

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mitoxantron Accord, 2 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

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

1 fiolka zawierająca 15 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 30 mg mitoksantronu (w postaci chlorowodoru).

Ten produkt leczniczy zawiera 0,148 mmol sodu na ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Wygląd: ciemnoniebieski roztwór. pH w zakresie około 3,0 – 4,5 oraz osmolalności w zakresie 250 do 300 mOsmol/Kg

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Mitoksantron Accord wskazany jest w leczeniu raka piersi z przerzutami.

Mitoxantron Accord jest wskazany w leczeniu chłoniaka nieziarniczego (typu non-Hodgkin).

Mitoxantron Accord jest wskazany w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (AML) u dorosłych.

Mitoxantron Accord w połączeniu z innymi lekami jest wskazany w indukcji remisji przełomu blastycznego w przewlekłej białaczce szpikowej.

Mitoxantron Accord jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z kortykosterydami w leczeniu paliatywnym (np. łagodzeniu bólu) w związku z opornym na kastrację, zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego.

Mitoxantron Accord jest wskazany w leczeniu pacjentów z wysoce aktywną, nawracającą postacią stwardnienia rozsianego i szybko postępującą niepełnosprawnością, w sytuacji, gdy nie ma innych możliwości leczenia (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Mitoxantron Accord powinien być podawany pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu chemioterapii cytotoksycznej.

Dorośli i osoby w podeszłym wieku:

Rak piersi z przerzutami, chłoniak nieziarniczy (typu non-Hodgkin)

Dawkowanie w monoterapii: zalecana początkowa dawka mitoxantronu stosowanego w monoterapii wynosi 14 mg/m² pc., podawana w pojedynczej dawce dożylniej. Dawkę można powtórzyć w odstępie 21 dni po pierwszym podaniu. Mniejszą dawkę początkową (12 mg/m² pc. lub mniejszą) zaleca się u pacjentów z niewystarczającą rezerwą szpikową, np. na skutek wcześniejszej chemioterapii lub u pacjentów w złym stanie ogólnym.

Modyfikację dawkowania oraz czas podawania kolejnych dawek należy ustalić na podstawie klinicznej oceny stopnia i czasu trwania mielosupresji. W kolejnych cyklach leczenia zwykle można powtórzyć poprzednią dawkę, jeśli liczba leukocytów i płytek krwi powróci do wartości prawidłowych w ciągu 21 dni.

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

Nadir leukocytów i płytek krwi	Czas do normalizacji	Kolejna dawka
Jeśli nadir leukocytów > 1500 i nadir płytek > 50 000	Normalizacja ≤ 21 dni	Powtórzyć poprzednią dawkę
Jeśli nadir leukocytów > 1500 i nadir płytek > 50 000	Normalizacja >21 dni	Wstrzymać dawkowanie aż do normalizacji, następnie powtórzyć poprzednią dawkę
Jeśli nadir leukocytów < 1500 lub nadir płytek > 50 000	Dowolny czas	Po normalizacji zmniejszyć poprzednią dawkę o 2 mg/m ² pc.
Jeśli nadir leukocytów < 1000 lub nadir płytek > 25 000	Dowolny czas	Po normalizacji zmniejszyć poprzednią dawkę o 4 mg/m ² pc.

Leczenie skojarzone: mitoxantron podawano jako jeden z komponentów terapii skojarzonej. W leczeniu raka piersi z przerzutami skuteczne okazało się połączenie mitoxantronu z innymi środkami cytotoksycznymi, w tym z cyklofosfamidem i 5-fluorouracylem lub metotreksatem i mitomycyną C. Należy zapoznać się z informacjami na temat modyfikacji dawkowania i podawania leku w fachowej literaturze.

Mitoxantron również stosowano w różnych połączeniach w leczeniu chłoniaka nieziarniczego, jednak dane są obecnie ograniczone i nie można zalecić swoistych schematów.

W schematach skojarzonych mitoxantron okazał się skuteczny w początkowej dawce w zakresie od 7 do 8, 10, 12 mg/m² pc., w zależności stosowanego połączenia i częstotliwości podawania.

Jeśli mitoxantron jest stosowany z innym środkiem mielosupresyjnym, zaleca się, by początkową dawkę mitoxantronu zmniejszyć o 2 do 4 mg/m² pc. w stosunku do dawek zalecanych w monoterapii. Kolejne dawki, jak wskazuje powyższa tabela, zależą od stopnia i czasu trwania mielosupresji.

Ostra białaczka szpikowa

Stosowanie w monoterapii w okresie remisji choroby

Dawka zalecana dla wywołania remisji wynosi 12 mg/m² pc., podawana dożylnie codziennie przez pięć kolejnych dni (dawka całkowita wynosi 60 mg/m² pc.). W badaniach klinicznych z zastosowaniem dawki 12 mg/m² pc./dobę podawanej przez 5 kolejnych dni pełna remisja nastąpiła w wyniku pierwszej kuracji indukcyjnej.

Leczenie skojarzone

W celu indukcji, zalecana dawka mitoksantronu wynosi 12 mg/m² pc. na dobę w dniach od 1 do 3, podawana we wlewie dożylnym, w skojarzeniu z cytarabiną w dawce 100 mg/m² pc. podawaną przez 7 dni w ciągłym wlewie 24-godzinnym w dniach 1 do 7.

Większość pełnych remisji występuje po pierwszym cyklu terapii indukcyjnej. W przypadku niepełnej odpowiedzi przeciwbiałaczkowej, można podać drugi cykl terapii indukcyjnej z mitoksantronem podawanym przez 2 dni i cytarabiną przez 5 dni, przy użyciu tych samych dawek dobowych. Jeśli podczas pierwszej terapii indukcyjnej wystąpi ciężka lub zagrażająca życiu toksyczność niehematologiczna, następny cykl terapii indukcyjnej należy wstrzymać do czasu ustąpienia objawów toksyczności.

Leczenie konsolidacyjne zastosowane w dwóch dużych, randomizowanych, wieloośrodkowych badaniach klinicznych potwierdziło zasadność stosowania mitoksantronu w dawce 12 mg/m² pc. podawanego w 24-godzinnym wlewie dożylnym w dniach 1 i 2 oraz cytarabiny w dawce 100 mg/m² pc. przez 5 dni w ciągłym 24-godzinnym wlewie w dniach 1 do 5. Pierwszy cykl został podany po upływie około 6 tygodni od ostatniej kuracji indukcyjnej, a drugi zwykle 4 tygodnie po pierwszym.

Wykazano skuteczność schematu obejmującego jednorazowe podanie mitoksantronu w dawce 6 mg/m² pc. w bolusie dożylnym (iv), etopozydu w dawce 80 mg/m² pc. 1-godzinnym wlewie dożylnym oraz cytarabiny (Ara-C) w dawce 1 g/m² pc. dożylnie w ciągu 6 godzin przez 6 dni (MEC) jako leczenia ratunkowego w opornej na leczenie AML.

Leczenie przelomu blastycznego w (przewlekłej) białaczce szpikowej

Monoterapia wznowy choroby

Dawka zalecana w razie wznowy choroby wynosi 10 do 12 mg/m² pc., podane dożylnie raz na dobę przez pięć kolejnych dni (dawka całkowita 50 do 60 mg/m² pc.).

Zaawansowany rak gruczołu krokowego oporny na kastrację

W oparciu o dane z dwóch badań porównawczych z użyciem mitoksantronu z kortykosteroidami w porównaniu kortykosteroidów w monoterapii, zalecana dawka mitoksantronu wynosi 12 do 14 mg/m² pc., podawana w krótkim wlewie dożylnym co 21 dni, w skojarzeniu z niskimi doustnymi dawkami kortykosteroidów.

Pacjenci onkologiczni, którzy otrzymali dawkę skumulowaną 140 mg/m² pc. w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi, mają skumulowane 2,6% ryzyko wystąpienia zastoinowej niewydolności serca. Z tego powodu pacjenci powinni być monitorowani pod kątem objawów toksycznego wpływu na serce i pytani o objawy niewydolności serca przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia.

Stwardnienie rozsiane

Mitoksantron powinien być podawany pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu cytotoksycznych chemioterapeutyków w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Leczenie to powinno być stosowane dopiero po ocenie stosunku korzyści do ryzyka, w szczególności hematologicznych i sercowych czynników ryzyka (patrz punkt 4.4).

Leczenia nie wolno rozpoczynać u pacjentów, którzy byli uprzednio leczeni mitoksantronem.

Zalecana dawka mitoksantronu wynosi zwykle 12 mg/m² powierzchni ciała, podawana w krótkim (około 5 do 15 minut) wlewie dożylnym, który może być powtarzany co 1-3 miesiące. Maksymalna życiowa dawka skumulowana nie powinna przekraczać 72 mg/m² pc. (patrz punkt 5.1).

W razie wielokrotnego podawania mitoksantronu dawkowanie należy dostosować w zależności od zakresu i czasu trwania supresji szpiku kostnego.

Morfologia krwi z rozmazem w ciągu 21 dni po infuzji mitoksantronu

Objawy zakażenia i rozmaz leukocytów stopnia 3 wg WHO: kolejna dawka 10 mg/m² pc.

Objawy zakażenia i rozmaz leukocytów stopnia 4 wg WHO: kolejna dawka 8 mg/m² pc.

Morfologia krwi z rozmazem 7 dni przed infuzją mitoksantronu

Objawy zakażenia i rozmaz leukocytów stopnia 1 wg WHO: kolejna dawka 9 mg/m² pc.

Objawy zakażenia i rozmaz leukocytów stopnia 2 wg WHO: kolejna dawka 6 mg/m² pc.

Objawy zakażenia i rozmaz leukocytów stopnia 3 do 4 wg WHO: przerwać leczenie

W razie toksyczności niehematologicznej stopnia 2 do 3 wg WHO kolejną dawkę należy skorygować do 10 mg/m² pc.; w razie toksyczności niehematologicznej stopnia 4 wg WHO należy przerwać leczenie.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Generalnie, dobór dawki dla pacjentów w podeszłym wieku należy rozpocząć od dolnej granicy zakresu dawkowania, uwzględniając większą częstość zmniejszenia czynności wątroby, nerek lub serca i jednoczesne choroby lub leczenie innymi lekami.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Bezpieczeństwo mitoksantronu u pacjentów z niewydolnością nerek nie zostało ustalone.

Mitoksantron należy stosować z zachowaniem ostrożności.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Bezpieczeństwo mitoksantronu u pacjentów z niewydolnością wątroby nie zostało ustalone.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby może być konieczne dostosowanie dawki, ponieważ klirens mitoksantronu jest zmniejszony wskutek niewydolności wątroby. Nie ma wystarczających danych do ustalenia zaleceń dotyczących dostosowania dawki.

Wyniki badań laboratoryjnych nie umożliwiają przewidzenia klirensu substancji czynnej ani określenia właściwego dostosowania dawki (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność u dzieci nie zostały ustalone. Nie ma wskazań do stosowania mitoksantronu u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Produkt leczniczy przeznaczony jest wyłącznie do podawania dożylnego.

Roztwór mitoksantronu należy powoli wstrzykiwać do swobodnie płynącego wlewu dożylnego izotonicznego roztworu soli fizjologicznej albo 5% roztworu glukozy, przez okres co najmniej 3 do 5 minut. Przewód infuzyjny należy w miarę możliwości umieścić w dużej żyły. Jeśli to możliwe, należy unikać żył nad stawami lub w kończynach z zaburzeniami przepływu żylnego lub drenażu limfatycznego.

Roztwór mitoksantronu można także podawać w krótkim wlewie (od 15 do 30 minut), rozcieńczony w 50 do 100 ml izotonicznego roztworu soli fizjologicznej lub 5% roztworu glukozy.

Roztworu mitoksantronu nie wolno podawać podskórnio, domięśniowo lub dotętniczo. W przypadku wynaczynienia podczas podawania może wystąpić ciężkie miejscowe uszkodzenie tkanek. Produkt leczniczy nie może być podawany także we wstrzyknięciu dokanałowym.

Jeśli wystąpiły jakiegokolwiek objawy przedmiotowe lub podmiotowe wynaczynienia, w tym pieczenie, ból, świąd, rumień, obrzęk, niebieskie przebarwienie lub owrzodzenie, podawanie należy natychmiast przerwać (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1., w tym na siarczyny, które mogą powstać w trakcie produkcji mitoksantronu. Mitoksantron jest przeciwwskazany u kobiet karmiących piersią (patrz punkty 4.4 i 4.6). Mitoksantron nie może być stosowany w leczeniu stwardnienia rozsianego u kobiet w ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podawaniem produktu leczniczego: Mitoxantron Accord należy podawać powoli do swobodnie płynącego wlewu dożylnego. Produktu leczniczego Mitoxantron Accord nie wolno podawać podskórnio, domięśniowo, dokanałowo i dotętniczo. Zgłaszano przypadki miejscowych/regionalnych neuropatii, czasem nieodwracalnych, po wstrzyknięciu dotętnicznym. Ciężkie miejscowe uszkodzenie tkanki może występować w przypadku wynaczynienia podczas podawania. Do tej pory opisywano jedynie pojedyncze przypadki ciężkich reakcji miejscowych (martwica) na skutek wynaczynienia. Produktu leczniczego Mitoxantron Accord nie wolno podawać dokanałowo. Podanie dokanałowe może spowodować ciężkie uszkodzenie z trwałymi następstwami. Zgłaszano przypadki neuropatii i neurotoksyczności, zarówno ośrodkowej jak i obwodowej, po wstrzyknięciu dokanałowym. Zgłoszenia te obejmowały przypadki prowadzące do śpiączki, ciężkich powikłań neurologicznych i paraliżu z zaburzeniami czynności jelit i pęcherza moczowego.

Czynność serca

Toksyczny wpływ na mięsień sercowy, który w najcięższej postaci ma charakter potencjalnie nieodwracalnej i śmiertelnej zastoinowej niewydolności serca (CHF), może wystąpić zarówno podczas leczenia mitoksantronem, jak i w kilka miesięcy lub lat od zakończenia terapii. Ryzyko to zwiększa się wraz z dawką skumulowaną. Pacjenci z chorobą nowotworową, którzy otrzymali dawkę skumulowaną 140 mg/m² pc. w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi, mieli skumulowane 2,6% ryzyko wystąpienia zastoinowej niewydolności serca; ogólny skumulowany wskaźnik prawdopodobieństwa umiarkowanego lub ciężkiego zmniejszenia LVEF po tej dawce wynosił 13%.

Czynna lub utajona choroba układu krążenia, wcześniejsza lub jednoczesna radioterapia obszaru śródpiersia/osierdzia, wcześniejsze leczenie innymi antracyklinami lub antrachinonami lub jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych o działaniu kardi toksycznym może zwiększać ryzyko toksycznego działania na serce. Przed podaniem pierwszej dawki mitoksantronu pacjentom onkologicznym zaleca się ocenę lewokomorowej frakcji wyrzutowej (LVEF) w badaniu echokardiograficznym lub wykonanie wielobramkowej wentrykulografii radioizotopowej (MUGA). U pacjentów onkologicznych należy regularnie kontrolować czynność serca podczas leczenia. Zaleca się ocenę LVEF w regularnych odstępach czasu i (lub) w razie pojawienia się objawów przedmiotowych lub podmiotowych zastoinowej niewydolności serca. Działanie kardi toksyczne

może wystąpić w dowolnym momencie podczas leczenia mitoksantronem, a jego ryzyko zwiększa się wraz z dawką skumulowaną. Kardi toksyczne działanie mitoksantronu może wystąpić przy mniejszej dawce skumulowanej, niezależnie od obecności lub braku czynników ryzyka.

Ze względu na możliwe ryzyko działań niepożądanych ze strony serca u pacjentów leczonych uprzednio daunorubicyną lub doksorubicyną, przed rozpoczęciem leczenia mitoksantronem należy u nich ocenić stosunek ryzyka do korzyści.

U pacjentów leczonych mitoksantronem z powodu ostrej białaczki szpikowej może sporadycznie wystąpić ostra zastoinowa niewydolność serca.

Działanie takie zgłoszono także w przypadku pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych mitoksantronem. U pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych mitoksantronem mogą wystąpić zaburzenia czynności serca. W przypadku pacjentów ze stwardnieniem rozsianym zaleca się ocenę lewokomorowej frakcji wyrzutowej (LVEF) w badaniu echokardiograficznym lub wykonanie wielobramkowej wentrykulografii radioizotopowej (MUGA) przed podaniem pierwszej dawki mitoksantronu oraz przed każdą kolejną dawką, a także raz na rok przez okres do 5 lat od zakończenia leczenia. Działanie kardi toksyczne może wystąpić w dowolnym momencie podczas leczenia mitoksantronem, a jego ryzyko zwiększa się wraz z dawką skumulowaną. Kardi toksyczne działanie mitoksantronu może wystąpić po mniejszej dawce skumulowanej, niezależnie od obecności lub braku czynników ryzyka. Generalnie, pacjenci ze stwardnieniem rozsianym nie powinni otrzymać skumulowanej dawki życiowej większej niż 72 mg/m² pc. Mitoksantron nie powinien być podawany pacjentom ze stwardnieniem rozsianym i wartością LVEF < 50% lub klinicznie znaczącym zmniejszeniem LVEF.

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

Leczenie mitoksantronem powinno być związane z dokładnym i częstym sprawdzaniem hematologicznych i biochemicznych parametrów laboratoryjnych oraz z częstą obserwacją pacjenta. Pełna morfologia krwi z liczbą płytek powinna być oznaczana przed podaniem pierwszej dawki mitoksantronu, 10 dni po podaniu oraz przed każdym kolejnym wlewem, jak również w przypadku wystąpienia objawów zakażenia. Należy poinformować pacjentów o zagrożeniach, objawach przedmiotowych i podmiotowych ostrej białaczki oraz przypomnieć o konieczności zwrócenia się o pomoc lekarską w przypadku wystąpienia takich objawów, nawet po upływie pięciu lat.

Supresja szpiku kostnego może być cięższa i bardziej długotrwała u pacjentów w złym stanie ogólnym lub leczonych uprzednio chemioterapią i (lub) radioterapią.

Z wyjątkiem leczenia ostrej białaczki szpikowej, mitoksantronu nie należy podawać pacjentom z wyjściową liczbą neutrofilów mniejszą niż 1500 komórek/mm³. Zaleca się częste oznaczanie morfologii krwi obwodowej u wszystkich pacjentów otrzymujących mitoksantron w celu monitorowania supresji szpiku kostnego, w szczególności neutropenii, która może być ciężka i prowadzić do wystąpienia zakażenia.

Podczas stosowania dużych dawek mitoksantronu (> 14 mg/m² pc./dobę przez 3 dni), takich, jakie są wskazane w leczeniu białaczki, może wystąpić ciężka mielosupresja.

Należy zachować szczególną ostrożność, aby zapewnić całkowitą remisję hematologiczną przed rozpoczęciem leczenia konsolidacyjnego (jeśli jest stosowane), a stan pacjentów należy ściśle monitorować w tej fazie. Mitoksantron może w każdej dawce spowodować mielosupresję.

Wtórna ostra białaczka szpikowa i zespół mielodysplastyczny

Stosowanie inhibitorów topoizomazy II (w tym mitoksantronu) w monoterapii, a zwłaszcza w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi i (lub) radioterapią wiąże się z rozwojem ostrej białaczki szpikowej lub zespołu mielodysplastycznego. Z uwagi na ryzyko powstania wtórnych

nowotworów złośliwych, należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka leczenia mitoksantronem przed jego rozpoczęciem.

Stosowanie po innych metodach leczenia SM

Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności mitoksantronu po leczeniu natalizumabem, fingolimodem, alemtuzumabem, fumaranem dimetylu i teriflunomidem.

Rak piersi bez przerzutów

Ze względu na brak wystarczających danych dotyczących skuteczności w adjuwantowym leczeniu raka piersi i biorąc pod uwagę ryzyko białaczki, mitoksantron powinien być stosowany tylko w leczeniu raka piersi z przerzutami.

Zakażenia

Pacjenci przyjmujący leki immunosupresyjne, takie jak mitoksantron, mają osłabioną odpowiedź immunologiczną na zakażenia. Zakażenia ogólnoustrojowe należy leczyć jednocześnie z leczeniem mitoksantronem lub tuż przed rozpoczęciem leczenia mitoksantronem.

Szczepienie

Immunizacja szczepionkami zawierającymi żywe wirusy (np. szczepionka przeciwko żółtej febrze) zwiększa ryzyko zakażenia i innych działań niepożądanych, takich jak krowianka zgorzelinowa i krowianka uogólniona u pacjentów z upośledzeniem odporności, spowodowanym na przykład przez leczenie mitoksantronem. W związku z tym podczas leczenia nie należy podawać szczepionek zawierających żywe wirusy. Zaleca się ostrożne stosowanie szczepionek zawierających żywe wirusy po zakończeniu chemioterapii i nie wcześniej niż 3 miesiące od podania ostatniej dawki chemioterapii (patrz punkt 4.5).

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Mitoksantron ma działanie genotoksyczne i jest uważany za potencjalny czynnik teratogeny u człowieka. W związku z tym należy zalecić leczonym mężczyznom, aby nie dopuścili do splodzenia dziecka i stosowali środki antykoncepcyjne przez cały okres leczenia i co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu. Kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego przed podaniem każdej dawki oraz muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji przez cały okres leczenia i co najmniej 4 miesiące po jego zakończeniu.

Karmienie piersią

Mitoksantron jest wykrywany w mleku ludzkim przez okres do miesiąca od podania ostatniej dawki. Z uwagi na ryzyko poważnych działań niepożądanych mitoksantronu u dziecka, karmienie piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3) i musi zostać przerwane przed rozpoczęciem leczenia.

Płodność

Należy poinformować kobiety w wieku rozrodczym o zwiększonym ryzyku przemijającego lub trwałego zaniku krwawień miesięczkowych (patrz punkt 4.6).

Mutagenność i działanie rakotwórcze

Mutagenne działanie mitoksantronu wykazano w badaniach na bakteriach oraz komórkach ssaków, jak również *in vivo* u szczurów. Rakotwórcze działanie substancji czynnej wykazano u zwierząt laboratoryjnych w dawkach mniejszych od proponowanej dawki klinicznej. W związku z tym mitoksantron może mieć potencjalne działanie rakotwórcze u ludzi.

Zespół rozpadu guza

Zgłaszano przypadki zespołu rozpadu guza podczas leczenia mitoksantronem. Należy monitorować stężenie kwasu moczowego, mocznika i elektrolitów.

Przebarwienie moczu i tkanek

Mitoksantron może powodować niebiesko-zielone zabarwienie moczu do 24 godzin po podaniu, o czym należy poinformować pacjentów. Może też wystąpić niebieskawe przebarwienie twardówki, skóry i paznokci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Łączenie mitoksantronu z substancjami czynnymi o potencjalnym działaniu kardi toksycznym (np. antracyklinami) zwiększa ryzyko toksycznego działania na serce.

Stosowanie inhibitorów topoizomerazy II (w tym mitoksantronu) w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi i (lub) radioterapią ma związek z rozwojem ostrej białaczki szpikowej (AML) lub zespołu mielodysplastycznego (MDS) (patrz punkt 4.8).

Ze względu na swoje działanie farmakologiczne, mitoksantron powoduje zahamowanie czynności szpiku kostnego. Jednoczesne stosowanie w chemioterapii z innym środkiem mielosupresyjnym, na przykład w leczeniu raka piersi, może nasilić supresję szpiku kostnego.

Połączenie mitoksantronu z innymi środkami immunosupresyjnymi może zwiększyć ryzyko nadmiernego zahamowania układu odpornościowego i wystąpienia zespołu limfoproliferacyjnego.

Immunizacja szczepionkami zawierającymi żywe wirusy (np. przeciwko żółtej febrze) zwiększa ryzyko zakażenia i innych działań niepożądanych, takich jak krowianka zgorzelinowa i krowianka uogólniona u pacjentów z upośledzeniem odporności, spowodowanym na przykład przez leczenie mitoksantronem. W związku z tym podczas leczenia nie należy podawać szczepionek zawierających żywe wirusy. Zaleca się ostrożne stosowanie szczepionek zawierających żywe wirusy po zakończeniu chemioterapii i nie wcześniej niż 3 miesiące od podania ostatniej dawki chemioterapii (patrz punkt 4.4).

Skojarzenie antagonistów witaminy K ze środkami cytotoksycznymi może spowodować zwiększenie ryzyka krwawień. W przypadku pacjentów przyjmujących doustne leki przeciwzakrzepowe należy starannie kontrolować czas protrombinowy lub wartość INR w momencie włączenia i odstawienia leczenia mitoksantronem, a także badać je częściej podczas leczenia skojarzonego. Może być konieczne dostosowanie dawki leku przeciwzakrzepowego w celu utrzymania pożądanego poziomu działania przeciwzakrzepowego.

W badaniach *in vitro* wykazano, że mitoksantron jest substratem białka transportującego BCRP. Inhibitory nośnika BCRP (np. eltrombopag, gefitynib) mogą spowodować zwiększenie dostępności biologicznej mitoksantronu. W badaniu farmakokinetycznym obejmującym dzieci z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową podawanie jednocześnie z cyklosporyną spowodowało zmniejszenie o 42% klirensu mitoksantronu. Induktory BCRP mogą teoretycznie zmniejszyć ekspozycję na mitoksantron.

Mitoksantron i jego metabolity są wydalane z żółcią i moczem, jednakże nie wiadomo, czy szlaki jego metabolizmu lub wydalania ulegają nasyceniu, hamowaniu czy indukcji, ani czy mitoksantron i jego metabolity przenikają do krążenia jelitowo-wątrobowego (patrz punkt 5.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Mitoksantron ma działanie genotoksyczne i uważany jest za potencjalny czynnik teratogeny u człowieka. W związku tym należy zalecić leczonym mężczyznom, aby nie dopuścili do spółnienia dziecka i stosowali środki antykoncepcyjne przez cały okres leczenia i co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu. Kobiety w wieku rozrodczym muszą zostać pouczone o konieczności unikania zajścia

w ciąży oraz muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego przed podaniem każdej dawki i stosować skuteczną metodę antykoncepcji przez cały okres leczenia i co najmniej 4 miesiące po jego zakończeniu.

Ciąża

Dostępne są tylko bardzo ograniczone dane dotyczące stosowania mitoksantronu u kobiet w okresie ciąży. Nie wykazano teratogennego działania mitoksantronu w badaniach na zwierzętach w dawkach mniejszych od poziomu ekspozycji osiąganego u ludzi, jednakże stwierdzono jego szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Mitoksantron jest uważany za czynnik potencjalnie teratogenny dla człowieka z uwagi na swój mechanizm działania oraz wpływ na rozwój wykazany dla związków pokrewnych. Z tego względu przeciwwskazane jest stosowanie mitoksantronu w leczeniu SM u kobiet w ciąży (patrz punkt 4.3). W przypadku stosowania z innych wskazań nie należy podawać mitoksantronu w okresie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży. W każdym przypadku należy indywidualnie rozważyć korzyści z leczenia u matki wobec zagrożenia dla płodu. Jeżeli ten produkt leczniczy będzie stosowany podczas ciąży lub gdy pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia mitoksantronem, należy ją poinformować o potencjalnych zagrożeniach dla płodu i zapewnić poradnictwo genetyczne.

Karmienie piersią

Mitoksantron przenika do mleka ludzkiego i jest wykrywalny w nim przez okres do jednego miesiąca od podania ostatniej dawki. Z uwagi na ryzyko poważnych działań niepożądanych mitoksantronu u dziecka, karmienie piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3) i musi być przerwane przed rozpoczęciem leczenia.

Płodność

Kobiety leczone mitoksantronem mają zwiększone ryzyko przemijającego lub trwałego zaniku krwawień miesięczkowych, w związku z czym przed leczeniem należy rozważyć zachowanie komórek jajowych. Nie ma dostępnych danych dotyczących mężczyzn, jednakże u zwierząt zaobserwowano zanik kanalików nasiennych w jądrach i zmniejszoną liczbę plemników w nasieniu (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Mitoksantron wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po podaniu mitoksantronu może wystąpić splątanie i zmęczenie (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najpoważniejsze działania niepożądane mitoksantronu to toksyczny wpływ na mięsień sercowy i supresja szpiku kostnego. Najczęstsze działania niepożądane mitoksantronu (obserwowane u więcej niż 1 na 10 pacjentów) to niedokrwistość, leukopenia, neutropenia, zakażenia, zanik krwawień miesięczkowych, łysienie, nudności i wymioty.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższa tabela oparta jest na danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania z badań klinicznych i spontanicznych zgłoszeń dotyczących wskazań onkologicznych oraz z badań klinicznych, badań bezpieczeństwa stosowania po wprowadzeniu do obrotu i spontanicznych zgłoszeń z leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Częstość występowania została zdefiniowana według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Częstotliwość	Nowotwory	Stwardnienie rozsiane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Bardzo często	Zakażenie (w tym zakończone zgonem)	Zakażenie (w tym zakończone zgonem) Zakażenie dróg moczowych Zakażenie górnych dróg oddechowych
Niezbyt często	Zakażenie dróg moczowych Zakażenie górnych dróg oddechowych Posocznica Zakażenia oportunistyczne	Zapalenie płuc Posocznica Zakażenia oportunistyczne
Rzadko	Zapalenie płuc	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		
Niezbyt często	Ostra białaczka szpikowa Zespół mielodysplastyczny Ostra białaczka	Ostra białaczka szpikowa Zespół mielodysplastyczny Ostra białaczka
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Bardzo często	Niedokrwistość Neutropenia Leukopenia	
Często	Małopłytkowość Granulocytopenia	Niedokrwistość Leukopenia Granulocytopenia Nieprawidłowa liczba białych krwinek
Niezbyt często	Mielosupresja Niewydolność szpiku kostnego Nieprawidłowa liczba białych krwinek	Niewydolność szpiku kostnego Mielosupresja Małopłytkowość Neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego		
Niezbyt często	Reakcje anafilaktyczne/rzekomoanafilaktyczne (w tym wstrząs)	Reakcje anafilaktyczne/rzekomoanafilaktyczne (w tym wstrząs)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Często	Jadłowstręt	
Niezbyt często	Wahania masy ciała Zespół rozpadu guza *	Jadłowstręt Wahania masy ciała
* TLS jest najczęściej związany z ostrą białaczką limfoblastyczną z limfocytów T lub B lub z chłoniakiem nieziarniczym (NHL).		
Zaburzenia układ nerwowy		
Często	Ospałość	Ból głowy
Niezbyt często	Niepokój Dezorientacja Ból głowy Parestezje	Niepokój Dezorientacja Parestezje Ospałość
Zaburzenia oka		
Niezbyt często	Przebarwienie twardówki	Przebarwienie twardówki
Zaburzenia serca		

Często	Zastoinowa niewydolność serca Zawał mięśnia sercowego (w tym przypadki zakończone zgonem)	Zaburzenia rytmu Nieprawidłowy zapis EKG Zmniejszenie lewokomorowej frakcji wyrzutowej
Niezbyt często	Zaburzenia rytmu Bradykardia zatokowa Nieprawidłowy zapis EKG Zmniejszenie lewokomorowej frakcji wyrzutowej	Zastoinowa niewydolność serca Kardiomiopatia Bradykardia zatokowa Zawał mięśnia sercowego (w tym przypadki zakończone zgonem)
Rzadko	Kardiomiopatia	
Zaburzenia naczyniowe		
Niezbyt często	Stłuczenia Krwotok Niedociśnienie	Stłuczenia Krwotok Niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Często	Duszność	
Niezbyt często		Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit		
Bardzo często	Nudności, wymioty	Nudności
Często	Zaparcia Biegunka Zapalenie jamy ustnej	Zaparcia Biegunka Zapalenie jamy ustnej
Niezbyt często	Ból brzucha Krwawienie z przewodu pokarmowego Zapalenie błon śluzowych Zapalenie trzustki	Ból brzucha Krwawienie z przewodu pokarmowego Zapalenie błon śluzowych Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Często		Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej
Niezbyt często	Hepatotoksyczność Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Hepatotoksyczność
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Bardzo często	Łysienie	Łysienie
Niezbyt często	Rumień Zaburzenia paznokci Wysypka Przebarwienie skóry Martwica tkanek (po wynaczynieniu)	Zaburzenia paznokci Wysypka Przebarwienie skóry Martwica tkanek (po wynaczynieniu)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Niezbyt często	Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy Zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi Nefropatia toksyczna Zmiana koloru moczu	Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy Zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi Nefropatia toksyczna Zmiana koloru moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		
Bardzo często		Brak krwawień miesięczkowych*
Niezbyt często	Brak krwawień miesięczkowych	
* Brak krwawień miesięczkowych może być długotrwały i może wiązać się z przedwczesną menopauzą.		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		

Często	Astenia, Zmęczenie Gorączka	
Niezbyt często	Obrzęk Wynaczynienie* Zaburzenia smaku	Astenia Zmęczenie Obrzęk Gorączka Wynaczynienie* Nagły zgon**
<p>* Zgłaszano przypadki wynaczynienia w miejscu wlewu, mogące spowodować rumień, obrzęk, ból, pieczenie i (lub) niebieskie przybarwienie skóry. Wynaczynienie może spowodować martwicę tkanek, również z koniecznością opracowania chirurgicznego i przeszczepienia skóry. Zgłaszano także zapalenie żyły w miejscu wlewu.</p> <p>** Związek przyczynowo-skutkowy z podaniem mitoksantronu jest niepewny.</p>		

Opis wybranych działań niepożądanych

Toksyczny wpływ na mięsień sercowy, w najcięższej postaci objawiający się jako potencjalnie nieodwracalna i prowadząca do zgonu zastoinowa niewydolność serca (CHF), może wystąpić podczas leczenia mitoksantronem, a także kilka miesięcy lub lat po zakończeniu leczenia.

Ryzyko to zwiększa się wraz z dawką skumulowaną. W badaniach klinicznych pacjenci onkologiczni, którzy otrzymali dawkę skumulowaną 140 mg/m² pc. w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi, mieli skumulowane 2,6% ryzyko wystąpienia zastoinowej niewydolności serca.

Mielosupresja jest ograniczającym dawkę działaniem niepożądanym mitoksantronu. Mielosupresja może być bardziej nasilona i długotrwała u pacjentów leczonych uprzednio chemioterapią lub radioterapią. W badaniu klinicznym obejmującym pacjentów z ostrą białaczką, znacząca mielosupresja wystąpiła u wszystkich pacjentów leczonych mitoksantronem. Wśród 80 pacjentów włączonych do badania, mediana najmniejszej liczby leukocytów i płytek krwi wynosiła odpowiednio 400/[^]l (stopień 4 wg WHO) i 9500/[^]l (stopień 4 wg WHO). Toksyczność hematologiczna jest trudna do oceny w przypadku ostrej białaczki, ponieważ tradycyjne parametry mielosupresji, takie jak liczba leukocytów i płytek krwi są zaburzone z powodu zajęcia szpiku kostnego przez komórki białaczkowe.

Populacja pacjentów ze stwardnieniem rozsianym

Toksyczność hematologiczna

Neutropenia może wystąpić po każdym podaniu. Jest to generalnie przemijająca neutropenia, w której liczba leukocytów osiąga minimum 10 dni po wlewie i powraca do normy około 20 dnia.

Obserwowano także odwracalną małopłytkowość. Należy regularnie kontrolować parametry hematologiczne (patrz punkt 4.4).

Zgłaszano zakończone zgonem przypadki ostrej białaczki szpikowej (AML) (patrz punkt 4.4).

Kardiotoksyczność

Zgłoszono przypadki nieprawidłowego zapisu EKG. Zgłaszano także przypadki zastoinowej niewydolności serca z lewokomorową frakcją wyrzutową < 50% (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Leczenie mitoksantronem nie jest zalecane u dzieci i młodzieży. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
tel.: + 48 22 49 21 301
faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również do podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma znanej swoistej odtrutki dla mitoksantronu. Zgłaszano przypadki przypadkowego przedawkowania. Czterech pacjentów, którzy otrzymali dawkę 140 do 180 mg/m² pc. w pojedynczym bolusie dożylnym zmarło z powodu ciężkiej leukopenii i zakażenia. W przypadku dłuższych okresów ciężkiej mielosupresji konieczne może być wspomaganie układu krwiotwórczego i leczenie przeciwdrobnoustrojowe.

Nie oceniano pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, jednakże mitoksantron silnie wiąże się z tkankami i jest bardzo mało prawdopodobne, aby dializa otrzewnowa lub hemodializa mogła osłabić działanie lecznicze lub toksyczne.

Może wystąpić toksyczne działanie na układ krwiotwórczy, układ pokarmowy, wątrobę i nerki, w zależności od podanej dawki i stanu fizycznego pacjenta.

W razie przedawkowania leku należy ściśle monitorować stan pacjenta oraz zastosować leczenie podtrzymujące i objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, antracykliny i substancje pokrewne
kod ATC: L01DB07

Mechanizm działania

Mitoksantron jest środkiem działającym na DNA, który wbudowuje się w łańcuch kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA) za pośrednictwem wiązań wodorowych, powodując powstawanie wiązań krzyżowych i pęknięcie nici. Mitoksantron zaburza również działanie kwasu rybonukleinowego (RNA) i jest silnym inhibitorem topoizomerazy II, enzymu odpowiedzialnego za rozplatanie i naprawę uszkodzonych nici DNA. Ma działanie komórkobójcze, zarówno na proliferujące, jak i nieproliferujące hodowle komórek ludzkich, co wskazuje, że nie działa specyficznie na fazy cyklu komórkowego, a także jest aktywny wobec szybko proliferujących oraz wolnorosnących nowotworów. Mitoksantron blokuje cykl komórkowy w fazie G₂, co prowadzi do wzrostu ilości komórkowego RNA i poliploidalności.

W badaniach *in vitro* wykazano, że mitoksantron hamuje proliferację limfocytów B, limfocytów T i makrofagów oraz upośledza prezentację antygenów, jak również uwalnianie interferonu gamma, czynnika martwicy nowotworu alfa i interleukiny-2.

Działanie farmakodynamiczne

Mitoksantron, będący syntetyczną pochodną antrachinonu, jest dobrze znanym cytotoksycznym środkiem przeciwnowotworowym. Wykazano jego skuteczność terapeutyczną w leczeniu wielu nowotworów złośliwych. Jego przypuszczalny mechanizm działania w SM polega na działaniu immunosupresyjnym.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Leczenie mitoksantronem w dawce 12 do 14 mg/m² pc. jest skuteczne w przypadku wielu różnych nowotworów. Dawkę podaje się w 21-dniowych cyklach, w leczeniu indukcyjnym w AML przez trzy kolejne dni, a w leczeniu konsolidacyjnym przez dwa dni. Mitoksantron jest skuteczny w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi lub kortykosteroidami.

Mitoksantron w skojarzeniu z innymi substancjami cytostatycznymi jest skuteczny w leczeniu raka piersi z przerzutami, a także u pacjentów, u których adjuwantowe leczenie schematem zawierającym antracyklinę było nieskuteczne.

Mitoksantron w skojarzeniu z kortykosteroidami poprawia kontrolę bólu i jakość życia pacjentów z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację, jednakże bez poprawy ogólnej przeżywalności. Mitoksantron w skojarzeniu z cytarabiną jako pierwsze leczenie indukcyjne jest co najmniej tak samo skuteczny w indukowaniu remisji, jak skojarzenia zawierające daunorubicynę u dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczoną AML. Mitoksantron w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi cytostatycznymi produktami leczniczymi wywołuje obiektywną odpowiedź u pacjentów z kilkoma typami NHL. Długookresowa użyteczność mitoksantronu jest ograniczona przez rozwijającą się oporność nowotworu, co może doprowadzić do zgonu w razie zastosowania mitoksantronu jako leczenia ostatniego rzutu.

W badaniu klinicznym obejmującym wysoce aktywne SM ze znaczącą komponentą zapalną, wykazano przewagę mitoksantronu w dawce 12 mg/m² pc. podawanego co trzy miesiące nad dawką 5 mg/m² pc. i placebo. Zaobserwowano ograniczenie postępu upośledzenia neurologicznego i zmniejszenie częstości nawrotów klinicznych. W kilku badaniach obejmujących stwardnienie rozsiane skuteczna dawka skumulowana wynosiła od 36 mg/m² do 120 mg/m² pc. Dawki jednorazowe wynosiły od 5 do 12 mg/m² pc., a odstępy między kolejnymi dawkami od jednego miesiąca do trzech miesięcy. Okres, w którym podana była skumulowana dawka wynosił od 3 do 24 miesięcy. Jednakże kardi toksyczność narasta wraz z dawką skumulowaną. Skumulowana dawka 72 mg/m² pc. wciąż zachowuje skuteczność i wiąże się z mniejszą kardi toksycznością niż większe dawki skumulowane. Daletgo też pacjenci ze stwardnieniem rozsianym nie powinni otrzymać skumulowanej dawki życiowej przekraczającej 72 mg/m² pc.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego u dzieci ani młodzieży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Farmakokinetykę mitoksantronu po dożylnym podaniu jednorazowej dawki można opisać na modelu trójkompartmentowym. U pacjentów, którym podano dawkę 15-90 mg/m² pc., stwierdza się liniową zależność między dawką a polem powierzchni pod krzywą stężenia względem czasu (AUC). Nie stwierdzono kumulacji substancji czynnej w osoczu przy podawaniu mitoksantronu raz na dobę przez pięć dni lub w pojedynczej dawce co trzy tygodnie.

Dystrybucja

Dystrybucja do tkanek jest znacząca, a objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym przekracza 1000 l/m². Stężenie w osoczu maleje szybko w ciągu dwóch pierwszych godzin, a następnie zmniejsza się powoli. Mitoksantron wiąże się z białkami osocza w 78%. Frakcja związana jest niezależna od stężenia i nie ma na nią wpływu obecność fenytoiny, doksorubicyny, metotreksatu, prednizonu, prednizolonu, heparyny i aspiryny. Mitoksantron nie przenika przez barierę krew-mózg. Dystrybucja do jąder jest względnie mała.

Metabolizm i eliminacja

Szlaki metaboliczne mitoksantronu nie są poznane. Mitoksantron jest wydalany powoli z moczem i kałem w postaci niezmienionej substancji czynnej lub nieczynnych metabolitów. W badaniach u ludzi, w 5-dniowym okresie po podaniu tego produktu leczniczego z moczu i kału odzyskano tylko odpowiednio 10% i 18% podanej dawki, w postaci substancji czynnej lub metabolitów. Niezmieniona substancja czynna stanowiła 65% materiału uzyskanego z moczu. Pozostałe 35% stanowiły monokarboksyłowe i dikarboksyłowe pochodne kwasowe i ich glukuroniany.

Wiele ze zgłoszonych wartości okresu półtrwania w fazie eliminacji mieści się w zakresie od 10 do 40 godzin, jednakże kilku innych autorów zgłaszało znacznie większe wartości, sięgające 7 do 12 dni. Takie różnice w oszacowanych wartościach mogą wynikać z dostępności danych z późnych punktów czasowych po podaniu dawki, ważenia danych oraz czułości testu.

Szczególne grupy pacjentów

Klirens mitoksantronu może być zmniejszony w przypadku zaburzeń czynności wątroby.

Wydaje się, że nie ma znamiennych różnic w farmakokinetyce mitoksantronu między pacjentami w podeszłym wieku i młodymi dorosłymi. Wpływ płci, rasy i zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę mitoksantronu jest nieznany.

Farmakokinetyka mitoksantronu u dzieci i młodzieży jest nieznana.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono badania toksyczności po podaniu jednorazowym i wielokrotnym, obejmujące myszy, szczury, psy, króliki i małpy. Głównym narządem docelowym działania toksycznego był układ krwiotwórczy, a widocznym objawem była mielosupresja. Dodatkowymi organami docelowymi były: serce, nerki, przewód pokarmowy oraz jądra. Zaobserwowano zanik kanalików nasiennych w jądrach i zmniejszoną liczbę plemników w nasieniu.

Wykazano mutagenne i klastogenne działanie mitoksantronu we wszystkich systemach testów *in vitro* oraz u szczurów *in vivo*. Działanie rakotwórcze zaobserwowano u szczurów oraz u samców myszy. Podawanie mitoksantronu ciężarnym samicom szczura w okresie organogenezy wiązało się ze spowolnieniem wzrostu płodów przy dawkach wynoszących > 0,01-krotność zalecanej dawki u ludzi, wyrażonej w mg/m². Podawanie mitoksantronu ciężarnym samicom królika w okresie organogenezy wiązało się z większą częstością przedwczesnych porodów po dawkach wynoszących > 0,01-krotność zalecanej dawki u ludzi, wyrażonej w mg/m². W badaniach tych nie obserwowano działania teratogenne, jednakże maksymalne oceniane dawki były znacznie mniejsze od zalecanej dawki u ludzi (0,02-krotność i 0,05-krotność u odpowiednio szczurów i królików, w przeliczeniu na mg/m²). Nie zaobserwowano żadnego wpływu na rozwój potomstwa ani na płodność w badaniu dwóch pokoleń szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Sodu octan trójwodny
Kwas octowy lodowaty
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Mitoksantronu nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, należy go rozcieńczyć tylko w rozcieńczalnikach wymienionych w punkcie 6.6. „Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania”.

6.3 Okres ważności

Nieotwarte fiołki: 18 miesięcy

Udowodniono stabilność fizykochemiczną produktu po rozcieńczeniu przez 7 dni w temperaturze 15-25°C oraz przez 14 dni w temperaturze 2°C-8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, jeśli metoda otwierania / rekonstytucji / rozcieńczenia nie wyklucza ryzyka skażenia mikrobiologicznego, produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za warunki i czas przechowywania odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nieotwarte fiołki oraz produkt po rozcieńczeniu: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wielkości opakowań:

10 mg/5ml – fiołka o objętości 5 ml

20 mg/10 ml – fiołka o objętości 15 ml

30 mg/15 ml – fiołka o objętości 20 ml

Opakowania zawierają: 1, 5 lub 10 fiołek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Rodzaj opakowania: Fiołki szklane ze szkła typu I z 20 mm korkiem z gumy butylowej.

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

Mitoksantron Accord należy rozcieńczyć w co najmniej 50 ml jednego z następujących płynów infuzyjnych: 0,9% NaCl lub 5% roztwór glukozy.

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

Po rozcieńczeniu roztwór do infuzji musi zostać poddany wizualnej ocenie przed użyciem. Mogą być używane wyłącznie klarowne roztwory bez widocznych cząstek.

Należy uważać, by nie doszło do kontaktu leku Mitoksantron Accord ze skórą, błonami śluzowymi lub oczami. Zaleca się, aby w trakcie przygotowania leku do podawania używać okularów, rękawiczek i odzieży ochronnej.

Mitoksantron Accord może powodować przebarwienia. Jeśli dojdzie do przypadkowego kontaktu leku ze skórą należy przepłukać to miejsce dużą ilością gorącej wody. Należy zachować standardowe techniki w przypadku podobnej sytuacji z oczami.

W razie rozlania mitoksantronu na sprzęt lub inne powierzchnie zaleca się następujące postępowanie. Należy przygotować 50% roztwór wodny świeżego skoncentrowanego wybielacza (z zawartością około 10-13% chloru). Może to być wybielacz dostępny w sprzedaży, zawierający podchloryn sodu lub wapnia. Zwilżyć ligninę w roztworze wybielacza i przyłożyć w miejsce rozlania leku. Rozlany roztwór zostanie zneutralizowany, gdy niebieskie zabarwienie zupełnie zniknie. Wilgotną ligninę należy podnieść chwytając przez suchą ligninę. Przemyć miejsce rozlania leku wodą, a następnie wytrzeć do sucha chusteczkami. W czasie czyszczenia zabrudzonej powierzchni należy nosić odpowiednią odzież ochronną. Wszystkie przedmioty zanieczyszczone mitoksantronem (np. strzykawki, igły, chusteczki, itd.) należy traktować jako odpady szkodliwe i usuwać zgodnie z odpowiednimi procedurami. Zaleca się spoielenie. Należy przestrzegać wytycznych dotyczących postępowania z cytotoksycznymi produktami leczniczymi.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Limited
Sage House
319 Pinner Road
North Harrow
Middlesex, HA1 4HF
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22685

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.09.2015
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

21.10.2016