

Mitoxgen®

Mitoxantrona 20 mg | 25 mg | 30 mg

Solución inyectable

Vía de administración: IV

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene:

Mitoxantrona clorhidrato (equivalente a 20 mg de mitoxantrona)	23,28 mg
Cloruro de Sodio	80 mg
Acetato de Sodio anhidro	0,50 mg
Acido acético glacial	4,60 mg
Agua para inyección c.s.p.	10 ml
Mitoxantrona clorhidrato (equivalente a 25 mg de mitoxantrona)	29,10 mg
Cloruro de Sodio	100,00 mg
Acetato de Sodio anhidro	0,625 mg
Acido acético glacial	5,75 mg
Agua para inyección c.s.p.	12,5 ml
Mitoxantrona clorhidrato (equivalente a 30 mg de mitoxantrona)	34,92 mg
Cloruro de Sodio	120 mg
Acetato de Sodio anhidro	0,75 mg
Acido acético glacial	6,90 mg
Agua para inyección c.s.p.	15,00 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico.

Código ATC: L01D B 07

INDICACIONES

Mitoxgen® está indicado:

- En el tratamiento del cáncer de mama metastásico
- En el tratamiento del linfoma no Hodgkin
- En el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA) en adultos
- En combinación con corticosteroides como tratamiento paliativo (p. ej., alivio del dolor) relacionado con el cáncer de próstata avanzado resistente a la castración
- En el tratamiento de remisión-inducción de la crisis blástica en la leucemia mieloide crónica (LMC), en pautas combinadas.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Mitoxantrona es un fármaco que reacciona con el ADN y que se intercala en el ácido desoxirribonucleico (ADN) a través de la formación de puentes de hidrógeno, produce entrecruzamientos y roturas de las hebras. Mitoxantrona también interfiere con el ácido ribonucleico (ARN) y es un inhibidor potente de la topoisomerasa II, una enzima responsable de desenrollar y reparar el ADN dañado. Tiene un efecto citotóxico sobre las células proliferativas y no proliferativas en cultivos de líneas celulares humanas, lo que sugiere una falta de especificidad de fase del ciclo celular y actividad frente a neoplasias de proliferación rápida y crecimiento lento. Mitoxantrona bloquea el ciclo celular en la fase G2, dando lugar a un incremento del ARN celular y a la poliploidia. Se ha observado que mitoxantrona inhibe *in vitro* la proliferación de linfocitos B, los linfocitos T y macrófagos, además, altera la presentación de antígenos y la secreción de interferón gamma, factor de necrosis tumoral alfa e interleucina 2.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

La farmacocinética de mitoxantrona en pacientes que siguen una administración intravenosa (IV) de una sola dosis se puede caracterizar por un modelo de tricompartmental. En pacientes a los que se les han administrado entre 15-90 mg/m², hay una relación lineal entre la dosis y el área bajo la curva de concentración (AUC). La acumulación en el plasma del principio activo no fue evidente cuando se administró mitoxantrona, tanto de forma diaria durante cinco días como una sola dosis cada tres semanas.

Distribución

La distribución en los tejidos es extensa: el volumen de distribución en estado estacionario supera los 1.000 L/m². Las concentraciones plasmáticas disminuyen rápidamente durante las primeras dos horas y de forma más lenta, a partir de entonces. Mitoxantrona se encuentra unida a las proteínas plasmáticas en un 78 %. La fracción unida es independiente de la concentración y no se encuentra afectada por la presencia de fenitoína, doxorubicina, metotrexato, prednisona, prednisolona, heparina o aspirina. Mitoxantrona no cruza la barrera hematoencefálica. La distribución en los ensayos es relativamente baja.

Biotransformación y eliminación

No se han dilucidado las rutas que conducen al metabolismo de mitoxantrona. Mitoxantrona se excreta lentamente en la orina y en las heces, tanto en forma de principio activo sin modificar como en forma de metabolitos inactivos. En estudios con seres humanos, solamente se recuperó en la orina y en las heces el 10 %

y el 18 % de la dosis, respectivamente, tanto como principio activo como en forma de metabolito durante un periodo de 5 días posterior a la administración del medicamento. Del material recuperado en la orina, el 65 % era el principio activo sin modificar. El 35 % restante estaba formado por derivados de ácidos mono carboxílicos y dicarboxílicos y por sus conjugados glucurónicos.

Muchos de los valores de la vida media notificados para la fase de eliminación se encuentran entre las 10 y las 40 horas, pero otros autores han notificado valores mucho mayores, de entre 7 y 12 días. Las diferencias en los cálculos pueden deberse a la disponibilidad de datos en momentos muy posteriores tras las dosis, dando peso a los datos y a la sensibilidad del ensayo.

Poblaciones especiales

El aclaramiento de mitoxantrona puede verse reducido por la insuficiencia hepática.

No parece que haya diferencias de importancia en la farmacocinética de mitoxantrona entre los pacientes de edad avanzada y los adultos jóvenes. Se desconoce el efecto del sexo, de la raza y de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de mitoxantrona. Se desconoce la farmacocinética de mitoxantrona en la población pediátrica.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Mitoxgen® se debe administrar bajo supervisión de un médico con experiencia en el uso de medicamentos quimioterapéuticos citotóxicos.

Cáncer de mama metastásico, Linfoma no Hodgkin

Tratamiento en monoterapia

La dosis inicial recomendada de Mitoxgen® utilizada en monoterapia es de 14 mg/m² de superficie corporal, administrada como dosis intravenosa (IV) única, que se puede repetir a intervalos de 21 días. Se recomienda una dosis inicial inferior (12 mg/m² o menos) en pacientes con reservas de médula ósea inadecuadas, por ejemplo, debido a quimioterapia previa o a un mal estado general.

La modificación de la dosis y el ritmo de administraciones posteriores deben ser determinados mediante juicio clínico dependiendo del grado y de la duración de la mielosupresión. Generalmente, para los ciclos posteriores se puede repetir la dosis previa si los recuentos de leucocitos y plaquetas han vuelto a los niveles normales tras 21 días.

Se sugiere la siguiente tabla como guía para ajustar la dosis, en el tratamiento del cáncer de mama avanzado y del linfoma no Hodgkin de acuerdo con el nadir hematológico (que suele aparecer unos 10 días después de la administración).

Nadir de leucocitos y plaquetas	Tiempos hasta la recuperación	Dosis posterior
Si el nadir de leucocitos > 1.500 µl y el nadir de plaquetas > 50.000 µl	Recuperación ≤ 21 días	Repetir la dosis anterior
Si el nadir de leucocitos > 1.500 µl y el nadir de plaquetas > 50.000 µl	Recuperación > 21 días	Dejar en suspenso hasta la recuperación y, a continuación, repetir la dosis anterior
Si el nadir de leucocitos < 1.500 µl o el nadir de plaquetas < 50.000 µl	Cualquier duración	Reducir en 2 mg/m ² a partir de la dosis anterior, tras la recuperación.
Si el nadir de leucocitos < 1.000 µl o el nadir de plaquetas < 25.000 µl	Cualquier duración	Reducir en 4 mg/m ² a partir de la dosis anterior, tras la recuperación.

Tratamiento combinado

Mitoxantrona puede administrarse con otras drogas. En el cáncer de mama metastásico, las combinaciones de mitoxantrona con otros citotóxicos incluida la ciclofosfamida y el 5-fluorouracilo o metotrexato y mitomicina C han demostrado ser eficaces.

Mitoxantrona también se ha utilizado en diferentes combinaciones para el linfoma no Hodgkin. No obstante, en la actualidad, los datos son limitados y no se pueden recomendar pautas posológicas específicas.

En pautas de combinación con mitoxantrona, se ha observado eficacia en dosis iniciales que varían desde 7 a 8 a 10 a 12 mg/m², dependiendo de la combinación y frecuencia utilizadas.

Como guía, cuando se utiliza mitoxantrona en quimioterapia de combinación con otro agente mielosupresor, la dosis inicial de mitoxantrona se debe reducir en 2-4 mg/m² por debajo de las dosis recomendadas para el empleo del agente solo; la dosis posterior, como se indica en la tabla anterior, depende del grado y duración de la mielosupresión.

Leucemia mieloide aguda

Tratamiento en monoterapia en la recaída

La dosis recomendada para la inducción de la remisión es de 12 mg/m² de superficie corporal, administrada diariamente como dosis IV única durante cinco días consecutivos (total de 60 mg/m²). En estudios clínicos con una dosis diaria de 12 mg/m² durante 5 días, los pacientes que lograron una remisión completa lo hicieron como resultado del primer ciclo de inducción.

Tratamiento de combinación

Para la inducción, la dosis recomendada es de 12 mg/m² de mitoxantrona al día los días 1 a 3 administrados como perfusión IV y 100 mg/m² de citarabina durante 7 días administrados como una perfusión continua de 24 horas los días 1 a 7.

La mayor parte de remisiones completas se alcanzan tras el primer ciclo de tratamiento de inducción. En el caso de una respuesta anti-leucémica incompleta, se puede administrar un segundo ciclo de inducción con mitoxantrona durante 2 días y citarabina durante 5 días, utilizando las mismas concentraciones posológicas diarias. Si se observa una toxicidad no hematológica grave o potencialmente mortal durante el primer ciclo de inducción, el segundo ciclo de inducción se debe dejar en suspenso hasta

que la toxicidad se resuelva.

El tratamiento de consolidación consiste en 12 mg/m² de mitoxantrona al día administrados como perfusión IV los días 1 y 2 y 100 mg/m² de citarabina durante 5 días administrados como perfusión continua de 24 horas los días 1 a 5. El primer ciclo se administró aproximadamente 6 semanas después del final del ciclo de inducción y el segundo ciclo se administró generalmente 4 semanas después del primero.

Un solo ciclo de 6 mg/m² de mitoxantrona administrada por vía IV en forma de bolo, 80 mg/m² de etopósido por vía IV durante un periodo de 1 hora y 1 g/m² al día de citarabina (Ara-C) por vía IV durante un periodo de 6 horas durante 6 días (CME) mostró actividad anti leucémica como tratamiento de rescate para la LMA resistente.

Tratamiento de la crisis blástica en la leucemia mieloide (crónica)

Tratamiento en monoterapia en la recaída

La dosis recomendada en la remisión es de 10 a 12 mg/m² de superficie corporal, administrados diariamente como dosis IV única durante 5 días consecutivos (total de 50 a 60 mg/m²).

Cáncer de próstata sintomático resistente a la castración

De acuerdo con los datos de ensayos clínicos que compararon mitoxantrona más corticosteroides frente a corticosteroides en monoterapia, la dosis recomendada de mitoxantrona es de 12 a 14 mg/m² administrados como una perfusión IV corta cada 21 días, en combinación con dosis bajas de corticosteroides administrados por vía oral.

Los pacientes con cáncer que recibieron dosis acumuladas de 140 mg/m² ya fuese en monoterapia como en combinación con otros quimioterápicos, tuvieron una probabilidad acumulada del 2,6% de insuficiencia cardíaca congestiva clínica. Por ello, los pacientes se deben supervisar para detectar los signos de toxicidad cardíaca y se les debe preguntar acerca de los síntomas de la insuficiencia cardíaca antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo. Si mitoxantrona se administra de forma repetida, los ajustes en las dosis deben estar guiados por el grado y la duración de la depresión de la médula ósea.

Fórmula leucocitaria en el plazo de 21 días tras la perfusión de mitoxantrona.

Signos y síntomas de infección y fórmula leucocitaria con grado 3 de la OMS: dosis siguiente de 10 mg/m².

Signos y síntomas de infección y fórmula leucocitaria con grado 4 de la OMS: dosis siguiente de 8 mg/m².

Fórmula leucocitaria 7 días antes de la perfusión de mitoxantrona.

Signos y síntomas de infección y fórmula leucocitaria con grado 1 de la OMS: dosis siguiente de 9 mg/m².

Signos y síntomas de infección y fórmula leucocitaria con grado 2 de la OMS: dosis siguiente de 6 mg/m².

Signos y síntomas de infección y fórmula leucocitaria con grado 3 a 4 de la OMS: interrupción del tratamiento.

En caso de toxicidades no hematológicas de grado 2 a 3 de la OMS, la siguiente dosis se debe ajustar a 10 mg/m². En caso de toxicidad no hematológica de grado 4, se debe suspender el tratamiento.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En general, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada se debe iniciar en el extremo inferior del intervalo posológico, reflejando la mayor frecuencia de descenso de la función hepática, renal o cardíaca, así como de enfermedad o tratamiento concomitante con otros medicamentos.

Insuficiencia renal

No se ha establecido la seguridad de mitoxantrona en pacientes con insuficiencia renal. **Mitoxgen®** se debe utilizar con precaución.

Insuficiencia hepática

No se estableció la seguridad de mitoxantrona en pacientes con insuficiencia hepática. Para los pacientes con alteración hepática, puede que sea necesario el ajuste de la dosis, ya que el aclaramiento de mitoxantrona se encuentra reducido debido a la insuficiencia hepática. No se dispone de datos suficientes que permitan realizar recomendaciones de ajuste de la dosis. La medida analítica no puede predecir el aclaramiento del principio activo ni el ajuste de la dosis.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos. No existe un uso relevante de mitoxantrona en población pediátrica.

Forma de administración

Para uso IV (intravenoso), únicamente.

El concentrado de **Mitoxgen®** se debe inyectar lentamente mediante perfusión IV de solución salina isotónica o solución de glucosa al 5% durante un periodo no menor a entre 3 a 5 minutos. El sistema de perfusión debe insertarse preferentemente en una vena grande. Si es posible, se deben evitar venas sobre articulaciones o en las extremidades con compromiso del drenaje linfático o venoso.

El concentrado de **Mitoxgen®** también se puede administrar como una perfusión corta (entre 15 a 30 minutos) diluido entre 50 a 100 ml de solución salina isotónica o solución de glucosa al 5%. El concentrado de **Mitoxgen®** no se debe administrar por vía subcutánea, intramuscular ni intraarterial. Se puede producir daño tisular local grave si se produce extravasación durante la administración. El medicamento tampoco se debe administrar mediante inyección intratecal.

Si se produce algún signo o síntoma de extravasación, incluido ardor, dolor, prurito, eritema, hinchazón, coloración azulada o ulceración, se debe interrumpir inmediatamente la administración.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes **Mitoxgen®** está contraindicado en mujeres en periodo de lactancia.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Mitoxgen® se debe administrarse lentamente en una perfusión IV. **Mitoxgen®** no debe administrarse por vía subcutánea, intramuscular ni intraarterial. Se han presentado informes de neuropatía local/regional, algunas de ellas irreversibles, después de la inyección intraarterial. Se puede producir daño tisular local grave si se produce extravasación durante la administración. Hasta la fecha, solamente se han descrito casos aislados de reacciones locales graves (necrosis) debido a la extravasación.

Mitoxgen® no se debe administrar mediante inyección intratecal. Como consecuencia de la administración intratecal, se pueden producir lesiones graves con secuelas permanentes. Se han presentado informes de neuropatía y neurotoxicidad, tanto centrales como periféricas, tras la inyección intratecal. Estos informes han incluido convulsiones que dan lugar a coma y secuelas neurológicas graves, así como parálisis con disfunción intestinal y de la vejiga.

Función cardíaca

Durante el tratamiento con mitoxantrona, o meses e incluso años después de finalizar el tratamiento, se puede producir toxicidad miocárdica, manifestada en su forma más grave mediante insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) potencialmente irreversible y mortal. Este riesgo aumenta con la dosis acumulada. Los pacientes con cáncer que recibieron dosis acumuladas de 140 mg/m² ya fuese en monoterapia como en combinación con otros quimioterápicos, tuvieron una probabilidad acumulada del 2,6% de ICC clínica. En ensayos comparativos en oncología, la tasa de probabilidad acumulada general de descenso moderado o grave en la fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) a esta dosis fue del 13%. La enfermedad cardiovascular activa o latente, antes de la radioterapia en la zona del mediastino/pericardio o de forma concomitante a la misma, el tratamiento previo con otras antracilinas o antracenedionas, o el uso concomitante de otros medicamentos cardiotoxicos pueden aumentar el riesgo de toxicidad cardíaca. Se recomienda la evaluación de la FEVI mediante ecocardiograma o ventriculografía isotópica (MUGA) antes de administrar la dosis inicial de mitoxantrona en pacientes con cáncer. La función cardíaca en los pacientes de cáncer se debe supervisar con atención durante el tratamiento. Se recomienda evaluar la FEVI a intervalos regulares y/o si aparecen signos o síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva. Se puede producir toxicidad cardíaca en cualquier momento durante el tratamiento con mitoxantrona, y el riesgo aumenta con la dosis acumulada. Se puede producir toxicidad cardíaca con mitoxantrona a dosis acumuladas menores, tanto si hay presentes factores de riesgo cardíaco como si no.

Debido al posible peligro de efectos cardíacos en pacientes tratados con anterioridad con daunorrubicina o doxorubicina, se debe determinar la relación beneficio-riesgo del tratamiento con mitoxantrona en dichos pacientes antes de iniciar el tratamiento. Se puede producir de forma ocasional ICC aguda en pacientes tratados con mitoxantrona para la LMA.

Leucemia mieloide aguda secundaria y síndrome mielodisplásico

El uso de inhibidores de la topoisomerasa II, incluida mitoxantrona, en monoterapia o de forma especialmente concomitante con otros antineoplásicos y/o radioterápicos, se asoció con el desarrollo de LMA o síndrome mielodisplásico (SMD). Debido al riesgo de desarrollar neoplasias secundarias, se debe determinar la relación beneficio-riesgo del tratamiento con mitoxantrona antes de iniciar el tratamiento.

Depresión de la médula ósea

El tratamiento con mitoxantrona debe ir acompañado por una supervisión estrecha y frecuente de los parámetros hematológicos y bioquímicos, así como por una observación frecuente del paciente. Se debe obtener un hemograma completo, incluidas las plaquetas, antes de administrar la dosis inicial de mitoxantrona, 10 días después de su administración y antes de cada perfusión posterior, así como en caso de que aparezcan signos y síntomas de infección. Se debe informar a los pacientes acerca de los riesgos, los síntomas y los signos de la leucemia aguda e indicarles que busquen atención médica si se produce cualquiera de esos síntomas, incluso transcurrido el periodo de cinco años.

La mielodepresión puede ser más grave y prolongada en pacientes con un mal estado general o que hayan recibido tratamiento previo con quimioterapia y/o radioterapia.

Por lo general, excepto para el tratamiento de la LMA, el tratamiento con mitoxantrona no se debe administrar a pacientes con cifras iniciales de neutrófilos menores de 1.500 células/mm³. Se recomienda que se realicen hemogramas frecuentes en sangre periférica en todos los pacientes que reciban mitoxantrona, a fin de supervisar la aparición de depresión de la médula ósea, principalmente neutropenia, que puede ser grave y dar lugar a infección.

Cuando se utiliza mitoxantrona a dosis altas (>14 mg/m²/día x 3 días), tal y como está indicado para el tratamiento de la leucemia, se puede producir mielodepresión grave.

Se debe prestar especial atención para garantizar la recuperación hematológica completa antes de iniciar el tratamiento de consolidación (si se utiliza este tratamiento) y se debe monitorizar estrechamente a los pacientes durante esta fase. Mitoxantrona administrada a cualquier dosis puede causar mielodepresión.

Cáncer de mama no metastásico

En ausencia de datos suficientes sobre la eficacia en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama y teniendo en cuenta el aumento del riesgo de leucemia, mitoxantrona solamente se debe usar para el cáncer de mama metastásico.

Infecciones

Los pacientes que reciban inmunodepresores como mitoxantrona, presentan una menor respuesta inmunitaria a la infección. Las infecciones sistémicas se deben tratar de forma concomitante al inicio del tratamiento con mitoxantrona, o justo antes del mismo.

Mutagenicidad y carcinogenicidad

Se ha observado que mitoxantrona es mutagénico en sistemas de análisis bacterianos y de mamíferos, así como *in vivo* en ratas. El principio activo era carcinogénico en animales de experimentación a dosis inferiores a la dosis clínica propuesta. Por tanto, mitoxantrona tiene la capacidad de ser carcinogénico en humanos.

Síndrome de lisis tumoral

Se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral con el uso de mitoxantrona. Se deben monitorizar los niveles de ácido úrico, electrolitos y urea.

Cambio de color en la orina y de otros tejidos

Mitoxantrona puede producir una coloración verde-azulada de la orina durante 24 horas tras la administración, por tanto, se debe advertir a los pacientes de que pueden esperar este efecto durante el tratamiento. También se puede producir decoloración azulada de la esclerótica, la piel y las uñas.

Interacción con otras drogas

La combinación de mitoxantrona con principios activos potencialmente cardiotoxicos (p.ej., antineoplásicos) incrementa el riesgo de toxicidad cardíaca.

El uso de inhibidores de la topoisomerasa II, incluida mitoxantrona, de forma concomitante con otros antineoplásicos y/o radioterápicos, se ha asociado con el desarrollo de Leucemia mieloide aguda (LMA) o Síndrome mielodisplásico (SMD).

Mitoxantrona causa mielodepresión como extensión de su acción farmacológica.

La mielodepresión se puede incrementar cuando se utiliza en la quimioterapia de combinación con otro mielodepresor como para el tratamiento del cáncer de mama.

La combinación de mitoxantrona con otros inmunodepresores puede incrementar el riesgo de inmunodepresión excesiva y síndrome linfoproliferativo.

La inmunización con vacunas con virus atenuados (p. ej., vacuna contra la fiebre amarilla) aumenta el riesgo de infección y de otras reacciones adversas, como vaccinia gangrenosa y vaccinia generalizada, en pacientes con una reducción de la inmunocompetencia, como, por ejemplo, durante el tratamiento con mitoxantrona. Por tanto, las vacunas con virus atenuados no se deben administrar durante el tratamiento. Se aconseja el uso de vacunas con virus atenuados con precaución tras interrumpir la quimioterapia, y administrarlas no antes de 3 meses tras la última dosis de la quimioterapia.

La combinación con antagonistas de la vitamina K y citotóxicos puede dar lugar a un aumento del riesgo de hemorragia. En pacientes que reciben tratamiento con anticoagulantes orales, la relación del tiempo de protombina o el RIN se deben supervisar con atención al añadir y al retirar el tratamiento con mitoxantrona, además se deben volver a evaluar con mayor frecuencia durante el tratamiento concurrente. Pueden ser necesarios ajustes de la dosis de anticoagulante para mantener el nivel de anticoagulación deseado.

Mitoxantrona ha demostrado ser un sustrato de la proteína transportadora BCRP *in vitro*. Los inhibidores del transportador CBRP (p. ej., Eltrombopag, Gefitinib) podrían dar lugar a una mayor biodisponibilidad. En un estudio farmacocinético en niños con LMA de nueva aparición, la medicación concomitante con ciclosporina dio lugar a una disminución del 42 % en el aclaramiento de mitoxantrona. Los inductores del transportador BCRP podrían reducir la exposición a mitoxantrona.

Mitoxantrona y sus metabolitos se excretan en la bilis y en la orina, pero se desconoce si las vías metabólica o excretora son saturables, si se pueden inhibir o inducir, o si mitoxantrona y sus metabolitos presentan circulación enterohepática.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en varones y mujeres

Mitoxantrona es genotóxica y se considera un posible teratógeno humano. Por tanto, los hombres que reciban tratamiento con mitoxantrona no deben engendrar un hijo y deben usar medidas anticonceptivas durante el tratamiento y, al menos, 6 meses tras su finalización. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas, deben presentar un resultado negativo en la prueba de embarazo antes de cada dosis y utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y, al menos, 4 meses tras finalizar el tratamiento.

Embarazo

Se dispone de datos muy limitados acerca del uso de mitoxantrona en mujeres embarazadas. Mitoxantrona no fue teratógena en estudios con animales a dosis inferiores a la exposición humana, pero ocasionó toxicidad para la reproducción. Mitoxantrona se considera un teratógeno humano potencial debido a su mecanismo de acción y a los efectos sobre el desarrollo demostrados por medicamentos relacionados. No se aconseja administrar durante el embarazo, en especial durante el primer trimestre del embarazo. Si este medicamento se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma mitoxantrona, se debe informar a la paciente acerca del posible riesgo para el feto y se le debe proporcionar consejo genético. En cada caso individual, se debe sopesar el beneficio del tratamiento frente al posible riesgo para el feto.

Lactancia

Mitoxantrona se excreta en la leche materna y se ha detectado en la misma hasta un mes después de la última administración. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en lactantes debido a mitoxantrona, la lactancia está contraindicada y se debe interrumpir antes de iniciar el tratamiento.

Fertilidad

Las mujeres tratadas con mitoxantrona tienen un riesgo mayor de amenorrea transitoria o persistente. Por tanto, se debe considerar la conservación de los gametos antes del tratamiento. En los hombres no se dispone de datos, pero en animales se observó atrofia tubular de los testículos y menor número de espermatozoides.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de mitoxantrona sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se pueden producir confusión y fatiga tras la administración de mitoxantrona.

Datos preclínicos sobre seguridad

Se realizaron estudios de toxicidad a dosis únicas y repetidas en ratón, rata, perro, conejo y mono. El sistema hematopoyético fue el órgano diana principal de la toxicidad, dando lugar a mielodepresión. Otras dianas adicionales fueron el corazón, los riñones, el tracto gastrointestinal y los testículos. Se observó atrofia tubular de los testículos y menor número de espermatozoides. Mitoxantrona fue mutagénico y clastogénico en todos los sistemas de estudio *in vitro*, así como en ratas *in vivo*. Se observaron efectos carcinogénicos en ratas y en ratones macho. El tratamiento de ratas preñadas durante el periodo de organogénesis de la gestación se asoció con un retraso en el crecimiento fetal a dosis >0,01 veces la dosis recomendada en humanos siguiendo el criterio de mg/m². Cuando se trató a conejas preñadas durante el periodo de organogénesis, se observó una mayor incidencia de parto prematuro a dosis >0,01 veces la dosis recomendada en humanos siguiendo el criterio de mg/m². No se observaron efectos teratogénicos en estos estudios, pero las dosis máximas estudiadas se encontraban muy por debajo de la dosis recomendada en seres humanos (0,02 y 0,05 veces en ratas y en conejos, respectivamente, siguiendo el criterio de mg/m²). No se observaron efectos en el desarrollo de las crías ni en la fertilidad en un estudio de dos generaciones en ratas.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Los efectos adversos más graves con mitoxantrona son toxicidad miocárdica y mielodepresión. Las reacciones adversas más frecuentes con mitoxantrona (observadas en más de 1 de cada 10 pacientes) son anemia, leucopenia, neutropenia, infecciones, amenorrea, alopecia, náuseas y vómitos.

Tabla de las reacciones adversas

La tabla siguiente se basa en los datos de seguridad derivados de ensayos clínicos y de la notificación espontánea en indicaciones oncológicas, así como de ensayos clínicos, estudios de seguridad pos-comercialización.

Las frecuencias se definen de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (≤1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órgano y sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infección (incluido desentlace fatal)
	Poco frecuentes	Infección de la vías urinarias Infección de las vías respiratorias altas Sepsis Infecciones oportunistas
	Raras	Neumonía
Neoplasias benignas, malignas (incluidos quistes y pólipos)	Poco frecuentes	Leucemia mieloide aguda Síndrome mielodisplásico Leucemia aguda
	Muy frecuentes	Anemia Neutropenia Leucopenia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Trombocitopenia Granulocitopenia
	Poco frecuentes	Mielodepresión Insuficiencia de la médula ósea Recuentos anómalos de los leucocitos
Trastornos del sistema inmune	Poco frecuentes	Anafilaxia / reacciones anafilactoides (incluido shock)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Anorexia
	Poco frecuentes	Fluctuaciones en el peso, Síndrome de lisis tumoral*
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Letargo
	Poco frecuentes	Ansiedad Confusión Cefaleas Parestesia
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Cambio en el color de la esclerótica

Trastornos cardíacos	Frecuentes	Insuficiencia cardíaca congestiva Infarto de miocardio (incluidos los acontecimientos mortales)
	Poco frecuentes	Arritmia Bradicardia sinusual ECG anómalo Disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo
	Raras	Miocardopatía
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Confusión Hemorragia Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Nauseas Vómitos
	Frecuentes	Estreñimiento Diarrea Estomatitis
	Poco frecuentes	Dolor abdominal Hemorragia gastrointestinal Inflamación de la mucosa Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Toxicidad hepática Concentraciones elevadas de aspartato aminotransferasa
	Muy frecuentes	Alopecia
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Eritema Trastornos ungueales Exantema Cambio de color de la piel Necrosis cutánea (tras la extravasación)
	Poco frecuentes	Creatinina sérica elevada, Concentraciones elevadas de nitrógeno ureico en sangre Nefropatía tóxica Cambio de color de la orina
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Amenorrea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Astenia Fatiga Fiebre
	Poco frecuentes	Edema, Extravasación** Disgeusia

* La leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T y B y los linfomas no Hodgkin (LNH).

son los que se asocian con más frecuencia con el SLT.

** Se ha notificado extravasación en el lugar de la perfusión, que puede dar lugar a eritema, hinchazón, dolor, ardor y/o coloración azulada de la piel. La extravasación puede dar lugar a necrosis tisular con la consiguiente necesidad de desbridamiento e injerto de la piel. También se ha notificado flebitis en el lugar de la perfusión.

Descripción de determinadas reacciones adversas

Durante el tratamiento con mitoxantrona, o meses e incluso años después de finalizar el tratamiento, se puede producir toxicidad miocárdica, que se manifiesta en su forma más grave como insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) potencialmente irreversible y mortal. Este riesgo aumenta con la dosis acumulada. En ensayos clínicos, los pacientes con cáncer que recibieron dosis acumuladas de 140 mg/m² ya fuese en monoterapia como en combinación con otros quimioterápicos, tuvieron una probabilidad acumulada del 2,6% de insuficiencia cardíaca congestiva clínica.

La mielodepresión es una reacción adversa limitante de la dosis de mitoxantrona. La mielodepresión puede ser más pronunciada y duradera en pacientes que han recibido con anterioridad quimioterapia o radioterapia. En un ensayo clínico en pacientes con leucemia aguda, se produjo una mielodepresión significativa en todos los pacientes a los que se les administró mitoxantrona. Entre los 80 pacientes inscritos, la mediana de los valores para las cifras más bajas de leucocitos y plaquetas fueron 400/ul (grado 4 de la OMS) y 9.500/ul (grado 4 de la OMS), respectivamente. La toxicidad hematológica es difícil de evaluar en la leucemia aguda porque los parámetros tradicionales de la depresión de la médula ósea, como las cifras de leucocitos y plaquetas se confunden por el reemplazo de la médula con células leucémicas.

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay un antídoto específico conocido para mitoxantrona. Se ha notificado la sobredosis accidental. Cuatro pacientes que recibieron entre 140 a 180 mg/m² como una sola inyección en bolo fallecieron como resultado de una leucopenia grave con infección. Puede que necesite apoyo hematológico y tratamiento antimicrobiano durante periodos prolongados de mielodepresión grave.

Aunque no se han estudiado los pacientes con insuficiencia renal grave, mitoxantrona se encuentra unida a los tejidos de forma extensa y no es probable que el efecto terapéutico o su toxicidad se pueden mitigar mediante diálisis peritoneal o hemodiálisis.

Puede observarse toxicidad hematopoyética, gastrointestinal, hepática o renal, dependiendo de la dosis administrada y del estado físico del paciente. Los pacientes se deben supervisar con atención en caso de sobredosis. El tratamiento debe ser sintomático y de apoyo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:

0800-444-8694

(011) 4962-6666 / 2247

Centro Nacional de Intoxicaciones Hospital A. Posadas:

0800-333-0160

(011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital Fernández:

(011) 4801-7767 / 4808-2655.

PRESENTACIONES

Mitoxgen® 20 mg: envases con 1 y 5 frascos ampolla.

Mitoxgen® 25 mg: envases con 1 y 5 frascos ampolla.

Mitoxgen® 30 mg: envases con 1 y 5 frascos ampolla.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar entre 2 °C y 8 °C en su envase original.

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o no está mencionado en este prospecto, informe a: **Bioprofarma Bagó S.A.:** (011) 4016-6200 | farmacovigilancia@bioprofarma.com
Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede completar la ficha que está en la página web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234.

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

Elaborado en Nazarre 3446/54 (C1417DXH), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 38535.

Prospecto aprobado por la ANMAT. Disp. N°: 3575/2022

Código: 108PRF

Fecha de última revisión: Septiembre 2022



Bioprofarma Bagó S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina

Tel.: (54 11) 4016-6200

www.bioprofarma-bago.com.ar
farmacovigilancia@bioprofarma.com