

Відділ безпеки пацієнтів «Сандоз»

МІТОКСАНТРОН "ЕБЕВЕ"

концентрат для розчину для інфузій, 2 мг/мл

Інструкція для лікарів, які призначають лікарський засіб

Діюча речовина (МНН або
непатентована назва):

Мітоксантрон

Відповідний лікарський засіб (торгова
назва):

Мітоксантрон «Ебеве»

Статус документа:

Остаточна редакція

Номер відповідної версії ПУР:

2.1

Дата погодження:

Серпень 2026

Інструкція для лікарів, які призначають лікарський засіб

Ця інструкція є частиною плану управління ризиками для лікарів, які призначають лікарські засоби, та спеціалістів системи охорони здоров'я, у тому числі, що надають допомогу пацієнтам, які отримують лікування МІТОКСАНТРОН "ЕБЕВЕ". МІТОКСАНТРОН "ЕБЕВЕ" показаний для лікування пацієнтів з високоактивним рецидивуючим розсіяним склерозом (РС), пов'язаним із швидко прогресуючою інвалідністю, для яких не існує альтернативних терапевтичних засобів.

Ризики розвитку кардіотоксичності, генотоксичності та гематотоксичності, пов'язані із застосуванням МІТОКСАНТРОНУ "ЕБЕВЕ", вважаються ключовими факторами у співвідношенні користі та ризику при його застосуванні у пацієнтів із РС.

Тому були розроблені додаткові заходи щодо мінімізації ризику у вигляді навчальних матеріалів, покликаних інформувати спеціалістів системи охорони здоров'я та пацієнтів про:

- ризик розвитку кардіотоксичності та гематотоксичності;
- відповідні вимоги до моніторингу під час і після закінчення лікування РС.

Навчальні матеріали, включно з цією інструкцією, мають на меті полегшити прийняття рішення про початок лікування та гарантувати належну мінімізацію ризиків.

Зверніть увагу, що ця інструкція не охоплює всі можливі побічні реакції, пов'язані із застосуванням мітоксантрону. Повний опис потенційних побічних реакцій дивіться в інструкції для медичного застосування.¹

З повним текстом інструкції для медичного застосування можна ознайомитись за посиланням <http://www.drlz.com.ua>.

1. Вступ

Ця інструкція направлена на мінімізацію ризиків розвитку кардіотоксичності, генотоксичності та гематотоксичності, включаючи вторинний гострий мієлоїдний лейкоз (ГМЛ), пов'язаний з лікуванням, та мієлодиспластичний синдром (МДС), пов'язаний із застосуванням МІТОКСАНТРОНУ "ЕБЕВЕ". Мітоксантрон – синтетичний антрацендіон, імуносупресивні властивості якого лежать в основі застосування мітоксантрону при РС.

МІТОКСАНТРОН "ЕБЕВЕ" показаний для лікування пацієнтів з високоактивним рецидивуючим розсіяним склерозом (РС), пов'язаним із швидко прогресуючою інвалідністю, для яких не існує альтернативних видів лікування. Не можна розпочинати лікування пацієнтів, які раніше отримували мітоксантрон. Безпечність та ефективність мітоксантрону не вивчалися після лікування іншими методами терапії, що змінюють перебіг захворювання.

Застосування МІТОКСАНТРОНУ "ЕБЕВЕ" має розпочинати та контролювати лікар, який має досвід застосування цитотоксичних хімотерапевтичних препаратів для лікування РС. Лікар, який призначає лікарський засіб, повинен дотримуватися рекомендованої процедури скринінгу перед початком лікування та проводити рекомендовані перевірки під час та протягом 5 років після закінчення лікування МІТОКСАНТРОНОМ "ЕБЕВЕ".

Пацієнти повинні розуміти ризики, пов'язані із застосуванням МІТОКСАНТРОНУ "ЕБЕВЕ". Вони повинні дотримуватися вимог моніторингу без винятків (наприклад, навіть якщо вони почуваються добре або повідомляють про симптоми на ранніх стадіях).

Усі відповідні навчальні матеріали для спеціалістів системи охорони здоров'я та пацієнтів мають на меті підвищити обізнаність щодо серйозних ризиків, пов'язаних із застосуванням МІТОКСАНТРОНУ "ЕБЕВЕ", та рекомендацій щодо зменшення цих ризиків. Лікар, який призначає лікарський засіб, також повинен використовувати супровідний контрольний лист лікаря, який призначає лікарський засіб, і надавати всім пацієнтам супровідну інформацію про лікарський засіб та картку-пам'ятку для пацієнтів.

2. Ризики, пов'язані із застосуванням МІТОКСАНТРОНУ "ЕБЕВЕ"

Кардіотоксичність: токсична дія на функцію серця/міокарда

У пацієнтів із РС, які отримували МІТОКСАНТРОН "ЕБЕВЕ", можуть виникати зміни в функції серця. Зміни здебільшого проявляються у вигляді безсимптомного погіршення фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ), але найважчою формою є потенційно незворотна та застійна серцева недостатність (ЗСН) із летальним наслідком. Кардіотоксичність може виникнути в будь-який час під час лікування МІТОКСАНТРОНОМ "ЕБЕВЕ" або навіть через місяці чи роки після закінчення лікування.

Ризик зростає із збільшенням кумулятивної дози, але кардіотоксичність також може виникнути при застосуванні МІТОКСАНТРОНУ "ЕБЕВЕ" в більш низьких кумулятивних дозах, незалежно від наявності факторів ризику серцевих захворювань.

Максимальна кумулятивна доза протягом життя не повинна перевищувати 72 мг/м^2 . Перед початком лікування МІТОКСАНТРОНОМ "ЕБЕВЕ" необхідно провести ретельний аналіз співвідношення користі та ризику, особливо щодо факторів ризику серцевих захворювань.

Фактори ризику серцевих захворювань, які можуть збільшити ризик розвитку кардіотоксичності, включають:

- наявність діагностованих або прихованих серцево-судинних захворювань;
- попередню або супутню променеву терапію в області середостіння/перикарда;
- попереднє лікування іншими антрациклінами або антрацендіонами (тобто даунорубіцином або доксорубіцином);
- одночасне застосування інших кардіотоксичних лікарських засобів.

У пацієнтів, які отримують мітоксантрон для лікування РС, іноді може виникати гостра ЗСН. У пацієнтів з РС, які отримують лікування мітоксантроном, можуть виникнути функціональні зміни серця.

Для мінімізації ризику розвитку кардіотоксичності рекомендується проводити обстеження фракції викиду лівого шлуночка за допомогою ехокардіографії або синхронізованої рівноважної радіонуклідної вентрикулографії:

- перед введенням початкової дози МІТОКСАНТРОНУ "ЕБЕВЕ",
- перед введенням кожної дози пацієнтам із РС, та
- щорічно протягом 5 років після закінчення лікування.

Не перевищуйте максимальну кумулятивну дозу протягом життя — 72 мг/м^2 .

Зазвичай мітоксантрон не слід призначати пацієнтам з РС, які мають ФВЛШ менше 50 % або клінічно значуще зниження ФВЛШ.

Перед початком лікування МІТОКСАНТРОНОМ "ЕБЕВЕ", важливо проінформувати пацієнта про потенційний кардіотоксичний ризик лікарського засобу. Пацієнти також

повинні розуміти можливі ознаки та симптоми ЗСН, необхідність негайно повідомляти про будь-які симптоми при першій появі та необхідність дотримуватися рекомендацій щодо моніторингу.

Ознаки та симптоми ЗСН включають²:

- задишка;
- периферичні набряки гомілок, щиколоток;
- серцева аритмія;
- втомлюваність;
- зниження здатності до фізичної активності.

Гематотоксичність: пов'язані з лікуванням ГМЛ та МДС

Інгібітори топоізомерази II, зокрема МІТОКСАНТРОН "ЕБЕВЕ", асоціюються з підвищеним ризиком розвитку ГМЛ та МДС при застосуванні як у монотерапії, так і, особливо, у складі комбінованих протипухлинних схем та/або у поєднанні з променевою терапією.

ГМЛ і МДС можуть мати прихований перебіг, а ознаки та симптоми є неспецифічними³:

- анемія – втомлюваність або зниження апетиту, задишка, озноб, іноді біль у грудях;
- нейтропенія – рецидивуючі бактеріальні інфекції;
- тромбоцитопенія – кровоточивість ясен, носові кровотечі або синці, екхімози, а також підшкірні крововиливи, що призводять до пурпури або петехій.

Однак у пацієнтів можуть бути відсутні будь-які симптоми.

Через ризик розвитку вторинного злоякісного новоутворення перед початком лікування слід визначити співвідношення користі та ризику лікування МІТОКСАНТРОНОМ "ЕБЕВЕ".

Лікування МІТОКСАНТРОНОМ "ЕБЕВЕ" повинне супроводжуватися ретельним і частим моніторингом гематологічних і хімічних лабораторних показників і частим спостереженням за пацієнтом.

Необхідно зробити загальний аналіз крові, включаючи тромбоцити:

- перед введенням початкової дози МІТОКСАНТРОНУ "ЕБЕВЕ",
- через 10 днів після введення;
- перед кожною наступною інфузією;
- у разі появи ознак і симптомів інфекції.

Зазвичай лікування мітоксантроном не слід призначати пацієнтам із вихідним рівнем нейтрофілів менше 1500 клітин/мм³. Всім пацієнтам, які отримують мітоксантрон, рекомендується часто проводити загальний аналіз периферичної крові для моніторингу виникнення пригнічення кісткового мозку, в першу чергу нейтропенії, яка може бути тяжкою та призводити до інфекції.

Перед початком лікування МІТОКСАНТРОНОМ "ЕБЕВЕ", важливо проінформувати пацієнта про потенційний ризик розвитку злоякісного новоутворення. Пацієнти також повинні розуміти можливі ознаки та симптоми ГМЛ та МДС, необхідність негайно повідомляти про будь-які симптоми при першій появі та необхідність дотримуватися рекомендацій щодо моніторингу. Пацієнтам слід повідомити про необхідність звернутися до лікаря при появі таких симптомів, навіть після закінчення 5-річного періоду.

Контрацепція, вагітність і годування груддю

Мітоксантрон є генотоксичним і вважається потенційним тератогеном для людини через його механізм дії та вплив на розвиток.

Отже, чоловікам, які проходять лікування, не слід зачинати дитину, і їм слід використовувати засоби контрацепції під час лікування та протягом як мінімум 5 місяців після його завершення.

Крім того, мітоксантрон протипоказаний для лікування РС у вагітних. Жінкам з репродуктивним потенціалом слід уникати вагітності; перед кожним застосуванням лікарського засобу вони повинні отримати негативний результат тесту на вагітність та використовувати ефективні методи контрацепції протягом усього курсу лікування та не менше 8 місяців після його завершення.

Мітоксантрон екскретується в грудне молоко та виявляється протягом 1 місяця після застосування останньої дози. Оскільки мітоксантрон може викликати побічні реакції у немовлят, грудне вигодовування протипоказане і повинне бути припинене перед початком лікування.

Пацієнти повинні бути проінформовані про ризики та необхідність використання ефективних методів контрацепції, а також повинні повідомити свого лікаря, фармацевта або медичну сестру, якщо вони завагітніли або планують завагітніти.

3. Як вводити МІТОКСАНТРОН "ЕБЕВЕ"?

МІТОКСАНТРОН "ЕБЕВЕ" вводять повільно шляхом внутрішньовенної інфузії. МІТОКСАНТРОН "ЕБЕВЕ" не можна вводити підшкірно, внутрішньом'язово, внутрішньоартеріально або у вигляді інтратекальної ін'єкції.

Рекомендована доза мітоксантрону зазвичай становить 12 мг/м² площі поверхні тіла і вводиться у вигляді короткої (близько 5–15 хвилин) внутрішньовенної інфузії, яку можна повторювати кожні 1–3 місяці. Пацієнти з РС зазвичай не повинні отримувати кумулятивну дозу протягом життя більшу, ніж 72 мг/м².

Зазвичай мітоксантрон не слід призначати пацієнтам з РС, які мають ФВЛШ < 50 % або клінічно значуще зниження ФВЛШ.

При повторному введенні мітоксантрону дози необхідно коригувати залежно від ступеня та тривалості пригнічення кісткового мозку.

Диференціальний аналіз крові через 21 день після інфузії мітоксантрону

- Ознаки та симптоми інфекції та диференціальний аналіз крові, Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ), ступінь 3: наступна доза 10 мг/м²
- Ознаки та симптоми інфекції та диференціальний аналіз крові, ВООЗ, ступінь 4: наступна доза 8 мг/м²

Диференціальний аналіз крові за 7 днів до інфузії мітоксантрону

- Ознаки та симптоми інфекції та диференціальний аналіз крові, ВООЗ, ступінь 1: наступна доза 9 мг/м²
- Ознаки та симптоми інфекції та диференціальний аналіз крові, ВООЗ, ступінь 2: наступна доза 6 мг/м²
- Ознаки та симптоми інфекції та диференціальний аналіз крові, ВООЗ, ступінь 3-4: припинення лікування

При виникненні негематологічної токсичності (ступінь 2–3 за класифікацією ВООЗ) дозування необхідно скоригувати до 10 мг/м². При виникненні негематологічної токсичності (ступінь 4 за класифікацією ВООЗ) лікування слід припинити.

4. Часті запитання

Яка максимальна кумулятивна доза протягом життя мітоксантрону, що рекомендується, для лікування РС?

Максимальна кумулятивна доза протягом життя не повинна перевищувати 72 мг/м².

Ризик збільшується із збільшенням кумулятивної дози, проте кардіотоксичність при застосуванні мітоксантрону може виникнути при нижчих кумулятивних дозах незалежно від наявності або відсутності факторів ризику серцевих захворювань.

Які лабораторні дослідження необхідно провести до початку лікування МІТОКСАНТРОНОМ "ЕБЕВЕ"?

Щоб мінімізувати потенційні ризики розвитку кардіотоксичності або гематотоксичності та побічні реакції лікарі, які призначають лікарський засіб, повинні дотримуватися рекомендованої процедури скринінгу, перед початком лікування мітоксантроном РС.

- Оцінка ФВЛШ за допомогою ехокардіографії або радіоізотопної вентрикулографії (MUGA).

Важливо: зазвичай мітоксантрон не слід призначати пацієнтам з РС із ФВЛШ < 50 % або клінічно значущим зниженням ФВЛШ.

- Загальний аналіз крові, включаючи тромбоцити.

Важливо: зазвичай лікування мітоксантроном не слід призначати пацієнтам із вихідним рівнем нейтрофілів менше 1500 клітин/мкл.

Які лабораторні дослідження рекомендуються під час і після лікування МІТОКСАНТРОНОМ "ЕБЕВЕ"? І як довго?

Щоб мінімізувати потенційні ризики розвитку кардіотоксичності або гематотоксичності та побічні реакції лікарям, які призначають лікарський засіб слід дотримуватися наступної процедури скринінгу, що рекомендується, протягом 5 років після завершення лікування мітоксантроном.

- Оцінка ФВЛШ за допомогою ехокардіографії або радіоізотопної вентрикулографії (MUGA) перед введенням кожної дози та щорічно протягом 5 років після закінчення лікування.

Важливо: зазвичай мітоксантрон не слід призначати пацієнтам з РС із ФВЛШ < 50 % або клінічно значущим зниженням ФВЛШ.

- Загальний аналіз крові, включаючи тромбоцити, перед введенням першої дози мітоксантрону, через 10 днів після першої дози, перед кожним подальшим введенням лікарського засобу та у разі появи ознак та симптомів інфекції.

Що мені робити, якщо у мого пацієнта ФВЛШ менше 50 %?

Зазвичай мітоксантрон не слід призначати пацієнтам з РС із ФВЛШ < 50 % або клінічно значущим зниженням ФВЛШ.

Що мені робити, якщо у мого пацієнта низький рівень клітин крові?

Зазвичай лікування мітоксантроном не слід призначати пацієнтам із вихідним рівнем нейтрофілів менше 1500 клітин/мкл.

При повторному введенні мітоксантрон коригування дозування слід проводити з урахуванням ступеня та тривалості мієлосупресії.

Кількість лейкоцитів через 21 день після інфузії мітоксантрон.

- Ознаки та симптоми інфекції та кількість лейкоцитів, ступінь 3 (ВООЗ): після дози 10 мг/м².
- Ознаки та симптоми інфекції та кількість лейкоцитів, ступінь 4 (ВООЗ): після дози 8 мг/м².

Лейкоцитарна формула за 7 днів до інфузії мітоксантрон

Ознаки та симптоми інфекції та кількість лейкоцитів, ступінь 1 (ВООЗ): після дози 9 мг/м².

Ознаки та симптоми інфекції та кількість лейкоцитів, ступінь 2 (ВООЗ): після дози 6 мг/м².

Ознаки та симптоми інфекції та кількість лейкоцитів, ступінь 3-4 (ВООЗ): припинення лікування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. [ІМЗЛЗ (2026 р.)] «Сандоз». Інструкція для медичного застосування лікарського засобу МІТОКСАНТРОН "ЕБЕВЕ", концентрат для приготування розчину для інфузій (2 мг/мл), 26.03.2026.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599–3726. [Erratum in: Eur Heart J. 2021 Oct 14; PMID: 34447992.]
3. Sekeres MA, Taylor J. Diagnosis and Treatment of Myelodysplastic Syndromes: A Review. JAMA. 2022;328(9):872–880.

*Інструкція для медичного застосування лікарського засобу МІТОКСАНТРОН "ЕБЕВЕ",
Реєстраційне посвідчення: UA/3145/01/01, <http://www.drlz.com.ua/>*

Ця інформація призначена для спеціалістів системи охорони здоров'я, які призначають «МІТОКСАНТРОН "ЕБЕВЕ"», і/або пацієнтів, які його застосовують. Ця інформація може бути передана особисто зазначеним вище спеціалістам системи охорони здоров'я та/або пацієнтам. Розповсюдження цієї інформації будь-якими іншими способами, які надають

доступ до неї невизначеному колу осіб, забороняється. На допомогу практикуючому лікарю. Видано в межах плану управління ризиками. **Не є рекламою.**

Повідомлення про побічні реакції

Відповідно до вимог Порядку здійснення фармаконагляду, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 27 грудня 2006 року № 898, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29 січня 2007 року за № 73/13340, слід повідомляти про усі підозрювані побічні реакції до Державного експертного центру МОЗ України за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua/>.

Для інформування про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 495 28 66 (вартість дзвінків згідно з тарифами вашого оператора зв'язку), adverse.event.ukraine@sandoz.com, ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28 А літера Г, www.sandoz.ua.