

# І Н С Т Р У К Ц І Я

## для медичного застосування лікарського засобу

### МІТОКСАНТРОН (MITOXANTRON)

#### **Склад:**

*діюча речовина:* mitoxantrone;

1 мл розчину містить 2 мг мітоксантрону (у вигляді мітоксантрону гідрохлорид);

*допоміжні речовини:* натрію хлорид, натрію ацетат тригідрат, кислота оцтова льодяна, натрію сульфат безводний, кислота хлористоводнева розведена, вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Концентрат для розчину для інфузій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозорий синій розчин, без видимих часток.

**Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Антрацикліни та споріднені сполуки.  
Код АТХ L01D B07.

#### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Мітоксантрон є похідним антрацендіону. Він зв'язується з ядерною ДНК. Механізм дії мітоксантрону ще не вивчений повністю. Мітоксантрон чинить цитотоксичний ефект як на проліферуючі, так і непроліферуючі клітини людини, тобто його дія не залежить від фази клітинного циклу.

Мітоксантрон можна застосовувати у поєднанні з іншими антинеопластичними засобами і глюкокортикостероїдами. При цьому посилюється дія на функцію кісткового мозку та слизову оболонку шлунково-кишкового тракту, однак ці ефекти мають оборотний характер. Адекватна корекція доз дозволяє запобігти відповідним небажаним побічним ефектам.

*Фармакокінетика.*

Після внутрішньовенного введення кліренс мітоксантрону з плазми крові має трифазний характер.

Мітоксантрон швидко і широко розподіляється у тканинах.

Приблизно 78 % мітоксантрону зв'язується з білками плазми крові.

Мітоксантрон виводиться нирками та гепатобіліарною системою. У перші 5 діб після введення екскретується лише 20-32 % дози (6-11 % із сечею і 13-25 % з калом). Із сечею 65 % мітоксантрону виводиться у незмінену вигляді, а 35 % – переважно у вигляді двох неактивних метаболітів та їх глюкуронідних кон'югатів. Приблизно дві третини від їхньої кількості екскретується у першу добу.

Процес елімінації мітоксантрону повільний, середній період напіввиведення становить 12 діб (діапазон 5-18 діб). Концентрації мітоксантрону в тканинах утримуються на стабільному рівні тривалий час. Періоди напіввиведення мітоксантрону приблизно однакові при одноразовому введенні препарату кожні 3 тижні і при введенні 5 днів поспіль кожні 3 тижні.

#### **Клінічні характеристики.**

##### **Показання.**

- Метастатичний рак молочної залози, неходжкінська лімфома та гострий нелімфобластний лейкоз (у вигляді монотерапії або у комбінації з іншими антинеопластичними засобами).
- Поширений гормонрефрактерний рак передміхурової залози з больовим синдромом, у разі недостатньої ефективності або неможливості застосування анальгетичних засобів (у комбінації з низькими дозами кортикостероїдів).

### ***Протипоказання.***

- Виражене пригнічення функції кісткового мозку.
- Підвищена чутливість до мітоксантрону або до інших компонентів препарату.
- Не допускається інтратекальне введення мітоксантрону.
- Не допускається внутрішньоартеріальне введення мітоксантрону.

### ***Особливі заходи безпеки.***

Препарат слід застосовувати у спеціалізованому стаціонарі.

При роботі з препаратом необхідно дотримуватися загальних правил безпеки при поводженні з цитотоксичними речовинами.

Необхідно користуватися захисним одягом (одноразовими рукавичками, масками, окулярами, халатами та шапочками або комбінезонами).

Необхідно вживати заходи для запобігання потраплянню розчинів мітоксантрону на шкіру, слизові оболонки або в очі. Якщо це все ж сталося, уражене місце негайно промивати великою кількістю води.

При відборі препарату з флакона його слід тримати пробкою догори, оскільки при контакті розчину мітоксантрону з пробкою потенційно можливе його розпилення.

Вагітному медичному персоналу не можна працювати з препаратом.

Рекомендується така процедура очищення поверхонь у разі потрапляння на них розчинів мітоксантрону. Готують 50 % водний розчин свіжого концентрованого хлорного вапна (з вмістом активного хлору приблизно 10-13 %). Можна використовувати комерційні засоби будь-яких відомих виробників, що містять гіпохлорит натрію або кальцію. Одержаним розчином хлорного вапна змочувати шматок тканини і накладати його на забруднену ділянку. Розлитий розчин мітоксантрону можна вважати дезактивованим після повного зникнення блакитного забарвлення. Потім ділянку промивати водою і протирати сухою тканиною. Усі ці маніпуляції необхідно виконувати у захисному одязі.

Невикористані залишки препарату, а також усі інструменти та матеріали, що контактували з мітоксантроном при приготуванні та введенні розчинів для інфузій і прибиранні, необхідно знищувати згідно із затвердженою процедурою утилізації відходів цитотоксичних речовин, бажано шляхом високотемпературного спалення.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

При застосуванні мітоксантрону у поєднанні з іншими лікарськими засобами, що пригнічують функцію кісткового мозку, мієлотоксичність мітоксантрону та/або інших препаратів може посилюватися.

При комбінованому застосуванні мітоксантрону та інших потенційно кардіотоксичних лікарських засобів (наприклад, інших антрациклінів) ризик кардіотоксичних ефектів зростає.

Терапія інгібіторами топоізомерази II, зокрема мітоксантроном, у поєднанні з іншими протипухлинними препаратами та/або променевою терапією асоціюється зі зростанням ризику розвитку гострого мієлоїдного лейкозу або мієлодиспластичного синдрому.

Імунізація у період лікування мітоксантроном може бути неефективною.

### ***Особливості застосування.***

Лікування мітоксантроном слід проводити під контролем лікаря-онколога при наявності засобів для клінічного і лабораторного моніторингу стану пацієнта під час і після лікування.

При маніпуляціях з препаратом необхідно дотримуватися правил роботи з цитотоксичними речовинами.

У процесі лікування необхідно регулярно контролювати головні клінічні, гематологічні та біохімічні показники. Кількість формених елементів крові необхідно визначати кілька разів протягом курсу лікування. Залежно від цих показників відповідним чином слід коригувати дози препарату.

Мітоксантрон необхідно з обережністю призначати пацієнтам з мієлосупресією або поганим загальним станом. У таких випадках рекомендується частіше визначати кількість формених елементів крові та звертати особливу увагу на кількість нейтрофілів. Мієлосупресія може бути тяжчою і тривалішою у пацієнтів, які раніше отримували хіміо- або променеви терапію, а також у виснажених хворих.

Відзначалися випадки функціональних змін з боку серця, зокрема розвиток хронічної серцевої недостатності та зменшення фракції викиду лівого шлуночка. Більшість побічних ефектів з боку серцево-судинної системи відзначалися у пацієнтів, які раніше отримували антрацикліни або інші кардіотоксичні онколітичні препарати та/або променеви терапію на ділянку грудної клітки/середостіння, а також у хворих з кардіологічними захворюваннями в анамнезі. Пацієнтам цих категорій мітоксантрон рекомендується призначати у повній дозі згідно з типовою схемою, однак у таких випадках лікар має бути особливо уважним і проводити регулярні ретельні кардіологічні обстеження від самого початку лікування. Особлива обережність необхідна при лікуванні хворих, які раніше отримали максимальні кумулятивні дози антрациклінів (наприклад, доксорубіцину або даунорубіцину).

Оскільки досвід тривалої терапії мітоксантроном обмежений, рекомендується також проводити кардіологічні обстеження пацієнтів без певних факторів ризику, якщо кумулятивна доза мітоксантрону перевищує 160 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла.

Пацієнти з серцевою недостатністю загалом добре піддаються підтримуючому лікуванню препаратами дигіталісу і/або діуретиками.

Пацієнти з тяжкою печінковою недостатністю, набряками, асцитом або плевральним випотом мають перебувати під пильним наглядом.

При лікуванні пацієнтів із захворюваннями печінки та нирок необхідна обережність.

1 флакон мітоксантрон 10 мг/5 мл містить 0,739 ммоль натрію.

1 флакон мітоксантрон 20 мг/10 мл містить 1,478 ммоль натрію.

Це слід враховувати при лікуванні пацієнтів, які дотримуються контрольованої гіпонатрієвої дієти.

Мітоксантрон може забарвлювати сечу в синьо-зелений колір протягом 24 годин після введення препарату. Пацієнтів слід заздалегідь попереджати про це явище.

У поодиноких випадках шкіра та нігті можуть набувати блакитнувато забарвлення. Дуже рідко спостерігається оборотне блакитне забарвлення склери.

При лікуванні мітоксантроном лейкозу може розвиватися гіперурикемія внаслідок швидкого лізису клітин пухлини. Для запобігання цьому явищу слід регулярно контролювати рівень сечової кислоти у сироватці крові і призначати препарати для зниження концентрації сечової кислоти ще до початку протилейкозної терапії.

У разі наявності панцитопенії або тяжких виражених інфекцій слід з обережністю застосовувати мітоксантрон.

Системні інфекції необхідно пролікувати безпосередньо перед або в процесі терапії мітоксантроном.

Мітоксантрон не призначений для підшкірних, внутрішньом'язових та артеріальних ін'єкцій. Після введення препарату в артерію повідомлялося про випадки місцевої/регіональної невропатії, іноді незворотного характеру.

Досвід застосування мітоксантрон 10 мг/5 мл в інший спосіб, крім внутрішньовенного шляху введення, відсутній. Безпека інтратекального введення не визначена.

Мітоксантрон не слід застосовувати інтратекально. Повідомлялося про розвиток після інтратекальних ін'єкцій невропатії та нейротоксичності з боку центральної та периферичної нервової системи. Згадані повідомлення включали випадки епілептичних нападів, що призводили до коми та тяжких неврологічних наслідків і паралічу, який супроводжувався дисфункцією кишечника та сечового міхура.

Імунізація у період лікування мітоксантроном може бути неефективною. Слід уникати імунізації живими вірусними вакцинами.

Лікування мітоксантроном може спричинити зниження кількості сперматозоїдів і якості сперми у пацієнтів-чоловіків.

Пацієнткам репродуктивного віку та їхнім партнерам необхідно користуватися ефективними контрацептивними засобами під час лікування і протягом щонайменше 6 місяців після закінчення терапії мітоксантроном.

Мітоксантрон є фізично і хімічно стабільним протягом 28 діб після першого відкриття упаковки у разі зберігання в морозильнику, холодильнику або при кімнатній температурі у захищеному або не захищеному від світла місці.

Розчини для інфузій з концентрацією мітоксантрону 0,3 мг/мл і 0,5 мг/мл, приготовані шляхом розведення препарату 0,9 % розчином натрію хлориду, є фізично і хімічно стабільними протягом 28 діб у разі зберігання при температурі 2-8 °С у захищеному від світла місці або при кімнатній температурі (20-25°С) у захищеному або не захищеному від світла місці.

Розчини для інфузій з концентрацією мітоксантрону 0,3 мг/мл і 0,5 мг/мл, приготовані шляхом розведення препарату 5 % розчином глюкози, є фізично і хімічно стабільними протягом 28 діб у разі зберігання при температурі 2-8 °С у захищеному від світла місці та протягом 7 діб у разі зберігання при кімнатній температурі (20-25 °С) у захищеному або не захищеному від світла місці.

З мікробіологічної точки зору препарат слід застосовувати одразу ж після відкриття упаковки, а розчин для інфузій – одразу ж після приготування. Якщо препарат або розчин для інфузій не використали негайно, за тривалістю і умовами їх зберігання має стежити медичний персонал. Зазвичай час зберігання не повинен перевищувати 24 години при кімнатній температурі (20-25 °С), якщо тільки всі маніпуляції не виконували у контрольованих і атестованих асептичних умовах.

#### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

Мітоксантрон протипоказаний у період вагітності або годування груддю.

Мітоксантрон може виявити генотоксичну дію. Тому чоловікам, які лікуються мітоксантроном, рекомендується утримуватись від зачаття протягом періоду лікування та впродовж 6 місяців після його закінчення і звернутися за консультацією з приводу консервації сперми до початку терапії через можливість розвитку незворотного безпліддя у результаті лікування мітоксантроном.

Відповідні добре контрольовані клінічні дослідження на вагітних не проводилися. Доклінічні дослідження виявили репродуктивну токсичність, мутагенність і канцерогенність мітоксантрону, тобто він може становити потенційну небезпеку для людини. Дослідження тератогенності на тваринах були недостатніми, тому ризик тератогенних ефектів оцінити неможливо. Мітоксантрон не призначати вагітним, особливо протягом I триместру вагітності. У випадку застосування цього лікарського засобу у період вагітності або в разі настання вагітності у період лікування цим препаратом, пацієнтку слід повідомити про потенційну небезпеку для плода. Жінкам репродуктивного віку та їхнім статевим партнерам слід рекомендувати уникати вагітності та застосовувати ефективні засоби контрацепції під час терапії та принаймні протягом 6 місяців після її припинення.

Мітоксантрон був виявлений у грудному молоці в значній концентрації (18 нг/мл) через 28 діб після останнього введення препарату. Оскільки мітоксантрон потенційно може спричиняти серйозні небажані реакції у немовлят, годування груддю необхідно припинити до початку терапії. Годування груддю протипоказане під час терапії мітоксантроном.

#### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.***

З огляду на можливі небажані ефекти, мітоксантрон може спричиняти незначний або помірний вплив на здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами.

#### ***Спосіб застосування та дози.***

Препарат призначений лише для внутрішньовенного введення.

Перед застосуванням препарат необхідно розвести щонайменше 50 мл 0,9 % розчину натрію хлориду або 5 % розчину глюкози. Одержаний розчин для інфузій слід вводити протягом не менше 3 хвилин через бічний порт інфузійної системи у струмінь 0,9 % розчину натрію хлориду або 5 % розчину глюкози.

Мітоксантрон не слід змішувати з іншими лікарськими засобами в одному інфузійному флаконі. У разі екстравазації введення препарату слід негайно припинити і продовжувати інфузію в іншу вену. Враховуючи відсутність шкірно-наривної дії мітоксантрону, ризик тяжких місцевих реакцій при випадковому паравенозному введенні препарату незначний.

Дози для дорослих і пацієнтів літнього віку.

Метастатичний рак молочної залози, неходжкінська лімфома.

*Монотерапія.* Мітоксантрон рекомендується вводити у початковій дозі 14 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла шляхом одноразової внутрішньовенної інфузії. Курси лікування повторювати з інтервалами у 21-й день за умови нормалізації кількості лейкоцитів і тромбоцитів у крові. При лікуванні пацієнтів зі зниженими резервами кісткового мозку (наприклад, унаслідок попередньої хіміотерапії або поганого загального стану) початкову дозу рекомендується знижувати до 12 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла або нижче.

Наступні дози і час їх введення визначають залежно від ступеня і тривалості мієлосупресії. Мітоксантрон не застосовувати пацієнтам, якщо кількість нейтрофілів становить <1500/мм<sup>3</sup> та/або тромбоцитів <25000/мм<sup>3</sup>. У таблиці 1 наведені рекомендації щодо корекції доз при лікуванні поширеного раку молочної залози і неходжкінської лімфоми, виходячи з найнижчої кількості лейкоцитів і тромбоцитів (яка зазвичай спостерігається приблизно через 10 діб після введення препарату).

Таблиця 1.

Мінімальна кількість формених елементів крові після введення попередньої дози		Час нормалізації показників	Наступна доза після нормалізації гематологічних показників
Лейкоцити	Тромбоцити		
> 1,5 × 10 <sup>9</sup> /л	та > 50 × 10 <sup>9</sup> /л	≤ 21 доби	Доза, що дорівнює попередній, введення після нормалізації гематологічних показників.
> 1,5 × 10 <sup>9</sup> /л	та > 50 × 10 <sup>9</sup> /л	> 21 доби	Відстрочення введення до нормалізації гематологічних показників, потім введення дози, що дорівнює попередній.
< 1,5 × 10 <sup>9</sup> /л	або < 50 × 10 <sup>9</sup> /л	Будь-який	Доза, зменшена на 2 мг/м <sup>2</sup> порівняно з попередньою, введення після нормалізації гематологічних показників.
< 1 × 10 <sup>9</sup> /л	або < 25 × 10 <sup>9</sup> /л	Будь-який	Доза, зменшена на 4 мг/м <sup>2</sup> порівняно з попередньою, введення після нормалізації гематологічних показників.

*Комбінована терапія.* Мітоксантрон можна застосовувати як складову комбінованої хіміотерапії. При метастатичному раку молочної залози ефективною є терапія мітоксантроном у поєднанні з циклофосфамідом і 5-фторурацилом або метотрексатом і мітоміцином С.

При застосуванні мітоксантрону в комбінації з іншими мієлосупресивними препаратами початкову дозу необхідно знижувати на 2-4 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла порівняно з рекомендованою

дозою при монотерапії. Наступні дози визначати залежно від ступеня і тривалості мієлосупресії (див. таблицю 1).

Гострий нелімфобластний лейкоз.

*Монотерапія при рецидиві.* Для індукції ремісії мітоксантрон рекомендується вводити внутрішньовенно 1 раз на добу в дозі 12 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла протягом 5 днів поспіль (усього 60 мг/м<sup>2</sup>). У пацієнтів, у яких була досягнута повна ремісія під час клінічних досліджень, це відбулося вже після першого курсу такої терапії.

*Комбінована терапія.* При лікуванні гострого нелімфобластного лейкозу мітоксантрон найчастіше застосовують у поєднанні з цитарабіном. Така комбінована схема є ефективною як при первинному ГНЛЛ, так і при рецидиві захворювання.

При індукційній терапії першої лінії мітоксантрон слід вводити внутрішньовенно у дозі 10-12 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла на добу 3 дні поспіль у комбінації з цитарабіном у дозі 100 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла на добу протягом 7 діб (шляхом безперервної внутрішньовенної інфузії). Зазвичай після першого курсу індукційної терапії слід призначати ще один курс індукційної терапії і курс консолідуючої терапії. Під час клінічних досліджень тривалість курсів індукційної і консолідуючої терапії мітоксантроном зменшували до 2 діб, а тривалість курсів лікування цитарабіном – до 5 діб. У кожному конкретному випадку рішення про модифікацію стандартної схеми терапії приймає лікар, зважаючи на стан хворого.

У разі рецидиву захворювання або неефективності традиційної хіміотерапії першої лінії можна застосовувати мітоксантрон у поєднанні з етопозидом. Однак слід мати на увазі, що комбінована терапія мітоксантроном і етопозидом або іншими цитотоксичними препаратами може спричинити більш виражену мієлосупресію, ніж монотерапія мітоксантроном.

Корекцію доз мітоксантрон у слід здійснювати залежно від тяжкості токсичних ефектів, відповіді на терапію та індивідуальних характеристик пацієнтів.

Гормонрефрактерний рак передміхурової залози з больовим синдромом.

Мітоксантрон слід призначати у дозі 12 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла шляхом коротких внутрішньовенних інфузій з інтервалами у 21 день у поєднанні з преднізолоном (10 мг перорально).

У таблицях 2 і 3 наведені рекомендації щодо корекції доз мітоксантрон у при лікуванні гормонрефрактерного раку передміхурової залози з больовим синдромом.

Таблиця 2.

Кількість формених елементів крові безпосередньо перед наступним курсом лікування			Корекція доз під час наступного курсу лікування
Лейкоцити	Гранулоцити	Тромбоцити	
> 3 × 10 <sup>9</sup> /л	та > 1,5 × 10 <sup>9</sup> /л	та > 150 × 10 <sup>9</sup> /л	Корекція доз не потрібна.
< 3 × 10 <sup>9</sup> /л	або < 1,5 × 10 <sup>9</sup> /л	або < 150 × 10 <sup>9</sup> /л	Збільшення інтервалів між курсами з інкрементом в один тиждень до нормалізації кількості формених елементів крові.

Таблиця 3.

Найнижча кількість формених елементів крові (через 10-14 діб після введення)		Корекція доз під час наступного курсу лікування
Гранулоцити	Тромбоцити	
< 0,5 × 10 <sup>9</sup> /л	або < 50 × 10 <sup>9</sup> /л	Зниження дози на 2 мг/м <sup>2</sup>
> 1,0 × 10 <sup>9</sup> /л	та > 100 × 10 <sup>9</sup> /л	При мінімальних токсичних ефектах негематологічного характеру – збільшення дози на 2 мг/м <sup>2</sup>

Лікування особливих груп пацієнтів.

У разі відхилення від норми результатів печінкових тестів може бути необхідною корекція доз. При лікуванні пацієнтів із захворюваннями печінки необхідна обережність. Обережність також необхідна при лікуванні пацієнтів із захворюваннями нирок.

### ***Діти.***

Досвід застосування мітоксантрон у педіатричній практиці обмежений.

### ***Передозування.***

Залежно від дози і фізичного стану пацієнта можуть відзначатися токсичні ураження системи кровотворення (з такими проявами, як агранулоцитоз, тяжка тромбоцитопенія), шлунково-кишкового тракту, печінки та нирок.

У поодиноких випадках ненавмисне одноразове введення мітоксантрон у дозах понад 10 разів вищих за рекомендовану спричиняло летальний наслідок внаслідок тяжкої лейкопенії із супутніми інфекціями.

Специфічний антидот мітоксантрон невідомий.

У випадку передозування пацієнт має перебувати під пильним наглядом. Лікування – симптоматичне і підтримуюче.

Малоймовірно, що перитонеальний діаліз або гемодіаліз можуть бути ефективними у разі передозування, оскільки мітоксантрон інтенсивно зв'язується з тканинами.

Ступінь пригнічення кровотворної функції кісткового мозку, в крайньому випадку – розвиток агранулоцитозу з некротичною ангіною і критичною тромбоцитопенією, визначають подальший перебіг хвороби при гострому і хронічному передозуванні, які у найгіршому випадку можуть мати фатальні наслідки. Так можуть виникати виразки у порожнині рота та у шлунково-кишковому тракті, геморагічний ентероколіт із масивними кровотечами, проносом і стійкими ознаками токсичного ураження нирок і печінки.

У разі аплазії кісткового мозку у результаті гострого передозування мітоксантрон, це явище має більш затяжний характер (приблизно 3 тижні).

У пацієнтів, які страждають на гострий лейкоз, можуть розвиватися виражені стоматити. При цьому треба вживати відповідних заходів щодо їх профілактики і лікування.

У поодиноких випадках можливі гострі кардіальні симптоми різного ступеня тяжкості.

При встановленні ознак передозування необхідно забезпечити профілактику інфекції призначенням антибіотиків. Для протидії агранулоцитозу і тромбоцитопенії можна вдаватися до введення концентратів лейкоцитів і тромбоцитів. Проводять загальноприйняті заходи, спрямовані на підтримку основних життєвих функцій організму (відновлення балансу рідини та електролітів, спостереження за функціями нирок і печінки, суворий контроль за серцево-судинною системою, профілактика кандидозу). При будь-якому передозуванні потрібен ретельний контроль за клінічними показниками пацієнта з метою своєчасного виявлення можливих віддалених побічних явищ і ускладнень.

### ***Побічні реакції.***

Дозолімітуючим фактором при терапії мітоксантроном є пригнічення функції кісткового мозку. Найбільш виражена і тривала мієлосупресія спостерігається у пацієнтів, які раніше отримували хіміо- або променеви терапію.

У хворих на лейкоз профіль побічних ефектів у цілому порівнянний з наведеним нижче, хоча частота і тяжкість побічних ефектів (зокрема стоматиту і запалень слизових оболонок) вищі.

За частотою побічні реакції розподілені на такі категорії: дуже поширені ( $\geq 1/10$ ), поширені ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), непоширені ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), рідко поширені ( $\geq 1/10000 - < 1/1000$ ), поодинокі ( $< 1/10000$ ).

#### ***З боку системи крові та лімфатичної системи.***

***Дуже поширені.*** Транзиторна лейкопенія зі зниженням кількості лейкоцитів до найнижчого рівня через 10-13 діб після введення мітоксантрон (тяжка лейкопенія у 6 % пацієнтів), тромбоцитопенія (тяжка тромбоцитопенія у 1 % пацієнтів). Нейтропенія. Збільшення дози на тлі

близьких до найнижчого рівня гематологічних показників призводило до розвитку нейтропенії 4 ступеня у 54 % пацієнтів. Нейтропенічна пропасниця зустрічалась у 14 % хворих. Мієлосупресія, гіпоплазія кісткового мозку, гранулоцитопенія, відхилення кількості лейкоцитів.

*Поширені.* Анемія.

*Рідко поширені.* Вторинні злоякісні захворювання (гострий лейкоз).

З боку нервової системи.

*Поширені.* Неспецифічні небажані побічні ефекти неврологічного характеру, зокрема сонливість, неврит, сплутаність свідомості, судоми, занепокоєння, слабка парестезія. Головний біль.

*Частота невідома.* головокружіння.

З боку органів зору.

*Поодинокі.* Оборотно забарвлення склери у блакитний колір.

*Частота невідома:* Кон'юнктивіт.

З боку серцевої системи.

*Дуже поширені.* Безсимптомне зменшення фракції викиду лівого шлуночка і транзиторні зміни ЕКГ при тривалому лікуванні. Аритмії.

*Поширені.* Асимптоматичне зниження фракції викиду лівого шлуночка, серцева недостатність після тривалого лікування (у 2,6 % пацієнтів, які отримали кумулятивну дозу мітоксантрону 140 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла); кардіоміопатія, біль у грудях, синусова брадикардія.

У пацієнтів, загальна отримана доза мітоксантрону яких становить > 160 мг/м<sup>2</sup>, необхідно контролювати функцію серця.

Ризик розвитку серцевих розладів є вищим у пацієнтів, які отримували раніше антрациклін чи інші кардіотоксичні онкологічні препарати та/або проходили променеви терапію ділянки середостіння і крім цього страждають від супутнього серцево-судинного захворювання.

Постмаркетингові повідомлення свідчать про кардіотоксичність при застосуванні мітоксантрону в кумулятивних дозах менше 100 мг/м<sup>2</sup>.

*Частота невідома:* повідомлялося про кардіоміопатію та інфаркт міокарда.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння.

*Поширені.* Риніт.

*Непоширені.* Задишка.

З боку шлунково-кишкового тракту.

*Дуже поширені.* Слабка нудота і блювання відзначаються приблизно у половини пацієнтів (тяжка нудота і блювання – у 1 % хворих), стоматит, діарея, абдомінальний біль, анорексія, запор, запалення слизових оболонок, зміни смакових відчуттів.

*Непоширені.* Шлунково-кишкові кровотечі.

*Частота невідома:* панкреатит.

З боку гепатобіліарної системи.

*Непоширені.* Підвищення рівнів печінкових ферментів.

З боку шкіри та підшкірних тканин.

*Дуже поширені.* Алопеція I-II ступеня відзначається приблизно у половини пацієнтів (тяжка алопеція – у поодиноких випадках).

*Поширені.* Висипання, еритема.

*Непоширені.* Транзиторні зміни забарвлення шкіри.

*Частота невідома.* Повідомлялося про ураження нігтів (наприклад, оніхоліз, дистрофія нігтів), екстравазацію у місці інфузії, які можуть призвести до еритеми, набряку, болю, відчуття печіння та/або забарвлення шкіри у блакитний колір. При екстравазації можливий розвиток некрозу тканин з подальшою необхідністю в хірургічному видаленні уражених ділянок та проведенні шкірної пластики.

З боку нирок та сечовидільної системи.

*Поширені.* Підвищення рівня сечовини в крові, зміни забарвлення сечі протягом 24 годин після введення препарату.

*Непоширені.* Нефротоксичність, підвищення рівнів креатиніну та азоту в сироватці крові.



З боку репродуктивної системи та молочних залоз.

*Дуже поширені.* Аменорея (може бути тривалою та відповідати передчасній менопаузі).

*Частота невідома.* порушення сперматогенезу.

Ефекти загального характеру та місцеві реакції.

*Поширені.* Втолюваність, набряки.

*Непоширені.* Алергічні реакції (зокрема екзантема, задишка, артеріальна гіпотензія, анафілактичні/анафілактоїдні реакції), слабкість, пропасниця.

*Рідко поширені.* Місцеві реакції у місці екстравазації (еритема, набряк, біль, відчуття печіння, забарвлення шкіри у блакитний колір, некроз); флебіт, зміни маси тіла, слабкість.

*Поодинокі.* Анафілактичний шок.

З боку метаболізму.

*Рідко поширені.* Синдром лізису пухлини (з такими проявами як гіперурикемія, гіперкаліємія, гіперфосфатемія і гіпокальціємія).

Інфекції та інвазії.

*Дуже поширені.* Інфекційні захворювання, інфекції верхніх дихальних шляхів, інфекції сечовидільних шляхів.

*Поширені.* Пневмонія, сепсис, риніт.

*Частота невідома.* Опортуністичні інфекції, життєвонебезпечні інфекції, інфекції шкіри, імуносупресія.

Травми, отруєння та ускладнення процедур.

*Частота невідома.* Плями блакитного кольору.

Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення (в тому числі кістки та поліпи).

*Частота невідома.* Гостра лейкемія.

Терапія інгібіторами топоізомерази II, в тому числі мітоксантроном, у поєднанні з іншими протипухлинними препаратами та/або променевою терапією пов'язувалася з розвитком гострого мієлоїдного лейкозу (ГМЛ) або мієлодиспластичного синдрому (МДС).

З боку судинної системи.

*Дуже поширені.* Крововиливи.

*Поширені.* Гіпотензія.

З боку імунної системи.

*Частота невідома.* Анафілактична реакція (в тому числі анафілактичний шок).

Психічні розлади.

*Непоширені.* Відчуття тривоги, сплутаність свідомості.

Під час монотерапії мітоксантроном та в ході комбінованої хіміотерапії рідко відзначався синдром лізису пухлини (що характеризується гіперурикемією, гіперкаліємією, гіперфосфатемією та гіпокальціємією).

У пацієнтів з лейкозом профіль побічних ефектів в цілому аналогічний, проте частота і тяжкість побічних реакцій, зокрема стоматиту та мукозиту, є вищою.

Серед пацієнтів з розсіяним склерозом, які отримували мітоксантрон, повідомлялося про два випадки раптового летального наслідку. Невідомо, чи існує причинний зв'язок із застосуванням мітоксантрону.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.**

Не потребує спеціальних умов зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Несумісність.**

Не допускається змішування мітоксантрону з гепарином в одному інфузійному флаконі, оскільки при цьому може утворюватися осад.

Мітоксантрон не слід змішувати з іншими лікарськими препаратами в одному інфузійному флаконі.

**Категорія відпуску. За рецептом.**