje. Četvoro pacijenata koji su primili 140 do 180 mg/m<sup>2</sup> kao jednokratnu bolus injekciju preminuli su kao rezultat teške leukopenije sa infekcijom. Tokom produženih perioda teške mijelosupresije mogu biti potrebne hematološka podrška i antimikrobna terapija.

Iako pacijenti sa teškom insuficijencijom bubrega nisu ispitavani, mitoksantron se opsežno veže za tkivo pa nije verovatno da će se terapijski efekat ili toksičnost ublažiti peritonealnom dijalizom ili hemodijalizom.

Može se uočiti hematopoezna, gastrointestinalna, jetrena ili bubrežna toksičnost u zavisnosti od primenjene doze i fizičkog stanja pacijenta. U slučaju predoziranja potrebno je strogo praćenje pacijenta. Lečenje bi trebalo da bude simptomatsko i suportivno.

## **FARMACEUTSKI PODACI**

### **Lista pomoćnih supstanci**

Natrijum-hlorid  
Natrijum-acetat  
Sirćetna kiselina, glacijalna  
Natrijum-sulfat, bezvodni  
Hlorovodonična kiselina, razblažena  
Voda za injekcije

### **Inkompatibilnost**

Mitoksantron se ne sme mešati u istoj infuziji sa heparinom, pošto može nastati precipitat. Mitoksantron se ne sme mešati ni sa drugim lekovima u istoj infuziji.

### **Rok upotrebe**

Rok upotrebe leka je: 2 godine (pre razblaživanja).  
Rok upotrebe nakon prvog otvaranja/razblaženja: upotrebiti odmah.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, razblaženi rastvor treba upotrebiti odmah. Ukoliko se ne upotrebi odmah, odgovornost za vreme i uslove čuvanja pre upotrebe preuzima korisnik, i ne bi trebalo da bude duže od 24 sata na temperaturi od 2-8°C, osim ako se razblaživanje ne vrši pod kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

### **Posebne mere opreza pri čuvanju**

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

### **Priroda i sadržaj pakovanja**

Mitoxantron Ebewe, 10 mg/5 mL:

Unutrašnje pakovanje je bočica od bezbojnog stakla (hidrolitičke otpornosti, tip I) zatvorene čepom od halobutil gume, koji je obložen fluoropolimerom, i preko kojeg se nalazi aluminijumski poklopac.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica sa 5 mL koncentrata za rastvor za infuziju i Uputstvo za lek.

Mitoxantron Ebewe, 20 mg/10 mL:

Unutrašnje pakovanje je bočica od bezbojnog stakla (hidrolitičke otpornosti, tip I) zatvorene čepom od halobutil gume, koji je obložen fluoropolimerom, i preko kojeg se nalazi aluminijumski poklopac.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica sa 10 mL koncentrata za rastvor za infuziju i Uputstvo za lek.

**Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Lek Mitoxantron Ebewe 2mg/mL, koncentrat za rastvor za infuziju, treba razblaživati u najmanje 50 mL jednog od sledećih infuzionih rastvora: 0,9 % natrijum-hlorida, ili 5% glukoza. Razblaženi rastvor se daje kroz vensku kanilu, kroz koju teče jedan od gore navedenih rastvora, ne kraće od 3 minuta. Mitoksantron se ne sme mešati u istoj infuziji sa drugim lekovima.

Izbegavati kontakt mitoksantrona sa kožom, sluzokožom ili očima. Bočice se bacaju u uspravnom položaju da bi se sprečilo skupljanje kapljica mitoksantrona na zatvaraču, što može dovesti do aerosolizacije rastvora.

Kao i sa ostalim potencijalno citotoksičnim jedinjenjima, potreban je oprez pri rukovanju mitoksantronom (rukavice, maske, zaštitna odeća). Neophodno je izbegavati kontakt sa kožom i sluzokožom.

Kožu je, u slučaju kontakta sa mitoksantronom, potrebno isprati vodom.

Trudnice ne treba da rade sa ovim lekom.

Uklanjanje prosutog leka:

Ukoliko se mitoksantron prospe po opremi i radnim površinama, neophodno je poštovati sledeću proceduru. Pripremiti 50% rastvor svežeg koncentrovanog izbeljivača (oko 10-13% dostupnog hlora) (bilo koja robna marka koja sadrži natrijum ili kalcijum-hipohlorit) u vodi. Navlažiti ubruse u rastvor izbeljivača i prekrive prosuti lek. Lek je deaktiviran kada se čitava količina obezboji. Suvim ubrusima pokupite vlažne ubruse i površinu isperite vodom. Vodu pokupite suvim ubrusima. Prilikom procedure čišćenja uvek se mora nositi odgovarajuća zaštitna oprema. Predmeti kontaminirani mitoksantronom (npr. špricevi, igle, ubrusi, itd.) tretiraju se kao toksični otpad i u skladu s tim se uklanjaju. Preporučuje se uništavanje spaljivanjem.

Rukujte prema uputstvima za citostatike.