

## Кратка характеристика на продукта

### 1. Търговско име на лекарствения продукт

Oncotrone®  
 Онкотрон®

### 2. Количествен и качествен състав

1 ml. инжекционен разтвор съдържа: 2,328 mg безводен mitoxantrone hydrochloride (USAN), съответстващ на 2 mg mitoxantrone (INN).

### 3. Лекарствена форма

Инжекционен разтвор

### 4. Клинични данни

#### 4.1 Показания

- ◆ метастатичен карцином на гърдата
- ◆ малигнен лимфом
- ◆ остри левкемии
- ◆ първичен хепатоцелуларен карцином
- ◆ овариален карцином
- ◆ мултиплена склероза

#### 4.2 Дозировка и начин на употреба

##### Дозировка

Дозировката се уточнява внимателно за всеки пациент.

##### Интравенозна апликация:

1. Карцином на гърдата, не-Ходжкинов лимфом, първичен хепатоцелуларен карцином, овариален карцином.

При монотерапия се препоръчва за първия цикъл на лечение доза 14 mg митоксантрон/m<sup>2</sup> телесна повърхност. Тази доза може да се повтори след 21 дни.

При пациенти с намален резерв от костен мозък, вследствие на предшестваща лъчева и/или химиотерапия или при незадоволително общо състояние на пациента се препоръчва да се прилага по-ниска доза – 12 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност и в зависимост от кръвната картина да се редуцира.

При всяко следващо прилагане на Онкотрон дозировката се уточнява в зависимост от индивидуалното протичане, размера и продължителността на костно-мозъчната 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	Препоръчителна доза
Повече от 1.5 g/l левкоцити и повече от 50 g/l тромбоцити	21 или по-малко дни	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 нормална стойност и се дава като доза предишната.
По-малко от 1,5 г/л левкоцити и по-малко от 50 г/л тромбоцити	Независимо от времето на възстановяване	Намаляване на предишната доза с 2mg/m <sup>2</sup>
По-малко от 1,0 г/л левкоцити и по-малко от 25 г/л тромбоцити	Независимо от времето на възстановяване	Намаляване на предишната доза с 4mg/m <sup>2</sup>

<b>МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО</b>	
Приложение към разрешение за употреба № 11-5432/02.06.02	
620/30.04.02	<i>[Signature]</i>

При комбинация на Онкотрон с други противотуморни лекарствени продукти, токсични за костния мозък, началната доза трябва да бъде с 2-4 mg митоксантрон/m<sup>2</sup> телесна повърхност по-ниска от препоръчаната горе доза за монотерапия. При следващ терапевтичен цикъл дозата на Онкотрон се уточнява в зависимост от продължителността и степента на миелосупресията и индивидуалното протичане.

## 2. Остри левкемии

Препоръчва се за индукционна терапия на остри левкемии при възрастни в доза 10-12 mg митоксантрон/m<sup>2</sup> телесна повърхност в 5 последователни дни /обща доза 50-60 mg/ m<sup>2</sup>/. В случай, че състоянието на пациентите позволява, поради постигнатите по-високи ремисионни възможности, се прилага още 5 последователни дни по 12 mg/m<sup>2</sup>.

При комбинирана терапия Онкотрон и други цитостатици могат да се препоръчат дози в зависимост от болестното състояние на пациента, които се вземат предвид и при следващите лечебни цикли.

Ако през време на първия индивидуален курс се появят тежки, опасни за живота нехематологични нежелани реакции, следващия курс на лечение се провежда след отзвучаване на тези нежелани ефекти.

Интраплеврална апликация при плеврални далечни метастази при карцином на гърдата и при не-Ходжкинов лимфом:

*При Интраплеврална апликация (например плеврални метастази в случай на рак на гърдата и не-Ходжкинов лимфом):*

Единична доза от 20-30 mg Онкотрон за интраплеврално приложение. Плевралният излив трябва да се евакуира непосредствено преди терапията. Първата доза Онкотрон престоява в плевралното пространство 48 часа. През това време трябва да се създадат необходимите условия за постигане на добро разпределение на цитостатика.

След 48 часа отново се евакуира евентуално събралата се плеврална течност. Ако това количество възлиза на по-малко от 200 ml., първият терапевтичен цикъл е завършен. Ако количеството плеврална течност е по-голямо от 200 ml, следва нова апликация от 30 mg Онкотрон. Преди второто приложение трябва да се контролира кръвната картина. Втората доза Онкотрон може да се остави интраплеврално. Максималната доза за един цикъл на лечение е 60 mg Онкотрон.

След 4 седмици може да бъде повторена интраплевралната апликация, ако стойностите на белите кръвни клетки и тромбоцитите са нормални.

Препоръчва се 4 седмици преди и след интраплевралната апликация на Онкотрон да не се провежда систематична терапия 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 12mg/m<sup>2</sup> на 3 месеца.

Има клиничен опит за прилагане на митоксантрон при множествена склероза в обща кумулативна доза до 96mg/m<sup>2</sup> 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.

### *Дозировка при пациенти с нарушена бъбречна функция*

Не се налага промяна на дозата при пациенти с леко до умерено нарушение на бъбречната функция. (виж 5.2).

### *Дозировка при пациенти с нарушена чернодробна функция.*

Промяна на дозата при пациенти с леко до умерено нарушение на чернодробната функция не се налага. Модифицирането или удължаването на доза-интервала може да се наложи предвид общото здравословно състояние на пациента и проявените хематологични и нехематологични странични ефекти (виж т. 5.2).



Начин на приложение

Приложението на Онкотрон трябва да се извършва само от лекар специалист - онколог.

Интравенозно приложение

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

Най-целесъобразно е приложението чрез интравенозна инфузия. Като инфузионни разтвори са подходящи изотоничен разтвор на натриев хлорид или 5% глюкозен разтвор.

Онкотрон може да се прилага и като бърза инфузия (15-30 мин.). Изчислената доза се разрежда в 50 до 100 ml от изброените инфузионни разтвори. Ако се получи паравенозна инфилтрация, инжектирането се преустановява веднага и се продължава в нова вена. Досега са отбелязани единични случаи на тежки локални реакции (некрози) в резултат на паравенозно погрешно инжектиране.

Интраплеврална инстилация:

Онкотрон за интраплеврална инстилация се разрежда с 50 ml изотоничен разтвор на натриев хлорид.

Онкотрон съдържащият разтвор се затопля до температурата на тялото и се въвежда много бавно (5 до 15 мин.) без употреба на инжекционен натиск.

Продължителност на приложение:

След достигане на кумулативна обща доза  $200 \text{ mg/m}^2$  телесна повърхност се прекратява употребата по всички показания.

Специални предупреждения за безопасно приложение

Когато се пренася Онкотрон, трябва да се избягва замърсяване (носене на защитни ръкавици и защитни очила). След контакт на кожата или лигавицата, с Онкотрон, замърсеният участък следва да се изплакне обилно с хладка вода (не гореща). Очите трябва внимателно да се изплакнат с вода. Ако е необходимо – да се назначи консултация с офталмолог (виж раздел 6.6).

**4.3 Противопоказания**

- ◆ известна свръхчувствителност към лекарственото вещество
- ◆ бременност
- ◆ лактация

**4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба**

С предпазливост да се прилага при пациенти с панцитопения или тежки инфекции. Това се отнася и за тежка бъбречна и чернодробна недостатъчност. Особено внимание се изисква при пациенти с тежки сърдечни заболявания в анамнезата, както и при пациенти, които са лекувани с антрациклини и/или облъчвани в областта на медиастинума. При пациенти с един или повече от изброените рискови фактори и при комбинация на Онкотрон с кардиотоксични цитостатици или други известни кардиотоксични лекарствени продукти лечението трябва да се следи грижливо (трябва да се прецизира дозировката), както и редовно да се контролира сърдечната дейност със съответните методи.

Пациенти със сърдечна недостатъчност като цяло се повлияват добре от поддържащо лечение с дигиталис и/или диуретици (виж раздел 4.8).

По време на лечението с Онкотрон, както и през време на първите три месеца след прекратяване на химиотерапията се препоръчва на пациентите във фертилна възраст да вземат сигурни контрацептивни мерки.

Преди всяко прилагане на Онкотрон, както и най-малко един път във всеки лечебен цикъл трябва да се контролира кръвната картина. След достигане на обща кумулативна доза повече от  $160 \text{ mg}$  митоксантрон / $\text{m}^2$  телесна повърхност (при рискови пациенти  $140 \text{ mg/m}^2$  / се препоръчва да се провежда редовна проверка на сърдечната дейност с подходящите за целта методи.

Посочените в т. 4.8 лабораторни стойности, особено чернодробните проби, трябва да се контролират преди и регулярно по време на лечението.



*Да се има предвид:*

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

#### 4.5 Лекарствени и други взаимодействия

При комбинирано лечение с други противотуморни лекарствени продукти може да се очакват по-тежки токсични действия, особено по-силно миелотоксично и кардиотоксично действие.

#### 4.6 Бременност и кърмене

Онкотрон не трябва да се употребява по време на бременността и периода на лактация. Точни и добре контролирани проучвания при бременни и майки-кърмачки не са правени. При опити върху животни Онкотрон не показва тератогенен или ембриотоксичен ефект. Канцерогенният ефект на Онкотрона при хора засега е дискутабилен. Понастоящем не е известно дали Онкотрон преминава плацентарната бариера, влиза ли във феталното кръвообращение и дали се екскретира с майчината кърма.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При прилагане, съобразено с инструкциите, този медикамент не повлиява реакциите на пациентите, с изключение на съществуващи вече нарушения в способността за кормуване или работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

При прилагане и на терапевтични дози може да се получи подтискане на костния мозък. На първо място е въздействието върху левкоцитите. При пациенти, подлагани на химиотерапия в миналото, както и на лъчетерапия, и при пациенти в общо тежко състояние се наблюдава изразено подтискане на костния мозък. Най-ниският брой на левкоцитите по правило се наблюдава от 6-ия до 15-ия ден след прилагането на Онкотрон. След това се наблюдава възстановяване на костномозъчната дейност и кръвната картина, което по правило приключва до 21-ия ден. Спадане броя на тромбоцитите се наблюдава рядко и още по-рядко - намаляване броя на еритроцитите.

Наблюдава се преходно гадене и повръщане в лека или средно изразена форма. При около 20% от третираните с Онкотрон пациенти се наблюдава алопеция.

Нежеланите лекарствени реакции върху сърцето са: преходни промени в ЕКГ, остри аритмии, намалена левовентрикуларна функция на изтласкване, както и случаи на сърдечна инсуфициенция след прилагане на Онкотрон. Тези кардиологични промени се наблюдават по-често при рискови пациенти.

Случаите на сърдечна недостатъчност се поддават добре на поддържащо лечение с дигиталис и/или диуретици.

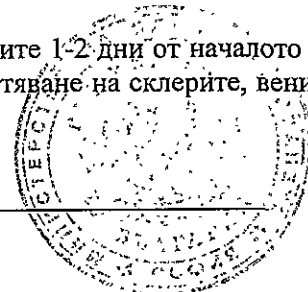
Може да се наблюдава умерено изразен стоматит, мукозит (при лечение на остра левкемия нежеланите реакции се срещат по-често и са по-тежко изразени).

Понякога се наблюдават нежелани лекарствени реакции като загуба на апетит, диария, коремни болки, запек, кръвоизливи от стомашночревния тракт, уморяемост и чувство на слабост, аменорея, висока температура, недостиг на въздух и неспецифични неврологични прояви. Връзката между неврологичните прояви и прилагането на Онкотрон не е напълно доказана.

В отделни случаи е налице преходна промяна в активността на чернодробните ензими, серуните креатинин и урея. При пациенти с остра левкемия се наблюдава предразположение към по-сериозни, отчасти патологични, промени в стойностите на чернодробните ензими, които показват увреждане на чернодробната функция.

Досега са описани единични случаи на тежки локални реакции (некрози), поради екстравазално инжектиране.

Онкотронът предизвиква синьозелено 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 периферните тъкани, както и на ноктите.



При интраплеврална апликация може да се появят болки и нежелани ефекти подобни на тези след системно приложение

#### 4.9 Предозиране

##### *Симптоми на интоксикация*

При остро или хронично предозиране се получава засилване на наблюдаваните нежелани лекарствени реакции (виж т.4.8). Определящият фактор за по-нататъшния ход на остро или хронично предозиране е подтискане дейността на костния мозък в различни форми до агранулоцитоза с некротизираща ангина и критична тромбоцитопения. Може да се получат улцерации в устата и стомашно-чревния тракт, хеморагичен ентероколит с масивни кръвоизливи, диария и признаци на бъбречно и чернодробно токсично увреждане.

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

При пациенти с остри левкемии могат да се получат стойности, срещу които могат да се вземат съответните предохранителни мерки.

В отделни случаи е възможна поява на остра кардиологична симптоматика с различна степен на токсичност.

##### *Лечение на интоксикацията*

Не е известен специфичен антидот срещу Онкотрона. Онкотрон се елиминира много бързо от плазмата и притежава висок афинитет към тъканите. Затова той не може да се отстрани чрез диализа.

С установяване на предозирането е необходимо да се включи последователно профилактика срещу инфекция, чрез осигуряване на антибиотична защита. За преодоляване на агранулоцитозата и тромбоцитопенията се прилага преливане на прясна кръв и концентрати от левкоцити и тромбоцити. При стационарни условия се предвиждат обичайните поддържащи мерки (уравновесяване на електролитния баланс и баланса на течности, проследяване на бъбречната и чернодробната функция и особено внимателно на сърдечната дейност/мониторинг, профилактични мероприятия срещу гъбични инфекции и др.). Всяко предозиране изисква задълбочено наблюдение на клиничните изяви, за да могат навреме да се разпознаят по-късните усложнения.

#### 5. Фармакологични данни

##### 5.1 Фармакодинамични свойства

Онкотронът (митоксантрон хидрохлорид) е синтетичен антрацендион. Той е цитостатик, който показва основна противотуморна активност.

Точният механизъм, по който Онкотронът (митоксантрон хидрохлорид) разрушава туморните клетки все още не е напълно изяснен. Митоксантронът интеркалира, подобно на антрациклините в ДНК, в резултат на което се получават увреждания в структурата на ДНК, водеща до инхибиране на синтеза на нуклеинови киселини с последваща клетъчна смърт. Онкотронът инхибира синтеза на ДНК и РНК, притежава кластообразуващ ефект и продуцира клетъчни аберации с "разпръскване на хромозомите". Митоксантронът създава напречно омрежване на ДНК с протеините и свързаните с протеините отделни накъсвания с около едно накъсване на едно напречно омрежване.

Описан е и друг допълнителен механизъм на действие на митоксантрона, представляващ електростатичното му свързване с ДНК, което води до многобройни ДНК-накъсвания.

Митоксантронът действа, както срещу пролифериращи, така и срещу непролифериращи клетки. Той действа неспецифично в отделните фази на клетъчния цикъл. Митоксантронът блокира клетъчния цикъл на G<sub>2</sub>-фазата с увеличаване на клетъчната РНК, което води до полиплоидия. Субстанцията има слаба тенденция за образуване на свободни семихинонови радикали и подтиска прекисното окисление на липидите. Образоването на свободни семихинонови радикали и активирането на процеса на прекисното окисление на липидите са основен патогенетичен механизъм на антрациклин-специфичната кардиотоксичност.



може да се обясни сравнително по-ниската кардиотоксичност на митоксантрона в сравнение с тези на антрациклините.

Митоксантронът освен антитуморна активност притежава също и антивирусни, антипротозойни и имуномодулиращи свойства.

### 5.2 Фармакокинетични свойства

#### *Разпределение*

При интравенозно приложение Онкотрон се елиминира бързо от плазмата и показва екстензивно разпределение във всички тъкани (освен ЦНС) със съответно голям обем на разпределение.

В телесните пространства 5 до 22 часа след приложението на Онкотрон концентрацията е висока, отколкото в плазмата. Пропорционално на приложените дози най-високи концентрации са установени в черен и бял дроб. Сравнително по-ниски концентрации на митоксантрон са измерени в костен мозък, сърце, щитовидна жлеза, далак, панкреас, надбъбреци и бъбреци.

#### *Преминаване в ликвора:*

Преминаването на митоксантрон през кръвно-мозъчната бариера е минимално.

#### *Преминаване през плацентата и преминаване в кърмата:*

Досега няма достатъчно данни относно преминаването на митоксантрон през плацентата и в кърмата.

#### *Свързване с плазмени протеини:*

Митоксантрон се свързва до 90% с плазмените протеини.

#### *Биологичен полуживот:*

Елиминирането от плазмата може да се опише чрез отворен 3-компартиментен модел. В началната фаза на разпределение средният полуживот достига около 12 минути (0,027 – 0,39 часа), а във втората фаза на разпределение – средно 93 минути (0.5 – 3 часа). Терминалният полуживот претърпява индивидуални отклонения и е най-малко 215 часа (около 9 дни). Дългият терминален полуживот и големият обем на разпределение говорят за свързване на митоксантрон в дълбоките тъкани пространства, откъдето той се освобождава бавно.

#### *Елиминиране:*

Главният път за елиминиране на митоксантрона е жлъчката и отделянето му става чрез изпражненията. Екскрецията чрез бъбреците няма голямо значение. В продължение на 5 дни 18.3% (13.6 - 24.8%) от приложената доза Онкотрон, маркиран с <sup>14</sup>C, се излъчват с изпражненията и само 6.5% (5.2 - 7.9%) - с урината. Бъбречният клинърс е 24 ml/min. В урината са открити 4 метаболита на митоксантрона, от които главен е дикарбоновата киселина.

#### *Елиминиране при увредена бъбречна функция:*

Не се съобщава засега за съществена разлика в бъбречния клинърс на митоксантрона при пациенти с нормална и увредена бъбречна функция (виж т. 4.2).

#### *Елиминиране при увредена чернодробна функция:*

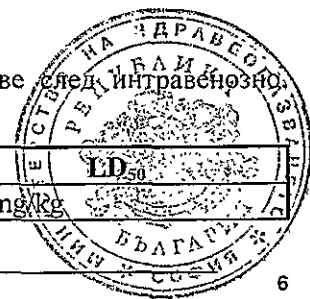
Има малък брой данни относно фармакокинетиката на Онкотрон при пациенти с функционални чернодробни увреждания и такива с чернодробни метастази и тумори. При тези пациенти съществува тенденция за удължаване времето на полуелиминиране, а също така и удължен клирънс (виж т. 4.3 в раздела “Дозировка при пациенти с увредена чернодробна функция”).

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

#### *Остра токсичност*

Остра токсичност на Онкотрон е определяна върху мишки и плъхове след интравенозно, интраперитонеално и субкутанно приложение.

Вид на животните	Начин на приложение	LD <sub>50</sub>
Мишка	i.v.	18 mg/kg



**Кратка характеристика на продукта**  
**Oncotrone**

Февруари 2002 г.  
Page 7/8

	i.p.	24 mg/kg
	s.c.	21 mg/kg
Плъх	i.v.	5 mg/kg

*Хронична токсичност*

При изследване на хронична токсичност на Онкотрон върху експериментални животни, доминират на първо място изтощаването на костния мозък и вторичните инфекции.

Други токсични симптоми, които се наблюдават са:

При кучета:

Диария, повръщане, слюноотделяне, отоци на крайниците, липса на активност.

При плъхове:

Загуба на тегло, метеоризъм, асцит, умерено повишаване стойностите на чернодробните и сърдечни ензими, бъбречни функционални нарушения.

За да се изследват кардиотоксичните свойства на Онкотрон са проведени много токсикологични тестове върху плъхове, кучета, зайци и други видове животни.

В многобройни изследвания се доказва, че Онкотрон не предизвиква токсичните за антрациклините кардиомиопатии или кардиотоксичност, ако се дозира с прекъсване по схема. Хистопатологичните изследвания на клетките от сърдечния мускул показват, че под действието на Онкотрон се наблюдава обратимо, водещо до адаптация увреждане на миоцитите, докато уврежданията, предизвикани от антрациклина са необратими.

Предизвиканите от Онкотрон промени в миоцитите представляват по-скоро субцелуларен репаративен механизъм, който оставя клетките незасегнати, отколкото прогресираща антрациклино-подобна кардиотоксичност.

*Тератогенност, мутагенност канцерогенност*

При експерименти върху животни Онкотрон не показва тератогенен и ембриотоксичен ефект. Канцерогенното действие на Онкотрон при хора и до днес е под въпрос.

**6. Фармацевтични данни**

**6.1 Списък на помощните вещества и техните количества**

Sodium chloride	8,000 mg
Sodium acetate	0,085 mg
Acetic acid	7,730 mg
Water for injection	986,900 mg

**6.2 Физико-химични несъвместимости**

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

Онкотрон-разтвор не трябва да се разрежда с хепарин, тъй като може да се получи утайка.

**6.3 Срок на годност**

3 години.

*След разреждане /готов за употреба онкотрон-съдържащ разтвор/.*

Готовият за употреба разтвор следва да се употреби в рамките на 2 дни, след това останалото количество разтвор следва да се унищожи.

*След първо отваряне на инжекционния флакон.*

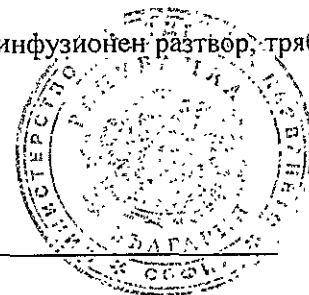
Ако е необходимо да се прилага на части Митоксантрон-инжекционен разтвор може да се използва при асептично вземане максимум 7 дни.

**6.2 Специални условия на съхранение**

Отвореният инжекционен флакон и готовият, съдържащ Онкотрон инфузионен разтвор, трябва да се съхраняват под +25°C. Разтворите не бива да се замразяват.

**6.4 Данни за опаковката**

Първична опаковка:



Стъклен инжекционен флакон от безцветно стъкло, съответно с обем 5 ml, 10 ml, 12,5 ml и 30ml, затворен със запушалка.

Съдържанието на разтвор във флакона е съответно 5 ml, 10 ml, 12,5 ml и 15 ml.

#### 6.5 Препоръки при употреба

При манипулация с Онкотрон да се избягва всякакъв допир (виж т. 4.2 в раздел "Специални предупреждения за употреба"). При приготвяне, инжектиране и унищожаване на контаминирани материали, както и при почистване на замърсените съдове (санитарна керамика) да се използват ръкавици и защитни очила. Предмети, които са били в контакт с разтвор, съдържащ Онкотрон могат да се чистят със суспензия от 5,5 тегловни части калиев хипохлорид в 13 части вода, след което да се изплакне обилно с вода. Предмети, които са били детоксикирани с хипохлорид отвътре могат да се ползват отново като контейнери за онкотрон-разтвори само след изплакване с разредена оцетна киселина и последващо неколкостранно изплакване с вода.

*Съхранение на не употребени онкотрон-съдържащи разтвори и празни флакони:*

Онкотрон-съдържащи разтвори и празни флакони трябва да се съхраняват отделно от други медикаменти, както изисква съответното законодателство за съхранение на специални отпадъци.

#### 7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Baxter Oncology GmbH  
Daimlerstraße 40, D-60314 Frankfurt  
Phone: ++49 69 4001 01 Fax: 2740  
Germany

Telefon:++49 69 4001 01  
Telefax:++49 69 4001 2740

#### 8. Регистрационен № в Регистъра по чл.28 от ЗЛАХМ 9400563

#### 9. Дата на първото разрешение за употреба на лекарствения продукт 10.05.1989 г.

#### 10. Дата на актуализация на текста Февруари 2002 г.

