

ONKOTRONE 2 mg/ml concentrat pentru soluție injectabilă
Mitoxantronă**Compoziție**

Un ml concentrat pentru soluție injectabilă conține mitoxantronă 2 mg sub formă de clorhidrat de mitoxantronă 2,328 mg și excipienți: clorură de sodiu, acetat de sodiu, acid acetic glacial, apă pentru preparate injectabile.

Grupa farmacoterapeutică: Antineoplazice. Antracicline și substanțe înrudite.

Indicații terapeutice

- carcinom mamar
- limfoame non-hodgkiniene
- leucemia acută mieloidă
- carcinom hepatic primitiv
- carcinom ovarian

Contraindicații

- hipersensibilitate la mitoxantronă;
- sarcină;
- alăptare.

Precauții

Parametrii hematologici trebuie monitorizați înaintea fiecărei administrări de *Onkotrone*, precum și cel puțin o dată pe parcursul fiecărei cure de chimioterapie. După depășirea unei doze cumulate de 160 mg/m² (la pacienții cu risc 140 mg/m²), este recomandat controlul funcției cardiace.

Parametrii de laborator descriși la pct. *Reacții adverse*, în special valorile testelor hepatice, trebuie monitorizați înainte și pe parcursul tratamentului.

Notă: *Onkotrone* determină o colorație albastru-verzui a urinei timp de 1 - 2 zile după administrare.

Medicamentul conține sodiu.

Interacțiuni

În cazul asocierii mitoxantronei cu alte citostatice este de așteptat o creștere a efectelor toxice, în special, mielo- și cardiotoxice.

Atenționări speciale

Onkotrone va fi utilizat cu prudență la pacienții cu pancitopenie sau infecții severe, în stadiul acut. De asemenea, este necesară prudență și în cazul pacienților cu insuficiență hepatică și/sau renală severe.

Riscul de cardiotoxicitate poate fi crescut la pacienți cu afecțiuni cardiovasculare sau pacienților tratați anterior cu antracicline și/sau iradiere mediastinală. La pacienții cu unul sau mai mulți din factorii de risc enumerați anterior sau în cazul administrării asociate de *Onkotrone* cu citostatice cardiotoxice sau alte medicamente cardiotoxice, tratamentul trebuie să fie monitorizat cu atenție (se reduc dozele dacă este necesar), totodată fiind obligatoriu și controlul regulat al funcției cardiace.

Pacienții cu insuficiență cardiacă răspund în general la tratamentul cu digitalice și/sau diuretice (vezi pct. *Reacții adverse*).

Leucemia acută mieloidă secundară a fost raportată la pacienți cu cancer tratați cu inhibitori de topoizomerază II de tipul mitoxantronei. Apariția leucemiei secundare refractare este mai frecventă atunci când inhibitorii de topoizomerază II sunt administrați în asociere cu alte medicamente antineoplazice care afectează ADN-ul sau radioterapie, atunci când pacienții sunt tratați anterior intensiv cu medicamente citotoxice, sau când dozele de inhibitorii de topoizomerază II au fost depășite. Incidența acestor evenimente nu a fost cuantificată (vezi , de asemenea, *Reacții adverse*).

Pacienții de vârstă fertilă trebuie să folosească măsuri de contracepție sigure, pe parcursul efectuării tratamentului cu *Onkotrone*, precum și 3 luni după chimioterapie.

Sarcina și alăptarea

Onkotrone este contraindicat în timpul sarcinii și alăptării.

Nu au fost efectuate studii adecvate și bine controlate la gravide și mame în perioada de alăptare. Experiențele efectuate la animale nu au evidențiat efecte teratogene sau embriotoxice. Riscul carcinogen al mitoxantronei la om nu este încă elucidat, în prezent nu se cunoaște dacă mitoxantrona traversează bariera placentară sau este secretată în laptele matern.

Capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

În condițiile administrării conform instrucțiunilor, acest medicament nu are nici o influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Doze și mod de administrare

Doza trebuie atent adaptată pentru fiecare pacient în parte.

Administrare intravenoasă

Carcinom mamar, limfoame non-Hodgkiniene, carcinoame hepatice primitive, carcinom ovarian

Doza inițială recomandată în cazul monoterapiei, pentru primul ciclu, este de 14 mg mitoxantronă/m². Această doză poate fi repetată după 21 zile.

La pacienții cu deprimare medulară datorită iradierii și/sau chimioterapiei anterioare sau la pacienți cu stare generală alterată, doza inițială trebuie scăzută la 12 mg mitoxantronă/m² sau corespunzător parametrilor hematologici.

Pentru fiecare administrare ulterioară de *Onkotrone*, doza trebuie ajustată în concordanță cu evoluția stării pacientului, gradul și durata supresiei.

Pot fi luate în considerare următoarele recomandări cu caracter general:

Cea mai mică valoare (nadirul) a leucocitelor și trombocitelor (număr elemente/mm ³ - ca regulă, vor fi determinate în intervalul 6-15 zile de la administrare)	Revenirea la valorile normale	Doze recomandate, după revenirea la valorile normale hematologice
--	-------------------------------	---

Mai mult de 1500 leucocite și mai mult de 50000 trombocite	21 zile sau mai puțin	Se repeta doza anterioara sau se creste cu 2 mg/m ² daca mielosupresia nu este considerata suficienta
Mai mult de 1500 leucocite și mai mult de 50000 trombocite	Mai mult de 21 zile	Se va aștepta revenirea la valorile normale și apoi se administrează o doză egală cu cea anterioară
Mai puțin de 1500 leucocite sau mai puțin de 50000 trombocite	Independent de timpul de revenire la normal	Se va reduce doza cu 2 mg/m ² față de cea anterioară, după revenirea la valorile normale
Mai puțin de 1000 leucocite sau mai puțin de 25000 trombocite	Independent de timpul de revenire la normal	Se va reduce doza cu 4 mg/m ² față de cea anterioară după revenirea la valorile normale

În cazul asocierii *Onkotrone* cu un alt citostatic mielotoxic, este recomandată reducerea dozei inițiale cu 2 - 4 mg/m² față de cea utilizată ca monoterapie. În curele ulterioare de tratament, doza de mitoxantronă va trebui modificată în funcție de evoluția pacientului sau de durata și gradul mielosupresiei.

Leucemia acută

Pentru tratamentul de inducție, în cazul bolnavilor adulți cu leucemie acută, se recomandă administrarea unei doze zilnice de 10 - 12 mg/m² timp de 5 zile consecutiv (doza totală fiind de 50 - 60 mg/m²). Pot fi obținute rate de remisiune mai mari la doze de 12 mg/m² administrate timp de 5 zile. Doze mai mari vor fi administrate numai luând în considerare starea pacientului.

În cazul administrării asociate de *Onkotrone* cu alte citostatice, poate fi necesară modificarea dozelor în funcție de starea pacientului atât în cursul primei cure de chimioterapie (cea de inducție) cât și în cursul curelor ulterioare.

Dacă pe parcursul primei cure de tratament cu mitoxantronă apar reacții adverse non - hematologice severe sau care pun în pericol viața pacientului, o nouă cură de tratament cu *Onkotrone* va fi administrată numai după dispariția oricăror forme de manifestare a acestora.

Instilarea intrapleurală (de exemplu metastaze pleurale din cancerul mamar sau din limfoamele non-Hodgkiniene)

Pentru instilarea intrapleurală se recomandă o doză unică de 20 - 30 mg mitoxantronă. Orice exudat pleural trebuie îndepărtat cât mai devreme posibil. Timpul de retenție al mitoxantronei în cavitatea intrapleurală este de 48 ore. Pacienții vor fi menținuți activi pe parcursul acestei perioade pentru a realiza o bună distribuție a agentului citostatic în cavitatea pleurală.

După aceste 48 ore se va efectua din nou drenarea cavității intrapleurale. Primul ciclu de tratament se consideră încheiat în momentul în care cantitatea de exudat evacuată este mai mică de 200 ml. Dacă volumul este mai mare de 200 ml, se vor instila suplimentar 30 mg mitoxantronă. Înaintea acestei a doua administrări se vor verifica parametrii hematologici.

A doua doză intrapleurală de mitoxantronă va fi lăsată pe loc. Doza maximă pentru o cură de tratament este de 60 mg mitoxantronă. Se poate repeta instilarea intrapleurală dacă după 4 săptămâni de tratament număratoarea leucocitelor și a trombocitelor evidențiază valori normale.

Terapia sistemică cu alți agenți chimioterapici va trebui evitată timp de 4 săptămâni înainte și după administrarea intrapleurală de *Onkotrone*.

Doze la pacienții cu insuficiență renală

Nu este necesară scăderea dozelor în cazul pacienților cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Doze la pacienții cu insuficiență hepatică

Nu este necesară modificarea dozelor în cazul pacienților cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Pentru modificarea dozei sau prelungirea intervalului de administrare trebuie să se țină cont doar de starea generală de sănătate a pacientului și severitatea reacțiilor adverse hematologice și non-hematologice.

Mod de administrare

Administrarea de *Onkotrone* trebuie făcută numai de către un medic specialist oncolog.

-Administrarea intravenoasă

Onkotrone poate fi administrat prin injecție intravenoasă lentă (timp de cel puțin 5 minute). Cel mai adecvat procedeu de administrare este prin injecția lentă în tubulatura unei perfuzii care funcționează. Ca lichid de transport și dizolvare poate fi utilizată o soluție de clorură de sodiu sau de glucoza 5%, izotone.

Onkotrone poate fi administrat ca perfuzie de scurtă durată (15-30 minute). Doza va fi diluată în 50-100 ml dintr-una din soluțiile menționate anterior.

Dacă se produce extravazarea soluției, administrarea va fi imediat întreruptă și reluată în alt loc. Până în prezent au fost raportate doar cazuri izolate de reacții locale severe (necroză tisulară) datorată introducerii accidentale paravenoase.

-Instilarea intrapleurală

Pentru instilarea intrapleurală, *Onkotrone* se diluează cu 50 ml soluție izotonă de clorură de sodiu. Soluția de mitoxantronă astfel obținută va fi adusă la temperatura corpului și instilată foarte lent (5-10 minute), evitând o presiune de perfuzie mare.

Durata administrării

Pentru toate indicațiile, când se ajunge la o doză cumulată de 200 mg/m² se va întrerupe administrarea mitoxantronei.

Precauții speciale pentru administrarea în condiții de siguranță

Se recomandă evitarea contaminării în timpul manipulării produsului (prin utilizarea de mănuși de protecție). După contactul accidental al soluției *Onkotrone* cu tegumentele sau mucoasele, aria contaminată va trebui spălată bine cu apă caldă (nu fierbinte).

Ochii trebuie bine clătiți cu multă apă. Dacă este necesar se recomandă consult oftalmologic, (vezi *Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor*).

Incompatibilități

Onkotrone nu trebuie amestecat cu alte medicamente într-un lichid de perfuzie sau în seringă. În mod special nu se va amesteca mitoxantronă cu heparina deoarece poate precipita.

Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

La manipularea produsului *Onkotrone* trebuie evitată contaminarea personalului sau medicului cu soluție (vezi "Precauții speciale pentru mănuierea în condiții de siguranță"), în timpul preparării, administrării și îndepărtării materialelor contaminate, ca și în timpul decontaminării obiectelor (de ex. instrumentar medical), se vor purta întotdeauna mănuși și ochelari de protecție. Obiectele care au venit în contact cu soluția injectabilă pot fi curățate cu o suspensie de 5,5 părți de hipoclorit de calciu la 13 părți apă și apoi trebuie clătite bine cu apă. Containerele care au fost decontaminate cu hipoclorit în

interior se pot utiliza ca și containere pentru soluțiile de mitoxantronă, numai după clătire cu acid acetic diluat și apoi clătire repetată cu apă.

Îndepărtarea soluțiilor de mitoxantronă nefolosite și a flacoanelor goale

Soluțiile de mitoxantronă neutilizate și flacoanele goale trebuie aruncate în condiții de siguranță, separat de alte medicamente, în acord cu legislația națională privind reziduurile speciale.

Reacții adverse

Sânge și măduvă hematopoietică

Deprimarea medulară poate să apară pe parcursul tratamentului cu mitoxantronă, chiar în limitele terapeutice normale. Linia leucocitară este în mod deosebit susceptibilă.

Leucocitopenia poate crește riscul infecțiilor secundare, care pot pune viața în pericol. La pacienții care au efectuat anterior chimioterapie și/sau radioterapie ca și la cei cu stare de sănătate precară, poate să apară un grad accentuat de deprimare medulară. Cel mai redus număr de leucocite se înregistrează, în general, între zilele 6 și 15 de la administrare. Activitatea medulară și statusul hematologic, se refac de regulă, după un interval de 21 zile. Trombocitopenia și scăderea numărului eritrocitelor sunt rareori observate.

Tract gastro-intestinal

Greața și vărsăturile pot să apară temporar, în cele mai multe cazuri ele sunt de intensitate ușoară până la moderată. Foarte rar pot să apară: constipație, hemoragii gastro-intestinale, dureri abdominale, diaree și inapetență.

Foarte rar pot apare fenomene de stomatită și mucozită (de cele mai multe ori minore) – aceste manifestări sunt mai frecvent și mai accentuate în cazul tratamentelor leucemiilor.

Sistem cardiovascular și pulmonar

După administrarea de mitoxantronă pot să apară reacții adverse cardiace cum ar fi: modificări tranzitorii ale ECG, aritmii, scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng, dar și cazuri de insuficiență cardiacă și dureri precordiale. Aceste efecte cardio-toxice se observă în special la pacienții cu risc crescut, cum sunt cei cu leucemie sau cu boli cardiovasculare preexistente. Pacienții cu insuficiență cardiacă răspund în general la tratamentul cu digitalice și/sau diuretice (vezi *Atenționări speciale*).

Tegumente și anexe

Alopecia s-a observat în aproximativ 20%-30% din cazuri, fiind reversibilă de cele mai multe ori la întreruperea tratamentului.

Sistem imunitar

Foarte rar pot să apară reacții de hipersensibilizare. Excepțional, acestea se pot manifesta ca reacții alergice generalizate (reacții anafilactice). A fost raportată imunosupresia.

Ficat

Valorile enzimelor hepatice și bilirubinei pot crește tranzitoriu în anumite cazuri. Au fost semnalate uneori valori patologice ale enzimelor hepatice și insuficiența hepatică poate să apară, foarte rar, la pacienții cu leucemie acută tratați cu mitoxantronă.

Rinichi și tract urinar

Pot să apară creșterea tranzitorie a creatininemiei și uremiei. Mitoxantrona determină o colorație albastru-verzui a urinei timp de 1 - 2 zile după administrare. În cazuri rare, au fost observate colorație albastră a sclerelor, venelor și țesutului perivenos, precum și a unghiilor (inclusiv onicoliză).

Alte reacții adverse

Foarte rar pot să apară: astenie, amenoree, febră, dispnee, manifestări neurologice nespecifice.

Reacții locale severe (necroze) au fost raportate numai după administrarea paravenoasă a medicamentului.

În cazul instilării intrapleurale pot să apară dureri și reacții adverse similare celor apărute în cazul administrării sistemice.

Inhibitorii de topoizomerază II, inclusiv mitoxantrona, în asociere cu alte medicamente antineoplazice, au fost asociate cu apariția leucemiei acute.

Supradozaj

Simptome ale supradozajului

În cazul supradozajului acut sau cronic, sunt amplificate reacțiile adverse menționate (vezi *Reacții adverse*). Agravarea deprimării medulare până la agranulocitoză însoțită de angină necrotizantă și trombocitopenie critică determină conduita de urmat în cazul supradozajului acut sau cronic. Se pot produce ulceratii ale mucoasei bucale și ale tractului gastro-intestinal, enterocolită hemoragică cu sângerare masivă, diaree și simptomele persistente de toxicitate hepatică și renală.

Dacă aplazia măduvei osoase apare ca rezultat al supradozajului acut, aceasta va persista pe o perioadă îndelungată (aproximativ 3 săptămâni), așa cum rezultă din experiența actuală.

Rareori, la pacienții cu leucemie acută, supradozajul poate determina și o stomatită accentuată. Ca urmare, se vor lua măsurile necesare profilaxiei și tratamentului acesteia.

În cazuri izolate pot să apară simptome cardiace cu diferite grade de severitate.

Tratamentul supradozajului

Nu se cunoaște un antidot specific pentru mitoxantronă.

Mitoxantrona este rapid eliminată din plasmă și are o mare afinitate pentru țesuturi. De aceea, nu poate fi eliminată prin dializă.

Dacă se confirmă diagnosticul de supradozaj, atunci se va iniția profilaxia infecțiilor prin antibioterapie. Pentru a evita agranulocitoza și trombocitopenia se recomandă transfuzii de sânge integral sau concentrate leucocitare și eritrocitare. Măsurile uzuale în tratamentul de susținere constau în monitorizarea echilibrului hidroelectrolitic, a funcțiilor hepatice și renale, a activității cardio-vasculare, profilaxia candidozelor, etc. Fiecare caz de supradozaj necesită urmărirea atentă a evoluției clinice pentru evitarea posibilelor complicații tardive.

Păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalaj original. A nu se congela.

După diluare conform instrucțiunilor

Soluția diluată de mitoxantronă trebuie utilizată în timp de cel mult 2 zile. După acest interval soluția neutilizată se va arunca.

După prima deschidere a flaconului:

Dacă se respectă tehnicile de asepsie, extragerea soluției din flacon se poate face fracționat, în funcție de necesități, timp de până la 7 zile.

Ambalaj

Cutie cu un flacon de sticlă cu capacitate de 15 ml conținând 5 ml concentrat pentru soluție injectabilă.
Cutie cu un flacon de sticlă cu capacitate de 15 ml conținând 10 ml concentrat pentru soluție injectabilă.

Cutie cu un flacon de sticlă cu capacitate de 15 ml conținând 12,5 ml concentrat pentru soluție injectabilă.

Cutie cu un flacon de sticlă cu capacitate de 25 ml conținând 15 ml concentrat pentru soluție injectabilă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

BAXTER HEALTHCARE S.R.L.

Calea 13 Septembrie nr. 90, Camera 6.15-6.16

Etaj 6, sector 5, București, România

Fabricant

BAXTER ONCOLOGY GmbH

Daimlerstrasse 40, 60314 Frankfurt

Germania

Data revizuirii textului Mai, 2024.