

Mitoxantron "Ebewe" 2 mg/ml

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Приложение към
разрешение за употреба № 11-10779/04.03.05

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Mitoxantron "EBEWE" conc.inf. 2 mg/ml
Митоксантрон "Ебеве" 2 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор.

072/12.04.05 *Muller*

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 2 mg mitoxantrone (като хидрохлорид).

1 флакон от 5 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 10 mg mitoxantrone (като хидрохлорид).

1 флакон от 10 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 20 mg mitoxantrone (като хидрохлорид).

За ексципиентите виж раздел 6.1. "Списък на ексципиентите".

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор. Чист, син разтвор без наличие на частици.

4. КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевтични показания

Mitoxantrone е показан за лечение на метастатичен рак на гърдата, неходжкинов лимфом и остра нелимфоцитна левкемия у възрастни. Mitoxantrone може да се използва самостоятелно или в комбинация с други антинеопластични лекарствени продукти.

Mitoxantrone е показан при метастазирал хормонрезистентен рак на простатата с изразен болков синдром, в комбинация с ниски дози перорални кортикостероиди.

Mitoxantron "Ebewe" е показан за лечение на хронична прогресираща мултиплена склероза със или без интермитентни пристъпи.

Съобщено е за ефективност при използване на лекарствения продукт при палиативно лечение на иноперабилен първичен хепатоцелуларен карцином.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Метастатичен рак на гърдата, неходжкинов лимфом, първичен хепатоцелуларен карцином

Монотерапия



При монотерапия се препоръчва за първия цикъл на лечение доза 14 mg Mitoxantrone/m² телесна повърхност. Тази доза може да се повтори след 21 дни, в случай че броят на левкоцитите и тромбоцитите е достигнал приемливи нива. При пациенти с намален резерв от костен мозък, вследствие на предшестваща химиотерапия или при незадоволително общо състояние на пациента, се препоръчва да се прилага по-ниска доза (12 mg/m² или по-ниска).

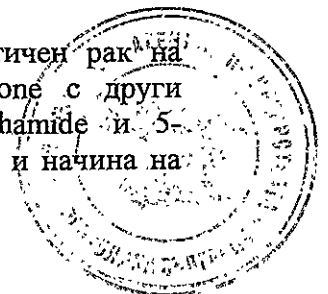
Промяната в дозировката и времето до следващото приложение се определят в зависимост от размера и продължителността на миелосупресията.

Mitoxantrone не трябва да се прилага при пациенти с брой неутрофили <1 500/mm³ и/или тромбоцити <25 000/mm³. Таблицата по-долу е предложена като обща препоръка за промяна на дозата при лечение на напреднал рак на гърдата и неходжкинов лимфом, според хематологичния спад, който се наблюдава обикновено около 10 дни след прилагането на лекарствения продукт.

Най-ниска стойност (надир) след първоначалната доза			
Левкоцити (mm³)	Тромбоцити (mm³)	Време за възстановяване до нормални стойности	Следваща доза след адекватно хематологично възстановяване
>1,500	и > 50,000	≤ 21 дни	Повторение на предишната доза след възстановяване
>1, 500	и >50,000	> 21 дни	Изчаква се достигането на нормалните стойност и се дава доза като предишната.
<1,500	или <50,000	Независимо от времето на възстановяване	Намаляване на предишната доза с 2 mg/m ²
<1,000	или <25,000	Независимо от времето на възстановяване	Намаляване на предишната доза с 4 mg/m ²

Комбинирана терапия

Mitoxantrone се прилага в комбинирана терапия. При метастатичен рак на гърдата, е показала ефективност комбинацията на Mitoxantrone с други цитотоксични лекарствени продукти, включително cyclophosphamide и 5-fluorouracil или methotrexate и mitomycin C. Относно дозировката и начина на



Mitoxantron "Ebewe" 2 mg/ml

приложение е необходимо да се направи справка със съответната научна литература.

По правило, в случаите, когато Mitoxantrone се използва в комбинирана химиотерапия с други миелосупресивни лекарствени препарати, началната доза Mitoxantrone трябва да бъде с 2-4 mg/m² телесна повърхност по-ниска от препоръчаната доза при монотерапия с Mitoxantrone. При следващ терапевтичен цикъл дозата на Mitoxantrone, както е изложено в таблицата по-горе, ще се определя от степента и продължителността на миелосупресията.

Остра нелимфоцитна левкемия

Монотерапия при рецидив

За постигане на ремисия се препоръчва доза 12 mg/m² телесна повърхност, приложена като еднократна дневна интравенозна доза в продължение на 5 последователни дни (до обща доза 60 mg/m²). В клиничните проучвания с включване на доза от 12 mg/m² дневно в продължение на 5 дни, пълната ремисия при някои от пациентите идва в резултат на първата индукция.

Палиативно лечение при хормон-рефрактерен карцином на простатата

Препоръчва се доза 12 mg/m² като краткотрайна интравенозна инфузия през интервали от 21 дни в комбинация с 10 mg перорално приложен Prednisone.

Таблицата по-долу е предложена като обща препоръка за промяна на дозата при палиативно лечение при хормон-рефрактерен карцином на простатата.

Брой кръвни клетки преди последващо приложение:

Бели кръвни клетки	Гранулоцити	Тромбоцити	Промяна на дозата по време на последващия курс
>3 x 10 ⁹ /l	и >1,5 x 10 ⁹ /l	и >150 x 10 ⁹ /l	Не е необходима промяна на дозата.
<3 x 10 ⁹ /l	или <1,5 x 10 ⁹ /l	или <150 x 10 ⁹ /l	Отлагане на следващия курс с интервали от една седмица, до постигане на желания брой.

Кръвни стойности при надир (10-14 дни след приложението):

Гранулоцити	Тромбоцити	Промяна на дозата по време на последващия курс
<0,5 x 10 ⁹ /l	или <50 x 10 ⁹ /l	Намаляване на дозата с 2 mg/m ² .
>1,0 x 10 ⁹ /l	и >100 x 10 ⁹ /l	При минимална нехематологична токсичност: повишаване на дозата с 2 mg/m ² .

Комбинирана терапия

Mitoxantrone се използва в комбинирани схеми за лечение на остра нелимфоцитна левкемия (ANLL). Най-често Mitoxantrone се използва в



Mitoxantron "Ebewe" 2 mg/ml

комбинация с Cytarabine. Тази комбинация е показала своята ефективност както при първоначално лечение на ANLL, така и при рецидив.

При пациенти, нелекувани до този момент, се препоръчва първоначална терапия с Mitoxantrone в доза 10-12 mg/m² интравенозно в продължение на 3 дни комбинирана със 100 mg/m² Cytarabine в продължение на 7 дни (чрез продължителна инфузия). По преценка на лекаря се провежда втори и последващи курсове на лечение. В клинични проучвания продължителността на първия и последващите курсове с Mitoxantrone е била редуцирана до 2 дни, а тези с Cytarabine до 5 дни. В зависимост от състоянието на пациента и по преценка на лекаря, е възможно модифициране на по-горе посочените схеми на дозиране.

При пациенти с рецидив или при пациенти, неподатливи на първоначална конвенционална химиотерапия, е доказана ефикасността на комбиниране на Mitoxantrone с Etoposide. Използването на Mitoxantrone в комбинация с Etoposide, както и с други цитотоксични лекарствени продукти, може да завърши с по-силно изразена миелосупресия, отколкото при монотерапия с mitoxantrone.

В зависимост от индивидуалната реакция на пациента и токсичността, лекуващият лекар трябва да прецени съответните промени на дозировката.

При пациенти с абнормални чернодробни тестове може да се наложи промяна на дозировката. С предпазливост да се прилага при пациенти с чернодробни и бъбречни заболявания (виж раздел 5.2. "Фармакокинетични свойства").

Да се направи справка със съответната научна литература по отношение специфичните схеми на дозиране.

Мултипленна склероза

При мултипленна склероза дозата Mitoxantrone е 12 mg/m² телесна повърхност на всеки 3 месеца. При поява на нежелани лекарствени реакции, дозата трябва да се промени според таблицата по-долу.

Промяна на дозата в случай на клинична или хематологична токсичност

Доза (mg/m ²)	Клинична токсичност	Бели кръвни клетки/mm ³	Тромбоцити/mm ³
10	От умерена до тежка	-	-
9	-	< 3 500	< 100 000
6	-	< 3 500	< 75 000

Продължителността на лечението (при пациенти, приемащи максималната предвидена доза: 24 месеца) може в индивидуални случаи да бъде съкратена, напр. при нужда във връзка с токсичността на лечението. Успехът на лечението не зависи единствено от придържането към максималната му продължителност.



Mitoxantron "Ebewe" 2 mg/ml

При някои пациенти се налага дори още по-продължително лечение, с кумулативна доза, надвишаваща 100 mg/m². Общо взето, не се препоръчва надвишаването на кумулативна доза от 100 mg. Евантуално решение за продължаване на лечението за повече от 2 години трябва да се взема от лекуващия лекар на пациента, по индивидуална преценка.

Деца и юноши

Все още липсват достатъчно данни за приложението на mitoxantrone при лечение на левкемия при деца и юноши. Не могат да се препоръчат подходящи схеми на дозиране.

Начин на приложение

Само интравенозно.

Преди употреба лекарственият продукт трябва да се разрежи (виж раздел 6.6. Инструкции при употреба).

Да се избягва контакт на разтвора с кожа, лигавици или очи.

В случай на екстравазиране, процедурата трябва да се прекрати и да започне наново в друга вена. Да се използват ръкавици, маски и престилки при работа с mitoxantrone (виж раздел 6.2. "Несъвместимости" и 6.6. "Инструкции при употреба").

4.3. Противопоказания

- При пациенти с изразена костно-мозъчна супресия;
- Данни за свръхчувствителност към някоя от съставките на лекарствения продукт;
- Кърмене (виж раздел 4.6. "Бременност и кърмене");
- Инtrateкално приложение;
- Ендоартериално приложение.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Прилагането на Mitoxantrone трябва да се извършва само от лекар специалист-онколог, със съответните средства за адекватно клинично и лабораторно проследяване на пациента по време на и след лечението. Да се съблюдават указанията за работа с цитотоксични лекарствени продукти.

Да се провежда редовно мониториране на хематологичните и биохимичните параметри. Периодично по време на курса на лечение трябва да се контролира кръвната картина. Въз основа на данните от кръвната картина може да се



Mitoxantron "Ebewe" 2 mg/ml

наложи промяна на дозировката (виж раздел 4.2. "Дозировка и начин на приложение").

С предпазливост да се прилага при пациенти с миелосупресия или в незадоволително общо състояние. Препоръчва се редовно проследяване на кръвната картина, особено на броя на неутрофилите. При пациенти с проведена вече химиотерапия или лъчетерапия, както и при пациенти в незадоволително общо състояние, миелосупресията може да бъде по-тежка и продължителна.

Съобщено е за случаи на функционални сърдечно-съдови промени, включително конгестивна сърдечна недостатъчност и намалена фракция на изтласкване на лявата камера. По-голяма част от тези случаи са наблюдавани при пациенти, които са били лекувани с антрациклинови деривати и/или облъчвани в областта на медиастинума/торакално, или със съществуващо по-рано сърдечно заболяване. Препоръчва се пациентите, спадащи в тези категории, да се лекуват с Mitoxantrone с пълна цитотоксична доза, на пълна схема. При пациенти с един или повече от изброените рискови фактори, лечението трябва да се следи грижливо, както и редовно да се контролира сърдечната дейност. Особено внимание трябва да се обърне на пациенти, лекувани с максимални кумулативни дози от антрациклини (напр. Doxorubicin и Daunorubicin).

Тъй като понастоящем опитът в прилагането на продължително лечение с Mitoxantrone е ограничен, се предлага при пациенти, неподлежащи на точно определени рискови фактори, да се провеждат кардиологични изследвания по време на терапия с кумулативна доза над 160 mg/m^2 .

Особено внимание се изисква при пациенти с нарушена чернодробна функция, одем, асцит или плеврален излив, тъй като при прилагане на Mitoxantrone се получава значително удължаване на терминалното $t_{1/2}$, което увеличава токсичността.

При пациенти с чернодробни увреждания виж раздел 4.2. "Дозировка и начин на приложение" и раздел 5.2 "Фармакокинетични свойства".

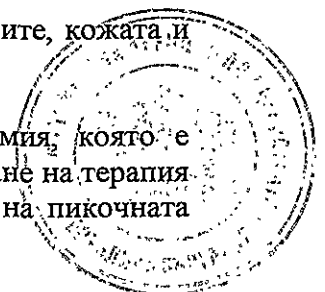
При пациенти на контролирана натриева диета да се вземе под внимание съдържанието на натрий:

10 mg/5ml: 0.739 mmol натрий
20 mg/10ml: 1.478 mmol натрий

Mitoxantrone може да предизвика синьо-зелено оцветяване на урината в първите 24 часа от началото на приложението му.

В редки случаи се получава обратимо синьо оцветяване на склерите, кожата и ноктите.

При лечение на левкемия може да се наблюдава хиперурикемия, която е резултат от бързото лизиране на туморните клетки. Преди започване на терапия с Mitoxantrone се препоръчва мониториране на серумните нива на пикочната



Mitoxantron "Ebewe" 2 mg/ml

киселина и провеждане на съответно лечение, с цел намаляване на нивата на пикочна киселина. Инфекциите трябва да бъдат лекувани едновременно или непосредствено преди началото на терапията с Mitoxantrone.

Mitoxantrone се прилага само интравенозно. Да не се използва инtrateкално.

Да се избягва имунизация с живи ваксини по време на терапия с Mitoxantrone. Имунизацията е неефективна по време на терапия с Mitoxantrone.

С предпазливост и внимание да се прилага при пациенти с мултиплен склероза! Приложението на Mitoxantrone при лечението на мултиплен склероза трябва да се извършва само от лекар специалист!

По време на лечение с mitoxantrone са възможни промени в сърдечно-съдовата функция. Трябва да се вземат следните предпазни мерки:

- Преди началото на лечението да се проведе измерване чрез ехокардиография или изотопно сканиране на фракцията на изтласкване на лявата камера. Тези мерки трябва да се предприемат както по време на лечението, така и при пациенти със симптоми на сърдечна недостатъчност по време на лечението. При пациенти с намалена фракция на изтласкване на лявата камера (<50%), лечението с mitoxantrone трябва да се преустанови;
- При пациенти, третирани с обща кумулативна доза 100 mg/m² Mitoxantrone се препоръчва пълна проверка на сърдечната функция (включително измерване на фракцията на изтласкване на лявата камера) преди продължаване на лечението. При пациенти, третирани с обща кумулативна доза 140 mg/m², се препоръчва спиране на приложението на Mitoxantrone.

Преди и по време на лечението е необходимо да се направи пълна кръвна картина (включително тромбоцити) при всички пациенти, които проявяват симптоми на инфекция. Преди началото на лечението е необходимо измерване на чернодробните ензими в серум.

В случай на нарушена чернодробна функция при пациенти с мултиплен склероза, не се препоръчва лечение с Mitoxantrone, поради намален клирънс на лекарствения продукт.

Възможно е намаление на качеството и обема на спермата при лечение с Mitoxantrone.

По време на лечение с Mitoxantrone и най-малко 6 месеца след прекратяване на терапията се препоръчва на пациентите във фертилна възраст да вземат сигурни контрацептивни мерки.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

При комбинирано лечение с други миелосупресивни лекарствени продукти може да се очаква повишаване на токсичността на Mitoxantrone и/или тази на лекарствените продукти.



Комбинирането на Mitoxantrone с потенциално кардиотоксични лекарствени препарати (напр. други антрациклини) води до повишаване на кардиотоксичността.

Комбиниране на топоизомеразата II инхибитори, включително Mitoxantrone, с антинеопластични средства и/или лъчелечение се свързва с развитие на остра миелоидна левкемия (ALL) или миелодиспластичен синдром (MDS) (виж също раздел 4.8. "Нежелани лекарствени реакции").

Имунизацията е неефективна по време на терапия с Mitoxantrone.

4.6. Бременност и кърмене

Точни и добре контролирани проучвания при бременни жени не са правени. Предклиничните данни за безопасност са показали репродуктивна токсичност, мутагенност и канцерогенност (виж раздел 5.3. Предклинични данни за безопасност), индикиращи възможен риск при хора. Проучванията при животни по отношение на тератогенността са недостатъчни и възможният риск при хора е неизвестен. Mitoxantrone не трябва да се прилага при бременни, особено по време на първия триместър от бременността. В случай, че лекарственият продукт се прилага по време на бременност или пациентът забременее по време на терапията с Mitoxantrone, пациентът трябва да бъде информиран за потенциалния риск по отношение на плода. По време на терапията с Mitoxantrone и най-малко 6 месеца след прекратяването ѝ се препоръчва на пациентите във фертилна възраст да вземат сигурни контрацептивни мерки.

Mitoxantrone се отделя в кърмата, като значителни концентрации (18 ng/ml) са установени 28 дни след последното приложение на продукта. Mitoxantrone е противопоказан при кърмене, поради риск от тежки нежелани ефекти у кърмачето (виж също 4.3. "Противопоказания"). Кърменето трябва да се преустанови преди началото на лечението.

Кърменето е противопоказно (виж раздел 4.3.).

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Поради възможни нежелани лекарствени реакции, Mitoxantrone може да наруши способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Кръв и лимфна система

Много често (> 10 %) се наблюдава транзиторна левкопения с най-ниски стойности между 10-13 ден от началото на лечението (тежка левкопения – при 6%), тромбоцитопения (тежка тромбоцитопения при 1%).

Често (> 1% - < 10%): анемия.



Mitoxantron "Ebewe" 2 mg/ml

Рядко (> 0,01% - < 0,1%): остра левкемия.

Миелосупресията е дозолIMITИРАЩА нежелана лекарствена реакция. При пациенти, подлагани в миналото на лъчева и/или химиотерапия, миелосупресията може да бъде по-тежка и продължителна.

Комбиниране на топоизомераза II инхибитори, включително Mitoxantrone, с антинеопластични средства и/или лъчелечение се свързва с развитие на остра миелоидна левкемия (ALL) или миелодиспластичен синдром (MDS) (виж също раздел 4.8. "Нежелани лекарствени реакции").

Нервна система

Често (> 1% - < 10%) се наблюдават неспецифични нежелани неврологични прояви като сънливост, неврит, объркване, конвулсия, безпокойство и леки парестезии.

Очни смущения

Много рядко (< 0,01%) се наблюдава обратимо синьо оцветяване на склерите. Конюнктивит.

Сърдечно-съдова система

Често (> 1% - < 10%) се наблюдава асимптоматично намаляване на фракцията на изтласкване на лявата камера (при 2,6% с кумулативна доза от 140 mg/m²) и транзиторни ЕКГ промени след продължителна употреба. Аритмия.

Нечесто (> 0,1% - < 1%): сърдечна недостатъчност след продължителна употреба (при 2,6% с кумулативна доза от 140 mg/m²).

При пациенти с обща кумулативна доза 160 mg/m² е необходимо проследяване на сърдечната функция.

При пациенти, лекувани с антрациклини или други кардиотоксични онколитици, и/или облъчени в областта на медиастинума, или с кардиоваскуларно заболяване, се наблюдава повишен риск от развитие на сърдечна болест. Съобщено е за кардиомиопатия и анафилактични/анафилactoидни реакции (включително шок).

Дихателни, торакални и медиастинални смущения

Често (> 1% - < 10%) се наблюдава ринит.

Нечесто (> 0,1% - < 1%): диспнея.

Гастроинтестинални смущения



Mitoxantron "Ebewe" 2 mg/ml

Много често (> 10 %) се наблюдава слабо гадене, повръщане (при приблизително 50% от пациентите), стоматит, диария, коремни болки, анорексия, запек, мукозит и промяна на вкуса.

Нечесто (> 0.1% - < 1%): кръвоизливи от стомашно-чревния тракт.

Хепато-билиарни смущения

Нечесто (> 0.1% - < 1%): повишени стойности на чернодробните ензими.

Кожа и подкожни тъкани

Много често (> 10 %): алопеция I и II степен при приблизително 50% от пациентите (тежка алопеция се наблюдава рядко).

Нечесто (> 0.1% - < 1%): транзиторно оцветяване на кожата.

Рядко (> 0.01% - < 0.1%): некроза при екстравазално инжектиране, флебит. Описани са единични случаи на обрив, онихолиза, синьо оцветяване на кожата и ноктите, дистрофия на ноктите.

Бъбречни и уринарни смущения

Често (> 1% - < 10%) се наблюдава оцветяване на урината до 24 часа след приложението на лекарствения продукт.

Нечесто (> 0.1% - < 1%): повишен серумен креатинин и повишено съдържание на нитроген в плазмата.

Репродуктивна система

Често (> 1% - < 10%) се наблюдава аменорея.

Общи нарушения и увреждания на мястото на приложение

Нечесто (> 0.1% - < 1%): алергични реакции (обрив, диспнея, понижено кръвно налягане), чувство на слабост, втрисане.

Много рядко (< 0.01%): анафилактичен шок.

Както при монотерапия с Mitoxantrone, така и при комбинирана химиотерапия, са описани отделни случаи на синдром на лизиране на тумора, характеризиращ се с хиперурикемия, хиперкалиемия, хиперфосфатемия и хипокалциемия.

При екстравазиране на разтвора са докладвани случаи на еритема, оток, изгаряне и/или синьо оцветяване на кожата. Изтичането на лекарствения продукт извън вената може да доведе до некроза на тъканите и съответна нужда от оперативно отстраняване на засегнатата тъкан и трансплантация на кожа. Съобщено е за случаи на флебит в мястото на приложение.



Mitoxantron "Ebewe" 2 mg/ml

При пациенти с левкемия нежеланите лекарствени реакции са подобни, като може да се очаква да бъдат с по-голяма честота и тежест, особено стоматит и мукозит.

4.9. Предозиране

В зависимост от приложената доза и общото физическо състояние на пациента се наблюдават хемопоетична, гастроинтестинална, чернодробна или бъбречна токсичност.

Описани са единични случаи с фатален изход, в резултат на тежка левкопения, при прилагане на болусна инжекция Mitoxantrone в доза 10 пъти над препоръчителната.

Не е известен специфичен антидот срещу Mitoxantrone.

В случай на предозиране е необходимо внимателно проследяване на пациента и прилагане на симптоматично и поддържащо лечение.

Mitoxantrone притежава висок афинитет към тъканите, поради което перитонеална диализа или хемодиализа са неефективни при предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антрациклини и производни.
АТС код: L01D B 07

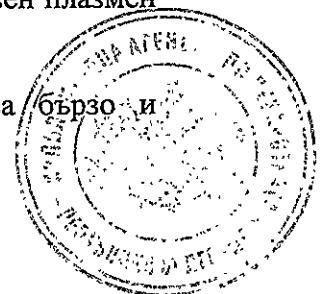
Mitoxantrone е антрацендионов дериват, който се свързва с ядрената ДНК. Точният механизъм на действие на Mitoxantrone все още не е напълно изяснен. Mitoxantrone притежава цитотоксично въздействие както срещу пролифериращи, така и срещу непролифериращи човешки клетки в култура, което показва, че mitoxantrone не е клетъчно диференциран.

Mitoxantrone може да се прилага едновременно с голям брой други цитостатици и глюкокортикоиди. Съобщено е за обратимо повишаване на ефектите върху костно-мозъчната функция и гастроинтестиналната лигавица, които ефекти могат да бъдат предотвратени чрез адекватна промяна на дозата. Не е съобщено за неочаквани или сериозни нежелани лекарствени реакции с друг лекарствен продукт.

5.2. Фармакокинетични свойства

При интравенозно приложение на Mitoxantrone се наблюдава трифазен плазмен клирънс.

След интравенозно приложение на Mitoxantrone се наблюдава бързо и екстензивно разпределение на лекарствения продукт в тъканите.



Mitoxantron "Ebewe" 2 mg/ml

Mitoxantron се свързва около 78% с плазмените протеини.

Излъчва се главно чрез хепато-билиарната система и бъбреците. Само 20-30% от приетата доза се отделя през първите 5 дни от приема (с урината -6-11%, с изпражненията - 13-25%). 65% от излъчения с урината Mitoxantrone е в непроменен вид и 35% под формата на два неактивни метаболита и техните глюкоуронови съединения. Приблизително около 2/3 се екскретират през първия ден.

Елиминирането на Mitoxantrone е бавно, с полуживот около 12 дни (варира между 5 и 18 дни) и продължително задържане в тъканите. Подобен полуживот е наблюдаван както при пациенти лекувани с еднократна доза Mitoxantrone на всеки 21 дни, така и при пациенти, третирани в продължение на 5 последователни дни на всеки 21 дни.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Репродуктивна токсичност: при интравенозно приложение на Mitoxantrone в доза 0,05 пъти по-висока от тази, прилагана при хора (в mg/m^2), при бременни плъхове се наблюдава ниско телесно тегло на новороденото и бавно развиваща се бъбречна функция. При зайци Mitoxantrone причинява аборт в дози 0,01 пъти по-висока от тази, прилагана при хора. Mitoxantrone не влияе на плодовитостта на мъжки и женски плъхове.

Мутагенност: Mitoxantrone е показал мутагенност при *in vitro* изследвания на бактериални и млекопитаещи тестови системи. Mitoxantrone е причинил кластрогенен ефект при *in vitro* изследвания на хематоцити на плъх и овариални клетки на китайски хамстер, както също на костномозъчни клетки на плъх при *in vivo* изследване.

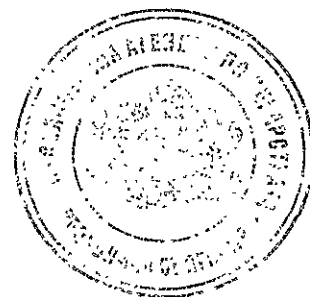
Канцерогенност: При интравенозно приложение на Mitoxantrone при плъхове и мишки в дози 0,02 до 0,03 пъти по-високи от тези, прилагани при хора (в mg/m^2) на 21 дневни интервали, при плъховете се наблюдава повишена честота на фиброма и тумори на външния слухов канал, а при мишки от мъжки пол - хепатоклетъчен аденом.

Няма достатъчни данни при животни относно тератогенността.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

6.1. Списък на помощните вещества

Sodium chloride
Sodium acetate
Acetic acid glacial
Sodium sulphate
Water for injections



Mitoxantron "Ebewe" 2 mg/ml

6.2. Несъвместимости

Mitoxantrone не трябва да се смесва в една инфузия с хепарин, тъй като се образува преципитат. Да не се смесва в една инфузия с други лекарствени продукти!

6.3. Срок на годност

2 години (преди отваряне).

След разреждане: 24 часа при 2-8°C.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C. Да не се замразява.

Разтворите Mitoxantrone са доказано стабилни за 24 часа при стайна температура. От микробиологична гледна точка, лекарственият продукт трябва да се използва незабавно. В случай, че лекарственият продукт не се използва незабавно, ползвателят е отговорен за времето и условията на съхранението му преди употребата, които нормално не трябва да превишават 24 часа, при температура между 2-8°C, освен в случай, че разтварянето/разреждането е осъществено в контролирани и валидирани асептични условия. Виж раздел 6.6. Инструкции при употреба.

6.5. Данни за опаковката

Флакони Тип I безцветно стъкло със сива с тефлоново покритие запушалка и алуминиева капачка.

Флакон 5 ml: 10 mg mitoxantrone.

Флакон 10 ml: 20 mg mitoxantrone.

6.6. Инструкции при употреба

Mitoxantron "Ebewe" трябва да бъде разреден поне с 50 ml от един от следните разтвори: натриев хлорид 0,9% или 5% глюкоза. Полученият разтвор се използва в съчетание с една от горепосочените течности за минимум 3 минути при свободно протичане на сместа по системата. Mitoxantrone не трябва да се смесва в една инфузия с други лекарствени продукти!

Да се избягва контакт на Mitoxantrone с кожа, лигавици и очи! При приготвяне на развора флаконите трябва да са във вертикално положение, за да се избегне събирането на капки върху запушалката, което може да доведе до аеролизиране на развора.



Mitoxantron "Ebewe" 2 mg/ml

При работа с Mitoxantrone и други цитотоксични препарати да се използват ръкавици, маски, престилки. Да се избягва контакт на Mitoxantrone с кожа и лигавици.

При попадане върху кожата, засегнатият участък следва да се изплакне обилно с вода.

Бременни не трябва да работят с лекарствения продукт.

При разливане или изтичане на разтвор върху работни плодове, повърхността трябва да бъде третирана с 50% току-що приготвен разтвор на белина (с 10-13% хлор) (или всеки разтвор съдържащ натриев или калциев хипохлорид), след което се измива с вода и сапун и изсушава. Да се използват влажни хигроскопични материали за почистване. Мястото се счита за почистено при пълно изчезване на синия цвят. Да се използват предпазни материали по време на чистене. Мястото да се измие обилно с вода и изсуши със сухи материали. Всички материали, използвани за попиване, както и отпадъчни средства (спринцовки, игли и други), трябва да бъдат изгорени.

Да се съблюдават указанията за работа с цитотоксични лекарствени продукти!

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG
Mondseestrasse 11
A-4866 Unterach
Austria

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

9. ДАТА НА ПЪРВОТО/ПОДНОВЕНОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНО) РЕВИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Ноември, 2004.

