ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению препарата

МИТОЛЕК (Mitolek)

Регистрационный номер:
Торговое название препарата: Митолек
Международное непатентованное название: митоксантрон (mitoxantrone)
Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для внутривенного и внутриплеврального введения

Состав
В 1 мл концентрата содержится:
активное вещество: митоксантрона дигидрохлорид – 2,33 мг
(в перерасчете на митоксантрон – 2 мг)
вспомогательные вещества: кислота уксусная – 0,46 мг, натрия ацетата тригидрат – 0,05 мг, натрия хлорид – 8 мг, вода для инъекций до 1 мл.

Описание
Жидкость темно-синего цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, антиметаболит.
Код АТХ: L01DB07

Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Митолек является цитостатическим препаратом, синтетическим производным антрацендиона. Встраивается в ДНК через водородные связи, вызывая перекрестную сшивку и разрыв цепей. Митолек также взаимодействует с РНК и является мощным ингибитором топоизомеразы II (фермента, ответственного за деспирализацию и репарацию поврежденной ДНК). Оказывает цитотоксический эффект как на делящиеся, так и не делящиеся клетки (отсутствие фазоспецифичности).
In vitro ингибирует пролиферацию В- и Т-лимфоцитов и макрофагов, нарушает распознавание антигенов, секрецию интерферона гамма, фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-2.

Фармакокинетика
После внутривенного введения митоксантрон быстро проникает и распределяется в тканях, откуда затем происходит постепенное его высвобождение. Обнаруживается в высоких концентрациях в печени, легких и в убывающем порядке: в костном мозге, сердце, щитовидной железе, селезенке, поджелудочной железе, в надпочечниках и почках.
Объем распределения достигает 1000 л/кв.м. Не проникает через гематоэнцефалический барьер.
Связь с белками плазмы крови – 90%. Фармакокинетика митоксантрона после однократного в/в введения может быть охарактеризована в виде трехфазной модели: средний период полувыведения альфа – 6-12 мин, средний полувыведения бета – 1,1-3,1 ч, средний полувыведения гамма – 23-215 ч (в среднем 75 ч). Метаболизируется в печени. В течение 5 дней из организма с желчью выводится от 13,6% до 24,8% и с мочой от 5,2% до 7,9% митоксанрона.

У пациентов с нарушениями функции печени отмечено снижение скорости элиминации митоксантрона.

Показания к применению

- острый нелимфобластный лейкоз у взрослых
- рак молочной железы
- злокачественные неходжкинские лимфомы
- первичный печеночно-клеточный рак
- рак яичников
- гормонорезистентный рак предстательной железы с болевым синдромом

Противопоказания

- повышенная чувствительность к митоксантрону или другим компонентам препарата
- содержание нейтрофилов менее 1500/мкл (за исключением лечения нелимфобластного лейкоза)
- беременность и период кормления грудью
- возраст до 18 лет

С осторожностью: применяют Митолек у пациентов с заболеванием сердца (в т. ч. острым периодом инфаркта миокарда, декомпенсированной ХСН, тахисистолическими формами аритмии, тяжелой стенокардией), с предшествующим облучением средостения, с угнетением кроветворения, с выраженными нарушениями функции печени или почек, с бронхиальной астмой, с острыми инфекционными заболеваниями вирусной (в т.ч. ветряная оспа, опоясывающий лишай), грибковой или бактериальной природы (риск возникновения тяжелых осложнений и генерализации процесса), с заболеваниями, при которых существует повышенный риск развития гиперурикемии (подагра или уратный нефролитиаз) и у пациентов, ранее получавших антрациклины.

Способ применения и дозы

Препарат Митолек входит в состав многих схем химиотерапевтического лечения, в связи с чем, при выборе пути введения, режима и доз в каждом индивидуальном случае следует руководствоваться данными специальной литературы.

Препарат вводят внутривенно медленно, в течение не менее чем 5 минут или внутривенно капельно в течение 15-30 минут. Предпочтительнее вводить Митолек в трубку инфузионной системы медленно на фоне быстрой инфузии 0,9% раствором натрия хлорида или 5% раствором декстрозы. Препарат может вводиться внутриплеврально.

Интратекальное, внутриартериальное, внутримышечное, подкожное введение препарата запрещено!

Максимальная суммарная доза препарата Митолек – 200 мг/м^2 поверхности тела.

При **раке молочной железы, неходжкинской лимфоме, первичном печеночно-клеточном раке и раке яичников** в монотерапии препарат Митолек применяют в дозе 14 мг/м^2 1 раз в 3 недели. У пациентов, ранее получавших химиотерапию, а также при сочетании с другими противоопухолевыми средствами дозу препарата уменьшают до 10-12 мг/м^2. При повторных курсах дозы препарата Митолек подбирают с учетом степени выраженности и длительности угнетения костномозгового кроветворения.

В случае снижения числа нейтрофилов при предыдущих курсах <1500 и/или тромбоцитов <50000 клеток/мкл крови доза препарата Митолек снижается на 2 мг/м^2, при снижении числа нейтрофилов <1000 и/или тромбоцитов <25000 клеток/мкл крови последующие дозы препарата Митолек снижаются на 4 мг/м^2.

При лечении острого **нелимфобластного лейкоза** у взрослых для индукции ремиссии препарат Митолек назначают в дозе 10-12 мг/м^2 ежедневно в течение 5 дней до суммарной дозы 50-60 мг/м^2. Возможно введение высоких доз препарата Митолек – 14 мг/м^2 и более ежедневно в течение 3-х дней.

Для лечения **гормонорезистентного рака предстательной железы с болевым синдромом** препарат Митолек назначают в дозе 12-14 мг/м^2 1 раз в 21 день в сочетании с ежедневным приемом низких доз глюкокортикостероидов (преднизолон 10 мг/сутки или гидрокортизон 40 мг/сутки).

При **внутриплевральной инстилляции** при метастазах в плевру (при раке молочной железы и неходжкинских лимфомах) рекомендуемая разовая доза составляет 20-30 мг. Для внутриплевральной инстилляции препарат Митолек разводят в 50 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Перед началом терапии эвакуируют, по мере возможности, плевральный экссудат. Препарат Митолек, разведенный в 50 мл 0,9% раствора натрия хлорида согревают до температуры тела и вводят медленно в течение 5-10 минут. Период экспозиции препарата Митолек в плевральной полости составляет 48 часов. На протяжении этого периода пациенты должны двигаться, чтобы обеспечить оптимальное внутриплевральное распределение препарата. После окончания указанного времени (48 часов) проводится повторное дренирование плевральной полости. Если количество выпота составит менее 200 мл, то первый цикл лечения прекращается. При количестве выпота превышающем 200 мл назначается повторная инстилляция 30 мг препарата Митолек. Перед проведением повторной инстилляции препарата необходим контроль гематологических показателей. Вторая доза Митолека может оставаться в плевральной полости. Максимальная доза для одного цикла лечения составляет 60 мг. Если количество нейтрофилов и тромбоцитов находится в пределах нормы, внутриплевральную инстилляцию можно повторить через 4 недели.
На протяжении 4 недель до и 4 недель после внутриплеврального введения препарата Митолек следует избегать системной терапии цитостатическими средствами.

Побочное действие
***Со стороны системы кроветворения*:** лейкопения (обычно на 6-15 день, восстановление на 21 день), нейтропения, тромбоцитопения, эритроцитопения, анемия.
***Со стороны пищеварительной системы*:** тошнота, рвота, анорексия, снижение аппетита, диарея, боль в животе, запор, желудочно-кишечные кровотечения, стоматит, повышение активности "печеночных" трансаминаз, нарушение функции печени.
***Со стороны сердечно-сосудистой системы*:** изменения на ЭКГ, тахикардия, аритмии, ишемия миокарда, снижение фракции выброса левого желудочка, хроническая сердечная недостаточность. Токсическое повреждение миокарда, в частности хроническая сердечная недостаточность (ХСН) может развиться как во время лечения митоксантроном, так и через месяцы и годы после окончания терапии. Риск кардиотоксического эффекта возрастает при достижении суммарной дозы 140 мг/м^2.
Со стороны органов дыхания: описаны случаи интерстициального пневмонита.
Аллергические реакции: кожный зуд, сыпь, крапивница, снижение артериального давления, одышка, анафилактические реакции (в т.ч. анафилактический шок).
Местные реакции: флебит; при экстравазации – эритема, отек, боль, жжение, некроз окружающих тканей. Описаны случаи интенсивного голубого окрашивания вен, в которые вводился препарат и окружающих их тканей.
Прочие: алопеция, повышенная утомляемость, общая слабость, повышение температуры тела, неспецифическая неврологическая симптоматика, боль в спине, головная боль, нарушение

менструального цикла, аменорея, голубое окрашивание кожи и ногтей, дистрофия ногтей и обратимое голубое окрашивание склер, вторичные инфекции, гиперурикемия, гиперкреатининемия.

Передозировка

При передозировке возможно усиление, в первую очередь, миелотоксичности и вышеперечисленных дозозависимых побочных явлений, возникновение одышки, повышение концентрации мочевины в крови. Применение диализа не эффективно. В случае передозировки следует установить тщательный контроль за пациентом и, при необходимости, проводить симптоматическую терапию. Специфический антидот для митоксантрона не известен.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

- фармацевтическое: не смешивать препарат с другими средствами (за исключением 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы) при внутривенном введении (может происходить выпадение осадка)
- фармакодинамическое: препарат Митолек потенцирует действие многих цитотоксических препаратов, таких как цитарабин, цисплатин, циклофосфамид, фторурацил, метотрексат, винкристин, дакарбазин
- при одновременном применении препарата Митолек с другими противоопухолевыми средствами или облучением области средостения возможно повышение его кардио- и миелотоксичности
- одновременное применение препаратов, блокирующих канальцевую секрецию (в т.ч. урикозурических противоподагрических средств - сульфинпиразон), может увеличивать риск развития нефропатии
- в связи с иммунодепрессивным действием препарата и возможностью развития тяжелых инфекций, не рекомендуется во время химиотерапии применять живые ослабленные вакцины
- фармакокинетическое: не обнаружено появления опасных взаимодействий с другими лекарственными средствами

Особые указания

Лечение митоксантроном следует проводить под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами.

В процессе лечения необходим систематический контроль картины периферической крови, (перед каждым введением обязательно проводится полный анализ крови, включая подсчет тромбоцитов), лабораторных показателей функции печени, а также деятельности сердца (ЭКГ, ЭхоКГ с определением фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ)). После достижения суммарной дозы митоксантрона в 100 мг/м^2 определение значений ФВЛЖ следует обязательно проводить перед каждым очередным введением препарата.

Сердечно-сосудистые заболевания в активной или неактивной фазе, лучевая терапия на область средостения/перикардиальную область, проведенная ранее или проводимая одновременно с лечением митоксантроном, предшествующее лечение другими антрациклинами или антрацендионами, а также сопутствующее лечение другими кардиотоксичными препаратами могут повысить риск токсического поражения сердца.

Риск кардиотоксичности повышается при превышении суммарной дозы митоксантрона в 140 мг/м^2, однако, токсическое поражение сердца может развиться и при более низких суммарных дозах препарата.

При лечении лейкозов может возникать гиперурикемия как результат быстрого распада опухолевых клеток. В случае необходимости следует назначить гипоурикемические препараты.
В случае экстравазации необходимо прекратить введение препарата и при необходимости продолжить инфузию в другую вену.
Применение ингибиторов топоизомеразы II, включая митоксантрон, в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами и/или лучевой терапией, может привести к развитию острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) или миелодиспластического синдрома (МДС).
Женщинам и мужчинам во время лечения митоксантроном, а также в течение 6 месяцев после его отмены следует использовать надежные методы контрацепции.
Следует избегать контакта препарата с кожей или слизистыми оболочками, т.к. возможно возникновение некроза тканей. Кожу, в случае контакта с препаратом, необходимо тщательно промыть теплой водой.
Препарат снижает эффективность вакцинации. Вакцинацию следует проводить спустя 3 месяца после завершения терапии.
В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска
Концентрат для приготовления раствора для внутривенного и внутриплеврального введения по 10 мг/5 мл, 20 мг/10 мл, 30 мг /15 мл (2 мг/мл). По 5 мл во флаконы из трубки стеклянной или по 5 мл, по 10 мл или по 15 мл во флаконы из стекла, укупоренные пробками резиновыми с колпачками. По 10 флаконов по 5 мл или по 10 мл или по 1 флакону по 5 мл, 10 мл или по 15 мл вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

Условия хранения
В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°С. Замораживание не допускается!
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности
2,5 года.
Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек
По рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии:
ООО «ФАРМАЦЕЛЬ»
Адрес: 107370, г. Москва, ул. Тюменская, д. 5, стр. 15
тел./факс: (495)741-7707, 741-7708

Производитель:
ЗАО «Харьковское предприятие по производству иммунобиологических и лекарственных препаратов «Биолек».
Адрес: Украина, 61070, г. Харьков, Померки, тел. +38 057 700 34 65

Директор ООО «ФАРМАЦЕЛЬ» А. В. Маликов

ФГБУ НЦЭСМП МЗСР РФ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА 0 0 0 0 0 0 0 0 0 6

ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ ФАРМАЦЕЛЬ ОГРН 1097746215324 МОСКВА

59133