

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

---

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

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

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

1 fiolka z 5 ml koncentratu zawiera 0,739 mmol sodu.

1 fiolka z 10 ml koncentratu zawiera 1,478 mmol sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Klarowny, niebieski roztwór.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Mitoksantron jest wskazany do stosowania w leczeniu raka piersi z przerzutami.

Mitoksantron jest wskazany do stosowania w leczeniu chłoniaka nieziarniczego (ang. non-Hodgkin lymphoma, NHL).

Mitoksantron jest wskazany do stosowania w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (AML) u dorosłych.

Mitoksantron jest wskazany do stosowania, w ramach schematów leczenia skojarzonego, w leczeniu indukującym remisję przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przełomu blastycznego.

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

Mitoksantron jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów z wysoce aktywną rzutową postacią stwardnienia rozsianego i szybko postępującą niepełnosprawnością w sytuacji, w której nie ma innych możliwości leczenia (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Mitoksantron powinien być podawany pod nadzorem lekarza z odpowiednim doświadczeniem w stosowaniu cytotoksycznej chemioterapii.

### *Rak piersi z przerzutami, chłoniak nieziarniczy*

#### Monoterapia

Zalecana początkowa dawka mitoksantronu stosowanego w monoterapii wynosi 14 mg/m<sup>2</sup> pc. (powierzchni ciała), podawana w pojedynczej dawce dożylniej; dawkę można powtarzać co 21 dni. Mniejszą dawkę początkową (12 mg/m<sup>2</sup> pc. lub mniejszą) zaleca się u pacjentów z niewystarczającą rezerwą szpikową, np. z powodu wcześniejszej chemioterapii lub u pacjentów w złym stanie ogólnym.

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

Poniższa tabela zawiera sugerowane modyfikacje 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	Kolejne dawki
Jeśli nadir leukocytów >1 500/ $\mu$ l i nadir płytek >50 000/ $\mu$ l	$\leq$ 21 dni	Powtórzyć poprzednią dawkę.
Jeśli nadir leukocytów >1 500/ $\mu$ l i nadir płytek >50 000/ $\mu$ l	>21 dni	Wstrzymać do normalizacji, następnie powtórzyć poprzednią dawkę
Jeśli nadir leukocytów <1 500/ $\mu$ l lub nadir płytek <50 000/ $\mu$ l	Dowolny czas	Po normalizacji zmniejszyć poprzednią dawkę o 2 mg/m <sup>2</sup>
Jeśli nadir leukocytów <1 000/ $\mu$ l lub nadir płytek <25 000/ $\mu$ l	Dowolny czas	Po normalizacji zmniejszyć poprzednią dawkę o 4 mg/m <sup>2</sup>

#### Leczenie skojarzone

Mitoksantron podawany jest w ramach leczenia skojarzonego. Wykazano skuteczność połączenia mitoksantronu z innymi środkami cytotoksycznymi, w tym z cyklofosfamidem i 5-fluorouracylem lub metotreksatem i mitomycyną C w leczeniu raka piersi z przerzutami.

Mitoksantron jest także stosowany w różnych skojarzeniach w leczeniu chłoniaka nieziarniczego, jednak aktualnie dostępne dane są ograniczone i nie można zalecić żadnego konkretnego schematu leczenia.

Wykazano skuteczność mitoksantronu w schematach leczenia skojarzonego podawanego w dawce początkowej wynoszącej 7, 8, 10 do 12 mg/m<sup>2</sup> pc., w zależności od schematu i częstości podania.

Ogólnie można zalecić, w razie stosowania mitoksantronu w chemioterapii w skojarzeniu z innym środkiem mielosupresyjnym, by początkową dawkę mitoksantronu zmniejszyć o 2 do 4 mg/m<sup>2</sup> pc. w stosunku do dawek zalecanych w monoterapii. Dalsze dawkowanie, jak wskazuje powyższa tabela, zależy od stopnia i czasu trwania mielosupresji.

### *Ostra białaczka szpikowa*

#### Monoterapia wznowy choroby

Dawka zalecana w celu indukcji remisji wynosi 12 mg/m<sup>2</sup> pc., podawane dożylnie raz na dobę przez pięć kolejnych dni (dawka całkowita 60 mg/m<sup>2</sup> pc.). W badaniach klinicznych obejmujących dawkowanie 12 mg/m<sup>2</sup> pc. przez 5 dni pacjenci, którzy osiągnęli remisję, osiągnęli ją po pierwszym cyklu leczenia indukcyjnego.

#### Leczenie skojarzone

Zalecane dawkowanie w leczeniu indukcyjnym wynosi 12 mg/m<sup>2</sup> pc. mitoksantronu na dobę w dniach od 1. do 3. w postaci infuzji dożylniej oraz 100 mg/m<sup>2</sup> pc. cytarabiny podawane przez 7 dni w postaci ciągłej, 24-godzinnej infuzji w dniach od 1. do 7.

Większość przypadków całkowitej remisji zachodzi po pierwszym cyklu leczenia indukcyjnego.

W razie wystąpienia niepełnej odpowiedzi można podać drugi cykl leczenia indukcyjnego obejmujący

podawanie mitoksantronu przez 2 dni i cytarabiny przez 5 dni z zastosowaniem takich samych dawek dobowych. W razie wystąpienia ciężkiej lub zagrażającej życiu toksyczności hematologicznej podczas pierwszego cyklu leczenia indukcyjnego, drugi cykl należy wstrzymać do czasu ustąpienia toksyczności.

Leczenie konsolidacyjne zastosowane w dwóch dużych, randomizowanych, wielośrodkowych badaniach klinicznych obejmowało podawanie mitoksantronu w dawce 12 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę w postaci infuzji dożylniej w dniach 1. i 2. oraz 100 mg/m<sup>2</sup> pc. cytarabiny podawanej przez 5 dni w postaci ciągłej, 24-godzinnej infuzji w dniach od 1 do 5. Pierwszy cykl podawany był po upływie około 6 tygodni po ostatnim leczeniu indukcyjnym, a drugi cykl zwykle w 4 tygodnie po pierwszym.

Wykazano skuteczność schematu obejmującego jednorazowe podanie mitoksantronu w dawce 6 mg/m<sup>2</sup> pc. w bolusie dożylnym (iv.), etopozydu w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> pc. w 1-godzinny wlew dożylny oraz cytarabiny (Ara-C) w dawce 1 g/m<sup>2</sup> pc. dożylnie w ciągu 6 godzin przez 6 dni (MEC), jako leczenia ratunkowego w opornej na leczenie AML.

#### *Leczenie fazy przełomu blastycznego (przewlekłej) białaczki szpikowej*

Monoterapia wznowy choroby

Dawka zalecana w razie wznowy choroby wynosi 10 do 12 mg/m<sup>2</sup> pc., podane dożylnie raz na dobę przez pięć kolejnych dni (dawka całkowita 50 do 60 mg/m<sup>2</sup> pc.).

#### *Zaawansowany rak gruczołu krokowego oporny na kastrację*

Biorąc pod uwagę dane z dwóch badań porównujących leczenie skojarzone mitoksantronu z kortykosteroidami z leczeniem samymi kortykosteroidami, zalecane dawkowanie mitoksantronu, to 12 do 14 mg/m<sup>2</sup> pc. podawane w krótkiej infuzji dożylniej co 21 dni w skojarzeniu z małą dawką kortykosteroidów doustnych.

Pacjenci onkologiczni, którzy otrzymali dawkę skumulowaną 140 mg/m<sup>2</sup> 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 obserwowani w celu wykrycia objawów toksycznego działania na serce oraz wypytywani o objawy niewydolności serca przed i podczas leczenia.

#### *Stwardnienie rozsiane*

Leczenie mitoksantronem powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza z odpowiednim doświadczeniem w stosowaniu chemioterapii w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Leczenie należy wdrożyć po ocenie korzyści i ryzyka, zwłaszcza w odniesieniu do zagrożenia dla układu krwiotwórczego i serca (patrz punkt 4.4).

Nie wolno rozpoczynać leczenia u pacjentów leczonych uprzednio mitoksantronem.

Zalecane dawkowanie mitoksantronu wynosi 12 mg/m<sup>2</sup> pc. w krótkotrwałej infuzji dożylniej (około 5 do 15 minut); infuzje takie można powtarzać co 1 do 3 miesięcy. Maksymalna życiowa skumulowana dawka nie powinna być większa niż 72 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> pc.

Objawy zakażenia i rozmaz leukocytów stopnia 4. wg WHO: kolejna dawka 8 mg/m<sup>2</sup> pc.

Morfologia krwi z rozmazem 7 dni przed infuzją mitoksantronu

Objawy zakażenia i rozmaz leukocytów stopnia 1. wg WHO: kolejna dawka 9 mg/m<sup>2</sup> pc.

Objawy zakażenia i rozmaz leukocytów stopnia 2. wg WHO: kolejna dawka 6 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> pc.; w razie toksyczności niehematologicznej stopnia 4. wg WHO należy przerwać leczenie.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Osoby w podeszłym wieku*

Zasadniczo w przypadku pacjenta w podeszłym wieku należy wybrać dawkowanie z dolnej części zakresu dawek, co odzwierciedla większą częstość zaburzeń czynności wątroby, nerek lub serca, chorób współistniejących lub jednoczesnego stosowania innych leków.

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania mitoksantronu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Mitoksantron należy stosować ostrożnie.

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania mitoksantronu u pacjentów z niewydolnością wątroby. W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby konieczne może być dostosowanie dawki z uwagi na zmniejszony klirens mitoksantronu. Nie ma dostępnych wystarczających danych umożliwiających zalecenie schematu dostosowywania dawki. Wyniki badań laboratoryjnych nie umożliwiają przewidzenia klirensu substancji czynnej ani określenia właściwego dostosowania dawki (patrz punkt 5.2).

##### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego u dzieci ani młodzieży. Stosowanie mitoksantronu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe.

#### Sposób podawania

Koncentrat Mitoksantron-Ebewe należy podawać wyłącznie w infuzji dożylniej.

Koncentrat Mitoksantron-Ebewe należy powoli wstrzykiwać do trwającej grawitacyjnej infuzji dożylniej soli fizjologicznej lub 5% roztworu glukozy przez okres wynoszący co najmniej 3 do 5 minut. Przewód infuzyjny powinny być w miarę możliwości połączone z dużą żyłą. W miarę możliwości unikać żył przechodzących nad stawami lub w kończynach z zaburzeniami odpływu żylnego lub chłonnego.

Produkt Mitoksantron-Ebewe można także podawać w krótkiej infuzji dożylniej (15 do 30 minut) po rozcieńczeniu w 50 do 100 ml soli fizjologicznej lub 5% roztworu glukozy.

Nie wolno podawać produktu Mitoksantron-Ebewe podskórnie, domięśniowo ani dotętniczo. W razie wynaczynienia podczas podawania może dojść do ciężkiego miejscowego uszkodzenia tkanek. Tego produktu nie wolno także podawać we wstrzyknięciu dokanałowym.

W razie wystąpienia jakichkolwiek objawów wynaczynienia, w tym pieczenia, bólu, świądu, rumienia, obrzęku, siniego zabarwienia lub owrzodzenia, należy natychmiast przerwać podawanie produktu (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, jakie mogą powstać w procesie wytwarzania mitoksantronu.

Mitoksantron jest przeciwwskazany u kobiet karmiących piersią (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Mitoksantronu nie wolno stosować 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 podaniem produktu leczniczego  
Mitoksantron powinien być powoli dodawany do grawitacyjnej infuzji dożylniej. Nie wolno podawać mitoksantronu podskórnie, domięśniowo ani dotętniczo. Istnieją doniesienia o miejscowej/regionalnej neuropatii, niekiedy nieodwracalnej, występującej po podaniu dotętnicznym. W razie wynaczynienia podczas podawania może dojść do ciężkiego miejscowego uszkodzenia tkanek. Do tej pory opisano tylko kilka pojedynczych przypadków ciężkich miejscowych reakcji (martwicy) spowodowanych wynaczynieniem. Mitoksantronu nie wolno podawać we wstrzyknięciu dokanałowym. Podanie dokanałowe może spowodować ciężkie powikłania z trwałymi następstwami. Istnieją doniesienia o neuropatii i działaniu neurotoksycznym (zarówno ośrodkowym, jak i obwodowym) po wstrzyknięciu dokanałowym. Doniesienia te opisują napady padaczkowe prowadzące do śpiączki i ciężkich następstw neurologicznych oraz porażenie obejmujące dysfunkcję jelit i pęcherza moczowego.

##### *Czynność serca*

Toksyczne działanie na mięsień sercowy, objawiające się w najcięższej postaci jako potencjalnie nieodwracalna i prowadząca do zgonu zastoinowa niewydolność serca (ang. CHF), może wystąpić podczas leczenia mitoksantronem, jak również miesiące, a nawet lata po zakończeniu leczenia. Ryzyko to zwiększa się wraz z dawką skumulowaną. Pacjenci onkologiczni, którzy otrzymali dawkę skumulowaną 140 mg/m<sup>2</sup> pc. w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi, mają skumulowane 2,6% ryzyko wystąpienia zastoinowej niewydolności serca. W porównawczych badaniach pacjentów onkologicznych ogólny skumulowany wskaźnik prawdopodobieństwa umiarkowanego lub ciężkiego zmniejszenia LVEF po tej dawce wynosił 13%.

Czynna lub utajona choroba układu krążenia, uprzednia lub jednoczesna radioterapia obszaru śródpiersia/osierdzia, uprzednie leczenie innymi antracyklinami lub antrachinonami albo jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych o działaniu kardiotoksycznym zwiększa 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 zastoinowej niewydolności serca. Działanie kardiotoksyczne może wystąpić w dowolnym momencie leczenia mitoksantronem, a jego ryzyko zwiększa się wraz z dawką skumulowaną. Kardiotoksyczne działanie mitoksantronu może wystąpić po mniejszej dawce skumulowanej, niezależnie od obecności lub braku czynników ryzyka.

Z uwagi na ryzyko działań niepożądanych ze strony serca u pacjentów leczonych uprzednio daunorubicyną lub doksorubicyną, przed rozpoczęciem leczenia mitoksantronem należy u takich pacjentów ocenić ryzyko i korzyści.

U pacjentów leczonych mitoksantronem z powodu ostrej białaczki szpikowej może w rzadkich przypadkach 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 i przed każdą kolejną dawką oraz raz na rok przez okres do 5 lat od zakończenia leczenia. Działanie kardiotoksyczne może wystąpić w dowolnym momencie podczas leczenia mitoksantronem, a jego ryzyko zwiększa się wraz z dawką skumulowaną. Kardiotoksyczne działanie mitoksantronu może wystąpić po mniejszej dawce skumulowanej, niezależnie od obecności lub braku czynników ryzyka. Zasadniczo pacjenci ze stwardnieniem rozsianym nie powinni otrzymać skumulowanej dawki życiowej większej niż 72 mg/m<sup>2</sup> pc. Mitoksantron nie powinien zasadniczo podawany pacjentom ze stwardnieniem rozsianym i wartością LVEF <50% lub klinicznie znaczącym

zmniejszeniem LVEF.

#### *Supresja szpiku kostnego*

Leczenie mitoksantronem powinno być związane z dokładnym i częstym sprawdzaniem hematologicznych i biochemicznych parametrów laboratoryjnych, jak również częstą obserwacją pacjenta. Pełna morfologia krwi z liczbą płytek powinna być oznaczona przed podaniem pierwszej dawki mitoksantronu, 10 dni po podaniu oraz przed każdą kolejną infuzją, jak również w razie wystąpienia objawów zakażenia. Należy pouczyć pacjentów o zagrożeniach, objawach przedmiotowych i podmiotowych ostrej białaczki i przypomnieć o konieczności zwrócenia się o pomoc lekarską w razie wystąpienia jakichkolwiek tego typu objawów, nawet po upływie pięciu lat.

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

Z wyjątkiem leczenia ostrej białaczki limfatycznej mitoksantronu nie należy podawać pacjentom z wyjściową liczbą neutrofilów mniejszą niż 1500 komórek/mm<sup>3</sup>. 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 zakażeń.

W razie stosowania dużych dawek mitoksantronu (>14 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę przez 3 dni), takich jak wskazane w leczeniu białaczki, może wystąpić ciężka mielosupresja.

Należy zachować szczególną ostrożność w celu zapewnienia całkowitej remisji hematologicznej przed rozpoczęciem leczenia konsolidacyjnego (jeśli jest stosowane), a stan pacjentów należy ściśle monitorować w tej fazie. Mitoksantron może spowodować mielosupresję niezależnie od stosowanej dawki.

#### *Wtórna ostra białaczka szpikowa i zespół mielodysplastyczny*

Stosowanie inhibitorów topoizomerazy 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 korzyści i ryzyko leczenia mitoksantronem przed jego rozpoczęciem.

#### *Stosowanie po innych metodach leczenia SM*

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

#### *Rak piersi bez przerzutów*

Z uwagi 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 otrzymujący 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. 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 stosowanie szczepionek zawierających żywe wirusy z ostrożnością 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 uważany jest za potencjalny czynnik teratogeny dla człowieka. W związku tym należy zalecić leczonym mężczyznom, aby nie dopuścili do spółzenia dziecka i stosowali środki antykoncepcyjne przez cały okres leczenia i co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu. Kobiety zdolne do zajścia w ciążę 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.

#### *Karmienie piersią*

Mitoksantron jest wykrywalny w mleku ludzkim 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*

Należy poinformować kobiety zdolne do zajścia w ciążę o zwiększonym ryzyku przemijającego lub przetrwałego zanku krwawień miesiączkowych (patrz punkt 4.6).

#### *Mutagenność i działanie rakotwórcze*

Wykazano mutagenne działanie mitoksantronu w testach na bakterie oraz komórkach ssaków, jak również *in vivo* u szczurów. Wykazano rakotwórcze działanie substancji czynnej u zwierząt laboratoryjnych w dawkach mniejszych od proponowanej dawki klinicznej. W związku z tym mitoksantron może mieć działanie rakotwórcze u ludzi.

#### *Zespół rozpadu guza nowotworowego*

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.

Koncentrat Mitoksantron-Ebewe zawiera sód (10 mg/5 ml: 0,739 mmol sodu oraz 20 mg/10 ml: 1,478 mmol). Należy to wziąć pod uwagę podczas leczenia pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek i pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

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

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

Podawanie inhibitorów topoisomazy II, w tym mitoksantronu, w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi i (lub) radioterapią wiąże się z rozwojem ostrej białaczki szpikowej (ang. AML) lub zespołu mielodysplastycznego (ang. MDS), patrz punkt 4.8.

Mitoksantron na skutek swojego mechanizmu działania powoduje supresję szpiku kostnego. Jednoczesne stosowanie w chemioterapii z innym środkiem mielosupresyjnym, na przykład w leczeniu raka piersi, może nasilić supresję szpiku kostnego.

Skojarzenie mitoksantronu z innymi środkami immunosupresyjnymi zwiększa 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 stosowanie szczepionek zawierających żywe wirusy z ostrożnością 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 zwiększyć ryzyko krwawień. W przypadku pacjentów przyjmujących doustne leki przeciwzakrzepowe należy dokładnie kontrolować czas protrombinowy lub wartość INR w momencie włączenia i odstawienia leczenia mitoksantronem, należy też je oznaczać 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 zwiększoną dostępność biologiczną mitoksantronu. W badaniu farmakokinetycznym obejmującym dzieci z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową podawanie jednocześnie z cyklosporyną spowodowało 42% zmniejszenie 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 dla człowieka. W związku z 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 zdolne do zajścia w ciążę muszą zostać pouczone o konieczności unikania zajścia w ciążę, 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 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 potencjalnie teratogeny dla człowieka z uwagi na swój mechanizm działania oraz działanie na rozwój wykazane dla związków pokrewnych. Z tego względu przeciwwskazane jest stosowanie mitoksantronu w leczeniu SM u kobiet w ciąży (patrz punkt 4.3). W przypadku stosowania w leczeniu innych wskazań nie należy podawać mitoksantronu w okresie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze. W każdym przypadku należy indywidualnie rozważyć korzyści z leczenia 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 poradę genetyczną.

##### Karmienie piersią

Mitoksantron przenika do mleka kobiecego 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 (zamrożenie) 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 toksyczne działanie 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 miesiączkowych, 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 zdefiniowana jest wg 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  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Częstość	Nowotwory	Stwardnienie rozsiane
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>		
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	
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>		
Niezbyt często	Ostra białaczka szpikowa, zespół mielodysplastyczny, ostra białaczka	Ostra białaczka szpikowa, zespół mielodysplastyczny, ostra białaczka
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>		
Bardzo często	Niedokrwistość Neutropenia Leukopenia	
Często	Małopłytkowość Granulocytopenia	Niedokrwistość Leukopenia Granulocytopenia Nieprawidłowa liczba krwinek białych
Niezbyt często	Mielosupresja Niewydolność szpiku kostnego Nieprawidłowa liczba krwinek białych	Niewydolność szpiku kostnego Mielosupresja Małopłytkowość Neutropenia
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>		
Niezbyt często	Reakcje anafilaktyczne/rzekomoanafilaktyczne (w tym wstrząs)	Reakcje anafilaktyczne/rzekomoanafilaktyczne (w tym wstrząs)
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>		

Często	Jadłowstręt	
Niezbyt często	Wahania masy ciała Zespół rozpadu guza nowotworowego (ang. TLS)*	Jadłowstręt Wahania masy ciała
* TLS najczęściej związany jest z białaczką limfoblastyczną z limfocytów T lub B lub z chłoniakiem nieziarniczym (NHL).		
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		
Często	Ospalność	Ból głowy
Niezbyt często	Niepokój Splątanie Ból głowy Parestezje	Niepokój Splątanie Parestezje Ospalność
<b>Zaburzenia oka</b>		
Niezbyt często	Przebarwienie twardówki	Przebarwienie twardówki
<b>Zaburzenia serca</b>		
Często	Zastoinowa niewydolność serca Zawał mięśnia sercowego (w tym przypadki zakończone zgonem)	Arytmia Nieprawidłowy zapis EKG Zmniejszenie lewokomorowej frakcji wyrzutowej
Niezbyt często	Arytmia Rzadkoskurcz zatokowy Nieprawidłowy zapis EKG Zmniejszenie lewokomorowej frakcji wyrzutowej	Zastoinowa niewydolność serca Kardiomiopatia Rzadkoskurcz zatokowy Zawał mięśnia sercowego (w tym przypadki zakończone zgonem)
Rzadko	Kardiomiopatia	
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		
Niezbyt często	Uraz Krwawienia Niedociśnienie	Uraz Krwawienia Niedociśnienie
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>		
Często	Duszność	
Niezbyt często		Duszność
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>		
Bardzo często	Nudności Wymioty	Nudności
Często	Zaparcie Biegunka Zapalenie jamy ustnej	Zaparcie Biegunka Zapalenie jamy ustnej Wymioty
Niezbyt często	Ból brzucha Krwawienie z przewodu pokarmowego Zapalenie błon śluzowych Zapalenie trzustki	Ból brzucha Krwawienie z przewodu pokarmowego Zapalenie błon śluzowych Zapalenie trzustki
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>		
Często		Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej
Niezbyt często	Hepatotoksyczność Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Hepatotoksyczność
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		
Bardzo często	Łysienie	Łysienie
Niezbyt często	Rumień Zaburzenia paznokci Wysypka Przebarwienie skóry	Zaburzenia paznokci Wysypka Przebarwienie skóry Martwica tkanek (po wynaczynieniu)

	Martwica tkanek (po wynaczeniu)	
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		
Niezbyt często	Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy Zwiększenie stężenia azotu moczowego we krwi Nefropatia toksyczna Zmiana koloru moczu	Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy Zwiększenie stężenia azotu moczowego we krwi Nefropatia toksyczna Zmiana koloru moczu
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>		
Bardzo często		Brak krwawień miesięczkowych*
Niezbyt często	Brak krwawień miesięczkowych	
* Brak krwawień miesięczkowych może być długotrwały, może też wiązać się z przedwczesną menopauzą.		
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>		
Często	Astenia Zmęczenie Gorączka	
Niezbyt często	Obrzęk Wynaczenie* Zaburzenia smaku	Astenia Zmęczenie Obrzęk Gorączka Wynaczenie* Nagły zgon**
* Zgłaszano przypadki wynaczenia w miejscu infuzji, mogącego spowodować rumień, obrzęk, ból, pieczenie i (lub) niebieskie przebarwienie skóry. Wynaczenie może spowodować martwicę tkanek, również z koniecznością opracowania chirurgicznego i przeszczepienia skóry. Zgłaszano także zapalenie żyły w miejscu infuzji.		
** Związek przyczynowo-skutkowy z podaniem mitoksantronu jest niepewny.		

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Toksyczne działanie wobec mięśnia sercowego, objawiające się w najcięższej postaci jako potencjalnie nieodwracalna i prowadząca do zgonu zastoinowa niewydolność serca (ang. CHF) może wystąpić podczas leczenia mitoksantronem, jak również miesiące, a nawet lata po zakończeniu leczenia. Ryzyko to zwiększa się wraz z dawką skumulowaną. W badaniach klinicznych pacjenci onkologiczni, którzy otrzymali dawkę skumulowaną 140 mg/m<sup>2</sup> 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 silniejsza i bardziej 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/μl (stopień 4 wg WHO) i 9500/μl (stopień 4 wg WHO). Toksyczność hematologiczna jest trudna do oceny w przypadku ostrej białaczki, bowiem tradycyjne parametry mielosupresji, takie jak liczba leukocytów i płytek krwi są zakłócone 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 infuzji i wraca do normy około 20. dnia. Obserwowano także odwracalną trombocytopenię. 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 dla 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 również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie ma znanej swoistej odtrutki na mitoksantron. Zgłoszono przypadki przypadkowego przedawkowania. Czterech pacjentów, którzy otrzymali dawkę 140 do 180 mg/m<sup>2</sup> pc. w jednym bolusie dożylnym zmarło z powodu ciężkiej leukopenii i zakażenia. W razie 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 jest bardzo mało prawdopodobne, aby dializa otrzewnowa lub hemodializa mogła osłabić działanie lecznicze lub toksyczne.

W zależności od zastosowanego dawkowania i stanu fizycznego pacjenta może wystąpić toksyczne działanie wobec układu krwiotwórczego, przewodu pokarmowego, wątroby lub nerek. W przypadku przedawkowania należy dokładnie monitorować stan pacjenta. Należy wdrożyć leczenie objawowe i podtrzymujące.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, antracykliny i związki o podobnej strukturze  
Kod ATC: L01DB07

#### Mechanizm działania

Mitoksantron jest lekiem działającym na DNA, który wbudowuje się w łańcuch kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA) za pośrednictwem wiązań wodorowych, powodując powstawanie wiązań krzyżowych i pękanie nici. Mitoksantron zakłóca także 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; jest aktywny wobec szybko proliferujących i wolnorosnących nowotworów. Mitoksantron blokuje cykl komórkowy w fazie G<sub>2</sub>, 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, syntetyczna pochodna antrachinonu, jest dobrze znanym cytotoksycznym lekiem przeciwnowotworowym. Wykazano jego skuteczność terapeutyczną w wielu nowotworach złośliwych. Jego przypuszczalny mechanizm działania w SM polega na działaniu immunosupresyjnym.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Leczenie mitoksantronem w dawce 12 do 14 mg/m<sup>2</sup> pc. jest skuteczne w wielu różnych nowotworach. Dawkę tę 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, także u pacjentek, u których adjuwantowe leczenie schematem zawierającym antracyklinę było nieskuteczne.

Mitoksantron w skojarzeniu z kortykosteroidami poprawia opanowanie 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/m<sup>2</sup> pc. podawanego co trzy miesiące nad dawką 5 mg/m<sup>2</sup> pc. i placebo. Zaobserwowano ograniczenie pogorszenia upośledzenia neurologicznego i zmniejszenie częstości nawrotów klinicznych. W kilku badaniach obejmujących stwardnienie rozsiane skuteczna dawka skumulowana wynosiła od 36 mg/m<sup>2</sup> do 120 mg/m<sup>2</sup> pc. Dawki jednorazowe wynosiły od 5 do 12 mg/m<sup>2</sup> pc., a odstępy między kolejnymi dawkami od jednego miesiąca do trzech miesięcy. Okres, w którym podana była dawka skumulowana, wynosił od 3 to 24 miesięcy. Jednak kardiotoksyczność nasila się wraz z dawką skumulowaną. Skumulowana dawka 72 mg/m<sup>2</sup> pc. wciąż zachowuje skuteczność i wiąże się z mniejszą kardiotoksycznością niż większe dawki skumulowane. Stąd pacjenci ze stwardnieniem rozsianym nie powinni otrzymać skumulowanej dawki życiowej przekraczającej 72 mg/m<sup>2</sup> 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 dawki jednorazowej można opisać w modelu trójkompartmentowym. U pacjentów, którym podano dawkę 15-90 mg/m<sup>2</sup> pc., stwierdza się liniową zależność między dawką a polem powierzchni pod krzywą stężenia względem czasu (AUC). Nie stwierdzono kumulacji substancji czynnej w osoczu w warunkach podawania mitoksantronu raz na dobę przez pięć dni lub w pojedynczej dawce co trzy tygodnie.

### Dystrybucja

Dystrybucja do tkanek jest znacząca, objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym przekracza 1000 L/m<sup>2</sup>. Stężenie w osoczu maleje szybko w ciągu dwóch pierwszych godzin, a następnie 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 ani kwasu acetylosalicylowego. Mitoksantron nie przenika przez barierę krew-mózg.

Dystrybucja do jąder jest względnie mała.

#### Metabolizm i eliminacja

Szlaki metabolizmu mitoksantronu nie są poznane. Mitoksantron jest wydalany powoli w moczu i kałem w postaci niezmienionej substancji czynnej lub nieczynnych metabolitów. W badaniach obejmujących ludzi w 5-dniowym okresie po podaniu tego produktu leczniczego z moczu i stolca odzyskano tylko, odpowiednio, 10% i 18% podanej dawki w postaci substancji czynnej lub metabolitów. Niezmieniona substancja czynna stanowiła 65% materiału odzyskanego z moczu. Pozostałe 35% stanowiły monokarboksylowe i dikarboksylowe pochodne kwasowe i ich glukuronidy.

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

#### Szczególne grupy pacjentów

Klirens mitoksantronu może być zmniejszony w razie zaburzeń czynności wątroby.

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

Farmakokinetyka mitoksantronu u dzieci i młodzieży jest nieznaną.

### **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. Dodatkowe cele obejmowały 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 było związane ze spowolnieniem wzrostu płodów przy dawkach wynoszących >0,01-krotność zalecanej dawki dla ludzi wyrażonej w mg/m<sup>2</sup>. Podawanie mitoksantronu ciężarnym samicom królika w okresie organogenezy było związane z większą częstością przedwczesnych porodów po dawkach wynoszących >0,01-krotność zalecanej dawki dla ludzi wyrażonej w mg/m<sup>2</sup>. W badaniach tych nie zaobserwowano działania teratogenne, jednak maksymalne oceniane dawki były znacznie mniejsze od zalecanej dawki dla ludzi (0,02-krotność i 0,05-krotność u, odpowiednio, szczurów i królików, w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup>. Nie zaobserwowano żadnego wpływu na rozwój potomstwa ani na płodność w dwóch pokoleniach szczurów objętych badaniem.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu chlorek

Sodu octan

Kwas octowy lodowaty

Sodu siarczan bezwodny

Kwas solny rozcieńczony

Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać mitoksantronu w tej samej infuzji z innymi produktami leczniczymi oprócz

wymienionych w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

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

Ze względu na czystość mikrobiologiczną rozcieńczony produkt należy natychmiast wykorzystać. W przeciwnym razie za okres i warunki przechowywania roztworu do chwili podania leku pacjentowi odpowiedzialność ponosi użytkownik. Roztworu nie należy przechowywać dłużej niż przez 24 godziny w temperaturze pokojowej, chyba że rozcieńczenie zostało przeprowadzone w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

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

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

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

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

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

Fiolka 5 ml zawiera 10 mg mitoksantronu

Fiolka 10 ml zawiera 20 mg mitoksantronu

Wielkość opakowań: 1, 5 lub 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

Produkt Mitoksantron-Ebewe można także podawać w krótkiej infuzji dożylniej (15 do 30 minut) po rozcieńczeniu w 50 do 100 ml soli fizjologicznej lub 5% roztworu glukozy (patrz punkt 4.2).

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

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

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

ewentualnego napowietrzenia.

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

Kobiety w ciąży nie powinny pracować z tym produktem leczniczym.

Usuwanie rozlanych resztek leku:

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

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

Należy przestrzegać wytycznych dotyczących postępowania z cytotoksycznymi produktami leczniczymi. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

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

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

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 20640

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

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

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