ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
ОНКОТРОН (Oncotrone)

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

Состав
1 мл раствора содержит:
активное вещество: митоксантрона гидрохлорид 2,328 мг эквивалентно митоксантрону 2,000 мг
вспомогательные вещества: натрия хлорид, натрия ацетат, уксусная кислота ледяная, вода для инъекций.

Описание
Жидкость темно-синего цвета.

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

Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Онкотрон является цитостатическим препаратом, синтетическим производным антрацендиона. Механизм противоопухолевого действия окончательно не выяснен, однако предварительные данные указывают, что препарат, встраиваясь между основаниями молекулы ДНК, блокирует процессы репликации и транскрипции. Кроме того, митоксантрон ингибирует топоизомеразу II, оказывает неспецифическое действие на клеточный цикл.

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. Не проникает через гематоэнцефалический барьер.
Связь с белками плазмы – 90%. 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% препарата. Терминальный период полувыведения достигает 9 дней.
У пациентов с нарушениями функции печени отмечено снижение скорости элиминации препарата.

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 любым другим составным частям препарата
- содержание нейтрофилов менее 1500/мкл (за исключением лечения нелимфобластного лейкоза)
- беременность и период кормления грудью

С осторожностью: применяют Онкотрон у пациентов с заболеванием сердца, 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

Митоксантрон 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 Онкотрон в трубку инфузионной системы медленно на фоне быстрой инфузии 0,9% раствором натрия хлорида или 5% раствором глюкозы.

Интратекальное, внутриартериальное, внутримышечное, подкожное введение препарата запрещено!

Максимальная суммарная доза Онкотрона - 200 мг/м^2 поверхности тела.

При **раке молочной железы, неходжкинской лимфоме, раке печени и раке яичников** в монотерапии Онкотрон 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 Онкотрона 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 онкотрона снижается на 2 мг/м^2, при снижении числа нейтрофилов <1000 и/или тромбоцитов <25000 клеток/мкл крови последующие дозы Онкотрона снижаются на 4 мг/м^2.

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

Для лечения **гормонорезистентного рака предстательной железы** Онкотрон 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 Онкотрон разводят в 50 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Перед началом терапии эвакуируют, по мере возможности, плевральный экссудат. Онкотрон, разведенный в 50 мл 0,9% раствора натрия хлорида согревают до температуры тела и вводят медленно в течение 5-10 минут, без применения усилий. Период задержки первой дозы Онкотрона 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 Онкотрона. Перед проведением повторной инстилляции препарата необходим контроль гематологических показателей. Вторая доза Онкотрона 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 Онкотрона 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, редко – анемия.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, анорексия, снижение аппетита, диарея, боли в брюшной полости, запор, желудочно-кишечные кровотечения, стоматит, редко - повышение активности "печеночных" трансаминаз, нарушение функции печени.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: изменения на ЭКГ, тахикардия, аритмии, ишемия миокарда, снижение фракции выброса левого желудочка, застойная сердечная недостаточность. Токсическое повреждение миокарда, в частности застойная сердечная недостаточность (ЗСН) 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, одышка, снижение артериального давления, 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, редко - голубое окрашивание кожи и ногтей, очень редко - дистрофия ногтей и обратимое голубое окрашивание склер, вторичные инфекции, гиперурикемия, гиперкреатининемия.

Передозировка

При передозировке возможно усиление, в первую очередь, миелотоксичности и вышеперечисленных побочных явлений. 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 при внутривенном введении (может происходить выпадение осадка)
- фармакодинамическое: Онкотрон потенцирует действие многих цитотоксических препаратов, таких как цитарабин, цисплатин, циклофосфамид, 5-фторурацил, метотрексат, винкристин, дакарбазин
- при одновременном применении Онкотрона с другими противоопухолевыми средствами или облучением области средостения возможно повышение его кардио- и миелотоксичности
- одновременное назначение препаратов, блокирующих канальцевую секрецию (в т.ч. урикозурических противоподагрических средств - сульфинпиразон), может увеличивать риск развития нефропатии
- 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.

Так как у отдельных больных с острыми лейкозами может развиться выраженный стоматит, рекомендуется проводить профилактические меры.

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 рентгенотерапией, может привести к развитию острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) или миелодиспластического синдрома (МДС).

В связи с иммунодепрессивным действием препарата и возможностью развития тяжелых инфекций, не рекомендуется во время химиотерапии применять живые вакцины. Вакцинацию следует проводить спустя 3 месяца после завершения терапии.

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.
При необходимости неразбавленный раствор Онкотрона (при асептическом заборе препарата из флакона) можно использовать по частям в течение 7 дней при условии хранения его при температуре не выше 25°С.
После разбавления, раствор Онкотрона следует использовать в течение 4 дней (асептические условия забора, хранение при температуре 4-25°С), спустя 96 часов неиспользованный препарат применять не следует.
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, 25 мг/12,5 мл или 30 мг /15 мл (2 мг/мл) во флаконах бесцветного, прозрачного стекла, укупоренных резиновой пробкой под алюминиевой обкаткой. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения
Список А.
При температуре не выше 25°С, в недоступном для детей месте. Не замораживать!

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

Условия отпуска из аптек
По рецепту.

Производитель
«Бакстер Онкология ГмбХ», Германия.

Представительство в России / адрес для претензий
Представительство «Бакстер АГ», Швейцария
123007, г. Москва, ул. Розанова, 10/1
тел. (495) 956-38-39
факс (495) 956-38-40

"БАКСТЕР АГ" Швейцария

Менеджер по регистрации
АО «Бакстер АГ», Швейцария В. Ю. Хоркин

И.о. директора ИДКЭЛС А. Н. Васильев