

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Mitoxantron Ebewe, 10 mg/5mL, koncentrat za rastvor za infuziju
Mitoxantron Ebewe, 20 mg/10mL, koncentrat za rastvor za infuziju

INN: mitoksantron

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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 Mitoxantron Ebewe 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.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju.

Izgled: bistar, plavi rastvor, bez prisustva čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Mitoksantron je indikovano u terapiji metastatskog kancera dojke.

Mitoksantron je indikovano u terapiji *non-Hodgkin*-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 4.2, 4.4 i 5.1)

4.2. 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^2 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^2 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).

Najniža vrednost broja leukocita i broja trombocita	Vreme do oporavka	Naknadno doziranje
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^2 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^2 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^2 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^2 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^2 površine tela, koji se primenjuje kao pojedinačna intravenska dnevna doza tokom pet dana (ukupno 60 mg/m^2). U kliničkim ispitivanjima doza od 12 mg/m^2 dnevno tokom 5 dana, bolesnici koji su postigli kompletnu remisiju uspeali su to kao rezultat prvog ciklusa indukcije.

Kombinovana terapija

Za indukciju, preporučena doza je 12 mg/m^2 mitoksantrona dnevno od prvog do trećeg dana data intravenskom infuzijom i 100 mg/m^2 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 indukcioni ciklus treba da bude obustavljen dok se toksičnost ne sanira.

Konsolidovana terapija koja se koristila u dve velike multicentrične randomizovane studije, sadrži mitoksantron 12 mg/m^2 koji se daje intravenskom infuzijom prvog i drugog dana, i citarabin 100 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 mg/m^2 , kao intravenski bolus (i.v.), etopozida 80 mg/m^2 intravenski tokom perioda od jednog sata i citarabina (Ara-C) 1 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 mg/m^2 površine tela koja se primenjuje kao jednokratna intravenska doza tokom pet uzastopnih dana (ukupno 50 do 60 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 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 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 4.4).

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

Preporučena doza mitoksantrona je obično 12 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 mg/m^2 (videti odeljak 5.1).

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 mg/m²

Znaci i simptomi infekcije i diferencijalne krvne slike prema klasifikaciji Svetske zdravstvene organizacije
stepen 2: posle doze od 6 mg/m²

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 mg/m²: 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 5.2).

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 Mitoxantron Ebewe koncentrat treba da se primeni isključivo putem intravenske infuzije.

Lek Mitoxantron 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 Mitoxantron 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 Mitoxantron 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 4.4).

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na mitoksantron ili pomoćne supstance navedene u odeljku 6.1, uključujući sulfite koji mogu nastati tokom proizvodnje mitoksantrona.

Mitoksantron je kontraindikovano kod žena koje doje (videti odeljke 4.4 i 4.6).

Mitoksantron se ne sme primenjivati za lečenje multiple skleroze kod trudnica (videti odeljke 4.4 i 4.6).

4.4. 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 ekstrapazacije tokom primene. Do sad su opisani samo izolovani slučajevi teških lokalnih reakcija (nekroze) usled ekstrapazacije. 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 bežike.

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^2 ili u monoterapiji ili u kombinaciji sa drugim hemioterapeutikama imali su kumulativnu verovatnoću od 2,6% za kliničku kongestivnu srčanu insuficijenciju. U komparativnim onkološkim ispitivanjima ukupna kumulativni stepen verovatnoće za umerenu do tešku smanjenja ejeckione 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 kardiotoksičnih lekova može povećati rizik od kardiotoksičnosti. Pre primene početne doze mitoksantrona kod pacijenata obolelih od kancera preporučuje se procena ejeckione 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. Kardiotoksičnost se može pojaviti bilo kada tokom terapije mitoksantronom, a rizik se povećava sa kumulativnom dozom. Kardiotoksičnost 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 ejeckione 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. Kardiotoksičnost se može pojaviti bilo kada tokom terapije mitoksantronom, a rizik se povećava sa kumulativnom dozom. Kardiotoksičnost 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^2 .

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. Kompletanu 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 stimulirati 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/mm³. 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 primenjuje u visokim dozama (>14 mg/m²/dan x 3 dana), kao što je indikovano za lečenje leukemije, pojavice 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 topoizomerase 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 4.5).

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 4.3) 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 4.6).

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.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

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

Inhibitori topoizomerase 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 4.8).

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 primenjuju 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 4.5).

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 5.2).

4.6. 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 5.3). 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 4.3). Kada se primjenjuje 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 izdvojenom mleku u periodu do jednog meseca nakon poslednje primene. Zbog mogućih ozbiljnih neželjenih reakcija na mitoksantron kod odojčadi, dojenje je kontraindikovano (videti odeljak 4.3) 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 5.3).

4.7. 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 4.8).

4.8. 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 spontanih prijava u onkološkim indikacijama i iz kliničkih ispitivanja, ispitivanja bezbednosti leka nakon dobijanja odobrenja za stavljanje leka u promet i spontanih 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
Infekcije i infestacije		
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	
Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)		
Povremeno	Akutna mijeloidna leukemija, mijelodisplastični sindrom, akutna leukemija	Akutna mijeloidna leukemija, mijelodisplastični sindrom, akutna leukemija
Poremećaji krvi i limfnog sistema		
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
Poremećaji imunskog sistema		
Povremeno	Anafilaksa/anafilaktička reakcija (uključujući šok)	Anafilaksa/anafilaktička reakcija (uključujući šok)
Poremećaji metabolizma i ishrane		
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.		
Poremećaji nervnog sistema		
Često	Letargija	Glavobolja

Povremeno	Anksioznost Konfuzija Glavobolja Parestezija	Anksioznost Konfuzija Parestezija Letargija
Poremećaji oka		
Povremeno	Diskoloracija beonjača	Diskoloracija beonjača
Kardiološki poremećaji		
Često	Kongestivna srčana insuficijencija Infarkt miokarda (uključujući smrtne ishode)	Aritmija Abnormalan elektrokardiogram Smanjena ejskciona frakcija leve komore
Povremeno	Aritmija Sinusna bradikardija Abnormalan elektrokardiogram Smanjena ejskciona frakcija leve komore	Kongestivna srčana insuficijencija Kardiomiopatija Sinusna bradikardija Infarkt miokarda (uključujući smrtne ishode)
Retko	Kardiomiopatija	
Vaskularni poremećaji		
Povremeno	Kontuzija Hemoragija Hipotenzija	Kontuzija Hemoragija Hipotenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		
Često	Dispnea	
Povremeno		Dispnea
Gastrointestinalni poremećaji		
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
Hepatobilijarni poremećaji		
Često		Povišene vrednosti AST
Povremeno	Hepatotoksičnost Povišene vrednosti AST	Hepatotoksičnost
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		
Veoma često	Alopecija	Alopecija
Povremeno	Eritem Poremećaji noktiju Osip Diskoloracija kože Nekroza tkiva (nakon ekstrasvazacije)	Poremećaji noktiju Osip Diskoloracija kože Nekroza tkiva (nakon ekstrasvazacije)
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		
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
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki		
Veoma često		Amenoreja*

Povremeno	Amenoreja	
* Amenoreja može biti produžena i može biti konzistentna sa preranom menopauzom		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		
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/m² ili u monoterapiji ili u kombinaciji sa drugim hemoterapeutičima 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 4.4). Prijavljeni su smrtni slučajevi akutne mijeloidne leukemije (AML) (videti odeljak 4.4).

Kardiotoksičnost

Prijavljeni su slučajevi anomalija EKG-a. Takođe su prijavljeni slučajevi kongestivne srčane insuficijencije sa ejekcionom frakcijom leve komore (LVEF) <50% (videti odeljak 4.4).

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

4.9. Predoziranje

Ne postoji poznati specifičan antidot za mitoksantron. Prijavljeno je slučajno predoziranje. Četvoro pacijenata koji su primili 140 do 180 mg/m² 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.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antraciklini i srodne supstance

ATC šifra: L01DB07

Mehanizam delovanja

Mitoksantron, lek koji reaguje sa DNK i umeće se u deoksiribonukleinsku kiselinu (DNK) vodonikovim vezama uzrokujući unakrsna povezivanja i lomove lanaca. Mitoksantron takođe interferira sa ribonukleinskom kiselinom (RNK), pa je potentan inhibitor topoizomerase II, enzima odgovornog za odmotavanje i popravljavanje oštećene DNK. Ima citocidni efekat kako na proliferišuće tako i na neproliferišuće humane ćelije u kulturi što sugeriše na nedostatak specifičnosti za faze ćelijskog ciklusa i aktivnost protiv brzo proliferišuće i sporo rastućih neoplazmi. Mitoksantron blokira ćelijski ciklus u G2-fazi dovodeći do povećanja ćelijske RNK i poliploidije.

Za mitoksantron je pokazano kako u *in vitro* uslovima inhibira proliferaciju B ćelija, T ćelija i makrofaga i narušava prezentaciju antigena, kao i lučenje interferona gama, faktora nekroze tumora alfa i interleukina-2.

Farmakodinamički efekti

Mitoksantron, sintetski derivat antracendiona, je ustanovljen citotoksični, antineoplastični lek. Njegova terapijska efikasnost je prijavljena u brojnim malignim bolestima. Njegov pretpostavljeni mehanizam delovanja u MS-u je imunosupresija.

Klinička efikasnost i bezbednost

Lečenje mitoksantronom u dozi od 12 do 14 mg/m² bilo je efikasno u lečenju različitih kancera. Doziranje se daje u ciklusima od 21 dana, za indukcionu terapiju u AML-u tokom tri uzastopna dana, za konsolidacionu terapiju tokom dva dana. Mitoksantron je aktivan kada se daje u monoterapiji ili u kombinaciji sa drugim lekovima protiv kancera ili kortikosteroidima.

Mitoksantron je, u kombinaciji sa drugim citostatskim lekovim, efikasan u lečenju metastatskog kancera dojke, takođe kod pacijenata kod kojih je adjuvantna terapija sa režimom koji se sastojao od antraciklina bila neuspešna.

Mitoksantron u kombinovanoj terapiji sa kortikosteroidima poboljšava kontrolu bola i kvalitet života kod pacijenata sa uznapredovalim kancerom prostate rezistentnim na kastraciju bez poboljšanja u ukupnom preživljenju. Mitoksantron u kombinovanoj terapiji sa citarabinom kao početnim indukcionim lečenjem efikasan je u indukovanju remisije u najmanju ruku kao i kombinacija sa daunorubicinom kod odraslih pacijenata sa prethodno nelečenim AML-om. Mitoksantron u monoterapiji ili u kombinaciji sa drugim citostatskim lekovima pokazuje objektivni odgovor kod pacijenata sa nekoliko tipova NHL-a. Dugoročna korist mitoksantrona ograničena je pojavom rezistencije kancera koja na kraju može dovesti do smrtnog ishoda kada se lek koristi kao poslednja terapija.

Lečenje mitoksantronom u dozi od 12 mg/m² primenjenim svaka tri meseca bilo je superiorno u poređenju sa dozom od 5 mg/m² i placebo u jednom kliničkom ispitivanju sa visoko aktivnom inflamatornom bolešću MS. Uočeno je smanjenje pogoršanja neurološkog invaliditeta i učestalosti kliničkih relapsa. U nekoliko ispitivanja multiple skleroze efikasna kumulativna doza kretala se u rasponu od 36 mg/m² do 120 mg/m². Jednokratne doze kretale su se u rasponu od 5 do 12 mg/m², dozni intervali od jednom na mesec do jednom u 3 meseca. Takođe, vremenski tok tokom kojeg je primenjivana kumulativna doza kretao se u rasponu od 3 do 24 meseca. Međutim, kardiotsičnost se povećava sa kumulativnim dozama. Kumulativna doza od 72 mg/m² je još uvek efikasna i povezana sa manjom kardiotsičnošću od većih kumulativnih doza. Zbog toga, pacijenti sa multiplom sklerozom ne smeju primiti doživotno kumulativnu dozu veću od 72 mg/m².

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost kod pedijatrijskih pacijenata nije ustanovljena.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Farmakokinetika mitoksantrona kod pacijenata nakon intravenske primene jednokratne doze može se okarakterisati kao model sa tri odeljka. Kod pacijenata kod kojih je primenjena doza od 15-90 mg/m² postoji linearan odnos između doze i površine ispod krive koncentracije (PIK). Nakupljanje aktivne supstance u plazmi nije bilo vidljivo kada se mitoksantron primenio bilo dnevno tokom pet dana ili kao jednokratna doza na svake tri nedelje.

Distribucija

Distribucija u tkivima je opsežna: volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže prelazi 1000 l/m². Koncentracije u plazmi smanjuju se brzo tokom prva dva sata, a nakon toga sporije. Za proteine u plazmi vezano je 78% mitoksantrona. Vezani deo je nezavistan od koncentracije i na njega ne utiče prisustvo fenitoina, doksorubicina, metotreksata, prednizona, prednizolona, heparina ili acetilsalicilne kiseline. Mitoksantron ne prelazi krvno-moždanu barijeru. Distribucija u testise je relativno mala.

Biotransformacija i eliminacija

Putevi koji dovode do metabolizma mitoksantrona nisu razjašnjeni. Mitoksantron se sporo izlučuje putem mokraće i fecesa bilo kao nepromenjena aktivna supstanca ili kao neaktivni metaboliti. U ispitivanjima kod ljudi samo 10% odnosno 18% doze nađeno je u mokraći odnosno fecesu bilo kao aktivna supstanca ili metabolit tokom perioda od 5 dana nakon primene leka. Od materijala nađenog u mokraći 65% je bila nepromenjena aktivna supstanca. Preostalih 35% sastojalo se od derivata monokarboksilatne i dikarboksilatne kiseline i njihovih glukuronidnih konjugata.

Mnoge od prijavljenih vrednosti poluvremena eliminacije iznose između 10 i 40 sati, ali nekoliko drugih autora prijavilo je mnogo veće vjednosti između 7 i 12 dana. Razlike u procenama mogu biti uzrokovane raspoloživošću podataka o kasnijim vremenima nakon doza, merenjem podataka i osetljivosti testa.

Posebne populacije

Klirens mitoksantrona može biti smanjen zbog oštećenja jetre.

Čini se da ne postoje relevantne razlike u farmakokinetici mitoksantrona između starijih i mladih odraslih pacijenata. Uticaj pola, rase i oštećenja bubrega na farmakokinetiku mitoksantrona nije poznata.

Farmakokinetika mitoksantrona u pedijatrijskoj populaciji nije poznata.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Ispitivanja toksičnosti jednokratnih i ponovljenih doza sprovedena su na miševima, pacovima, kunićima i majmunima. Hematopoezni sistem je bio primarni ciljni organ za toksičnost koji je pokazivao mijelosupresiju. Srce, bubreg, digestivni trakt i testisi bili su dodatni ciljevi. Uočeni su tubularna atrofija testisa i smanjeni broj spermatozoida.

Mitoksantron je bio mutagen i klastogen u svim *in vitro* testnim sistemima i kod pacova *in vivo*. Kancerogeni efekti videli su se na pacovima i mužjacima miševa. Primena leka na skotnim pacovima tokom perioda organogeneze u gestaciji bila je povezana sa zaostalim fetalnim rastom pri dozama $>0,01$ puta u odnosu na preporučene doze kod ljudi bazirano na mg/m^2 . Kada se lek primenio na skotnim kunićima tokom organogeneze, uočena je povećana incidenca prevremenih okota pri dozama $>0,01$ puta u odnosu na preporučene doze kod ljudi bazirano na mg/m^2 . Teratogeni efekti nisu zabeleženi u ovim ispitivanjima, ali maksimalne doze su bile znatno niže od preporučene doze kod ljudi ($0,02$ odnosno $0,05$ puta veće kod pacova odnosno kunića bazirano na mg/m^2). Nisu uočeni efekti na razvoj mladunčadi ili plodnost u ispitivanju dve generacije pacova.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

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

6.2. 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.

6.3. 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 $2-8^{\circ}\text{C}$, osim ako se razblaživanje ne vrši pod kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. 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.

6.6. 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.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO SANDOZ PHARMACEUTICALS D.D. BEOGRAD
Knežinje Zorke 2, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Mitoxantron Ebewe, 10 mg/5 mL: 515-01-01976-16-002

Mitoxantron Ebewe, 20 mg/10 mL: 515-01-01978-16-002

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Mitoxantron Ebewe, 10 mg/5 mL Datum prve dozvole: 06.03.2006

Mitoxantron Ebewe, 20 mg/10 mL Datum prve dozvole: 06.03.2006

Mitoxantron Ebewe, 10 mg/5 mL Datum poslednje obnove dozvole: 26.12.2016.

Mitoxantron Ebewe, 20 mg/10 mL Datum poslednje obnove dozvole: 26.12.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar 2016.