

ИЗДАНИЕ	ДНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
№ 1344	07.01.08
Одобрено	7/30.10.07

**Baxter**

## ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Уважаеми пациенти,  
моля прочетете внимателно следната листовка за пациента, тъй като тя съдържа важни сведения за това какво трябва да съблюдавате при употреба на това лекарство. Ако имате въпроси, моля обръщайте се към Вашия лекар или фармацевт.

### **Oncotrone** **Онкотрон**

Лекарствено вещество: Митоксантрон хидрохлорид (*Mitoxantrone hydrochloride*)

#### **Качествен и количествен състав**

Лекарствено вещество:

1 ml инжекционен/инфузионен разтвор съдържа 2,328 mg митоксантрон хидрохлорид (*mitoxantrone hydrochloride*), съответстващи на 2 mg Митоксантрон (*Mitoxantrone*) като лекарство вещество.

Помощни вещества:

Натриев хлорид, натриев ацетат, оцетна киселина, вода за инжекции.

#### **Лекарствена форма и количество в една опаковка**

- 1 флакон съдържа 10mg mitoxantrone в 5ml инжекционен/инфузионен разтвор.
- 1 флакон съдържа 20mg mitoxantrone в 10ml инжекционен/инфузионен разтвор.
- 1 флакон съдържа 25mg mitoxantrone в 12.5ml инжекционен/инфузионен разтвор.
- 1 флакон съдържа 30mg mitoxantrone в 15ml инжекционен/инфузионен разтвор.

#### **Фармакотерапевтична група**

Цитостатик. Производно на антрацендиона.

#### **Име и адрес на производителя и притежателя на разрешението за употреба**

Baxter Oncology GmbH  
Kanstr.2, D-33790 Halle  
Germany

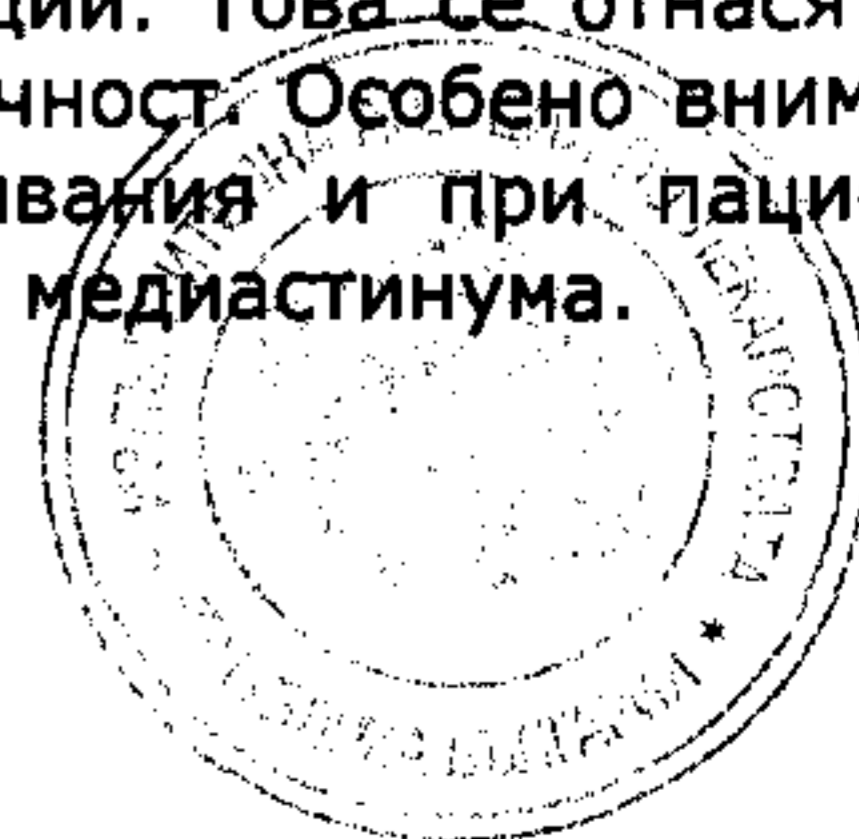
#### **Терапевтични показания**

- Напреднал и/или метастазирал карцином на гърдата
- Средно и високо малигнени не-Ходжкинови лимфоми
- Остра миелоидна левкемия
- Първичен хепатоцелуларен карцином
- Овариален карцином
- Напреднал хормонорезистентен карцином на простата
- Множествена склероза

#### **Противопоказания**

Онкотрон не трябва да се прилага при известна свръхчувствителност към лекарственото вещество или към някое от помощните вещества.

Онкотрон трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с панцитопения или в стадий на разгар на остри инфекции. Това се отнася и за пациенти с тежка чернодробна или бъбречна недостатъчност. Особено внимание се изисква при анамнеза за тежки сърдечни заболявания и при пациенти, лекувани с антрациклини и/или облъчвани в областта на медиастинума.



**Употреба по време на бременност и кърмене**

Онкотрон е противопоказан по време на бременност и кърмене.

**Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

При пациенти с един или повече от изброените рискови фактори или при комбинация на Онкотрон с кардиотоксични цитостатици или други кардиотоксични медикаменти, лечението трябва да се провежда под постоянно наблюдение (при нужда трябва да се прецизира дозировката), както и редовно да се контролира сърдечната дейност със съответните методи.

По време на лечението с Онкотрон, както и през първите три месеца след прекратяване на химиотерапията се препоръчва на пациентките в детородна възраст да вземат сигурни мерки за предпазване от забременяване.

Преди всяко прилагане на Онкотрон, както и най-малко един път по време на всеки курс на лечение трябва да се контролира кръвната картина. След достигане на общата кумулативна доза над 160 mg митоксантрон/m<sup>2</sup> телесна повърхност (при рискови пациенти 140 mg/m<sup>2</sup>) се препоръчва редовен контрол на сърдечната дейност с подходящите за целта методи.

В началото и по време на лечението е необходим редовен контрол на посочените в раздела "Нежелани лекарствени реакции" лабораторни стойности, особено на чернодробните показатели.

Онкотрон не трябва да се смесва с други лекарствени продукти в един инфузионен разтвор или в една спринцовка.

Разтворът на Онкотрон не трябва да се смесва с хепарин, защото е възможно да настъпи утаяване.

**Забележка:**

Онкотрон предизвиква синьо-зеленикаво оцветяване на урината в първите 1-2 дни от началото на приложението му.

**Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействия**

Комбинираното лечение с други противотуморни лекарства може да засили токсичните ефекти, особено миелосупресията и кардиотоксичното действие.

Тези данни може да са валидни и за други лекарствени продукти, прилагани доскоро.

**Дозировка и начин на приложение**

Необходимо е внимателно индивидуално прецизиране на дозата.

Ако не е предписано друго от лекар, се препоръчват следните дозировки:

**Интравенозно приложение**

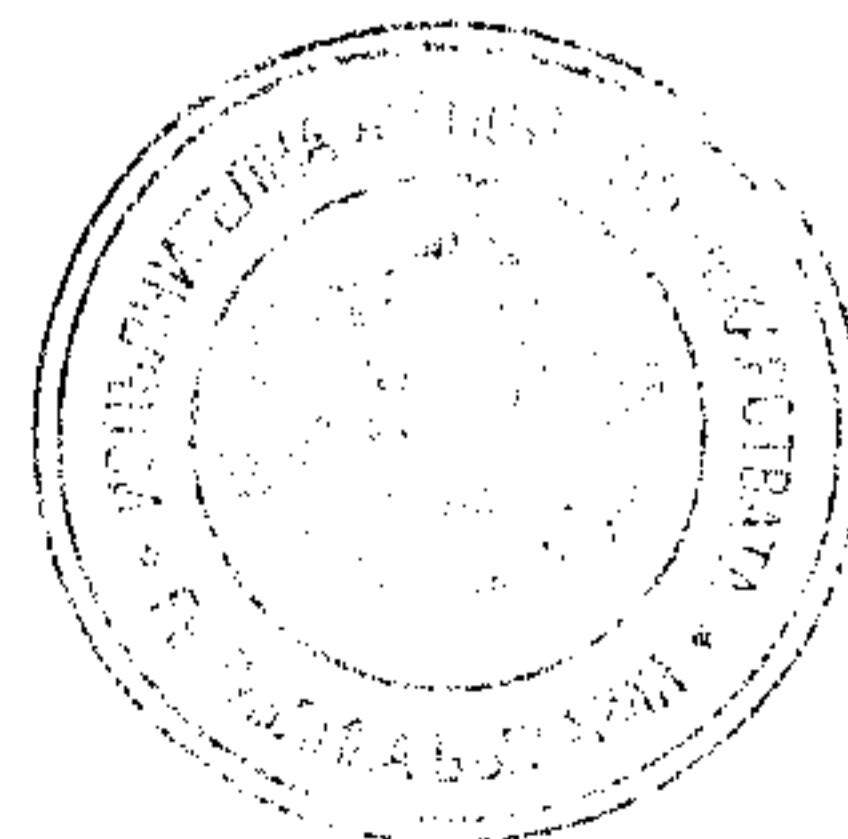
*1. Карцином на гърдата, Не-Хочкинов лимфом, първичен хепатоцелуларен карцином, овариален карцином.*

Като начална доза за първия курс на лечение се препоръчва 14 mg митоксантрон/m<sup>2</sup> телесна повърхност като монотерапия. Тази доза може се повтори след 21 дни.

При пациенти с намален резерв на костномозъчна функция, вследствие на предшестваща лъчева и/или химиотерапия или при незадоволително общо състояние на пациента се препоръчва намаление на началната доза до 12 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност или да се прецизира в зависимост от кръвната картина.

При всяко следващо прилагане на Онкотрон, дозировката се прецизира в зависимост от индивидуалното протичане на заболяването, степента и продължителността на костномозъчната супресия.

**Могат да се дадат следните общи препоръки:**



Най-ниска стойност (надир) на левкоцити и тромбоцити (обикновено 6-15 дни след прилагането)	Време за възстановяване до нормални стойности	Препоръчвана доза
Повече от 1,5 g/l левкоцити и повече от 50 g/l тромбоцити	21 дни или по-малко	Както предишната доза
Повече от 1,5 g/l левкоцити и повече от 50 g/l тромбоцити	Повече от 21 дни	Изчаква се достигането на нормални стойности и се дава доза като предишната
По-малко от 1.5 g/l левкоцити или по-малко от 50 g/l тромбоцити	Независимо от времето на възстановяване	Намаляване на предишната доза с 2mg/m <sup>2</sup>
По-малко от 1,0 g/l левкоцити или по-малко от 25 g/l тромбоцити	Независимо от времето на възстановяване	Намаляване на предишната доза с 4mg/m <sup>2</sup>

При комбинация на Онкотрон с други противотуморни лекарствени продукти, токсични за костния мозък, препоръчаната по-горе начална доза за монотерапия трябва да се намали с 2 до 4mg митоксантрон/m<sup>2</sup> телесна повърхност. При следващи курсове на лечение дозата на Онкотрон се уточнява в зависимост от продължителността и степента на потискане на костномозъчната функция и индивидуалния отговор на лечението.

## 2. Остри левкемии

За индукционно лечение на остри левкемии при възрастни се препоръчва доза 10-12 mg митоксантрон/m<sup>2</sup> телесна повърхност в 5 последователни дни (обща доза 50-60 mg/m<sup>2</sup>). По-продължителна ремисия се постига при използване на дозировка 12 mg/m<sup>2</sup> ежедневно в 5 последователни дни. Когато състоянието на болния позволява се препоръчват и по-големи дози.

При комбиниране на Онкотрон с други цитостатици, в зависимост от състоянието на пациента може да се наложи промяна на дозата. Това се отнася и за индукционната доза, и за следващите курсове на лечение.

Ако по време на първия индукционен курс се появяват тежки, животозастрашаващи нехематологични нежелани лекарствени реакции, следващият курс на лечение се провежда само след пълното им отзвучаване.

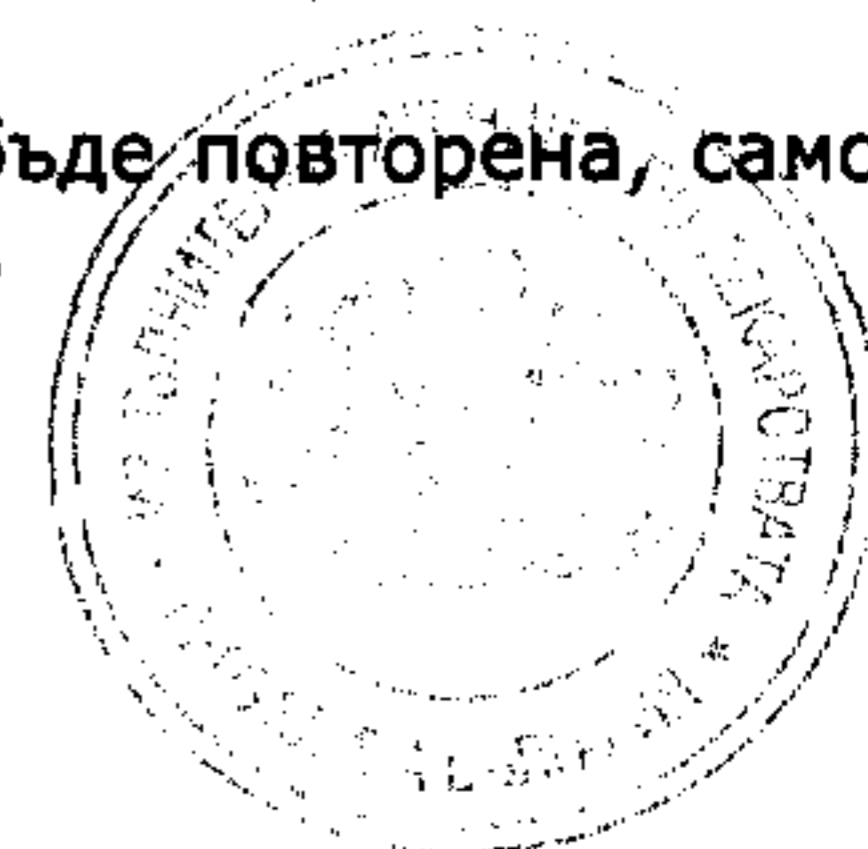
**Интраплеврална апликация** (напр. при плеврални метастази при карцином на гърдата и при He-Хочкинов лимфом):

За интраплеврална апликация се препоръчва единична доза 20-30 mg Онкотрон. Плевралният излив трябва да се евакуира непосредствено преди терапията. Тази първа доза Онкотрон се задържа в плевралното пространство 48 часа.

През това време болните трябва непрекъснато да се движат, за да се достигне добро интраплеврално разпределение на цитостатика.

След тези 48 часа плевралният ексудат отново се евакуира. Ако количеството възлиза на по-малко от 200 ml, първата фаза на лечението е завършена. Ако е над 200 ml, следва нова апликация от 30 mg Онкотрон. Преди второто приложение е необходим контрол на хематологичните показатели. Втората доза Онкотрон може да се остави интраплеврално. Максималната доза за един курс лечение е 60 mg Онкотрон.

След 4 седмици интраплевралната апликация може да бъде повторена, само ако стойностите на левкоцитите и тромбоцитите са нормални.



Препоръчва се 4 седмици преди и след интраплевралната апликация на Онкотрон да не се провежда системно лечение с цитостатици.

**Множествена склероза:**

Все още липсват достатъчно данни за приложението на митоксантрон при множествена склероза. Поради това е уместно да се има предвид опитът от приложението му в онкологията.

Дозата се определя от големината на телесната повърхност, като обикновено се прилагат  $12 \text{ mg/m}^2$  на 3 месеца.

Има клиничен опит за прилагане на митоксантрон при множествена склероза в обща кумулативна доза до  $96 \text{ mg/m}^2$  в продължение на 2 години.

В зависимост от индивидуалния отговор на пациента, лекуващият лекар взема решение, дали терапията трябва да продължи повече от 2 години.

**Продължителност на употреба и път на въвеждане**

Приложението на Oncotrone трябва да се извършва само от опитен лекар-онколог.

**Интравенозно приложение:**

Онкотрон може да се прилага като бавна интравенозна инжекция (над 5 мин).

Най-целесъобразно е приложението му като бавна непрекъсната интравенозна инфузия. Като разтвори за разреждане са подходящи изотоничен разтвор на натриев хлорид или 5% разтвор на глюкоза.

Онкотрон може да се прилага и като краткотрайна инфузия (15-30 минути). Изчислената доза се разрежда в 50 до 100 ml от изброените инфузионни разтвори.

В случай на паравенозна инфилтрация, апликацията се преустановява веднага и се продължава на друго място.

До сега са отбелязани единични случаи на тежки местни реакции (некрози) в резултат на погрешна паравенозна апликация.

**Интраплеврална апликация:**

При интраплеврална апликация Онкотрон се разрежда с 50 ml изотоничен разтвор на натриев хлорид.

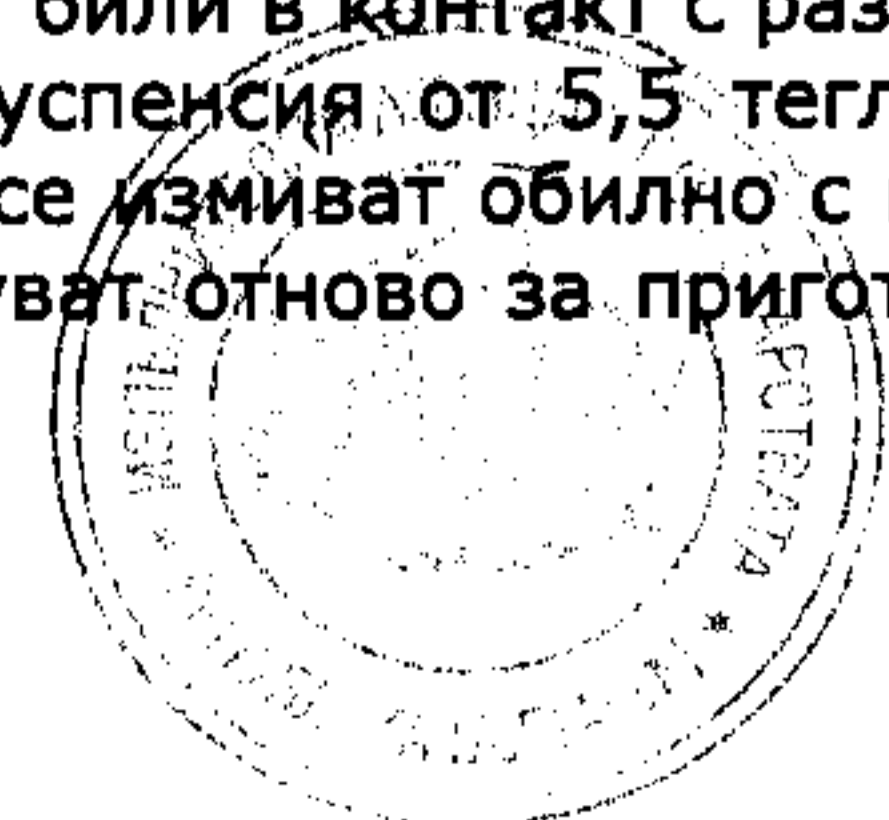
Пригответият разтвор се затопля до температурата на тялото и се въвежда много бавно (над 5-10 минути), без да се упражнява значителен натиск.

**Продължителност на приложението**

Независимо от показанията, след достигане на кумулативна обща доза  $200 \text{ mg}$  митоксантрон/ $\text{m}^2$  телесна повърхност се прекратява употребата на Онкотрон по всички показания.

**Специални предпазни мерки за употреба**

При манипулация с Онкотрон не трябва да се допуска контаминиране (да се носят ръкавици, предпазни очила). При контакт на Онкотрон с кожата и лигавиците, засегнатото място трябва веднага обилно да се измие с топла (не гореща) вода. Очите също се изплакват обилно с течаща вода и при нужда се провежда консултация с очен лекар. В процеса на приготвяне на разтвора, прилагането му и унищожаване на контаминирани материали, както и при почистване на замърсените предмети (напр. санитарен порцелан) е необходимо винаги да се поставят ръкавици и защитни очила. Предмети, които са били в контакт с разтвор, съдържащ Онкотрон, могат да бъдат почистени със суспензия от 5,5 тегловни части калциев хипохлорит в 13 части вода, след което се измиват обилно с вода. Прибори, почистени с хипохлорит, могат да се използват отново за приготвяне



на разтвори на Онкотрон само след изплакване с разреден разтвор на оцетна киселина и многократно обилно изплакване с вода.

**Предозиране**

При остро или хронично предозиране наблюдаваните нежелани лекарствени реакции се засилват. Определящият фактор за по-нататъшния ход на остро или хронично предозиране е степента на потискане на костномозъчната функция до агранулоцитоза с некротизираща ангина и критична тромбоцитопения. Може да се появят улцерации в устната кухина и стомашно-чревния тракт, хеморагичен ентероколит с масивни кръвоизливи, диария и признаци на бъбречна и чернодробна интоксикация.

Ако се появи аплазия на костния мозък вследствие на остро предозиране на Онкотрон, според досегашния ни опит тя трае по-продължително време (около 3 седмици).

При пациенти с остра левкемия може да се получат в единични случаи остри стоматити, срещу които могат да се предприемат съответни мерки за профилактика и лечение.

Възможна е появата на остра сърдечна симптоматика с различна степен на тежест.

При установяване на предозиране се започва съответна антибиотична профилактика на инфекциите. За преодоляване на агранулоцитозата и тромбоцитопенията се прилагат трансфузии на прясна кръв и концентрати на левкоцити и тромбоцити. При стационарни условия се предвиждат обичайните поддържащи мерки (поддържане на водно-електролитния баланс, проследяване на бъбречната и чернодробната функция, стриктен сърдечносъдов мониторинг, профилактика на кандидоза и т.н.). Всяко предозиране изисква задълбочено наблюдение на клиничните изяви, за да могат навреме да се разпознаят късните усложнения.

**Нежелани лекарствени реакции**

Потискане на костномозъчната функция може да настъпи дори и при терапевтични дози Онкотрон. В този случай в началото намалява броя на левкоцитите. При пациенти, подлагани на химио- и/или на лъчетерапия и при пациенти в тежко общо състояние, потискането на костномозъчната функция е значително. Най-нисък брой левкоцити обикновено се наблюдава от 6- до 15-ден след прилагането на Онкотрон. Следва възстановяване функцията на костния мозък и нормализиране на кръвната картина, което обикновено приключва до 21-ия ден от приложението. Рядко се наблюдава спадане броя на тромбоцитите, а още повече на еритроцитите.

Възможно е временно гадене и повръщане в лека или средно изразена форма. При около 20% от третираните с Онкотрон пациенти се наблюдава алопеция, която в повечето случаи е обратима след прекъсване на лечението.

Нежеланите лекарствени реакции върху сърцето се изразяват в преходни промени в ЕКГ, остри пристъпи на аритмии, намалена лявокамерна фракция на изтласкване, както и случаи на сърдечна недостатъчност след прилагане на Онкотрон. Тези сърдечни феномени се наблюдават по-често при рискови пациенти (виж Противопоказания).

Болните със сърдечна недостатъчност обикновено реагират добре на поддържащо лечение с дигиталис и/или диуретици.

Може да се наблюдава стоматит или в по-лека степен, възпаление на лигавиците (при лечение на левкемия са по-чести и по-тежко изразени).



Възможна е появата на реакции на свръхчувствителност (хиперергични реакции) към лекарствения продукт, които по изключение се демонстрират като остри генерализирани алергични реакции (анафилаксия).

Понякога се наблюдават нежелани лекарствени реакции като загуба на апетит, диария, коремна болка, запек, кръвоизливи от стомашно-чревния тракт, умора и чувство на слабост, аменорея, треска, задух и неспецифични неврологични прояви.

Въпреки това засега не е установена връзка между неврологичните прояви и прилагането на Онкотрон.

В отделни случаи се наблюдава преходна промяна в активността на чернодробните ензими, серумния креатинин и урея. При пациенти с остра левкемия са възможни значителни патологични промени в стойностите на чернодробните ензими и увреждане на чернодробната функция.

Досега са описани единични случаи на тежки местни реакции (некрози) при паравенозно инжектиране по невнимание.

Онкотрон предизвиква синьо-зеленикаво оцветяване на урината в първите 1-2 дни от началото на приложението му. В редки случаи се получава обратимо синьо оцветяване на склерите, вените и тъканите около тях, както и на ноктите (включително и онихолиза-отделяне на ноктите от тяхното ложе).

При интраплеврална апликация може да се появят болки и нежелани лекарствени реакции, подобни на тези при системно приложение.

Ако наблюдавате нежелани лекарствени реакции, които не са описани в тази листовка за пациента, съобщете за това незабавно на Вашия лекар или фармацевт.

### **Мерки за овладяване на нежеланите лекарствени реакции**

#### *Подтискане на костномозъчната функция:*

Поради тежкото подтискане на костномозъчната функция трябва да се назначи съответна антибиотична профилактика на инфекциите. За преодоляване на агранулоцитозата и тромбоцитопенията се прилага преливане на прясна кръв и концентрати от левкоцити и тромбоцити (За допълнителни указания вижте "Дозировка").

#### *Нежелани лекарствени реакции върху сърцето*

Пациенти със сърдечна недостатъчност обикновено отговарят добре на поддържащо лечение с дигиталис и/или диуретици.

### **Специални условия на съхранение**

Онкотрон не трябва да се употребява след изтичане на срока на годност, посочен на опаковката.

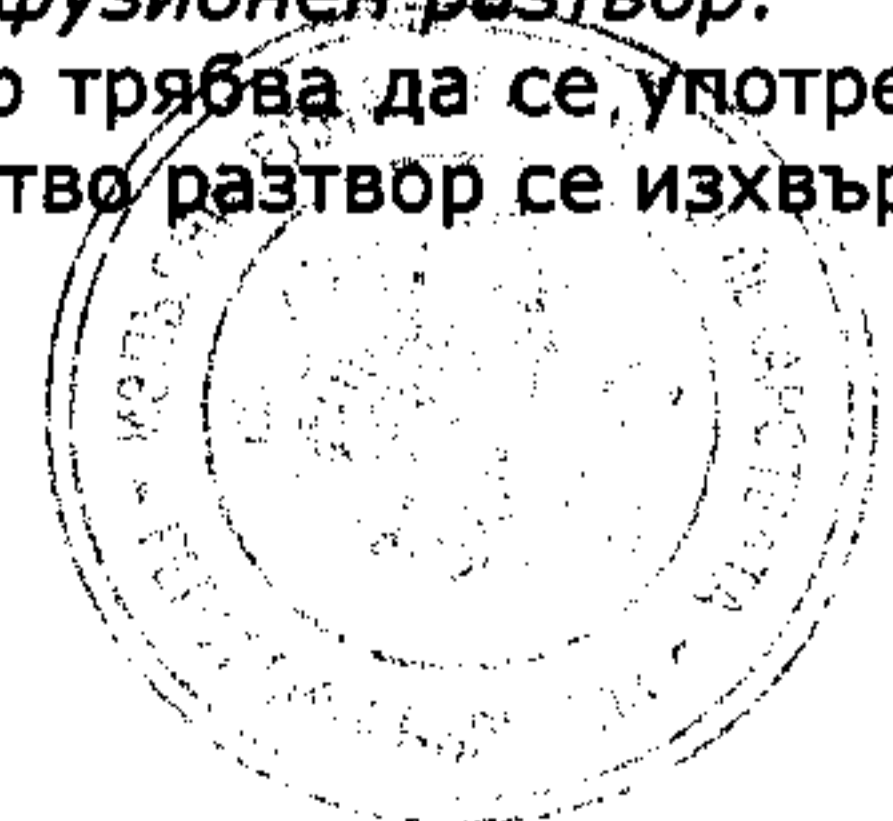
Онкотрон, отвореният флакон, и готовият, съдържащ Онкотрон инжекционен/инфузионен разтвор, да се съхраняват под +25°C. Разтворите да не се замразяват!

#### *Отваряне на инжекционния флакон:*

Ако е необходимо да се използва на части Онкотрон инжекционен/инфузионен разтвор може да се употребява в рамките на максимално 7 дни при стриктно спазване правилата на антисептиката.

#### *Готов за употреба Онкотрон-съдържащ инжекционен/инфузионен разтвор:*

Готовият за употреба инжекционен/инфузионен разтвор трябва да се употребява в продължение на 2 дни, след което останалото количество разтвор се изхвърля.



**Baxter**

**Изхвърляне на неизползвани Онкотрон-съдържащи разтвори и на празните флакони:**

Митоксантрон-съдържащите разтвори и празните флакони трябва да се изхвърлят отделно от другите лекарствени продукти по регламентираната процедура за отстраняване на отровни вещества.

**Лекарството трябва да се съхранява на място, недостъпно за деца!**

**Срок на годност**

3 години

**Онкотрон се употребява само по специално лекарско предписание.**

**Дата на последно одобрение на листовката**

{ММ/YYYY}

