

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Онкотрон, 2 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: митоксантрон.

1 мл препарата содержит митоксантрона гидрохлорид 2,328 мг (эквивалентно 2 мг митоксантрона).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Жидкость темно-синего цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

- метастатический рак молочной железы
- неходжкинские лимфомы
- острый миелоидный лейкоз
- в составе ремиссионно-индукционной терапии бластного криза при хроническом миелоидном лейкозе
- в комбинации с глюкокортикостероидами для временного облегчения боли при распространенном кастрационно-резистентном раке предстательной железы

4.2. Режим дозирования и способ применения

Онкотрон должен применяться под наблюдением лечащего врача, имеющего опыт использования цитотоксических химиотерапевтических препаратов.

Режим дозирования

Метастатический рак молочной железы, неходжкинские лимфомы

Монотерапия

Рекомендованная исходная однократная доза митоксантрона при монотерапии составляет 14 мг/м² площади поверхности тела, может быть повторена с интервалом в 21 день. Более низкие исходные дозы (12 мг/м² или ниже) рекомендованы для пациентов с истощением функции костного мозга, например, вследствие проведенной ранее химиотерапии или неудовлетворительного общего состояния.

Изменение дозы и сроки повторного применения следует определять на основании клинической оценки в зависимости от степени и длительности миелосупрессии. Для последующих курсов может применяться прежняя доза, если число лейкоцитов и тромбоцитов нормализовалось в течение 21 дня.

В таблице 1 приведены рекомендации по дозированию лекарственного препарата Онкотрон при терапии метастатического рака молочной железы и неходжкинских лимфом на основании минимальных значений гематологических показателей (обычно проявляются примерно на 10-й день после применения препарата).

Таблица 1

Минимальные показатели числа лейкоцитов и тромбоцитов	Время восстановления	Следующая доза
Лейкоциты: >1500/мкл и Тромбоциты: >50000/мкл	≤ 21 день	Исходная доза
Лейкоциты: >1500/мкл и Тромбоциты: >50000/мкл	> 21 день	Следует дождаться восстановления показателей, затем повторить исходную дозу
Лейкоциты: <1500/мкл или Тромбоциты: <50000/мкл	Любое	Снизить дозу на 2 мг/м ² относительно исходной дозы (после восстановления показателей)
Лейкоциты: <1000/мкл или Тромбоциты: <25000/мкл	Любое	Снизить дозу на 4 мг/м ² относительно исходной дозы (после восстановления показателей)

Комбинированная терапия

Митоксантрон может применяться в составе комбинированной терапии. При метастатическом раке молочной железы показана эффективность комбинации митоксантрона с другими цитотоксическими препаратами, включая циклофосфамид и фторурацил или метотрексат и митомицин С.

Митоксантрон применялся в различных комбинациях в терапии неходжкинских лимфом, однако вследствие ограниченности данных, особый режим комбинации не может быть рекомендован.

В комбинированной терапии показана эффективность начальных доз митоксантрона от 7 до 12 мг/м² в зависимости от комбинации и частоты применения. Если митоксантрон применяется совместно с другими миелосупрессорами, исходная доза должна быть

уменьшена на 2–4 мг/м² относительно рекомендованной исходной дозы в качестве монотерапии. Последующие дозы, как указано в таблице 1, зависят от степени и продолжительности миелосупрессии.

Острый миелоидный лейкоз

Монотерапия при рецидиве

Рекомендованная доза для индукции ремиссии составляет 12 мг/м² площади поверхности тела, которую вводят однократно внутривенно ежедневно в течение 5 дней (суммарно – 60 мг/м²). В клинических исследованиях при введении ежедневно 12 мг/м² в течение 5 дней, пациенты достигали полной ремиссии после первого курса индукционной терапии.

Комбинированная терапия

В качестве индукционной терапии рекомендованная доза составляет 12 мг/м² митоксантрона ежедневно в течение 3 дней (дни 1–3) путем внутривенной инфузии совместно с 100 мг/м² цитарабина, вводимого в виде 24-часовой непрерывной инфузии в течение 7 дней (дни 1–7).

Большинство случаев полной ремиссии наступает после первого курса индукционной терапии. В случае неполного антилейкемического ответа, может быть проведен второй курс с применением митоксантрона в течение 2 дней и цитарабина в течение 5 дней, при использовании схемы дозирования, указанной выше. При появлении тяжелой или угрожающей жизни негематологической токсичности в течение первого курса индукционной терапии, второй курс должен быть отложен до тех пор, пока токсичность не пройдет.

Поддерживающая (консолидационная) терапия, применявшаяся в двух крупных рандомизированных многоцентровых исследованиях, основана на применении митоксантрона в дозировке 12 мг/м², вводимой путем внутривенной инфузии ежедневно в течение двух дней (дни 1–2), и цитарабина в дозировке 100 мг/м², вводимой путем непрерывной 24-часовой инфузии в течение 5 дней подряд (дни 1–5). Первый курс проводился примерно через 6 недель после последнего курса индукционной терапии; второй курс обычно проводили спустя 4 недели после первого.

Применение однократного курса митоксантрона в дозировке 6 мг/м² внутривенно болюсно совместно с этопозидом (80 мг/м²) внутривенно в течение 1 часа и цитарабином (1 г/м²) внутривенно в течение 6 часов ежедневно на протяжении 6 дней подряд показало антилейкемическую активность в качестве «терапии спасения» при рефрактерной форме острого миелоидного лейкоза.

Лечение бластного криза при хроническом миелоидном лейкозе

Однородная терапия при рецидиве

Рекомендуемая дозировка при рецидиве составляет от 10 до 12 мг/м² площади поверхности тела и вводится одной внутривенной дозой ежедневно более 5 дней подряд (суммарно – от 50 до 60 мг/м²).

Распространенный кастрационно-резистентный рак предстательной железы

На основании данных, полученных в двух сравнительных исследованиях применения митоксантрона совместно с кортикостероидами и монотерапии кортикостероидами, рекомендовано применять митоксантрон в дозе от 12 до 14 мг/м², которую необходимо вводить путем короткой внутривенной инфузии 1 раз в 21 день, в комбинации с низкими дозами кортикостероидов перорально.

У пациентов, получающих суммарную дозу митоксантрона свыше 140 мг/м² в качестве монотерапии или в комбинации с другими химиотерапевтическими агентами, кумулятивный риск развития клинических проявлений застойной сердечной недостаточности составляет 2,6 %. По этой причине необходимо контролировать пациентов на предмет развития кардиотоксичности, а также опрашивать пациентов о симптомах сердечной недостаточности перед началом лечения и во время терапии.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

В общем случае подбор дозы для пожилых пациентов начинают с минимально возможной, принимая во внимание повышенную частоту снижения функции печени, почек или сердца, наличие сопутствующих заболеваний или применение иных лекарственных препаратов.

Пациенты с почечной недостаточностью

Безопасность применения митоксантрона у пациентов с почечной недостаточностью не установлена. Следует применять с осторожностью.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Безопасность применения митоксантрона у пациентов с печеночной недостаточностью не установлена. У данной группы пациентов может потребоваться коррекция дозы по причине снижения клиренса митоксантрона. Нет достаточных данных, позволяющих предоставить рекомендации по коррекции дозы. Лабораторные исследования не позволяют спрогнозировать клиренс активного вещества и коррекцию дозы.

Дети

Безопасность и эффективность у детей на данный момент не установлена. Опыт соответствующего применения у детей отсутствует.

Способ применения

Онкотрон следует вводить только путем внутривенной инфузии.

Онкотрон следует вводить медленно в течение не менее 3–5 минут на фоне внутривенной инфузии 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора декстрозы предпочтительно в крупную вену. По возможности избегать введения в вены над суставами или в конечностях с нарушением венозного или лимфатического дренажа.

Онкотрон также может быть введен путем короткой инфузии (от 15 до 30 минут) после предварительного разведения в 50–100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора декстрозы.

Недопустимо применять Онкотрон подкожно, внутримышечно или внутриартериально. Тяжелые повреждения тканей могут возникнуть вследствие экстравазации во время введения препарата.

Нельзя вводить препарат Онкотрон путем интратекальной инъекции.

При появлении признаков или симптомов экстравазации, включая жжение, боль, зуд, покраснение, припухлость, посинение или изъязвление, необходимо немедленно прекратить введение препарата.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к митоксантрону или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- гиперчувствительность к сульфитам, которые могут образовываться при производстве митоксантрона
- период грудного вскармливания
- беременность
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучалась)

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- почечная недостаточность
- печеночная недостаточность
- сердечно-сосудистые заболевания
- предшествующая или сопутствующая радиотерапия средостения или перикардиальной области
- терапия с применением антрациклинов или антрацендионов в анамнезе
- совместное применение с другими кардиотоксичными лекарственными препаратами
- одновременное применение с живыми вирусными вакцинами

Меры предосторожности при применении лекарственного препарата

Митоксантрон необходимо вводить путем медленной внутривенной инфузии. Недопустимо применять митоксантрон подкожно, внутримышечно или внутриапериартериально. Сообщалось о локальной/региональной нейропатии, в некоторых случаях необратимой, возникающей вследствие внутриапериартериальной инъекции.

Могут возникнуть серьезные локальные повреждения тканей по причине экстравазации во время введения препарата. На данный момент описаны только отдельные случаи тяжелых местных реакций (некрозы), возникшие вследствие экстравазации.

Следует избегать попадания препарата на кожу и слизистые оболочки.

Нельзя вводить митоксантрон путем интратекальной инъекции по причине возможных серьезных повреждений с необратимыми последствиями. Сообщалось о нейропатии и нейротоксичности, как центральной, так и периферической нервной системы, возникших вследствие интратекальной инъекции. Данные сообщения включали приступы, приводящие к коме и серьезным неврологическим последствиям, параличу с дисфункцией кишечника и мочевого пузыря.

Сердечная функция

Миокардиальная токсичность, проявляющаяся в ее наиболее серьезной форме – потенциально необратимой застойной сердечной недостаточности с летальным исходом, может возникнуть как во время лечения митоксантроном, так и спустя месяцы и годы после прекращения терапии. Данный риск увеличивается при увеличении кумулятивной дозы. Пациенты, получающие кумулятивную дозу 140 мг/м² как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими химиотерапевтическими агентами, имеют риск возникновения застойной сердечной недостаточности, равный 2,6 %. В онкологических исследованиях общая кумулятивная вероятность умеренного или тяжелого снижения фракции выброса левого желудочка при данной дозе составила 13 %.

Активные или скрытые сердечно-сосудистые заболевания, предшествующая или сопутствующая радиотерапия средостения или перикардиальной области, терапия с применением антрациклинов или антрацендионов в анамнезе, а также совместное применение с другими кардиотоксичными лекарственными препаратами может увеличить риск кардиотоксичности.

Рекомендуется оценка фракции выброса левого желудочка с помощью эхокардиографии или радиоизотопной ангиографии (MUGA-сканирование) перед введением первой дозы митоксантрона у онкологических больных. Следует тщательно контролировать сердечную функцию во время лечения. Оценку фракции выброса левого желудочка рекомендуется проводить с регулярными интервалами и/или в случае появления признаков или симптомов развития застойной сердечной недостаточности. Кардиотоксичность может проявиться в

любой момент лечения митоксантроном, риск увеличивается с увеличением кумулятивной дозы препарата. Кардиотоксичность, вызванная митоксантроном, может проявиться и при более низких кумулятивных дозах вне зависимости от наличия факторов риска.

По причине возможного развития сердечных эффектов у пациентов, получавших ранее лечение даунорубицином или доксорубицином, необходимо провести оценку соотношения потенциальной пользы к возможному риску перед началом терапии с применением митоксантрона.

Острая застойная сердечная недостаточность может в редких случаях развиваться у пациентов, получающих лечение митоксантроном при остром миелоидном лейкозе.

Подавление функции костного мозга

Терапия с применением митоксантрона должна сопровождаться постоянным мониторингом гематологических и биохимических лабораторных показателей, а также оценкой состояния пациента. Клинический анализ крови, включающий определение количества тромбоцитов, необходимо проводить перед введением первой дозы препарата, через 10 дней после применения, а также перед каждой последующей инфузией митоксантрона и в случае возникновения признаков и симптомов развития инфекции. Следует уведомлять пациентов о рисках, симптомах и признаках острого лейкоза и о необходимости обращения за медицинской помощью в случае возникновения любых из этих симптомов даже по прошествии 5 лет после терапии.

Миелосупрессия может быть более тяжелой и продолжительной в случае неудовлетворительного общего состояния пациента, а также при наличии химиотерапии и/или радиотерапии в анамнезе.

За исключением лечения острого миелоидного лейкоза, терапию с применением митоксантрона обычно не проводят, если уровень нейтрофилов в крови пациента составляет меньше 1500 клеток/мкл. Рекомендуется часто проверять число периферических клеток крови у всех пациентов, получающих митоксантрон, для контроля появления супрессии костного мозга, в первую очередь – нейтропении, которая может быть тяжелой и приводить к инфекциям.

Тяжелая миелосупрессия может возникнуть при применении митоксантрона в высоких дозах ($>14 \text{ мг/м}^2$ ежедневно в течение 3 дней), таких, какие показаны для лечения лейкоза. Особое внимание следует уделить обеспечению полного гематологического восстановления перед проведением поддерживающей терапии (если используется данный тип лечения), а также следует проводить мониторинг пациентов в течение этой фазы. Митоксантрон, применяемый в любых дозах, может вызывать миелосупрессию.

Вторичный острый миелоидный лейкоз и миелодиспластический синдром

Ингибиторы топоизомеразы II, включая митоксантрон, используемые в качестве монотерапии, и в особенности совместно с другими антинеопластическими агентами и/или радиотерапией, связаны с развитием острого миелоидного лейкоза или миелодиспластического синдрома. Из-за риска развития вторичных злокачественных опухолей, необходимо проводить оценку соотношения предполагаемой пользы к возможному риску перед началом терапии.

Неметастатический рак молочной железы

По причине отсутствия данных об эффективности адъювантной терапии рака молочной железы, а также учитывая повышенный риск развития лейкоза, митоксантрон следует использовать только для лечения метастатического рака молочной железы.

Инфекции

У пациентов, получающих лечение иммунодепрессивными препаратами, такими как митоксантрон, снижается иммунный ответ при инфекциях. Системные инфекции следует лечить одновременно или непосредственно перед началом терапии митоксантроном.

Вакцинация

Иммунизация вирусными вакцинами (например, вакцинация против желтой лихорадки) увеличивает риск возникновения инфекции и других побочных реакций, таких как: прогрессирующая вакцинация и генерализованная вакцинация, у пациентов с ослабленным иммунитетом, например, вследствие лечения митоксантроном. В связи с этим, живые вирусные вакцины не следует использовать во время терапии. Рекомендуется с осторожностью использовать живые вирусные вакцины после прекращения химиотерапии и не раньше, чем через 3 месяца после введения последней дозы химиопрепарата.

Контрацепция у мужчин и женщин

Митоксантрон генотоксичен и потенциально тератогенен. В связи с этим мужчинам рекомендовано избегать зачатия и использовать меры контрацепции во время терапии митоксантроном и как минимум в течение первых 6 месяцев после ее прекращения.

Женщинам детородного возраста следует делать тест на определение беременности перед каждым введением препарата, а также использовать эффективные методы контрацепции во время терапии и как минимум в первые 4 месяца после ее прекращения.

Лактация

Митоксантрон обнаруживается в грудном молоке в течение месяца после прекращения применения препарата. Из-за риска серьезных побочных реакций у новорожденного, грудное вскармливание в период применения препарата Онкотрон противопоказано и должно быть прекращено до начала лечения.

Фертильность

Женщины детородного возраста должны быть проинформированы о повышенном риске возникновения временной или постоянной аменореи.

Мутагенность и канцерогенность

Было обнаружено, что митоксантрон проявляет мутагенность в тест-системах на бактериях и млекопитающих, а также в тестах *in vivo* на крысах. Активное вещество обладало канцерогенным эффектом в экспериментах на животных в дозах ниже предложенной клинической дозы. Следовательно, митоксантрон потенциально канцерогенен при применении у людей.

Синдром лизиса опухоли

Сообщалось о случаях возникновения синдрома лизиса опухоли при применении митоксантрона. Необходимо контролировать уровни мочевой кислоты, электролитов и мочевины.

Изменение цвета мочи и тканей

Митоксантрон может вызывать сине-зеленое окрашивание мочи в течение 24 ч после применения, о чем следует предупреждать пациентов. Кроме того, могут наблюдаться посинение склеры, кожи и ногтей.

Информация о вспомогательных веществах

Данный лекарственный препарат содержит 3,16 мг натрия в 1 мл препарата, что эквивалентно 0,158 % от рекомендуемой ВОЗ максимальной ежедневной нормы потребления натрия 2 г для взрослых.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий

Совместное применение митоксантрона с препаратами, обладающими потенциальной кардиотоксической активностью (например, антрациклины), увеличивает риск кардиотоксичности.

Ингибиторы топоизомеразы II, включая митоксантрон, при применении совместно с другими противоопухолевыми агентами и/или радиотерапией вызывают развитие острого миелоидного лейкоза или миелодиспластического синдрома.

Митоксантрон приводит к развитию миелосупрессии, являющейся продолжением его фармакологического действия. Миелосупрессия может усиливаться при комбинированной химиотерапии с другими миелосупрессорами, например, при лечении рака молочной железы. Комбинация митоксантрона с другими иммунодепрессантами может увеличить риск развития чрезмерной иммунодепрессии и лимфопролиферативного синдрома.

Иммунизация вирусными вакцинами (например, вакцинация против желтой лихорадки) увеличивает риск возникновения инфекций и других побочных реакций, таких как: прогрессирующая вакцинная и генерализованная вакцинная, у пациентов с ослабленным

иммунитетом, например, вследствие лечения митоксантроном. В связи с этим, живые вирусные вакцины не следует использовать во время терапии. Рекомендуется с осторожностью использовать живые вирусные вакцины после прекращения химиотерапии и не раньше, чем через 3 месяца после введения последней дозы химиопрепарата.

Совместное применение антагонистов витамина К и цитотоксических агентов может приводить к увеличению риска развития кровотечений.

У пациентов, получающих пероральную антикоагулянтную терапию, необходимо контролировать протромбиновый индекс и МНО (международное нормализованное отношение) при назначении лечения митоксантроном и при его отмене, а также оценивать эти показатели более часто при совместной терапии. Может потребоваться коррекция дозы антикоагулянтов для достижения необходимого антикоагулянтного эффекта.

Показано, что митоксантрон является субстратом для переносчика белка устойчивости рака молочной железы (BCRP, Breast Cancer Resistance Protein) *in vitro*.

Ингибиторы переносчика BCRP (например, элтромбопаг, гефитиниб) могут увеличивать биодоступность. В фармакокинетических исследованиях у детей с впервые выявленным острым миелоидным лейкозом, совместное применение с циклоспорином приводило к снижению клиренса митоксантрона на 42 %.

Индукторы переносчика BCRP потенциально могут ослаблять действие митоксантрона.

Митоксантрон и его метаболиты выделяются с желчью и мочой, но не известно, являются ли пути метаболизма и выделения насыщаемыми, могут ли они быть ингибированы или индуцированы, или митоксантрон и его метаболиты подвергаются кишечечно-печеночной циркуляции желчных кислот.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

Митоксантрон генотоксичен и потенциально тератогенен. В связи с этим мужчинам рекомендовано избегать зачатия и использовать меры контрацепции во время терапии митоксантроном и как минимум в течение первых 6 месяцев после ее прекращения.

Женщинам детородного возраста следует делать тест на определение беременности перед каждым введением препарата, а также использовать эффективные методы контрацепции во время терапии и как минимум в первые 4 месяца после ее прекращения.

Беременность

Данные о применении митоксантрона у беременных женщин крайне ограничены. В исследованиях на животных митоксантрон не обладал тератогенным эффектом в дозах более низких, чем применяются у человека, но при этом вызывал репродуктивную токсичность. Митоксантрон признается потенциально тератогенным у человека за счет

своего механизма действия и развивающихся эффектов, которые были продемонстрированы при применении родственных агентов.

Применение препарата во время беременности противопоказано.

Лактация

Митоксантрон обнаруживается в грудном молоке в течение месяца после прекращения применения препарата. Из-за риска серьезных побочных реакций у новорожденного, грудное вскармливание в период применения препарата Онкотрон противопоказано и должно быть прекращено до начала лечения.

Фертильность

Женщины детородного возраста должны быть проинформированы о повышенном риске возникновения временной или постоянной аменореи.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

В связи с тем, что митоксантрон может вызывать спутанность сознания и повышенную утомляемость, в период лечения следует соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях и пострегистрационных наблюдениях, классифицированы по системам органов в соответствии с их частотой возникновения следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В пределах каждой группы частоты встречаемости нежелательных реакций указаны в порядке уменьшения серьезности.

Частота	Нежелательная реакция
<i>Инфекции и инвазии</i>	
Очень часто	Инфекция (в т.ч. с летальным исходом)
Нечасто	Инфекция мочевыводящих путей
	Инфекция верхних дыхательных путей
	Сепсис
	Опportunистические инфекции
Редко	Пневмония
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>	
Нечасто	Острый миелоидный лейкоз
	Миелодиспластический синдром

	Острый лейкоз
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Очень часто	Анемия Нейтропения Лейкопения
Часто	Тромбоцитопения Гранулоцитопения
Нечасто	Миелосупрессия Костномозговая недостаточность Отклонение числа лейкоцитов от нормы
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Нечасто	Анафилактические и анафилактоидные реакции (в т.ч. шок).
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	
Часто	Анорексия
Нечасто	Изменения массы тела Синдром лизиса опухоли ¹
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Часто	Летаргия
Нечасто	Беспокойство Спутанность сознания Головные боли Парестезии
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	
Нечасто	Изменение окраски склер
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
Часто	Застойная сердечная недостаточность Инфаркт миокарда (в т.ч. с летальным исходом)
Нечасто	Аритмия Синусовая брадикардия Отклонения на электрокардиограмме Снижение фракции выброса левого желудочка
Редко	Кардиомиопатия
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Нечасто	Кровоподтеки Геморрагия Гипотензия
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Часто	Одышка
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
Очень часто	Тошнота Рвота
Часто	Запор Диарея Стоматит
Нечасто	Боли в животе Желудочно-кишечное кровотечение Воспаление слизистых оболочек Панкреатит
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	

Нечасто	Гепатотоксичность Повышение уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ)
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Очень часто	Алопеция
Нечасто	Эритема Поражение ногтей Кожная сыпь Изменение цвета кожи Некроз тканей (после экстравазации)
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Нечасто	Повышение уровня креатинина в сыворотке Повышение уровня мочевины в крови Токсическая нефропатия Изменение цвета мочи
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	
Нечасто	Аменорея
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
Часто	Астения Повышенная утомляемость Лихорадка
Нечасто	Отек Экстравазация ² Дисгевзия

¹ Острый Т и В лимфобластный лейкоз и неходжкинские лимфомы наиболее часто ассоциированы с синдромом лизиса опухоли.

² Имелись сообщения об экстравазации в месте введения, которые могли приводить к эритеме, образованию припухлости, боли, жжению и/или посинению кожи. Экстравазация может приводить к некрозу ткани, что требует хирургической обработки раны и трансплантации кожи. Также сообщалось о флебитах в месте введения.

Описание отдельных нежелательных реакций

Миокардиальная токсичность, проявляющаяся в ее наиболее серьезной форме – потенциально необратимой застойной сердечной недостаточности с летальным исходом, может возникнуть как во время лечения митоксантроном, так и спустя месяцы и годы после прекращения терапии. Данный риск увеличивается при увеличении кумулятивной дозы. В клинических исследованиях у онкологических пациентов, получавших кумулятивную дозу 140 мг/м² как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими химиотерапевтическими агентами, риск возникновения застойной сердечной недостаточности составил 2,6 %.

Миелосупрессия является дозозависимым побочным эффектом применения митоксантрона. Миелосупрессия может быть более выраженной и продолжительной у пациентов, ранее получавших химиотерапию или радиотерапию. В клинических исследованиях у пациентов с острым лейкозом, у всех пациентов, получавших терапию митоксантроном, возникла тяжелая миелосупрессия. Среди 80 пациентов, принимавших

участие в исследовании, среднее значение минимального количества лейкоцитов и тромбоцитов составило 400/мкл (уровень 4 по шкале ВОЗ) и 9500/мкл (уровень 4 по шкале ВОЗ) соответственно. Затруднительно оценить гематологическую токсичность при остром лейкозе, так как определение по традиционным параметрам депрессии костного мозга, таким как число лейкоцитов и тромбоцитов, осложняется заменой клеток костного мозга на лейкозные клетки.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109074, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Адрес эл. почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Специфичный антидот для митоксантрона неизвестен. Сообщалось о случаях непреднамеренной передозировки. Четыре пациента, получивших митоксантрон в дозировке от 140 до 180 мг/м² в виде однократной болюсной инъекции, умерли в результате тяжелой лейкопении с инфекцией. Могут потребоваться гематологическая поддержка и антимикробная терапия при длительном периоде тяжелой миелосупрессии.

Несмотря на то, что исследований с участием пациентов с тяжелой почечной недостаточностью не проводилось, однако в связи с тем, что митоксантрон обширно проникает в ткани, маловероятно, что терапевтический эффект или токсичность будет снижаться за счет перитонеального диализа или гемодиализа.

Может наблюдаться гематологическая, желудочно-кишечная, печеночная или почечная токсичность, зависящая от введенной дозы и физического состояния пациента. В случае передозировки следует внимательно контролировать пациента и проводить симптоматическую и поддерживающую терапию.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; цитотоксические антибиотики и родственные соединения; антрациклины и родственные соединения.

Код АТХ: L01DB07

Механизм действия

Митоксантрон – ДНК-реактивный агент, который встраивается в молекулу дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) посредством водородных связей, что приводит к перекрестным связям и разрыву цепей ДНК. Митоксантрон способен также встраиваться в молекулу рибонуклеиновой кислоты (РНК), кроме того он является сильным ингибитором топоизомеразы II – фермента, отвечающего за расщепление цепей ДНК и исправление повреждений. Обладает цитолитическим эффектом как на пролиферирующие, так и на непролиферирующие культивируемые клетки человека, что указывает на отсутствие специфичности по отношению к фазе клеточного цикла и на проявление активности против быстро пролиферирующих и медленно растущих новообразований. Митоксантрон блокирует клеточный цикл в G2-фазе, что приводит к увеличению синтеза клеточной РНК и полиплоидии.

Было показано, что митоксантрон *in vitro* ингибирует пролиферацию В-клеток, Т-клеток и макрофагов и ослабляет презентацию антигена, а также секрецию гамма-интерферона, фактора некроза опухоли и интерлейкина 2.

Фармакодинамические эффекты

Митоксантрон – синтетическое производное антрацендиона с установленной цитотоксической и антинеопластической активностью. Сообщалось о его терапевтическом эффекте при лечении многочисленных злокачественных опухолей.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Фармакокинетика митоксантрона у пациентов после однократного внутривенного введения может быть охарактеризована трехфазной моделью. У пациентов, получающих 15–90 мг/м², наблюдается линейная зависимость между дозой и площадью под кривой «концентрация – время» (AUC). Накопление активного вещества в плазме не было очевидным ни при ежедневном введении в течение 5 дней, ни при введении однократной дозы каждые 3 недели.

Распределение

Распределение по тканям обширно: устойчивый объем распределения превышает 1000 л/м². Концентрации в плазме быстро снижаются в течение первых двух часов и медленно в последующий период. Около 78 % митоксантрона связывается с белками плазмы.

Связанная фракция не зависит от концентрации, на нее не влияет присутствие фенитоина, доксорубина, метотрексата, преднизолола, преднизолон, гепарина или аспирина. Митоксантрон не проникает через гематоэнцефалический барьер. Распределение в яичках сравнительно медленное.

Биотрансформация и элиминация

Пути метаболизма митоксантрона не выяснены. Митоксантрон медленно выделяется почками и через кишечник в виде неизмененного активного вещества или в виде неактивных метаболитов. В исследованиях на людях только 10 % от введенной дозы митоксантрона выделялось почками и 18 % – через кишечник в течение 5 дней после введения лекарственного препарата. Материал, выделенный с мочой, на 65 % состоял из неизмененного активного вещества, остальные 35 % состояли из производных моно- и дикарбоновых кислот и их глюкуронидных конъюгатов.

Согласно большинству данных, период полувыведения составляет от 10 до 40 часов, но имеются данные о значительно более долгом периоде полувыведения – от 7 до 12 дней. Различия в оценках могут быть связаны с доступностью данных на поздних сроках после введения препарата, расчетами и чувствительностью количественного анализа.

Особые группы пациентов

Клиренс митоксантрона может быть снижен при печеночной недостаточности.

Значительных различий в фармакокинетике митоксантрона у пожилых пациентов и взрослых пациентов молодого возраста не наблюдалось. Влияние пола, расы и почечной недостаточности на фармакокинетику митоксантрона не изучалось.

Дети

Фармакокинетика митоксантрона у детей неизвестна.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид

Натрия ацетат

Уксусная кислота ледяная

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года

После первого вскрытия

При необходимости неразбавленный препарат Онкотрон (при асептическом заборе препарата из флакона) можно использовать по частям в течение 7 дней при условии хранения его при температуре не выше 25 °С.

Приготовленный раствор

После разбавления препарат Онкотрон следует использовать в течение 4 дней (асептические условия забора, хранение при температуре от 4 до 25 °С); спустя 96 часов неиспользованный препарат применять не следует.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С. Не замораживать!

Условия хранения после первого вскрытия и разбавления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5 мл, 10 мл, 12,5 мл или 15 мл концентрата во флаконах бесцветного прозрачного стекла, укупоренных резиновой пробкой под алюминиевой обкаткой и пластиковой крышечкой.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Информацию по безопасному применению см. в разделе 4.4. Онкотрон может быть введен путем короткой инфузии (от 15 до 30 минут) после предварительного разведения в 50–100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора декстрозы.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Германия

Бакстер Онкология ГмбХ, Кантштрассе 2, 33790, Халле/Вестфален

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

АО Компания «Бакстер», 125171, г. Москва, Ленинградское шоссе, д.16А, стр.1

Тел: +7 (495) 647-68-07

Факс: +7 (495) 647-68-08

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Онкотрон доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.