

**انتومیت**<sup>®</sup>  
میتوکسانترون

محلول غلیظ برای تهیه محلول جهت انفوزیون

پیش از شروع مصرف این دارو محتوای دفترچه راهنما  
را به دقت مطالعه کنید.

پیش از شروع مصرف زانتومیت® محتوای دفترچه راهنما را به دقت مطالعه کنید. این دفترچه راهنما دربرگیرنده پاسخ شایع‌ترین سوالات در مورد داروی زانتومیت® است. در صورتی که پاسخ تمامی سوالات شما در این دفترچه راهنما نیامده است، می‌توانید با پزشک یا داروساز خود تماس بگیرید. این دارو برای بیماری فعلی شما تجویز شده است؛ لذا از مصرف آن در موارد مشابه یا توصیه آن به دیگران خودداری نمایید. اطلاعات این دفترچه راهنما در تاریخی که در آخرین صفحه آمده است، به‌روز رسانی شده و ممکن است دربرگیرنده آخرین اطلاعات علمی در مورد داروی شما نباشد. برای اطلاع از آخرین داده‌های علمی در مورد داروی خود با پزشک یا داروساز مشورت کنید. همچنین برای دسترسی به آخرین ویرایش این بروشور می‌توانید به وبسایت شرکت داروسازی نانوالوند به آدرس [www.nanoalvand.com](http://www.nanoalvand.com)، بخش آموزش به بیمار مراجعه فرمایید.



## زانتومیت® چیست و حاوی چه ترکیباتی است؟

نام اختصاصی داروی شما زانتومیت® و نام ژنریک آن میتوکسانترون (به صورت هیدروکلراید) است. زانتومیت® دارویی است که در رشد و گسترش سلول‌های سرطانی اختلال ایجاد می‌کند. این دارو در درمان علائم بیماری ام‌اس نیز مورد مصرف دارد.

این دارو به شکل محلول غلیظ استریل بوده و به صورت بسته‌بندی‌های تک عددی و در دوز ۲۰ میلی‌گرم در ۱۰ میلی‌لیتر موجود می‌باشد. هر یک میلی‌لیتر از محلول غلیظ زانتومیت® حاوی ۲ میلی‌گرم میتوکسانترون است. این شکل دارویی فقط به صورت انفوزیون وریدی تجویز می‌گردد.

مواد جانبی: در ساخت این فرآورده از استیک اسید گلاسیال، سدیم کلراید، سدیم استات انهیدروز و آب استفاده شده است.



## زانتومیت® در چه مواردی تجویز می‌شود؟

زانتومیت® در درمان برخی از سرطان‌ها مانند پروستات، خون، سینه و همچنین در درمان علائم بیماری ام‌اس عودکننده استفاده می‌شود.

زانتومیت® همچنین ممکن است در درمان سایر بیماری‌ها که در اینجا به آنها اشاره نشده است نیز به کار رود.



## چه افرادی نباید زانتومیت® را دریافت کنند؟

داروی زانتومیت® در موارد زیر نباید مصرف شود:

- اگر در گذشته سابقه واکنش حساسیتی به میتوکسانترون، سایر داروهای آنتراسایکلین و یا مواد جانبی موجود در زانتومیت® را داشته‌اید؛
- بیمارانی که اخیراً از داروهای آنتراسایکلین استفاده نموده‌اند و وضعیت عملکرد قلبی آنها پیش از دریافت داروی زانتومیت® غیر نرمال است؛
- بیماران با سرکوب مغز استخوان شدید به دنبال شیمی‌درمانی و یا رادیوتراپی؛
- نارسایی شدید کبدی؛
- مصرف در دوران بارداری و همزمان با شیردهی؛

- این دارو تنها باید به صورت وریدی تزریق گردد.



## قبل از دریافت داروی زانتومیت® چه مواردی را حتماً باید به پزشک خود اطلاع دهید؟

- اگر سابقه‌ی مصرف داروی میتوکسانترون را داشته‌اید؛
- اگر سابقه‌ی واکنش حساسیتی به میتوکسانترون، سایر داروهای آنتراسایکلین و یا سایر اجزای سازنده‌ی زانتومیت® را داشته‌اید؛
- اگر سابقه‌ی حساسیت به دارو، مواد غذایی، رنگ و یا هر ماده دیگری را داشته‌اید و همچنین علامتی از حساسیت را که تا به حال تجربه کرده‌اید مانند: خارش، کهیر، تحریک پوستی، تنگی نفس، خس خس سینه، خستگی، سرفه، تورم صورت، زبان، لب‌ها و یا گلو و هر علامت دیگری؛

- اگر تا به حال دارو و یا هر روش درمانی دیگری (مانند رادیوتراپی به خصوص در ناحیه قفسه سینه) برای سرطان دریافت کرده‌اید؛
- در صورت داشتن بیماری‌های کبدی و افزایش در سطح آنزیم‌های کبدی؛
- در صورت داشتن بیماری‌های کلیوی؛
- در صورت داشتن بیماری‌های قلبی و یا فشار خون بالا؛
- در صورت داشتن هرگونه مشکل مربوط به سلول‌های خونی مانند کاهش گلبول‌های قرمز (آنمی) یا کاهش سطح پلاکت‌های خون؛
- در صورت داشتن هرگونه خونریزی و یا مشکل انعقاد خون؛
- در صورت داشتن ضعف سیستم ایمنی (سرکوب مغز استخوان)؛

- اگر اکنون مبتلا به عفونت هستید و یا اخیراً به عفونت مبتلا شده‌اید؛
- اگر در حال مصرف داروهای دانوروبیسین، دوکسوروبیسین، ایداروبیسین و یا اپی‌روبیسین هستید و یا سابقه‌ی مصرف آن‌ها را داشته‌اید؛
- اگر در حال مصرف داروهای آنتراسن‌دیون هستید و یا سابقه‌ی مصرف آن‌ها را داشته‌اید؛
- اگر در حال مصرف داروهایی هستید که ریسک بروز عوارض قلبی را دارند و یا سابقه مصرف این داروها را داشته‌اید؛
- اگر در حال مصرف هر دارویی اعم از داروهای نسخه‌ای، داروهای بدون نسخه، مکمل‌های گیاهی یا ویتامین‌ها هستید؛
- اگر در دوران شیردهی هستید، همزمان با مصرف این دارو نباید شیردهی صورت گیرد؛

- اگر باردار هستید و یا قصد بارداری دارید زیرا این دارو می‌تواند باعث آسیب به جنین شود؛

**ایمنی مصرف زانتومیت® در دوران بارداری و شیردهی چگونه است؟**



مصرف زانتومیت® در دوران بارداری ممنوع است. زانتومیت® می‌تواند موجب آسیب به جنین شود. در طی مصرف این دارو از روش‌های مطمئن برای جلوگیری از بارداری استفاده کنید. چنان‌چه علی‌رغم آنچه گفته شد باردار شدید، فوراً پزشک خود را آگاه کنید. برای اطلاع از طول زمان مورد نیاز برای ادامه‌ی جلوگیری از بارداری بعد از قطع دارو از پزشک خود راهنمایی بخواهید.

زانتومیت® می‌تواند وارد شیر مادر شود و ممکن است

سبب آسیب به نوزاد شیرخوار گردد؛ لذا مصرف این دارو در طی شیردهی توصیه نمی‌شود.

**نپا** آیا زانتومیت® با سایر داروها تداخل دارد؟

در صورتی که اکنون در حال مصرف هر نوع دارویی اعم از داروهای نسخه‌ای، بدون نسخه، فرآورده‌های طبیعی یا گیاهی و ویتامین‌ها هستید و یا حتی اخیراً دارویی مصرف کرده و یا مصرف دارویی را قطع کرده‌اید، با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید. زیرا زانتومیت® با برخی از داروها تداخل داشته و مصرف همزمان آن با این داروها می‌تواند موجب کاهش اثربخشی و یا تشدید عوارض جانبی شود. از جمله این داروها می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

- مصرف همزمان زانتومیت® و سایر داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی با واکسن BCG می‌تواند سبب مختل شدن عملکرد واکسن شود.

- مصرف همزمان زانتومیت® و سایر داروهای سرکوب‌کننده مغز استخوان با دفریپرون می‌تواند موجب افزایش عوارض جانبی مربوط به دفریپرون گردد.

- مصرف همزمان زانتومیت® با ناتالیزومب می‌تواند موجب افزایش عوارض جانبی مربوط به ناتالیزومب گردد.

- مصرف همزمان زانتومیت® با پیمکروولیموس می‌تواند موجب افزایش عوارض جانبی مربوط به زانتومیت® گردد.

- مصرف همزمان زانتومیت® با تاکرولیموس موضعی می‌تواند موجب افزایش عوارض جانبی مربوط به زانتومیت® گردد.

- مصرف همزمان زانتومیت® با واکسن‌های زنده می‌تواند

موجب افزایش عوارض جانبی واکسن‌ها گردد و یا اثر درمانی آن‌ها را کاهش دهد.

- مصرف همزمان توفاسیتینیب با زانتومیت® می‌تواند موجب افزایش سرکوب سیستم ایمنی گردد و احتمال ریسک عفونت را بالا ببرد.

- تداخلات مطرح شده شامل تمامی تداخلات دارویی زانتومیت® نیست، لذا در خصوص تمامی داروهای مصرفی خود با پزشک معالج مشورت کنید.



### زانتومیت® چگونه تجویز می‌شود؟

زانتومیت® در بیمارستان یا مراکز درمانی ویژه توسط اعضای کادر درمان برای شما تجویز می‌شود.

- پزشک شما مقدار مصرفی و فواصل تجویز دارو را به

شما خواهد گفت.

- این دارو به صورت آهسته وریدی و در طی زمان مشخصی (حداقل ۳ دقیقه) انفوزیون می‌گردد.
- چنانچه حین تزریق دارو احساس سوزش، درد و التهاب در اطراف ناحیه تزریق داشتید پزشک یا پرستار را سریعاً مطلع سازید.
- اگر ضمن تزریق زانتومیت®، دارو بر روی پوست شما نشت کرد، بلافاصله محل باید با آب گرم شسته شود. در صورت تماس دارو با چشم، می‌بایست محل به مدت ۱۵ دقیقه با آب شستشو داده شود. در این خصوص پرستار خود را حتماً مطلع سازید.
- در طول درمان با زانتومیت® ممکن است شاهد تغییر رنگ ادرار به آبی متمایل به سبز و سفیدی چشم‌ها به آبی باشید که این عارضه چند روز بعد از انفوزیون

برطرف می‌گردد و بدون خطر می‌باشد.

- پیش از شروع درمان، در طول درمان و به‌طور سالانه پس از اتمام درمان پزشک بررسی‌های لازم را جهت اطمینان از سلامت قلب شما انجام می‌دهد.
- مصرف زانتومیت® می‌تواند باعث کاهش سلول‌هایی از خون شما شود که در مقابله با عفونت‌ها و لخته شدن خون نقش ایفا می‌کنند؛ بنابراین پزشک در طول درمان جهت بررسی سلول‌های خونی، برای شما آزمایش خون تجویز خواهد کرد.
- قبل از مصرف زانتومیت® و در هر دوره از درمان حتماً از باردار نبودن خود مطمئن شوید.
- زانتومیت® ممکن است همراه با داروهای دیگر در درمان سرطان تجویز شود بنابراین ممکن است برای



شما داروهای دیگری جهت جلوگیری از حالت تهوع، استفراغ و عفونت تجویز شود.

- این دارو، سوزن و سرنگ‌های مربوط به آن را دور از دسترس کودکان و حیوانات خانگی قرار دهید.

- چنانچه در ارتباط با نحوه مصرف زانتومیت® سوال دیگری در ذهن دارید، با پزشک، داروساز یا سایر اعضای کادر درمان مشورت کنید.

**نحوه آماده‌سازی محلول زانتومیت® برای تزریق وریدی به چه صورت است؟ (ویژه کادر درمان)**



قبل از انفوزیون، محلول غلیظ اولیه باید رقیق گردد. محلول آماده انفوزیون را به لحاظ عدم وجود ذره و یا تغییر رنگ بررسی نمایید و بلافاصله پس از آماده‌سازی انفوزیون کنید.

به منظور تهیه محلول آماده انفوزیون، حجم مناسب از محلول غلیظ را با توجه به دوز مصرفی بیمار به طور آسپتیک با حداقل ۵۰ میلی‌لیتر از سرم سدیم کلراید ۰/۹ درصد یا سرم دکستروز ۵ درصد رقیق نمایید و به آهستگی و طی حداقل سه دقیقه از طریق ورید لوله‌گذاری شده‌ای که در آن سرم نرمال سالین ۰/۹ درصد یا دکستروز ۵ درصد در حال عبور است تزریق کنید. لوله‌ی وریدی باید به سوزن پروانه‌ای و یا تجهیزات مناسب دیگر متصل بوده و به ورید بزرگ وارد شده باشد.

برای تزریق از رگ‌های بزرگ استفاده شود. در صورت امکان باید از تزریق در عروق رد شده از روی مفاصل، عروقی که به اندام‌های انتهایی (دست و پا) منتهی شده‌اند و عروقی که از غدد لنفاوی عبور نموده‌اند اجتناب گردد. دارو نباید به صورت زیرجلدی، عضلانی و نخاعی تزریق گردد.

محلول آماده انفوزیون استفاده نشده باید فوراً با روش مناسب برای داروهای سایتوتوکسیک دور ریخته شود.

تزریق همزمان هپارین با زانتومیت® به علت تشکیل رسوب جایز نمی‌باشد. به علت در دسترس نبودن اطلاعات دقیق در خصوص سازگاری دارو، از تزریق همزمان زانتومیت® با سایر داروها خودداری نمایید.

احتیاط‌های حین تزریق داروی زانتومیت® می‌تواند احتمال نفوذ دارو از رگ به خارج از آن را کاهش دهد. در صورت مشاهده علائم نشت دارو به خارج از رگ مانند سوزش، درد، خارش، التهاب، قرمزی، زخم، تاول و یا تغییر رنگ آبی در پوست، تزریق را فوراً متوقف نموده و از یک ورید دیگر استفاده کنید.

در هنگام تزریق این دارو احتمال خروج دارو از رگ وجود دارد که ممکن است با و یا بدون بروز علائمی مانند سوزش و خارش باشد، حتی اگر بازگشت خون در زمان آسپیراسیون سوزن به خوبی اتفاق افتاده باشد. لذا در صورت وقوع و یا شک به نفوذ دارو به قسمت زیر پوست پیشنهاد می‌شود تا به محض فهمیدن، پک یخی را روی محل و اطراف آن قرار دهید. به دلیل ماهیت پیش‌رونده‌ی عوارض خروج دارو از رگ در مورد این دارو، محل تزریق باید به تناوب مورد بررسی قرار گیرد و در صورت بروز هر علامتی در محل باید فوراً مشاوره جراحی اخذ گردد.

از تماس دارو با پوست، چشم و غشای مخاطی جلوگیری شود. در صورت تماس اتفاقی زانتومیت® با پوست، محل تماس باید فوراً با آب گرم شسته شده و در صورت تماس دارو با چشم‌ها فوراً از تکنیک‌های شستشوی مخصوص چشم استفاده نمایید.

## در صورت مصرف بیش از حد زانتومیت® چه باید کرد؟

از آنجایی که داروی زانتومیت® تحت نظارت پزشک برای شما تجویز می‌شود، احتمال کمی وجود دارد که به اشتباه، دوز بیشتری از دارو به شما تزریق شود.

در صورت بروز هرگونه مشکل، بلافاصله پزشک یا پرستار خود را در جریان بگذارید.

## در طی مصرف زانتومیت® چه موارد احتیاطی را باید همواره به خاطر داشته باشید؟

- زانتومیت® می‌تواند به مایعات بدن (ادرار، مدفوع، استفراغ) وارد شود. حداقل ۴۸ ساعت بعد از تزریق دارو از تماس این مایعات با دست و یا دیگر سطوح بدن خود جلوگیری نمایید.

توصیه می‌شود اعضای کادر درمان جهت آماده‌سازی و تزریق دارو برای بیمار از عینک محافظ، دست‌کش و گان استفاده کنند.

## دوز، فواصل تجویز و طول دوره درمان با زانتومیت® چقدر است؟

دوز دارو، فواصل تجویز و طول دوره درمان بسته به نوع بیماری، سطح بدن، میزان پاسخ‌دهی، داروهای مصرفی دیگر و شرایط زمینه‌ای شما متفاوت است. پزشک معالج براساس این موارد، دوز مورد نیاز را برای شما تجویز خواهد کرد.

در طول درمان با توجه به نتایج تست‌های خونی و قلبی صورت گرفته از شما ممکن است دوز دارو تعدیل گردد.

در صورت داشتن سوالات بیشتر در این زمینه با پزشک خود مشورت کنید.

- افرادی که مراقبت از بیمار را بر عهده دارند باید در زمان نظافت بیمار از مایعات بدن، حمل زباله‌ها و یا تعویض لباس و پوشینه بهداشتی بیمار از دست‌کش پلاستیکی استفاده کنند و دست‌های خود را قبل و بعد از پوشیدن دست‌کش بشویند. لباس و ملحفه‌ی بیمار باید به صورت جداگانه شسته شود.

- دست‌های خود را مرتباً بشوید و از نزدیک شدن به افراد بیمار و یا مبتلا به عفونت خودداری کنید و چنان‌چه دچار علائم عفونت (نظیر تب، لرز، گلودرد و بشورات پوستی) شدید، پزشک خود را در جریان بگذارید.

- از انجام فعالیت‌هایی که ریسک جراحی و یا خونریزی را در شما بالا می‌برند خودداری کنید. در هنگام اصلاح و یا مسواک زدن جهت جلوگیری از بروز خونریزی به صورت ویژه مراقبت کنید.

- در صورت بروز درد و زخم دهانی و گلو، به آرامی و با دقت مسواک بزنید. از دهانشویه‌های حاوی الکل استفاده نکنید و دهان خود را با آب خنک و نمک بشوید و ترجیحاً از غذاهای نرم و مرطوب استفاده نمایید.

- در صورت داشتن حالت تهوع و استفراغ، خوردن چندین وعده غذایی کوچک به جای یک وعده غذایی حجیم، نخوردن غذا پیش از درمان و فعالیت محدود ممکن است به کاهش این عوارض کمک کند. در صورت عدم بهبودی یا بدتر شدن عوارض پزشک خود را مطلع سازید.

- قبل از انجام هر مداخله دندانپزشکی و یا سایر اعمال جراحی به دندانپزشک یا پزشک جراح خود مصرف این دارو را اطلاع دهید.

- قبل از دریافت هر فرآورده‌ای که حاوی آسپرین، رقیق‌کننده‌های خون، سیر، جینسینگ، جینکو، ایبوپروفن و یا فرآورده‌های مشابه، داروهای ضد درد و یا ویتامین E است با پزشک خود مشورت کنید.

- در طول درمان خود از روش‌های مطمئن پیشگیری از بارداری استفاده کنید.

- اگر مرد هستید، برای جلوگیری از باردار شدن شریک جنسی خود حتما از روش‌های مطمئن پیشگیری از بارداری استفاده کنید.

- قبل از دریافت هرگونه واکسن حتما با پزشک خود مشورت نمایید. مصرف همزمان واکسن‌ها و زانتومیت® می‌تواند شانس ابتلا به عفونت را افزایش داده و یا عملکرد واکسن را مختل کند.

- پزشک خود را در جریان تمامی داروهای مصرفی اعم از نسخه‌ای و غیر نسخه‌ای (گیاهی، مکمل، ویتامین و...) قرار دهید.

- در شروع و طول درمان ممکن است پزشک برای شما آزمایش خون تجویز کند.

- در شروع و ادامه‌ی درمان ممکن است پزشک شما تست‌هایی جهت بررسی عملکرد قلب و کبد شما تجویز کند.

- حدود ۲۴ ساعت بعد از مصرف دارو ممکن است ادرار به رنگ آبی متمایل به سبز درآید. این تغییر رنگ بی‌ضرر است.

- حدود ۲۴ ساعت بعد از مصرف دارو ممکن است سفیدی چشم آبی‌رنگ شود. این تغییر رنگ بی‌ضرر است.

- این دارو ممکن است سبب سرگیجه یا خواب‌آلودگی

شود. لذا ضمن درمان از رانندگی و کار با وسایلی که نیاز به هوشیاری دارند، خودداری کنید.

### بروز چه علائمی را باید فوراً به پزشک اطلاع دهید؟



- در صورت بروز هر گونه علائم حساسیتی شامل تحریک پوستی، کهیر، خارش، قرمزی، پوست پوست شدن پوست همراه یا بدون تب، خس خس سینه، احساس تنگی در قفسه سینه و یا گلو، احساس سختی در تنفس، بلعیدن و تکلم، خشونت غیرعادی صدا، تورم دهان، صورت، لب‌ها، زبان، و یا گلو فوراً با پزشک خود تماس بگیرید.

- در صورت بروز علائمی نظیر سرفه، تپش قلب، ضربان قلب نامنظم، احساس درد در ناحیه قفسه سینه، تنگی

نفس (حتی بصورت خفیف)، خستگی غیر معمول، ورم و افزایش وزن ناگهانی فوراً با پزشک خود تماس بگیرید. این علائم می‌توانند نشانه آسیب به قلب شما باشند.

- در صورت بروز علائمی نظیر تب بالای ۳۸ درجه سانتی‌گراد، لرز، گلودرد شدید، گوش درد، درد سینوس‌ها، سرفه، تشدید خلط یا تغییر رنگ آن، درد در هنگام ادرار، زخم‌های دهانی، زخم‌هایی که خوب نمی‌شوند و درد یا خارش مقعد فوراً با پزشک خود تماس بگیرید. این علائم می‌توانند نشانه بروز عفونت باشند.

- در صورت بروز علائمی نظیر تب، احساس درد در ناحیه پایین شکم و لگن، دیده شدن خون در ادرار، احساس سوزش یا درد به هنگام ادرار، تکرر ادرار و یا اضطراب برای ادرار فوراً با پزشک خود تماس بگیرید. این علائم می‌توانند نشانه عفونت ادراری باشند.

- در صورت بروز علائمی نظیر عدم توانایی در دفع ادرار و مدفوع، تغییر در حجم ادرار، دیده شدن خون در ادرار و افزایش وزن ناگهانی فوراً با پزشک خود تماس بگیرید. این علائم می‌توانند نشانه آسیب کلیوی باشند.

- در صورت بروز علائمی نظیر بالا آوردن خون هنگام سرفه کردن، استفراغ همراه با خون، دیده شدن خون در ادرار، ایجاد لکه‌های قرمز روی سطح پوست، مدفوع تیره یا قرمز رنگ، خونریزی غیرطبیعی واژن، خونریزی از لثه‌ها، کبودی بدون علت که به مرور زمان بزرگتر می‌شود، بی‌حسی و سوزن‌سوزن شدن اندام‌ها، تشنج و یا هرگونه خونریزی غیرطبیعی دیگر که قابل کنترل نمی‌باشد فوراً با پزشک خود تماس بگیرید. این علائم می‌توانند نشانه کاهش پلاکت‌های خون باشند.

- در صورت مشاهده علائمی نظیر کاهش غیر طبیعی

ادرار، افزایش تشنگی، خشکی غیر طبیعی دهان، فقدان اشک، گیجی، احساس سبکی در سر و ایجاد چروک یا رنگ‌پریدگی در پوست فوراً با پزشک خود تماس بگیرید. این علائم می‌توانند نشانه کم‌آبی بدن ناشی از اسهال و استفراغ شدید باشند.

همچنین در صورت بروز علائم زیر فوراً با پزشک خود تماس بگیرید:

- تغییرات در قاعدگی مانند قطع قاعدگی

- عدم احساس گرسنگی

- زرد شدن پوست یا چشم‌ها

- کاهش وزن شدید

- احساس ضعف و خستگی شدید



## زانتومیت® ممکن است چه اثرات نامطلوبی داشته باشد؟

مانند تمامی داروهای دیگر، زانتومیت® نیز می‌تواند موجب بروز عوارض ناخواسته‌ای شود.

قابل ذکر است که این عوارض در همه افراد مصرف‌کننده بروز نخواهد کرد.

عوارضی که در اینجا نام برده می‌شوند، همه عوارض احتمالی زانتومیت® را شامل نمی‌شوند. جهت کسب اطلاعات بیشتر در این زمینه از پزشک یا داروساز خود کمک بگیرید.

- احساس ناراحتی در معده یا استفراغ

- مدفوع بسیار شل (اسهال شدید)

- هرگونه کبودی و یا خونریزی غیرطبیعی

- درد استخوان

- تغییر رنگ پوست به رنگ آبی در لب‌ها، بستر ناخن‌ها،

انگشتان دست یا پا

- تعریق شبانه

- احساس قرمزی، کبودی، تغییر رنگ پوست به رنگ آبی،

سوزش، درد، ورم و یا تغییرات پوستی دیگر در محل

تزریق

- در صورت مشاهده هرگونه عارضه‌ای که به مرور زمان بهتر

نشده و یا بدتر شود، فوراً با پزشک خود تماس بگیرید.



عوارض بسیار شایع زانتومیت® عبارتند از:

- ادم، بیماری قلبی، ضربان قلب نامنظم، تغییرات در الکتروکاردیوگرام
- درد، خستگی، سردرد
- ریزش مو (رشد موها پس از پایان درمان باید به حالت طبیعی بازگردد)، تغییرات در بستر ناخن
- بیماری‌های مربوط به قاعدگی، عدم قاعدگی، افزایش قند خون، کاهش و یا افزایش وزن، افزایش آنزیم گاما گلوتامیل ترانسفراز
- حالت تهوع، استفراغ، اسهال، بی‌اشتهایی، یبوست، خونریزی گوارشی، درد شکمی، سوءهاضمه، التهاب مخاط دستگاه گوارش



آیا می‌دانید منظور از عوارض بسیار شایع چیست؟

عارضه‌ای بسیار شایع است که در بیش از ۱۰٪ افراد مصرف کننده دارو اتفاق بیافتد یا به عبارتی از هر ۱۰ نفر حداقل یک نفر این عارضه را تجربه کنند.



آیا می‌دانید منظور از عوارض شایع چیست؟

عارضه‌ای شایع است که در ۱۰-۱٪ افراد مصرف کننده دارو اتفاق بیافتد.



آیا می‌دانید منظور از عوارض نادر چیست؟

عارضه‌ای نادر است که در کمتر از ۱٪ افراد مصرف کننده دارو اتفاق بیافتد.

- عفونت مجاری ادراری، ادرار خونی، مشکلات ادراری

- کاهش سلول‌های خونی، کاهش هموگلوبین، تب نوتروپنی، پتیشیا، کبودی

- افزایش آنزیم‌های کبدی

- عفونت، عفونت‌های قارچی، عفونت در خون

- ضعف

- افزایش نیتروژن اوره خون، افزایش کراتینین خون

- عفونت دستگاه تنفسی فوقانی، فارنژیت، تنگی نفس، سرفه

- تب

عوارض شایع زانتومیت® عبارتند از:

- نارسایی قلبی، ایسکمی، کاهش برون‌ده بطن چپ، افزایش

فشار خون

- لرز، اضطراب، افسردگی، تشنج

- تعریق غیرعادی، عفونت پوستی

- کاهش کلسیم، پتاسیم و سدیم خون، افزایش خونریزی دوران قاعدگی

- آفت دهان

- ناتوانی جنسی، دفع پروتئین در ادرار، ناباروری

- کاهش سلول‌های سفید خون، خونریزی، لوسمی حاد

- یرقان

- عفونت قارچی

- کمردرد، درد مفصلی، درد ماهیچه‌ای

- ورم ملتحمه، تاری دید

- نارسایی کلیوی

- التهاب بینی، پنومونی، سینوزیت

عوارض **نادر** زانتومیت® عبارتند از:

واکنش آنافیلاکسی، درد قفسه سینه، واکنش‌های حساسیتی، کم‌آبی بدن، کاهش فشار خون، افزایش اوریک اسید خون، تغییر رنگ صلبیه چشم به رنگ آبی، التهاب رگ در محل تزریق، تغییر رنگ ادرار به رنگ آبی متمایل به سبز، کهیر، افزایش ضربان قلب، بثورات جلدی



زانتومیت® را در چه شرایطی باید نگهداری کرد؟

دارو را در دمای ۱۵ تا ۲۵ درجه سانتی‌گراد و جهت

محافظت از نور تا زمان مصرف درون جعبه نگهداری نمایید. دارو را از یخ‌زدگی محافظت نمایید.

فرآورده باید شفاف، آبی تیره و عاری از ذره باشد، در غیر این صورت از مصرف آن خودداری نمایید.

فرآورده برای یک بار مصرف است. باقیمانده دارو را پس از مصرف دور بریزید.

زانتومیت® نباید بعد از موعد تاریخ انقضا که بر روی آن درج شده است، مصرف شود.

دارو را دور از دید و دسترس کودکان نگهداری نمایید.

فرآورده سایتوتوکسیک است. مطابق با دستورالعمل‌های داروهای سایتوتوکسیک حمل، نگهداری و مصرف شود.



## نکات کلی که ضمن مصرف زانتومیت® باید همواره به یاد داشته باشید:

- در صورتی که علائم و مشکلات مربوط به بیماریتان بهبود نیافته و یا بدتر شد، با پزشک خود تماس بگیرید.
- داروهای خود را با دیگران سهیم نشوید و نیز از مصرف داروهای افراد دیگر خودداری کنید.
- از مصرف زانتومیت® در شرایطی به جز موارد تجویز شده توسط پزشک خودداری کنید.
- تمام داروهای خود از جمله زانتومیت® را به دور از دید و دسترس کودکان و نیز حیوانات خانگی قرار دهید.
- روش صحیح دور انداختن داروهای بلااستفاده را بیاموزید.
- قبل از شروع مصرف هر داروی جدیدی اعم از داروهای نسخه‌ای، بدون نسخه، فرآورده‌های طبیعی یا گیاهی

- و ویتامین‌ها، با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید.
- چنانچه در مورد زانتومیت® سوالی در ذهن دارید که در این دفترچه به آن پاسخی داده نشده است، با پزشک، داروساز و یا سایر اعضای کادر درمان تماس بگیرید.



## هشدار برای اعضای کادر درمان

مانند سایر داروهای سایتوتوکسیک، آماده‌سازی و کار کردن با زانتومیت® نیازمند رعایت احتیاط‌های ویژه است. جهت کسب اطلاعات بیشتر می‌توانید به گایدلاین‌های مفید بین‌المللی که توسط NIOSH، OSHA و ASHP ارائه شده است، و یا از اطلاعاتی که در بروشور انگلیسی فرآورده آورده شده است، استفاده بفرمایید.

# تاریخ آخرین بازنگری:

ژانویه ۲۰۱۹ برابر با بهمن ۱۳۹۷



نانوفناوران دارویی الوند  
NANO ALVAND

ساخت شرکت نانوفناوران دارویی الوند  
تهران-ایران

ایران، تهران، خیابان کارگر شمالی، شماره ۱۴۶۲، مرکز رشد واحدهای  
فناوری فرآورده‌های دارویی دانشگاه علوم پزشکی تهران

کد پستی: ۱۴۳۹۹۵۵۹۹۱

تلفن: ۰۲۱-۸۸۰۲۰۵۷۹

فاکس: ۰۲۱-۸۸۰۲۰۵۹۷

پست الکترونیکی: [info@nanoalvand.com](mailto:info@nanoalvand.com)

وب سایت: [www.nanoalvand.com](http://www.nanoalvand.com)

پاسخگوی ۲۴ ساعته مرکز حمایت از بیماران: ۰۲۱-۴۲۵۹۳

**Xantomit<sup>®</sup>**  
**Mitoxantrone**

**Concentrate for Solution for Infusion**

Read all of this leaflet carefully for complete  
instruction

### **BOXED WARNING**

**1. Experienced Physician:** MITOXANTRONE should be administered under the supervision of a physician experienced in the use of cytotoxic chemotherapy agents.

**2. Appropriate administration:** MITOXANTRONE should be given slowly into a freely flowing intravenous infusion. It must never be given subcutaneously, intramuscularly, or intra-arterially. Severe local tissue damage may occur if there is extravasation during administration.

NOT FOR INTRATHECAL USE. Severe injury with permanent sequelae can result from intrathecal administration.

**3. Myelosuppression:** Except for the treatment of acute nonlymphocytic leukemia, MITOXANTRONE



therapy generally should not be given to patients with baseline neutrophil counts of less than 1,500 cells/mm<sup>3</sup>. In order to monitor the occurrence of bone marrow suppression, primarily neutropenia, which may be severe and result in infection, it is recommended that frequent peripheral blood cell counts be performed on all patients receiving MITOXANTRONE.

**4. Cardiotoxicity:** Congestive heart failure (CHF), potentially fatal, may occur either during therapy with MITOXANTRONE or months to years after termination of therapy. Cardiotoxicity risk increases with cumulative MITOXANTRONE dose and may occur whether or not cardiac risk factors are present. Presence or history of cardiovascular disease, radiotherapy to the mediastinal/pericardial area, previous therapy with other anthracyclines or anthracenediones, or use of other cardiotoxic

drugs may increase this risk. In cancer patients, the risk of symptomatic CHF was estimated to be 2.6% for patients receiving up to a cumulative dose of 140 mg/m<sup>2</sup>. To mitigate the cardiotoxicity risk with MITOXANTRONE, prescribers should consider the following:

**All Patients:**

- All patients should be assessed for cardiac signs and symptoms by history, physical examination, and ECG prior to start of MITOXANTRONE therapy.
- All patients should have baseline quantitative evaluation of left ventricular ejection fraction (LVEF) using appropriate methodology (ex. Echocardiogram, multi-gated radionuclide angiography (MUGA), MRI, etc.).

### **Multiple Sclerosis Patients:**

- MS patients with a baseline LVEF below the lower limit of normal should not be treated with MITOXANTRONE.
- MS patients should be assessed for cardiac signs and symptoms by history, physical examination and ECG prior to each dose.
- MS patients should undergo quantitative reevaluation of LVEF prior to each dose using the same methodology that was used to assess baseline LVEF. Additional doses of MITOXANTRONE should not be administered to multiple sclerosis patients who have experienced either a drop in LVEF to below the lower limit of normal or a clinically significant reduction in LVEF during MITOXANTRONE therapy.

- MS patients should not receive a cumulative MITOXANTRONE dose greater than 140 mg/m<sup>2</sup>.
- MS patients should undergo yearly quantitative LVEF evaluation after stopping MITOXANTRONE to monitor for late occurring cardiotoxicity.

**5. Secondary Leukemia:** MITOXANTRONE therapy in patients with MS and in patients with cancer increases the risk of developing secondary acute myeloid leukemia.

## **1. INDICATIONS AND USAGE**

### **1.1. Multiple Sclerosis**

MITOXANTRONE is indicated for reducing neurologic disability and/or the frequency of clinical relapses in patients with secondary (chronic) progressive, progressive relapsing, or worsening relapsing-

remitting multiple sclerosis (i.e., patients whose neurologic status is significantly abnormal between relapses). MITOXANTRONE is not indicated in the treatment of patients with primary progressive multiple sclerosis.

The clinical patterns of multiple sclerosis in the studies were characterized as follows: secondary progressive and progressive relapsing disease were characterized by gradual increasing disability with or without superimposed clinical relapses, and worsening relapsing-remitting disease was characterized by clinical relapses resulting in a step-wise worsening of disability.

### **1.2. Hormone-Refractory Prostate Cancer**

MITOXANTRONE in combination with corticosteroids is indicated as initial chemotherapy for the treatment of patients with pain related to advanced hormone-

refractory prostate cancer.

### **1.3. Metastatic breast cancer, non-Hodgkin's lymphoma and adult acute non-lymphocytic leukemia (ANLL)**

MITOXANTRONE is indicated in the treatment of metastatic breast cancer, non-Hodgkin's lymphoma and adult acute non-lymphocytic leukemia, this category includes myelogenous, promyelocytic, monocytic, and erythroid acute leukemias.

### **1.4. Palliation of non-resectable primary hepatocellular carcinoma**

Additionally, efficacy was reported in the use in the palliation of non-resectable primary hepatocellular carcinoma.

## 2. DOSAGE AND ADMINISTRATION

### 2.1. Multiple Sclerosis

The recommended dosage of mitoxantrone is 12 mg/m<sup>2</sup> given as a short (approximately 5 to 15 minutes) intravenous infusion every 3 months. Left ventricular ejection fraction (LVEF) should be evaluated by echocardiogram or MUGA prior to administration of the initial dose of MITOXANTRONE and all subsequent doses. In addition, LVEF evaluations are recommended if signs or symptoms of congestive heart failure develop at any time during treatment with MITOXANTRONE. MITOXANTRONE should not be administered to multiple sclerosis patients with an LVEF <50%, with a clinically significant reduction in LVEF, or to those who have received a cumulative lifetime dose of  $\geq 140$  mg/m<sup>2</sup>. Complete blood

counts, including platelets, should be monitored prior to each course of MITOXANTRONE and in the event that signs or symptoms of infection develop. MITOXANTRONE generally should not be administered to multiple sclerosis patients with neutrophil counts less than 1500 cells/mm<sup>3</sup>. Liver function tests should also be monitored prior to each course. MITOXANTRONE therapy in multiple sclerosis patients with abnormal liver function tests is not recommended because MITOXANTRONE clearance is reduced by hepatic impairment and no laboratory measurement can predict drug clearance and dose adjustments.

Women with multiple sclerosis who are biologically capable of becoming pregnant, even if they are using birth control, should have a pregnancy test, and the results should be known, before receiving each dose of MITOXANTRONE.

## **2.2. Hormone-Refractory Prostate Cancer**

12 to 14 mg/m<sup>2</sup> given as intravenous short-time infusion every 3 weeks (in combination with corticosteroids).

## **2.3. Metastatic breast cancer, Non-Hodgkin's lymphoma, Hepatoma**

**Single Agent Dosage:** The recommended initial dosage of MITOXANTRONE as a single agent is 14 mg/m<sup>2</sup> of body surface area, given as a single intravenous dose which may be repeated at 21-day intervals. A lower initial dosage (12 mg/m<sup>2</sup> or less) is recommended for patients with inadequate bone marrow reserves e.g. due to prior chemotherapy or poor general condition.

Dosage modification and the timing of subsequent doses should be determined by clinical judgement

depending on the degree and duration of myelosuppression. For subsequent courses the prior dose can usually be repeated if white blood cell and platelet counts have returned to normal levels after 21 days.

MITOXANTRON must not be given to patients who have neutrophils <1500/mm<sup>3</sup> and/or platelets <25000/mm<sup>3</sup>. The following table is suggested as a guide to dosage adjustment in the treatment of metastatic breast cancer, non-Hodgkin's lymphoma and hepatoma according to hematological nadir (which usually occurs about 10 days after dosing).

Nadir after prior dose				
WBC (per mm <sup>3</sup> )		Platelets (per mm <sup>3</sup> )	Time to recovery	Subsequent dose after adequate hematological recovery
>1,500	AND	>50,000	≤21 days	Repeat prior dose after recovery, or increase by 2 mg/m <sup>2</sup> if myelosuppression is not considered adequate
>1,500	AND	>50,000	>21 days	Withhold until recovery then repeat prior dose
<1,500	OR	<50,000	Any duration	Decrease by 2 mg/m <sup>2</sup> from prior dose after recovery
<1,000	OR	<25,000	Any duration	Decrease by 4 mg/m <sup>2</sup> from prior dose after recovery

**Combination Therapy:** mitoxantrone has been given as part of combination therapy. In metastatic breast cancer, combinations of mitoxantrone with

other cytotoxic agents including cyclophosphamide and 5-fluorouracil, or methotrexate and mitomycin C, have been shown to be effective. Reference should be made to the published literature for information on dosage modifications and administration. mitoxantrone has also been used in various combinations for non-Hodgkin's lymphoma, however data are presently limited and specific regimens cannot be recommended.

As a guide, when MITOXANTRONE is used in combination chemotherapy with another myelosuppressive agent, the initial dose of MITOXANTRONE should be reduced by 2-4 mg/m<sup>2</sup> below the doses recommended for single agent use. Subsequent doses, as outlined in the table above, depend on the degree and duration of myelosuppression.

## 2.4. Adult acute non-lymphocytic leukemia

**Single Agent Dosage in Relapse:** The recommended dosage for remission induction is 12 mg/m<sup>2</sup> of body surface area, given as a single intravenous dose daily for five consecutive days (total of 60 mg/m<sup>2</sup>). In clinical studies with a dosage of 12 mg/m<sup>2</sup> daily for 5 days, patients who achieved a complete remission did so as a result of the first induction course.

**Combination Therapy:** mitoxantrone has been used in combination regimens for the treatment of acute non-lymphocytic leukemia (ANLL). Most clinical experience has been with mitoxantrone combined with cytarabine. This combination has been used successfully for primary treatment of ANLL as well as in the treatment of relapse.

For induction, the recommended dosage is 12 mg/m<sup>2</sup> of MITOXANTRONE daily on Days 1-3 given as an

intravenous infusion, and 100 mg/m<sup>2</sup> of cytarabine for 7 days given as a continuous 24-hour infusion on Days 1-7.

Most complete remissions will occur following the initial course of induction therapy. In the event of an incomplete antileukemic response, a second induction course may be given. MITOXANTRONE should be given for 2 days and cytarabine for 5 days using the same daily dosage levels.

If severe or life-threatening nonhematologic toxicity is observed during the first induction course, the second induction course should be withheld until toxicity resolves.

Consolidation therapy should be given 12 mg/m<sup>2</sup> by intravenous infusion daily on Days 1 and 2 and cytarabine, 100 mg/m<sup>2</sup> for 5 days given as a continuous 24-hour infusion on Days 1-5. The first

course was given approximately 6 weeks after the final induction course; the second was generally administered 4 weeks after the first. Severe myelosuppression occurred.

Efficacy has also been demonstrated with mitoxantrone in combination with etoposide in patients who had relapsed or who were refractory to primary conventional chemotherapy. The use of MITOXANTRONE in combination with etoposide, as with other cytotoxics, may result in greater myelosuppression than with MITOXANTRONE alone.

Reference should be made to the published literature for information on specific dosage regimens. MITOXANTRONE should be used by clinicians experienced in the use of chemotherapy regimens. Dosage adjustments should be made by the treating clinician as appropriate, taking into account toxicity,

response and individual patient characteristics. As with other cytotoxic drugs, MITOXANTRONE should be used with caution in combination therapy until wider experience is available.

Pediatrics: The safety and efficacy of mitoxantrone in pediatric patients have not been established.

## **2.5. Dosage Adjustment**

**Hepatic Impairment:** For patients with hepatic impairment, there is at present no laboratory measurement that allows for dose adjustment recommendations.

## **2.6. Preparation and Administration Precautions**

**MITOXANTRONE MUST BE DILUTED PRIOR TO USE.**

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration



prior to administration whenever solution and container permit. The dose of MITOXANTRONE should be diluted to at least 50 mL with either 0.9% Sodium Chloride Injection or 5% Dextrose Injection. MITOXANTRONE may be further diluted into Dextrose 5% in Water, Normal Saline or Dextrose 5% with Normal Saline and used immediately. DO NOT FREEZE.

MITOXANTRONE should not be mixed in the same infusion as heparin since a precipitate may form. Because specific compatibility data are not available, it is recommended that MITOXANTRONE not be mixed in the same infusion with other drugs. The diluted solution should be introduced slowly into the tubing as a freely running intravenous infusion of 0.9% Sodium Chloride Injection or 5% Dextrose Injection over a period of not less than 3 minutes. Unused infusion solutions should be

discarded immediately in an appropriate fashion. DO NOT FREEZE. CONTAINS NO PRESERVATIVE.

Care in the administration of MITOXANTRONE will reduce the chance of extravasation. MITOXANTRONE should be administered into the tubing of a freely running intravenous infusion of 0.9% Sodium Chloride Injection, or 5% Dextrose Injection. The tubing should be attached to a Butterfly needle or other suitable device and inserted preferably into a large vein. If possible, avoid veins over joints or in extremities with compromised venous or lymphatic drainage. Care should be taken to avoid extravasation at the infusion site and to avoid contact of MITOXANTRONE with the skin, mucous membranes, or eyes. MITOXANTRONE SHOULD NOT BE ADMINISTERED SUBCUTANEOUSLY. If any signs or symptoms of extravasation have occurred, including burning, pain, pruritis, erythema, swelling,

blue discoloration, or ulceration, the injection or infusion should be immediately terminated and restarted in another vein. During intravenous administration of MITOXANTRONE extravasation may occur with or without an accompanying stinging or burning sensation even if blood returns well on aspiration of the infusion needle. If it is known or suspected that subcutaneous extravasation has occurred, it is recommended that intermittent ice packs be placed over the area of extravasation and that the affected extremity be elevated. Because of the progressive nature of extravasation reactions, the area of injection should be frequently examined and surgery consultation obtained early if there is any sign of a local reaction.

Skin accidentally exposed to MITOXANTRONE should be rinsed copiously with warm water and if the eyes are involved, standard irrigation techniques

should be used immediately. The use of goggles, gloves, and protective gowns is recommended during preparation and administration of the drug.

Procedures for proper handling and disposal of anticancer drugs should be considered. Several guidelines on this subject have been published. There is no general agreement that all of the procedures recommended in the guidelines are necessary or appropriate.

### **3. DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**

XANTOMIT<sup>®</sup> (MITOXANTRONE (as hydrochloride) is supplied as concentrate for solution for infusion [preservative free] in 20mg/10mL (2 mg/mL) vials.

### **4. CONTRAINDICATIONS**

– FOR INTRAVENOUS USE ONLY

- Mitoxantrone sterile concentrate is contraindicated in patients who have demonstrated prior hypersensitivity to mitoxantrone, other anthracyclines or any of its components.
- Prior substantial anthracycline exposure
- Abnormal cardiac function prior to initiation of mitoxantrone therapy
- Severe hepatic impairment
- Use in patients with profound bone marrow suppression is a relative contraindication depending on the clinical circumstances.
- Pregnancy
- Lactation

## **5. WARNINGS AND PRECAUTIONS**

When mitoxantrone is used in high doses ( $> 14 \text{ mg/m}^2/\text{d} \times 3 \text{ days}$ ) such as indicated for the treatment of leukemia, severe myelosuppression will occur. Therefore, it is recommended that mitoxantrone be administered only by physicians experienced in the chemotherapy of this disease. Laboratory and supportive services must be available for hematologic and chemistry monitoring and adjunctive therapies, including antibiotics.

Blood and blood products must be available to support patients during the expected period of medullary hypoplasia and severe myelosuppression. Particular care should be given to assuring full hematologic recovery before undertaking consolidation therapy (if this treatment is used) and patients should be monitored closely

during this phase. Mitoxantrone administered at any dose can cause myelosuppression.

### 5.1. General

- Patients with preexisting myelosuppression as the result of prior drug therapy should not receive MITOXANTRONE unless it is felt that the possible benefit from such treatment warrants the risk of further medullary suppression.

Therapy with MITOXANTRONE should be accompanied by close and frequent monitoring of hematologic and chemical laboratory parameters, as well as frequent patient observation.

Systemic infections should be treated concomitantly with or just prior to commencing therapy with MITOXANTRONE.

- The safety of MITOXANTRONE Injection,

(concentrate) in patients with hepatic insufficiency is not established.

Liver function tests should also be performed prior to each course of therapy. MITOXANTRONE therapy in multiple sclerosis patients with abnormal liver function tests is not recommended because MITOXANTRONE clearance is reduced by hepatic impairment and no laboratory measurement can predict drug clearance and dose adjustments.

- In leukemia treatment, hyperuricemia may occur as a result of rapid lysis of tumor cells by MITOXANTRONE. Serum uric acid levels should be monitored and hypouricemic therapy instituted prior to the initiation of antileukemic therapy.
- Safety for use by routes other than intravenous administration has not been established.

MITOXANTRONE is not indicated for subcutaneous, intramuscular, or intra-arterial injection. There have been reports of local/regional neuropathy, some irreversible, following intra-arterial injection.

MITOXANTRONE must not be given by intrathecal injection. There have been reports of neuropathy and neurotoxicity, both central and peripheral, following intrathecal injection. These reports have included seizures leading to coma and severe neurologic sequelae, and paralysis with bowel and bladder dysfunction.

- Topoisomerase II inhibitors, including MITOXANTRONE, have been associated with the development of secondary acute myeloid leukemia and myelosuppression.
- Immunisation may be ineffective when given during MITOXANTRONE therapy. Immunisation

with live virus vaccines are generally not recommended.

- MITOXANTRONE may color the urine blue-green for up to 24 hours after administration and patient should be informed that this is to be expected. Blue discoloration of skin and nail has been reported occasionally. Very rarely, a reversible blue coloring of sclera may occur.
- Women with multiple sclerosis who are biologically capable of becoming pregnant, even if they are using birth control, should have a pregnancy test, and the results should be known, before receiving each dose of mitoxantrone.
- For IV administration only, into a free-flowing IV. If extravasation of the drug occurs, it may cause severe local tissue damage. Extravasation resulting in burning, erythema, pain, swelling and

skin discoloration (blue) has been reported; may result in tissue necrosis and require debridement for skin graft. Ensure proper needle or catheter placement prior to and during infusion.

## **5.2. Cardiac Effects**

Because of the possible danger of cardiac effects in patients previously treated with daunorubicin or doxorubicin, the benefit-to-risk ratio of MITOXANTRONE therapy in such patients should be determined before starting therapy.

Functional cardiac changes including decreases in left ventricular ejection fraction (LVEF) and irreversible congestive heart failure can occur with MITOXANTRONE. Cardiac toxicity may be more common in patients with prior treatment with anthracyclines, prior mediastinal radiotherapy, or with preexisting cardiovascular disease. Such

patients should have regular cardiac monitoring of LVEF from the initiation of therapy. Cancer patients who received cumulative doses of 140 mg/m<sup>2</sup> either alone or in combination with other chemotherapeutic agents had a cumulative 2.6% probability of clinical congestive heart failure. In comparative oncology trials, the overall cumulative probability rate of moderate or severe decreases in LVEF at this dose was 13%.

### **Multiple Sclerosis:**

Changes in cardiac function may occur in patients with multiple sclerosis treated with MITOXANTRONE.

MS patients should be assessed for cardiac signs and symptoms by history, physical examination, ECG, and quantitative LVEF evaluation using appropriate methodology (ex. Echocardiogram, MUGA, MRI, etc.)

prior to the start of MITOXANTRONE therapy. MS patients with a baseline LVEF below the lower limit of normal should not be treated with MITOXANTRONE. Subsequent LVEF and ECG evaluations are recommended if signs or symptoms of congestive heart failure develop and prior to every dose administered to MS patients. MITOXANTRONE should not be administered to MS patients who experience a reduction in LVEF to below the lower limit of normal, to those who experience a clinically significant reduction in LVEF, or to those who have received a cumulative lifetime dose of 140 mg/m<sup>2</sup>. MS patients should have yearly quantitative LVEF evaluation after stopping MITOXANTRONE to monitor for late-occurring cardiotoxicity.

**Leukemia:**

Acute congestive heart failure may occasionally occur in patients treated with MITOXANTRONE for ANLL. A causal relationship between drug therapy and cardiac effects is difficult to establish in this setting since myocardial function is frequently depressed by the anemia, fever and infection, and hemorrhage that often accompany the underlying disease.

**Hormone-Refractory Prostate Cancer:**

Functional cardiac changes such as decreases in LVEF and congestive heart failure may occur in patients with hormone-refractory prostate cancer treated with MITOXANTRONE.

### 5.3. Secondary Leukemia

MITOXANTRONE therapy increases the risk of developing secondary leukemia in patients with cancer and in patients with multiple sclerosis.

There may be an increased risk of leukaemia when mitoxantrone is used as adjuvant treatment of non-metastatic breast cancer. In the absence of sufficient efficacy data, mitoxantrone must not be used as adjuvant treatment of non-metastatic breast cancer.

Secondary acute myeloid leukemia has also been reported in cancer patients treated with anthracyclines. MITOXANTRONE is an anthracenedione, a related drug. The occurrence of secondary leukemia is more common when anthracyclines are given in combination with DNA-damaging antineoplastic agents, when patients have been heavily pretreated

with cytotoxic drugs, or when doses of anthracyclines have been escalated.

Symptoms of acute leukemia may include excessive bruising, bleeding, and recurrent infections.

### 6. ADVERSE REACTIONS

**>%10:**

**Cardiovascular:** Edema (10% to 30%), cardiac disease ( $\leq 18\%$ ), cardiac arrhythmia (3% to 18%), ECG changes ( $\leq 11\%$ )

**Central nervous system:** Pain (8% to 41%), fatigue ( $\leq 39\%$ ), headache (6% to 13%)

**Dermatologic:** Alopecia (20% to 61%), nail bed changes ( $\leq 11\%$ )

**Endocrine & metabolic:** Menstrual disease (26% to 61%), amenorrhea (28% to 53%), hyperglycemia



(10% to 31%), weight gain ( $\leq 17\%$ ), weight loss ( $\leq 17\%$ ), increased gamma-glutamyl transferase (3% to 15%)

**Gastrointestinal:** Nausea (26% to 76%), vomiting (6% to 72%), diarrhea (14% to 47%), mucositis (10% to 29%; onset:  $\leq 1$  week), stomatitis (8% to 29%; onset:  $\leq 1$  week), anorexia (22% to 25%), constipation (10% to 16%), gastrointestinal hemorrhage (2% to 16%), abdominal pain (9% to 15%), dyspepsia (5% to 14%)

**Genitourinary:** Urinary tract infection (7% to 32%), hematuria ( $\leq 11\%$ ), urine abnormality (5% to 11%)

**Hematologic & oncologic:** Neutropenia (79% to 100%; onset:  $\leq 3$  weeks; grade 4: 23% to 54%), leukopenia (9% to 100%), lymphocytopenia (72% to 95%), anemia ( $\leq 75\%$ ), decreased hemoglobin ( $\leq 75\%$ ), thrombocytopenia (33% to 39%; grades 3/4: 3% to 4%), bruise ( $\leq 11\%$ ), febrile neutropenia

( $\leq 11\%$ ), petechia ( $\leq 11\%$ )

**Hepatic:** Increased serum alkaline phosphatase ( $\leq 37\%$ ), increased serum transaminases (5% to 20%)

**Infection:** Infection (4% to 60%), sepsis ( $\leq 34\%$ ), fungal infection (9% to 15%)

**Neuromuscular & skeletal:** Weakness ( $\leq 24\%$ )

**Renal:** Increased blood urea nitrogen ( $\leq 22\%$ ), increased serum creatinine ( $\leq 13\%$ )

**Respiratory:** Upper respiratory tract infection (7% to 53%), pharyngitis ( $\leq 19\%$ ), dyspnea (6% to 18%), cough (5% to 13%)

**Miscellaneous:** Fever (6% to 78%)

**%1 to %10:**

**Cardiovascular:** Cardiac failure ( $\leq 5\%$ ), ischemia ( $\leq 5\%$ ), decreased left ventricular ejection fraction

(≤5%), hypertension (≤4%)

**Central nervous system:** Chills (≤5%), anxiety (5%), depression (5%), seizure (2% to 4%)

**Dermatologic:** Diaphoresis (≤9%), skin infection (≤5%)

**Endocrine & metabolic:** Hypocalcemia (10%), hypokalemia (7% to 10%), hyponatremia (9%), hypermenorrhea (7%)

**Gastrointestinal:** Aphthous stomatitis (≤10%)

**Genitourinary:** Impotence (≤7%), proteinuria (≤6%), sterility (≤5%)

**Hematologic & oncologic:** Granulocytopenia (6%), hemorrhage (5% to 6%), acute leukemia (≤3%; secondary; includes AML, APL)

**Hepatic:** Jaundice (3% to 7%)

**Infection:** Fungal infection (cutaneous: ≤10%)

**Neuromuscular & skeletal:** Back pain (6% to 8%), arthralgia (≤5%), myalgia (≤5%)

**Ophthalmic:** Conjunctivitis (≤5%), blurred vision (≤3%)

**Renal:** Renal failure (≤8%)

**Respiratory:** Rhinitis (10%), pneumonia (≤9%), sinusitis (≤6%)

**<1, postmarketing, and/or case reports:**

Anaphylactoid reaction, anaphylaxis, chest pain, dehydration, hypersensitivity reaction, interstitial pneumonitis (with combination chemotherapy), hyperuricemia, hypotension, ocular discoloration (blue discoloration of sclera), phlebitis (at infusion site), skin rash, tachycardia, urine discoloration (blue-green), urticarial

## 7. DRUG INTERACTIONS

### **Risk X (Avoid Combination):**

BCG, Deferiprone, Dipyrrone, Natalizumab, Pimecrolimus, Tacrolimus (Topical), Vaccines (Live)

### **Risk D (Consider therapy modification):**

Cyclosporine (Systemic), Echinacea, Fingolimod, Leflunomide, Lenograstim, Lipegfilgrastim, Nivolumab, Palifermin, Roflumilast, Tofacitinib, Vaccines (Inactivated)

### **Risk C (Monitor therapy):**

Chloramphenicol (Ophthalmic), Clozapine, Coccidioides immitis Skin Test, Denosumab, Ocrelizumab, Pidotimod, Promazine, Sipuleucel-T, Tertomotide, Trastuzumab

## 8. USE IN SPECIAL POPULATIONS

### **8.1. Pregnancy**

Pregnancy Risk Factor: **D**

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Mitoxantrone may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant. Mitoxantrone is considered a potential human teratogen because of its mechanism of action and the developmental effects demonstrated by related agents. Mitoxantrone should not normally be administered to patients who are pregnant. If the drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be advised of the potential hazard to the fetus. Women of childbearing potential and their partners

should be advised to avoid becoming pregnant and use effective contraception during therapy and for at least six months after cessation of therapy.

Women with multiple sclerosis who are biologically capable of becoming pregnant should have a pregnancy test prior to each dose, and the results should be known prior to administration of the drug. Women who wish to become pregnant should discontinue therapy at least 2 to 3 months prior to conception. Infertility and amenorrhea have been reported in women with MS using mitoxantrone.

### **8.2. Nursing Mothers**

mitoxantrone is excreted in human milk and significant concentrations (18 ng/mL) have been reported for 28 days after the last administration. Because of the potential for serious adverse reactions in infants from mitoxantrone, breast feeding should be discontinued

before starting treatment.

### **8.3. Geriatric use**

#### **Multiple Sclerosis:**

Clinical studies of mitoxantrone did not include sufficient numbers of patients aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger patients. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients.

#### **Hormone-Refractory Prostate Cancer:**

One hundred forty-six patients aged 65 and over and 52 younger patients (<65 years) have been treated with mitoxantrone in controlled clinical studies. These studies did not include sufficient numbers of younger patients to determine whether they respond differently from older

patients. However, greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

#### **Acute Nonlymphocytic Leukemia:**

Although definitive studies with mitoxantrone have not been performed in geriatric patients with ANLL, toxicity may be more frequent in the elderly. Elderly patients are more likely to have age-related comorbidities due to disease or disease therapy.

#### **8.4. Pediatric use**

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

### **9. OVERDOSAGE**

There is no known specific antidote for mitoxantrone. Hemopoietic, gastrointestinal, hepatic or renal toxicity may be seen, depending on the

dosage given and the physical condition of the patient. In cases of overdose patients should be monitored closely and management should be symptomatic and supportive. Accidental overdoses have been reported. Four patients receiving 140 to 180 mg/m<sup>2</sup> as a single bolus injection died as a result of severe leukopenia with infection. Hematologic support and antimicrobial therapy may be required during prolonged periods of severe myelosuppression.

Although patients with severe renal failure have not been studied, mitoxantrone is extensively tissue bound and it is unlikely that the therapeutic effect or toxicity would be mitigated by peritoneal or hemodialysis.

### **10. DESCRIPTION**

XANTOMIT® (MITOXANTRONE) is a synthetic antineoplastic anthracenedione for intravenous

use. It is supplied as a concentrate that **MUST BE DILUTED PRIOR TO INJECTION**. The concentrate is a sterile, nonpyrogenic, dark blue aqueous solution containing mitoxantrone hydrochloride equivalent to 2 mg/mL mitoxantrone free base, with acetic acid glacial, sodium chloride, sodium acetate anhydrous and water as inactive ingredients. The solution has a pH of 3.0 to 4.5 and contains 0.14 mEq of sodium per mL. The product does not contain preservatives.

## **11. CLINICAL PHARMACOLOGY**

### **11.1. Mechanism of Action**

Mitoxantrone, a DNA-reactive agent that intercalates into deoxyribonucleic acid (DNA) through hydrogen bonding, causes crosslinks and strand breaks. Mitoxantrone also interferes with ribonucleic acid

(RNA) and is a potent inhibitor of topoisomerase II, an enzyme responsible for uncoiling and repairing damaged DNA. It has a cytotoxic effect on both proliferating and nonproliferating cultured human cells, suggesting lack of cell cycle phase specificity.

Mitoxantrone has been shown in vitro to inhibit B cell, T cell, and macrophage proliferation and impair antigen presentation, as well as the secretion of interferon gamma, TNF $\alpha$ , and IL-2.

### **11.2. Pharmacokinetic**

Absorption: Oral: Poor

Distribution:  $V_d$ : 14 L/kg;  $V_{dss}$ : >1,000 L/m<sup>2</sup>; distributes extensively into pleural fluid, kidney, thyroid, liver, heart, pancreas, spleen, bone marrow, and red blood cells; prolonged retention in tissues

Protein binding: 78%

Metabolism: Hepatic; pathway not determined

Half-life elimination: Terminal: 23 to 215 hours (median: ~75 hours); may be prolonged with hepatic impairment

Excretion: Feces (25%); urine (6% to 11%; 65% as unchanged drug)

### **11.3. Pharmacokinetics in Special Populations**

#### **Gender:**

The effect of gender on mitoxantrone pharmacokinetics is unknown.

#### **Geriatric:**

In elderly patients with breast cancer, the systemic mitoxantrone clearance was 21.3 L/hr/m<sup>2</sup>, compared with 28.3 L/hr/m<sup>2</sup> and 16.2 L/hr/m<sup>2</sup> for non-elderly patients with nasopharyngeal carcinoma and

malignant lymphoma, respectively.

#### **Pediatric:**

Mitoxantrone pharmacokinetics in the pediatric population are unknown.

#### **Race:**

The effect of race on mitoxantrone pharmacokinetics is unknown.

#### **Renal Impairment:**

Mitoxantrone pharmacokinetics in patients with renal impairment are unknown.

#### **Hepatic Impairment:**

Mitoxantrone clearance is reduced by hepatic

impairment. Patients with severe hepatic dysfunction (bilirubin > 3.4 mg/dL) have an AUC more than three times greater than that of patients with normal hepatic function receiving the same dose. Patients with multiple sclerosis who have hepatic impairment should ordinarily not be treated with mitoxantrone. Other patients with hepatic impairment should be treated with caution and dosage adjustment may be required.

## **12. HOW SUPPLIED / STORAGE AND HANDLING**

### **12.1. How supplied**

XANTOMIT® is a sterile, nonpyrogenic, dark blue aqueous solution containing mitoxantrone hydrochloride at a concentration equivalent to 2 mg mitoxantrone free base per mL (20 mg per 10 mL) supplied in one single-dose vial.

### **12.2. Storage Conditions**

Store between 15-25°C. DO NOT FREEZE. Keep vial in outer carton in order to protect from light.

### **12.3. Handling and Disposal**

MITOXANTRONE is a cytotoxic drug. Follow guidelines for handling and disposal for cytotoxic drugs, including the use of gloves and other protective clothing to prevent skin contact. Several guidelines on this subject have been published. References for some of these guidelines are as below:

- **NIOSH Alert:** Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. 2004. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and



Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2004-165.

- **OSHA Technical Manual, TED 1-0.15A, Section VI:**  
Chapter 2. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. OSHA, 1999.
- **American Society of Health-System Pharmacists:**  
(2006) ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs. Am J Health-Syst Pharm. 2006; 63:1172-1193.

**Disclaimer:** This leaflet was last approved in January 2019. This content should not be considered complete and may not include all the information needed to use MITOXANTRONE for injection safely and effectively.

To access the latest revision of this prescribing information, please visit our website: [www.nanoalvand.com](http://www.nanoalvand.com)

**Last revision: January 2019**



**Manufacturing Authorization Holder & Manufacturing Site:  
Nanoalvand Co.  
Tehran-Iran**

Pharmaceutical Incubation Center, Avicenna Tech. Park of Tehran University of Medical Sciences, No. 1462, North Kargar Ave., Tehran, Iran.

P.O.Box: 1439955991

Tel: +9821-88020579

Fax: +9821-88020597

E-mail: [info@nanoalvand.com](mailto:info@nanoalvand.com)

URL: [www.nanoalvand.com](http://www.nanoalvand.com)

98.02.22 .02