

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ONKOTRONE

2 mg/ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE LIEKU

1 ml injekčného roztoku obsahuje 2,0 mg mitoxantrónu (vo forme mitoxantrónium-chloridu 2,328 mg).

Pomocná látka so známym účinkom

1 ml injekčného roztoku obsahuje 3,16 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Tmavomodrý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Onkotrone je indikovaný na liečbu metastázujúceho karcinómu prsníka.

Onkotrone je indikovaný na liečbu non-Hodgkinových lymfómov (NHL).

Onkotrone je indikovaný na liečbu akútnej myeloidnej leukémie (AML) u dospelých.

Onkotrone v kombinovaných režimoch je indikovaný pri remisno-indukčnej liečbe blastovej krízy pri chronickej myeloidnej leukémii.

Onkotrone je indikovaný v kombinácii s kortikosteroidmi na zmiernenie (napr. úľavu od bolesti) súvisiace s pokročilým kastrocenne rezistentným karcinómom prostaty.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Onkotrone sa má podávať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s používaním cytotoxických chemoterapeutík.

Metastatická rakovina prsníka, non-Hodgkinov lymfóm

Monoterapia

Odporúčané počiatočné dávkovanie mitoxantrónu používaného ako monoterapia je 14 mg/m² plochy povrchu tela s podávaním vo forme jednej intravenózne dávky, ktorá sa môže opakovať v 21-dňových intervaloch. U pacientov s nedostatočnou rezervou kostnej drene, napríklad z dôvodu predchádzajúcej chemoterapie alebo zlého celkového zdravotného stavu, sa odporúča nižšie počiatočné dávkovanie (12 mg/m² alebo menej).

Úpravu dávky a opakované podanie musí byť vždy stanovené na základe posúdenia lekára v závislosti od stupňa a trvania myelosupresie. V nasledujúcich cykloch sa môže predchádzajúca dávka zvyčajne zopakovať, ak sa počet bielych krviniek a krvných doštičiek vráti po 21 dňoch na normálnu úroveň.

Nasledujúca tabuľka slúži ako usmernenie na úpravu dávkovania pri liečbe metastatického karcinómu prsníka a non-Hodgkinovho lymfómu podľa hematologického nadiru (ku ktorému zvyčajne dochádza približne 10 dní po podaní dávky).

Nadir počtu bielych krviniek a trombocytov	Doba do zotavenia	Následné dávkovanie
Ak je nadir počtu bielych krviniek > 1 500/μl a nadir trombocytov > 50 000 μl	Zotavenie do ≤ 21 dní	Zopakovanie predchádzajúcej dávky
Ak je nadir počtu bielych krviniek > 1 500 /μl a nadir trombocytov > 50 000 μl	Zotavenie do > 21 dní	Nepodávajte až do zotavenia a potom zopakujte predchádzajúcu dávku.
Ak je nadir počtu bielych krviniek < 1 500 /μl alebo nadir trombocytov < 50 000 μl	Akékoľvek trvanie	Po zotavení znížte o 2 mg/m ² oproti predchádzajúcej dávke
Ak je nadir počtu bielych krviniek < 1 000 /μl alebo nadir trombocytov < 25 000 μl	Akékoľvek trvanie	Po zotavení znížte o 4 mg/m ² oproti predchádzajúcej dávke.

Kombinovaná liečba

Mitoxantrón bol podávaný ako súčasť kombinovanej liečby. Pri metastatickom karcinóme prsníka sa ukázalo, že kombinácie mitoxantrónu s inými cytotoxickými látkami vrátane cyklofosfamidu a 5-fluóruuracilu alebo metotrexátu a mitomycínu C sú účinné.

Mitoxantrón sa používa aj v rôznych kombináciách na liečbu non-Hodgkinovho lymfómu; údaje sú však v súčasnosti obmedzené a nie je možné odporučiť konkrétne režimy liečby.

V kombinovaných režimoch sa preukázala účinnosť mitoxantrónu pri počiatočných dávkach v rozsahu od 7 až 8 do 10 až 12 mg/m² v závislosti od použitej kombinácie a frekvencie.

Ako usmernenie v prípade, keď sa mitoxantrón používa pri kombinovanej chemoterapii s iným myelosupresívom, sa má počiatočná dávka mitoxantrónu znížiť o 2 až 4 mg/m² pod dávky odporúčané pri použití ako monoterapie; následné dávkovanie, ako je uvedené v tabuľke vyššie, závisí od stupňa a trvania myelosupresie.

Akútna myeloidná leukémia

Monoterapia pri relapse ochorenia

Odporúčané dávkovanie na vyvolanie remisie je 12 mg/m² plochy povrchu tela s podávaním vo forme jednej intravenózne dávky denne po dobu piatich po sebe nasledujúcich dní (spolu 60 mg/m²). V

klinických štúdiách s dávkovaním 12 mg/m² denne po dobu 5 dní sa zistilo, že pacienti, ktorí dosiahli úplnú remisiu, ju dosiahli v dôsledku prvého indukčného cyklu.

Kombinovaná liečba

Na indukciu sa odporúča dávkovanie 12 mg/m² mitoxantrónu denne v 1. až 3. deň s podávaním vo forme intravenózneho infúzie a 100 mg/m² cytarabínu po dobu 7 dní s podávaním vo forme nepretržitej 24-hodinovej infúzie v 1. až 7. deň.

K väčšine úplných remisii dôjde po počiatočnom cykle indukčnej liečby. V prípade neúplnej antileukemickej odpovede sa môže podať druhý indukčný cyklus s mitoxantrónom podávaným po dobu 2 dní a cytarabínom po dobu 5 dní pri použití rovnakých denných dávkovacích hladín. Ak sa počas prvého indukčného cyklu spozoruje závažná alebo život ohrozujúca nehematologická toxicita, druhý indukčný cyklus sa musí odložiť, kým toxicita neustúpi.

Konsolidačná terapia, ktorá sa používala v dvoch veľkých randomizovaných multicentrických skúšaní, pozostáva z mitoxantrónu v dávke 12 mg/m² podávanej intravenóznou infúziou denne v 1. a 2. deň a z cytarabínu v dávke 100 mg/m² podávanej po dobu 5 dní vo forme nepretržitej 24-hodinovej infúzie v 1. až 5. deň. Prvý cyklus bol podávaný približne 6 týždňov po poslednom indukčnom cykle; druhý bol vo všeobecnosti podávaný 4 týždne po prvom.

Jeden cyklus mitoxantrónu v dávke 6 mg/m² podávanej vo forme intravenózneho (i.v.) bolusu, etopozidu v dávke 80 mg/m² podávanej intravenózne po dobu 1 hodiny a cytarabínu (Ara-C) v dávke 1 g/m² podávanej intravenózne po dobu 6 hodín denne počas 6 dní (MEC) vykazoval antileukemickú aktivitu ako záchranná terapia refraktérnej AML.

Liečba blastovej krízy pri (chronickej) myeloidnej leukémii

Liečba jednou dávkou pri relapse ochorenia

Odporúčané dávkovanie pri relapse je 10 až 12 mg/m² plochy povrchu tela s podávaním vo forme jednej intravenózneho dávky denne po dobu 5 po sebe nasledujúcich dní (spolu 50 až 60 mg/m²).

Pokročilý kastročne rezistentný karcinóm prostaty

Na základe údajov z dvoch porovnávacích skúšaní mitoxantrónu plus kortikosteroidov v porovnaní so samotnými kortikosteroidmi je odporúčané dávkovanie mitoxantrónu 12 až 14 mg/m² s podávaním vo forme krátkej intravenózneho infúzie každých 21 dní v kombinácii s nízkymi perorálnymi dávkami kortikosteroidov.

Pacienti s rakovinou, ktorí dostávali kumulatívne dávky 140 mg/m² buď samostatne, alebo v kombinácii s inými chemoterapeutikami, mali kumulatívnu 2,6 % pravdepodobnosť klinického kongestívneho zlyhania srdca. Z tohto dôvodu sa majú u pacientov pred začatím liečby a počas liečby sledovať príznaky srdcovej toxicity a treba sa ich pýtať na príznaky zlyhania srdca.

Osobitné populácie

Starší pacienti

Vo všeobecnosti sa má výber dávky pre staršieho pacienta začať na dolnom konci dávkovacieho rozsahu, čo odráža vyššiu frekvenciu zníženia funkcie pečene, obličiek alebo srdca a sprievodného ochorenia alebo liečby inými liekmi.

Porucha funkcie obličiek

Bezpečnosť mitoxantrónu u pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je stanovená. Mitoxantrón sa má používať opatrne.

Porucha funkcie pečene

Bezpečnosť mitoxantrónu u pacientov s hepatálnou insuficienciou nie je stanovená. U pacientov s poruchou funkcie pečene môže byť potrebná úprava dávky, pretože poruchou funkcie pečene sa znižuje klírens mitoxantrónu. Nie sú k dispozícii dostatočné údaje, ktoré by umožňovali stanoviť odporúčania na úpravu dávky. Laboratórne meranie neumožňuje predpovedať klírens liečiva a úpravy dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť u pediatrických pacientov neboli stanovené. Použitie lieku Onkotrone sa netýka pediatrickej populácie.

Spôsob podávania

Roztok lieku Onkotrone sa má podávať iba intravenóznou infúziou.

Roztok lieku Onkotrone sa má pomaly vstrekať do voľne tečúcej intravenózne infúzie izotonického roztoku chloridu sodného alebo 5 % roztoku glukózy po dobu najmenej 3 až 5 minút. Hadička sa má zaviesť pokiaľ možno do veľkej žily. Podľa možnosti sa vyhýbajte žilám nad kĺbmi alebo v končatinách so zhoršenou žilovou alebo lymfatickou drenážou.

Roztok lieku Onkotrone sa môže podávať aj ako krátka infúzia (15 až 30 minút) zriedená v 50 až 100 ml izotonického fyziologického roztoku alebo 5 % roztoku glukózy.

Roztok lieku Onkotrone sa nesmie podávať subkutánne, intramuskulárne ani intraarteriálne. Ak sa počas podávania vyskytne extravazácia, môže dôjsť k závažnému lokálnemu poškodeniu tkaniva. Tento liek sa tiež nesmie podávať intratekálnou injekciou.

Ak sa objavia akékoľvek príznaky alebo symptómy extravazácie vrátane pálenia, bolesti, svrbenia, erytému, opuchu, modrého sfarbenia alebo vredov, podávanie sa má okamžite zastaviť (pozri časť 4.4).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 vrátane siričitanov, ktoré môžu byť produkované počas výroby mitoxantrónu.

Mitoxantrón je kontraindikovaný u dojčiacich žien (pozri časti 4.4 a 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

Onkotrone sa má podávať pomaly do voľne tečúcej intravenózne infúzie. Onkotrone sa nesmie podávať subkutánne, intramuskulárne ani intraarteriálne. Po intraarteriálnej injekcii boli hlásené prípady lokálnej/regionálnej neuropatie, niektoré nezvratné. Ak sa počas podávania vyskytne extravazácia, môže dôjsť k závažnému lokálnemu poškodeniu tkaniva. Doteraz boli v dôsledku extravazácie opísané len ojedinelé prípady závažných lokálnych reakcií (nekróza). Onkotrone sa nesmie podávať intratekálnou injekciou. V dôsledku intratekálneho podávania môže dôjsť k závažnému poraneniu s trvalými následkami. Po intratekálnej injekcii boli hlásené prípady neuropatie a neurotoxicity, centrálnej aj periférnej. Tieto hlásenia zahŕňali záchvaty vedúce ku kóme a závažným neurologickým následkom a paralýzu s dysfunkciou čriev a močového mechúra.

Funkcia srdca

Počas liečby mitoxantrónom alebo po uplynutí mesiacov až rokov po skončení liečby sa môže vyskytnúť myokardiálna toxicita, ktorá sa prejavuje v jej najzávažnejšej forme potenciálne nezvratným a smrteľným kongestívnym zlyhaním srdca (congestive heart failure, CHF). Toto riziko sa zvyšuje s kumulatívnou dávkou. Pacienti s rakovinou, ktorí dostávali kumulatívne dávky 140 mg/m² buď samostatne, alebo v kombinácii s inými chemoterapeutikami, mali kumulatívnu 2,6 % pravdepodobnosť klinického kongestívneho zlyhania srdca. V porovnávacích onkologických skúšaní bola celková kumulatívna miera pravdepodobnosti mierneho alebo závažného poklesu LVEF pri tejto dávke na úrovni 13 %.

Aktívne alebo latentné kardiovaskulárne ochorenie, predchádzajúca alebo súbežná rádioterapia v oblasti mediastína/perikardu, predchádzajúca liečba inými antracyklínmi alebo antracendiónmi či súbežné používanie iných kardiotoxických liekov môže zvýšiť riziko srdcovej toxicity. Pred podaním

počiatočnej dávky mitoxantrónu pacientom s rakovinou sa odporúča vyhodnotenie ejekčnej frakcie ľavej komory (left-ventricular ejection fraction, LVEF) pomocou echokardiogramu alebo akvizície s viacnásobným ohraničením (multiple-gated acquisition, MUGA). Počas liečby sa má u pacientov s rakovinou starostlivo monitorovať funkcia srdca. Vyhodnocovanie LVEF sa odporúča vykonávať v pravidelných intervaloch a/alebo ak sa objavia príznaky alebo symptómy kongestívneho zlyhania srdca. Kardiotoxicita sa môže vyskytnúť kedykoľvek počas liečby mitoxantrónom a jej riziko sa zvyšuje s kumulatívnou dávkou. Srdcová toxicita mitoxantrónu sa môže vyskytnúť pri nižších kumulatívnych dávkach bez ohľadu na to, či sú alebo nie sú prítomné srdcové rizikové faktory.

U pacientov liečených mitoxantrónom na akútnu myeloidnú leukémiu sa môže príležitostne vyskytnúť akútne kongestívne zlyhanie srdca.

Útlm kostnej drene

Liečba mitoxantrónom má byť sprevádzaná dôkladným a častým monitorovaním hematologických a chemických laboratórnych parametrov, ako aj častým pozorovaním pacienta. Pred podaním počiatočnej dávky mitoxantrónu, 10 dní po podaní a pred každou následnou infúziou a v prípade, že sa objavia príznaky a symptómy infekcie, sa má vyšetriť úplný krvný obraz vrátane krvných doštičiek. Pacienti majú byť informovaní o rizikách, príznakoch a symptómoch akútnej leukémie a požiadaní, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak by sa takéto príznaky vyskytli aj po uplynutí päťročného obdobia.

U pacientov so zlým celkovým zdravotným stavom alebo s predchádzajúcou chemoterapiou a/alebo rádioterapiou môže byť myelosupresia závažnejšia a predĺžená.

S výnimkou liečby akútnej myeloidnej leukémie sa liečba mitoxantrónom vo všeobecnosti nemá podávať pacientom s východiskovým počtom neutrofilov menším než 1 500 buniek/mm³. U všetkých pacientov, ktorí dostávajú mitoxantrón, sa odporúča vykonávať časté vyšetrenia počtov buniek v periférnej krvi, aby sa monitoroval výskyt útlmu kostnej drene, predovšetkým neutropénie, ktorá môže byť závažná a viesť k infekcii.

Ak sa mitoxantrón používa vo vysokých dávkach (> 14 mg/m²/deň po dobu 3 dní), ako je to indikované na liečbu leukémie, dôjde k závažnej myelosupresii.

Pred začatím konsolidačnej terapie (ak sa používa táto liečba) sa má venovať osobitná pozornosť zabezpečeniu úplného hematologického zotavenia a pacienti majú byť počas tejto fázy dôkladne sledovaní.

Mitoxantrón podávaný v akejkoľvek dávke môže spôsobiť myelosupresiu.

Sekundárna akútna myeloidná leukémia a myelodysplastický syndróm

Inhibitory topoizomerázy II vrátane mitoxantrónu, ak sa používajú ako monoterapia alebo najmä súbežne s inými antineoplastikami a/alebo rádioterapiou, sú spojené s rozvojom akútnej myeloidnej leukémie alebo myelodysplastického syndrómu. Z dôvodu rizika rozvoja sekundárnych malignít sa má pred začatím liečby určiť pomer prínosu a rizika liečby mitoxantrónom.

Nemetastatický karcinóm prsníka

Vzhľadom na chýbajúce dostatočné údaje o účinnosti adjuvantnej liečby karcinómu prsníka a vzhľadom na zvýšené riziko leukémie sa má mitoxantrón používať iba pri metastatickom karcinóme prsníka.

Infekcie

Pacienti, ktorí dostávajú imunosupresíva, ako napríklad mitoxantrón, majú zníženú imunologickú odpoveď na infekciu. Systémové infekcie sa majú liečiť súbežne s liečbou mitoxantrónom alebo tesne pred začatím tejto liečby.

Vakcinácia

Imunizácia živými vírusovými vakcínami (napr. vakcinácia proti žltej zimnici) zvyšuje riziko infekcie a iných nežiaducich reakcií, ako je napríklad gangrenózna vakcína a generalizovaná vakcína, u pacientov so zníženou imunokompetenciou, napríklad počas liečby mitoxantrónom. Živé vírusové

vakcíny sa preto počas liečby nemajú podávať. Po skončení chemoterapie sa odporúča používať živé vírusové vakcíny opatrne a vakcinovať najskôr 3 mesiace po poslednej dávke chemoterapie (pozri časť 4.5).

Antikoncepcia u mužov a žien

Mitoxantrón je genotoxický a považuje sa za potenciálny ľudský teratogén. Preto sa musí mužom, ktorí dostávajú liečbu, odporučiť, aby počas liečby a po dobu najmenej 6 mesiacov po liečbe nespłodili dieťa a aby používali antikoncepciu. Ženy schopné otehotnieť musia mať pred každou dávkou negatívny tehotenský test a počas liečby a po dobu najmenej 4 mesiacov po skončení liečby musia používať účinnú antikoncepciu.

Dojčenie

Mitoxantrón bol zistený v materskom mlieku po dobu až jedného mesiaca po poslednom podaní. Z dôvodu možných závažných nežiaducich reakcií na mitoxantrón u dojčiat je dojčenie kontraindikované (pozri časť 4.3) a pred začatím liečby musí byť ukončené.

Fertilita

Ženy schopné otehotnieť musia byť informované o zvýšenom riziku prechodnej alebo pretrvávajúcej amenorey (pozri časť 4.6).

Mutagenita a karcinogenita

Bolo zistené, že mitoxantrón je mutagénny v bakteriálnych a cicavčích testovacích systémoch, ako aj *in vivo* u potkanov. Liečivo bolo karcinogénne u pokusných zvierat pri dávkach nižších, než je navrhovaná klinická dávka. Preto má mitoxantrón u ľudí potenciál byť karcinogénny.

Syndróm nádorového rozpadu

Pri používaní mitoxantrónu boli hlásené prípady syndrómu nádorového rozpadu. Mali by sa monitorovať hladiny kyseliny močovej, elektrolytov a močoviny.

Zmena sfarbenia moču a iných tkanív

Mitoxantrón môže spôsobiť modrozelené sfarbenie moču po dobu 24 hodín po podaní a pacienti majú byť poučení, aby to počas liečby očakávali. Môže sa tiež objaviť modrasté sfarbenie očných bielok, pokožky a nechtov.

4.5 Liekové a iné interakcie

Kombinácia mitoxantrónu s potenciálne kardiotoxickými liečivami (napr. antracyklínmi) zvyšuje riziko srdcovej toxicity.

Inhibítory topoizomerázy II vrátane mitoxantrónu, ak sa používajú súběžne s inými antineoplastikami a/alebo rádioterapiou, sú spojené s rozvojom akútnej myeloidnej leukémie (AML) alebo myelodysplastického syndrómu (MDS) (pozri časť 4.8).

Mitoxantrón spôsobuje myelosupresiu ako rozšírenie svojho farmakologického účinku. Myelosupresia sa môže zvýšiť, keď sa používa v kombinovanej chemoterapii s iným myelosupresívom, napríklad na liečbu karcinómu prsníka.

Kombinácia mitoxantrónu s inými imunosupresívami môže zvýšiť riziko nadmernej imunodepresie a lymfoproliferatívneho syndrómu.

Imunizácia živými vírusovými vakcínami (napr. vakcinácia proti žltej zimnici) zvyšuje riziko infekcie a iných nežiaducich reakcií, ako je napríklad gangrenózna vakcína a generalizovaná vakcína, u pacientov so zníženou imunokompetenciou, napríklad počas liečby mitoxantrónom. Živé vírusové vakcíny sa preto počas liečby nemajú podávať. Po skončení chemoterapie sa odporúča používať živé vírusové vakcíny opatrne a vakcinovať najskôr 3 mesiace po poslednej dávke chemoterapie (pozri časť 4.4).

Kombinácia antagonistov vitamínu K a cytotoxických látok môže viesť k zvýšenému riziku krvácania. U pacientov, ktorí dostávajú perorálnu antikoagulačnú liečbu, sa má po pridaní a vysadení liečby mitoxantrónom dôkladne sledovať pomer protrombínového času alebo INR a počas súbežnej liečby sa má prehodnocovať častejšie. Na udržanie požadovanej úrovne antikoagulácie môže byť potrebná úprava dávky antikoagulancia.

Bolo preukázané, že mitoxantrón je substrátom pre transportný proteín BCRP *in vitro*. Inhibítory transportéra BCRP (napr. eltrombopag, gefitinib) by mohli viesť k zvýšenej biologickej dostupnosti. Vo farmakokinetickej štúdiu u detí s de novo akútnou myeloidnou leukémiou malo súbežné podávanie cyklosporínu za následok zníženie klírensu mitoxantrónu o 42 %. Induktory transportéra BCRP by mohli potenciálne znížiť expozíciu mitoxantrónu.

Mitoxantrón a jeho metabolity sa vylučujú žlčou a močom, nie je však známe, či sú metabolické alebo vylučovacie dráhy saturovateľné, či môžu byť inhibované alebo indukované, alebo či mitoxantrón a jeho metabolity prechádzajú enterohepatálnou cirkuláciou (pozri časť 5.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia u mužov a žien

Mitoxantrón je genotoxický a považuje sa za potenciálny ľudský teratogén. Preto sa musí mužom, ktorí dostávajú liečbu, odporučiť, aby počas liečby a po dobu najmenej 6 mesiacov po liečbe nespodili dieťa a aby používali antikoncepciu. Ženy schopné otehotnieť musia byť poučené, aby sa vyhýbali otehotneniu, musia mať pred každou dávkou negatívny tehotenský test a počas liečby a po dobu najmenej 4 mesiacov po skončení liečby musia používať účinnú antikoncepciu.

Gravidita

Údaje o použití mitoxantrónu u gravidných žien sú veľmi obmedzené. V štúdiách na zvieratách nebol mitoxantrón v dávkach nižších než expozícia u ľudí teratogénny, ale spôsoboval reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Mitoxantrón sa považuje za potenciálny ľudský teratogén z dôvodu svojho mechanizmu účinku a vývojových účinkov vykazovaných príbuznými látkami. Onkotrone sa nemá podávať počas gravidity, najmä počas jej prvého trimestra. V každom jednotlivom prípade musí byť prínos liečby zvážený oproti možnému riziku pre plod. Ak sa tento liek používa počas gravidity alebo ak pacientka počas užívania mitoxantrónu otehotnie, má byť informovaná o potenciálnom riziku pre plod a má sa jej poskytnúť genetické poradenstvo.

Dojčenie

Mitoxantrón sa vylučuje do materského mlieka a bol zistený v materskom mlieku po dobu až jedného mesiaca po poslednom podaní. Z dôvodu možných závažných nežiaducich reakcií na mitoxantrón u dojčiat je dojčenie kontraindikované (pozri časť 4.3) a pred začatím liečby musí byť ukončené.

Fertilita

Ženy liečené liekom Onkotrone majú zvýšené riziko prechodnej alebo pretrvávajúcej amenorey, a preto sa má pred liečbou zvážiť zachovanie gamét. U mužov nie sú dostupné žiadne údaje, ale u zvierat bola pozorovaná tubulárna atrofia semenníkov a znížený počet spermíí (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Mitoxantrón má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní mitoxantrónu sa môže vyskytnúť zmätenosť a únava (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najzávažnejšími vedľajšími účinkami mitoxantrónu sú myokardiálna toxicita a myelosupresia. Najčastejšími vedľajšími účinkami mitoxantrónu (pozorovanými u viac ako 1 pacienta z 10) sú anémia, leukopénia, neutropénia, infekcie, amenorea, alopecia, nauzea a vracanie.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúca tabuľka je založená na údajoch o bezpečnosti odvodených z klinických skúšaní a spontánných hlásení. Frekvencie sú definované podľa nasledujúceho pravidla: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($> 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($> 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($> 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

Frekvencia	Nežiaduca reakcia
<i>Infekcie a nákazy</i>	
Veľmi časté	infekcia (vrátane smrteľných prípadov)
Menej časté	infekcia močových ciest infekcia horných dýchacích ciest, sepsa oportúnne infekcie
Zriedkavé	pneumónia
<i>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</i>	
Menej časté	akútna myeloidná leukémia, myelodysplastický syndróm, akútna leukémia
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	
Veľmi časté	anémia, neutropénia, leukopénia
Časté	trombocytopénia, granulocytopénia
Menej časté	myelosupresia, zlyhanie kostnej drene abnormálny počet leukocytov
<i>Poruchy imunitného systému</i>	
Menej časté	anafylaxia/anafylaktoidné reakcie (vrátane šoku)
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	
Časté	anorexia

Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Menej časté	kolísanie telesnej hmotnosti, syndróm nádorového rozpadu*
* Akútna T-bunková a B-bunková lymfoblastová leukémia a non-Hodgkinove lymfómy (NHL) sú najčastejšie spojené s TLS.	
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Časté	letargia
Menej časté	úzkosť, zmätenosť, bolesť hlavy, parestézia
<i>Poruchy oka</i>	
Menej časté	zmena sfarbenia očných bielok
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>	
Časté	kongestívne zlyhanie srdca infarkt myokardu (vrátane smrteľných prípadov)
Menej časté	arytmia sínusová bradykardia abnormálny elektrokardiogram znížená ejekčná frakcia ľavej komory
Zriedkavé	kardiomyopatia
<i>Poruchy ciev</i>	
Menej časté	podliatiny, krvácanie, hypotenzia
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	
Časté	dyspnoe
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	
Veľmi časté	nauzea, vracanie
Časté	zápcha, hnačka, stomatitída

Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Menej časté	bolesť brucha, gastrointestinálne krvácanie, zápal sliznice, pankreatitída
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	
Menej časté	hepatotoxicita zvýšené hladiny aspartátaminotransferázy
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	
Veľmi časté	alopécia
Menej časté	erytém, poruchy nechtov, vyrážka zmena sfarbenia pokožky nekróza tkaniva (po extravazácii)
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	
Menej časté	zvýšený sérový kreatinín zvýšené hladiny močovínového dusíka v krvi toxická nefropatia, zmena sfarbenia moču
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	
Menej časté	amenorea
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	
Časté	asténia
	únava, pyrexia
Menej časté	edém, extravazácia*, dysgeúzia

* Bola hlásená extravazácia v mieste podania infúzie, ktorá môže mať za následok erytém, opuch, bolesť, pálenie a/alebo modrasté sfarbenie pokožky. Extravazácia môže mať za následok nekrózu tkaniva s následnou potrebou odstránenia nekrotického tkaniva a vykonania kožného štepu. V mieste podania infúzie bola hlásená aj flebitída.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Počas liečby mitoxantrónom alebo po uplynutí mesiacov až rokov po skončení liečby sa môže vyskytnúť myokardiálna toxicita, ktorá sa prejavuje v jej najzávažnejšej forme potenciálne nezvratným a smrteľným kongestívnym zlyhaním srdca (congestive heart failure, CHF). Toto riziko sa zvyšuje s kumulatívnou dávkou. V klinických skúšaniach mali pacienti s rakovinou, ktorí dostávali kumulatívne dávky 140 mg/m² buď samostatne, alebo v kombinácii s inými chemoterapeutikami, kumulatívnu 2,6 % pravdepodobnosť klinického kongestívneho zlyhania srdca.

Myelosupresia je nežiaducim účinkom mitoxantrónu obmedzujúcim dávku. Myelosupresia môže byť výraznejšia a dlhšie trvajúca u pacientov, ktorí predtým podstúpili chemoterapiu alebo rádioterapiu. V klinickom skúšaní u pacientov s akútnou leukémiou sa vyskytla významná myelosupresia u všetkých pacientov, ktorí dostávali liečbu mitoxantrónom. U 80 pacientov zaradených do tohto klinického skúšania dosahovali hodnoty mediánu najnižšieho počtu bielych krviniek úroveň 400/μl (stupeň 4 podľa WHO) a počtu krvných doštičiek úroveň 9 500/μl (stupeň 4 podľa WHO). Pri akútnej leukémii je ťažké vyhodnotiť hematologickú toxicitu, pretože tradičné parametre útlmu kostnej drene, ako napríklad počty bielych krviniek a krvných doštičiek, sú skreslené náhradou kostnej drene leukemickými bunkami.

Pediatrická populácia

Liečba mitoxantrónom sa u pediatrickej populácie neodporúča. Bezpečnosť a účinnosť neboli stanovené.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Nie je známe žiadne špecifické antidotum mitoxantrónu. Boli hlásené náhodné predávkovania. Štyria pacienti, ktorí dostali dávku 140 až 180 mg/m² ako jednorazovú bolusovú injekciu, zomreli v dôsledku závažnej leukopénie s infekciou. Počas dlhých období závažnej myelosupresie môže byť potrebná hematologická podpora a antimikrobiálna terapia.

Aj keď pacienti so závažným zlyhaním obličiek neboli skúmaní, mitoxantrón sa v rozsiahlej miere viaže na tkanivo a je nepravdepodobné, že by jeho terapeutický účinok alebo toxicita boli zmiernené peritoneálnou dialýzou alebo hemodialýzou.

Môže sa pozorovať hematopoetická, gastrointestinálna, hepatálna alebo renálna toxicita v závislosti od podanej dávky a fyzického stavu pacienta. V prípadoch predávkovania sa majú pacienti dôkladne sledovať.

Liečba má byť symptomatická a podporná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, antracyklíny a podobné liečivá, ATC kód: L01DB07.

Mechanizmus účinku

Mitoxantrón, látka reagujúca s DNA, ktorá sa pomocou vodíkovej väzby integruje do kyseliny deoxyribonukleovej (DNA), spôsobuje jej zosieťovanie a prerušenie vlákien. Mitoxantrón tiež interferuje s kyselinou ribonukleovou (RNA) a je silným inhibítorom topoizomerázy II, enzýmu zodpovedného za rozvíjanie a opravu poškodenej DNA. Má cytocídny účinok na bujnejúce aj nebujnejúce kultivované ľudské bunky, čo naznačuje, že nevykazuje špecifický účinok na fázy bunkového cyklu ani aktivitu proti rýchlo bujnejúcim a pomaly rastúcim novotvarom. Mitoxantrón blokuje bunkový cyklus vo fáze G2, čo vedie k zvýšeniu bunkovej RNA a polyploidie.

Bolo preukázané, že mitoxantrón *in vitro* inhibuje bujnenie B buniek, T buniek a makrofágov a zhoršuje antigénovú prezentáciu, ako aj sekréciu interferónu gama, faktora nádorovej nekrózy alfa a interleukínu-2.

Farmakodynamické účinky

Mitoxantrón, syntetický derivát antracéniónu, je zavedeným cytotoxickým antineoplastikom. Jeho terapeutická účinnosť bola hlásená pri mnohých malignitách.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Liečba mitoxantrónom v dávkach 12 až 14 mg/m² bola účinná pri liečbe rôznych druhov rakoviny. Toto dávkovanie sa podáva v 21-denných cykloch, na indukčnú terapiu AML po dobu troch po sebe nasledujúcich dní a na konsolidačnú terapiu po dobu dvoch dní. Mitoxantrón je aktívny, keď sa podáva samostatne alebo v kombinácii s inými protirakovinovými látkami alebo kortikosteroidmi.

Mitoxantrón v kombinácii s inými cytostatickými liečivami je účinný pri liečbe metastatického karcinómu prsníka, a to aj u pacientov, u ktorých zlyhala adjuvantná liečba režimom obsahujúcim antracyklín.

Mitoxantrón v kombinácii s kortikosteroidmi zlepšuje tlmenie bolesti a kvalitu života pacientov s pokročilým kastrochne rezistentným karcinómom prostaty, bez akéhokoľvek zlepšenia celkového prežívania.

Mitoxantrón v kombinácii s cytarabínom ako počiatočná indukčná liečba je prinajmenšom rovnako účinný pri indukcii remisie ako kombinácie daunorubicínu u dospelých pacientov s predtým neliečenou AML. Mitoxantrón samotný alebo v kombinácii s inými cytostatickými liekmi vykazuje objektívnu odpoveď u pacientov s niekoľkými typmi NHL. Dlhodobá užitočnosť mitoxantrónu je obmedzená objavujúcou sa rezistenciou rakoviny, ktorá napokon môže skončiť smrťou, keď sa používa ako liečba poslednej línie.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť u pediatrických pacientov neboli stanovené.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Farmakokinetické vlastnosti mitoxantrónu u pacientov po intravenóznom podaní jednorazovej dávky je možné charakterizovať trojkompartimentovým modelom. U pacientov, ktorým sa podáva dávka 15 až 90 mg/m², existuje lineárny vzťah medzi dávkou a plochou pod krivkou koncentrácie (AUC). Akumulácia liečiva v plazme nebola zjavná, keď sa mitoxantrón podával jedenkrát denne po dobu piatich dní alebo ako jedna dávka každé tri týždne.

Distribúcia

Distribúcia do tkanív je rozsiahla: distribučný objem v ustálenom stave presahuje 1 000 l/m². Plazmatické koncentrácie počas prvých dvoch hodín klesajú rýchlo a následne pomaly. 78 % mitoxantrónu sa viaže na plazmatické bielkoviny. Naviazaná frakcia je nezávislá od koncentrácie a nie je ovplyvnená prítomnosťou fenytoínu, doxorubicínu, metotrexátu, prednizónu, prednizolónu, heparínu ani aspirínu.

Mitoxantrón neprechádza hematoencefalickou bariérou. Distribúcia do semenníkov je relatívne nízka.

Biotransformácia a eliminácia

Dráhy vedúce k metabolizmu mitoxantrónu neboli objasnené. Mitoxantrón sa vylučuje pomaly v moči a stolici ako nezmenené liečivo alebo ako neaktívne metabolity. V štúdiách u ľudí sa počas 5-dňového obdobia po podaní lieku vylúčilo iba 10 % dávky v moči a 18 % dávky v stolici buď ako liečivo, alebo ako metabolit. Z materiálu zisteného v moči tvorilo 65 % nezmenené liečivo. Zvyšných 35 % bolo zložených z derivátov monokarboxylových a dikarboxylových kyselín a ich glukuronidových konjugátov.

Mnohé z hlásených hodnôt polčasu pre fázu eliminácie sú v rozsahu od 10 do 40 hodín, ale niekoľko ďalších autorov hlásilo oveľa dlhšie hodnoty v rozsahu od 7 do 12 dní. Rozdiely v odhadoch môžu byť spôsobené dostupnosťou údajov v neskorých časoch po dávkach, vážením údajov a citlivosťou testov.

Osobitné populácie

Klírens mitoxantrónu môže byť pri poruche funkcie pečene znížený.

Nezdá sa, že by existovali významné rozdiely vo farmakokinetických vlastnostiach mitoxantrónu medzi staršími a mladými dospelými pacientmi. Vplyv pohlavia, rasy a poruchy funkcie obličiek na farmakokinetické vlastnosti mitoxantrónu nie je známy.

Farmakokinetické vlastnosti mitoxantrónu v pediatrickej populácii sú neznáme.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie toxicity po jednorazovom a opakovanom podaní boli vykonané na myšiach, potkanoch, psoch, králikoch a opiciach. Hematopoetický systém bol primárnym cieľovým orgánom toxicity vykazujúcim myelosupresiu. Ďalšími cieľmi boli srdce, obličky, gastrointestinálny trakt a semenníky. Bola pozorovaná tubulárna atfia semenníkov a znížený počet spermií.

Mitoxantrón bol mutagénny a klastogénny vo všetkých testovacích systémoch *in vitro* a u potkanov *in vivo*. U potkanov a samcov myši sa pozorovali karcinogénne účinky. Liečba gravidných potkanov počas organogénneho obdobia gravidity bola spojená s retardáciou rastu plodu pri dávkach > 0,01-násobok odporúčanej dávky u ľudí na základe dávkovania v mg/m². Keď boli gravidné králiky liečené počas organogénzy, pozoroval sa zvýšený výskyt predčasného pôrodu pri dávkach > 0,01-násobok odporúčanej dávky u ľudí na základe dávkovania v mg/m². V týchto štúdiách neboli pozorované žiadne teratogénne účinky, ale maximálne testované dávky boli výrazne pod odporúčanou dávkou u ľudí (0,02-násobok u potkanov a 0,05-násobok u králikov na základe dávkovania v mg/m²). V dvojgeneračnej štúdiu u potkanov neboli pozorované žiadne účinky na vývoj mláďat ani na fertilitu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný
trihydrát octanu sodného
kyselina octová
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Roztok Onkotrone sa nesmie miešať s inými liekmi ani v infúzii, ani v injekcii.
Nepodávajúte Onkotrone tou istou intravenóznou linkou ako ostatné lieky.

Roztok Onkotrone sa nesmie miešať s heparínom, aztreonamom, piperacilínom/tazobaktámom, propofolom, hydrokortizónom, paklitaxelom, pretože môže dôjsť k precipitácii.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Po prvom otvorení injekčnej liekovky

Injekčný roztok Onkotrone môže byť vydávaný po častiach podľa potreby. Vydávanie sa má uskutočniť za kontrolovaných a overených aseptických podmienok. Za takýchto podmienok bola chemická a fyzikálna stabilita potvrdená počas 7 dní pri teplote 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa liek musí použiť okamžite, pokiaľ metóda otvorenia vopred nevytlúči riziko mikrobiálnej kontaminácie. Ak sa liek nepoužije okamžite, za čas použiteľnosti a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a nemajú presiahnuť 7 dní pri teplote 25 °C.

Po zriadení alebo rekonštitúcii podľa pokynov (infúzne roztoky obsahujúce mitoxantrón na okamžité použitie)

Infúzny roztok na okamžité použitie sa má použiť do 4 dní, ak sa uchováva pri teplote 4 °C – 25 °C, a ak sa rekonštitúcia alebo zriadenie uskutočnilo v kontrolovaných a overených aseptických podmienkach. Potom sa majú zvyšné roztoky zlikvidovať.

Z mikrobiologického hľadiska sa infúzne roztoky na okamžité použitie majú použiť okamžite. Ak sa infúzny roztok na okamžité použitie nepoužije okamžite, za čas použiteľnosti a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a nemajú zvyčajne presiahnuť 4 dni pri teplote 4 °C – 25 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C. Neuchovávajúte v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklenená injekčná liekovka uzavretá gumovou zátkou.

Obsah balenia

1 injekčná liekovka s obsahom 10 mg mitoxantrónu v 5 ml injekčného roztoku.

1 injekčná liekovka s obsahom 20 mg mitoxantrónu v 10 ml injekčného roztoku.

1 injekčná liekovka s obsahom 25 mg mitoxantrónu v 12,5 ml injekčného roztoku.

1 injekčná liekovka s obsahom 30 mg mitoxantrónu v 15 ml injekčného roztoku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Roztoky obsahujúce mitoxantrón sa majú zozbierať oddelene od liekov po expirácii. Obdobným spôsobom sa majú zozbierať a zlikvidovať prázdne injekčné liekovky (pozri časť 4.4).

Pri zaobchádzaní s liekom Onkotrone je nutné sa vyhnúť kontaminácii. Pri príprave a podávaní lieku, pri likvidácii kontaminovaných materiálov aj pri čistení kontaminovaných predmetov (napr. sanitárna keramika) sa vždy musia používať rukavice a ochranné okuliare.

Predmety, ktoré prišli do styku s roztokmi mitoxantrónu sa môžu čistiť suspenziou pozostávajúcou z 5,5 hmotnostných dielov chlórnanu vápenatého a 13 dielov vody. Potom sa dôkladne opláchnu vodou. Prístroje, ktoré boli vo vnútri dekontaminované chlórnanom, sa môžu opäť použiť pre roztoky mitoxantrónu až po prepláchnutí zriedenou kyselinou octovou a nasledujúcim viacnásobným opláchnutím vodou.

Ak sa mitoxantrón dostane do kontaktu s očami, kožou alebo sliznicou, postihnuté miesto sa musí okamžite dôkladne opláchnuť vodou.

Všetok nepoužitý liek a odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Baxter Slovakia s.r.o.
Dúbravská cesta 2
84104 Bratislava
Slovensko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0019/97-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. januára 1997
Dátum posledného predĺženia: 17. mája 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2023