

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	Mitoxgen® (Mitoxantrona)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Solución concentrada para infusión IV
<b>Fortaleza:</b>	2 mg/mL
<b>Presentación:</b>	Estuche por 1 ó 5 bulbos de vidrio ámbar con 10 mL cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	LABORATORIOS BAGÓ S.A., La Habana, Cuba.
<b>Fabricante, país:</b>	1. BIOPROFARMA BAGO S.A., Buenos Aires, Argentina. Control de Calidad, Acondicionamiento Secundario, Liberación. 2. LABORATORIOS BAGO S.A.I.C., Buenos Aires, Argentina. Producto Terminado, Acondicionamiento Primario.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-04-231-L01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	28 de octubre de 2004
<b>Composición:</b>	
Cada mL contiene:	
Mitoxantrona (eq. a 2,328 mg de clorhidrato de mitoxantrona)	2,000 mg
Cloruro de sodio (8,0 mg) Agua para inyección c.s.p. 1 mL	
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C.

### Indicaciones terapéuticas:

Mitoxgen® puede utilizarse solo en combinación con otros agentes quimioterápicos en: Leucemia mielocítica aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia minocítica aguda, leucemia eritocítica aguda. Carcinoma de mama, carcinoma hepático, linfomas no Hodgkin.

### Contraindicaciones:

Debe considerarse la relación riesgo-beneficio cuando existan las siguientes situaciones clínicas:

Depresión de la médula ósea.

Varicela, existente o reciente (incluyendo exposición reciente).

Herpes zoster.

Historia de gota o de cálculos renales de uratos.

Enfermedad cardíaca.

Deterioro severo de la función renal.

Infección.

Hipersensibilidad a la mitoxantrona.

Pacientes con reservas inadecuadas de la médula ósea debido a la administración previa de drogas citotóxicas o terapia radiante.

**Precauciones:**

**Carcinogénesis y Mutagénesis:**

La aparición de malignizaciones secundarias son efectos tardíos potenciales de muchos agentes antineoplásicos, aunque no está claro si el efecto está relacionado con su acción mutagénica o inmunosupresora. Tampoco se conoce el efecto de la dosis y el tiempo de tratamiento, aunque el riesgo parece aumentar con el uso prolongado. A pesar de que la información es limitada, hay datos que indican que el riesgo carcinogénico es mayor con agentes alquilantes.

**Efectos sobre el aparato reproductor:**

**Fertilidad:**

Puede haber supresión gonadal, que resulta en amenorrea o azoospermia en pacientes bajo terapia antineoplásica, especialmente con agentes alquilantes. En general, estos efectos están relacionados a la dosis y duración del tratamiento y pueden ser irreversibles.

Los efectos mielodepresores de la mitoxantrona pueden provocar una mayor incidencia de infecciones microbianas, retardo de la cicatrización y hemorragia gingival. Siempre que sea posible conviene terminar cualquier tratamiento dental antes de iniciar la terapia con Mitoxgen® o esperar hasta que el recuento sanguíneo haya vuelto a la normalidad para realizarlo. Los pacientes deben ser instruidos acerca de una correcta higiene bucal durante el tratamiento con Mitoxgen®, incluyendo el uso adecuado de cepillos dentales, hilo dental y escarbadientes.

Mitoxgen® puede causar mucositis o estomatitis, las cuales están asociadas con molestia considerable.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Cuando se utilice Mitoxgen® en las dosis indicadas para el tratamiento de leucemia ocurrirá una severa mielosupresión. Por lo tanto se recomienda sea utilizado solamente por médicos con experiencia en el tratamiento quimioterápico de esta enfermedad. Deben estar disponibles las pruebas de laboratorio y servicio de soporte para el monitoreo hematológicos y químicos así como terapias adyuvantes como antibióticos. Deben estar disponibles sangre y productos hematológicos para el tratamiento de sostén del paciente durante el período de hipoplasia medular y mielosupresión severa. Debe presentarse atención especial para asegurar una completa recuperación hematológica antes de la terapia de consolidación y los pacientes deben monitorearse atentamente durante este período.

**Efectos indeseables:**

Muchos de los efectos adversos de la terapia antineoplásica son inevitables y representan la acción farmacológica de la medicación. Algunos de estos (por ejemplo, leucopenia y trombocitopenia) se usan como parámetros para ajustar la dosificación individual.

Se ha reportado cardiotoxicidad incluyendo una disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda, falla cardíaca congestiva, cambios en el ECG, arritmias como taquicardia y raramente infarto del miocardio. El riesgo de cardiotoxicidad parece incrementarse con dosis acumulativas de Mitoxgen® que excedan los 140 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal (100 mg/m<sup>2</sup> en pacientes tratados con antraciclinas o radiación del mediastino o enfermedad cardíaca preexistente).

Efectos adversos de incidencia más frecuente que requieren atención médica: tos o respiración acortada (asociada con falla cardíaca congestiva); sangrado gastrointestinal (melenas); leucopenia (el recuento más bajo de leucocitos ocurre generalmente dentro de los 10 días de tratamiento y se recupera dentro de los 21 días); infección, dolor de estómago; estomatitis o mucositis. De incidencia menos frecuente pueden aparecer: arritmias, falla cardíaca congestiva, conjuntivitis, ictericia, falla renal, convulsiones, trombocitopenia. Pueden aparecer coloración azul verdosa en la orina y pérdida de cabello.

**Posología y método de administración:**

Mitoxgen® no debe mezclarse con heparina debido a que puede formarse un precipitado.

Cualquier solución con Mitoxgen® que entre en contacto con la piel y mucosa debe ser lavada cuidadosamente con agua tibia. Se recomienda que Mitoxgen® sea administrado bajo la supervisión de un médico con experiencia en quimioterápicos. La mitoxantrona no debe administrarse por vía intratecal debido a que han ocurrido casos de parálisis luego de la administración por esta vía. No se ha establecido seguridad en la administración por otras vías que no sea la intravenosa.

Pueden administrarse sucesivos ciclos de Mitoxgen® solamente si los efectos hematológicos tóxicos se han superado en cada ciclo. Aunque la mitoxantrona no causa una reacción local severa, si ocurriera extravasación durante la inyección e infusión suspender inmediatamente y completar la dosis en otra vena.

El desarrollo de nefropatía por ácido úrico en pacientes con leucemia o linfoma puede prevenirse con una adecuada hidratación oral y en algunos casos, con la administración de alopurinol. Puede necesitarse la alcalinización de la orina si las concentraciones de ácido úrico son elevadas.

Mitoxgen® debe diluirse antes de su administración intravenosa.

Dosis recomendada en adultos:

Leucemia mielocítica, promielocítica, monocítica o eritrocítica agudas, la dosis inicial es de 12 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, administrada los días 1 y 3 por infusión intravenosa en combinación con 100 mg/m<sup>2</sup> de citarabina (citosa arabinósido) administrada diariamente como infusión intravenosa continua durante 24 horas en 7 días. Mitoxgen® debe introducirse lentamente en la cánula de una infusión intravenosa de cloruro de sodio 0.9 % o dextrosa 5 % en un período no menor a 3 minutos.

Si la respuesta al ciclo inicial es inadecuada, puede darse un segundo ciclo de inducción a la misma dosis. Si ocurriera toxicidad no hematológica severa durante el primer ciclo de la inducción, se recomienda que el segundo no sea administrado hasta que haya pasado la toxicidad.

Dosis de mantenimiento: 12 mg/m<sup>2</sup> por infusión intravenosa diariamente en los días 1 y 2 (introducida lentamente en la cánula de una infusión intravenosa de cloruro de sodio 0.9 % o dextro 5 % en un período no menor a 3 minutos), en combinación con 100 mg/m<sup>2</sup> de citarabina administrado diariamente como infusión intravenosa continua durante 24 horas en 5 días. No debe iniciarse este ciclo de mantenimiento hasta que el recuento de leucocitos y plaquetas haya retornado a los niveles pre-tratamiento. El ciclo de mantenimiento generalmente se administra aproximadamente seis semanas luego del primero.

Cáncer de mama, hepático o linfomas no Hodgkin:

La dosis recomendada es de 14 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal diariamente por infusión intravenosa (introducida lentamente en la cánula de una infusión intravenosa de cloruro de sodio 0.9 % o dextro 5 % en un período no menor a 3 minutos), cada 21 días.

Se recomienda una dosis inicial inferior (12 mg/m<sup>2</sup>) en pacientes con reservas inadecuadas de médula ósea. Cada dosis en los ciclos subsiguientes no debe administrarse si el recuento normal de leucocitos y plaquetas no se ha recuperado; puede necesitarse una reducción en la dosis si ocurriera depresión severa de la médula ósea. La dosis pediátrica no ha sido establecida.

Instrucciones para la reconstitución del inyectable:

MITOXGEN® debe diluirse para su administración intravenosa. La dosis de MITOXGEN® debe diluirse en por lo menos 50 ml de dextrosa 5% o cloruro de sodio 0,9%.

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Probenecid.

Sulfinpirazona (la mitoxantrona puede aumentar la concentración sanguínea de ácido úrico, puede considerarse el ajuste de la medicación antigotosa para controlar la hiperuricemia y la gota, podría preferirse el uso de alopurinol para prevenir o revertir la hiperuricemia causada por la mitoxantrona debido al riesgo de nefropatía por ácido úrico).

Depresores de la médula ósea.

Vacunas a virus vivos. Debido a que los mecanismos normales de defensa pueden estar suprimidos por el uso de Mitoxgen®, el uso conjunto con vacunas a virus vivos puede potenciar la replicación de los virus usados en las vacunas, aumentando los efectos

adversos de las vacunas y/o disminuyendo la respuesta inmune de los pacientes a la vacuna. La inmunización de estos pacientes debe llevarse a cabo solamente con extremo cuidado luego de una cuidadosa revisión del estado hematológico del paciente y solamente con el consentimiento del médico responsable de la terapia con Mitoxgen®. El intervalo entre la interrupción de la terapia que causa inmunosupresión y la restauración de la habilidad del paciente para responder a la vacuna depende de la intensidad y tipo de medicamentos utilizados que causaron la inmunosupresión, la enfermedad de base y otros factores, las estimaciones varían entre 3 meses y un año. Los pacientes con leucemia en remisión no deberían recibir vacunas a virus vivos hasta por lo menos tres meses después de su última quimioterapia. La inmunización con vacunas orales a poliovirus deben postergarse en personas en estrecho contacto con el paciente

**Uso en Embarazo y lactancia:**

Generalmente se recomienda evitar el uso de antineoplásicos, especialmente combinación de quimioterápicos, durante el primer trimestre del embarazo. Aunque la información disponible es limitada debido a los pocos casos de utilización de antineoplásicos durante el embarazo, deben considerarse efectos teratogénicos y carcinogénicos potenciales de estos medicamentos.

Las mujeres en edad fértil deberán ser alertadas de este riesgo para evitar el embarazo durante la terapia con Mitoxgen®. Aunque no se sabe si la mitoxantrona se excreta en la leche materna humana, no se recomienda el amamantamiento durante la terapia con Mitoxgen®.

**Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No se han reportado hasta el momento

**Sobredosis:**

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

**Propiedades farmacodinámicas:**

ATC: L01DB07 Antraciclinas y sustancias relacionadas

La mitoxantrona parece ser más efectiva en la fase S tardía de la división celular, pero no es específica de una fase del ciclo. Aunque no se conoce el mecanismo exacto de acción, existen evidencias que indican que la mitoxantrona tendría dos efectos, unión al ADN al intercalarse entre las bases y una interacción electrostática con el ADN en la que no había intercalación, produciendo de esta manera inhibición de la síntesis de ADN y ARN.

También tiene efectos antivirales, antibacterianos, antiparasitarios e inmunosupresores

**Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

Hay una rápida e importante distribución en los tejidos en los cuales se alcanzan altas concentraciones como tiroides, hígado, corazón y glóbulos rojos.

El 78 % se haya unida a proteínas séricas. La biotransformación es hepática. Tiene una vida media promedio de 5.8 días (2.3 – 13 días).

La eliminación se efectúa por vía biliar, fecal en un 25 % en 5 días. Por vía renal la eliminación es de un 6 – 11 %; el 65 % de este sin cambios metabólicos

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

Cada dosis en los ciclos subsiguientes no debe administrarse si el recuento normal de leucocitos y plaquetas no se ha recuperado

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de agosto de 2018.