

MITOXANTRONA KEMEX	
MITOXANTRONA CLORHIDRATO	
SOLUCIÓN INYECTABLE 2 mg/ml	
	
INDUSTRIA ARGENTINA	VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Fórmula cualicuantitativa:

Cada frasco ampolla contiene una solución acuosa, estéril, no pirogénica, de color azul oscuro que contiene por ml.

Mitoxantrona clorhidrato.....2 mg
Cloruro de Sodio..... 9.8 mg
Acetato de Sodio 0.005 % / Acido Acético (0.046 % p/v) csp..... pH 3.0 - 4.5
Agua Destilada para inyección csp.....1 ml

PRESENTACIÓN UNITARIA

Frasco ampolla de vidrio con tapón de butilo y precinto de aluminio conteniendo una solución azul.

PRESENTACIONES
Envases por 10 ml (20 mg) y 12.5 ml (25 mg).

DESCRIPCIÓN
Mitoxantrona (como clorhidrato) es una antracenediona sintética antineoplásica de uso intravenoso.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA
Mitoxantrona es un agente alquilante, no obstante su mecanismo de acción no ha quedado del todo dilucidado. Presenta un efecto inhibidor de la división celular en células humanas cultivadas tanto proliferativas como no proliferativas, lo cual sugiere una carencia de especificidad en el ciclo celular. No se llevaron a cabo estudios farmacocinéticos en humanos que recibieron múltiples dosis diarias.

Los estudios farmacocinéticos realizados sobre pacientes adultos, luego de una administración de una dosis única de Mitoxantrona por vía intravenosa demostraron que el clearance plasmático responde a un comportamiento multiexponencial. La distribución de los tejidos es rápida.

Estudios de distribución de la droga realizados en monos indican que el paso de la misma hacia la región del cerebro, medular espinal, ojo y líquido cefalorraquídeo ha resultado ser lenta. El volumen de distribución excede los 1000 l/m2. La eliminación de la droga es lenta, con una vida media plasmática terminal situada en los 5.8 días (rango: 2.3 – 13.0).

En el caso de otros tejidos, la vida media puede ser más prolongada.

Mitoxantrona presenta un porcentaje de unión con las proteínas plasmáticas del 78 % en el rango de concentración observado del 26 – 456 ng/ml.

Es de descartar que esta unión es independiente de la concentración registrada y no se afecta por la fenitoína, metrotexato, prednisona, heparina o aspirina.

Mitoxantrona se excreta por los sistemas renal y hepatobillar.

La excreción renal es limitada (sólo el 6 % - 11 % de la dosis es recuperada en la orina dentro del término de los 5 días con posterioridad a la administración de la dosis. De aquel material recuperado en la orina, 65 % es droga inalterable, el 35 % restante se compone fundamentalmente de los metabolitos inactivos y sus conjugados glucoronídeos.

Los metabolitos son derivados del ácido mono y di-carboxílico.

Por otro lado, la eliminación hepatobillar de la droga parece ser más significativa, alcanzando tanto como el 25 % de la dosis recuperada en la materia fecal, dentro de los 5 días de administrada la dosis por vía intravenosa.

No se observó ninguna diferencia significativa en la farmacocinética de Mitoxantrona al analizarse a 7 pacientes, con trastornos moderados en la función hepática (con valores de bilirrubina sérica entre 1.3 – 3.4 mg/dl) comparados con otros 16 pacientes estudiados sin disfunción hepática.

Durante el desarrollo de dos grandes estudios multicéntricos aleatorios de investigación, se procedió a comparar la terapia de inducción de remisión para el tratamiento de la leucemia no linfocítica aguda (LNLA) con una dosis diaria de 12 mg/m2 de Mitoxantrona, durante el transcurso de 3 días, mediante una infusión intravenosa de 10 minutos de duración, la cual fue administrada junto con una dosis de 100 mg/m2 de citarabina, durante 7 días, administrada a través de una infusión continua de 24 horas con una dosis de 45 mg/m2 de daunorubicina diarios, administrados mediante infusión intravenosa por 3 días, que fueron suministrados junto con el cronograma de dosificación de citarabina, utilizado con Mitoxantrona.

Aquellos pacientes que evidenciaron una respuesta antileucémica incompleta recibieron un segundo curso de inducción en el cual Mitoxantrona o daunorubicina fue administrado, durante 2 días, mientras que citarabina fue administrada durante 5 días, utilizándose siempre el mismo cronograma de dosificación.

INDICACIONES Y USOS
Mitoxantrona, administrado en combinación con otra(s) droga(s) debidamente autorizada(s), es indicado como terapia inicial de la leucemia no linfocítica aguda (LLNA) en adultos. Esta categoría incluye leucemias agudas mielógenas, promielocíticas, monolíticas y eritroideas. En combinación con corticoides esta indicado como terapia inicial para el tratamiento de pacientes con cáncer prostático avanzado refractario a la medicación hormonal.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN
Cáncer prostático avanzado refractario:
La dosis recomendada de Mitoxantrona es de 12 a 14 mg/m2 por medio de una administración intravenosa cada 21 días.

Terapia de Combinación Destinada al Tratamiento de la LLNA: (En adultos)
Desde un principio, la dosis recomendada es de 12 mg/m2 de Mitoxantrona diariamente, durante los días 1 - 3, por intermedio de una administración intravenosa, y de 100 mg/m2 de citarabina durante 7 días, en forma conjunta, por intermedio de una infusión de 24 horas, durante los días 1 - 7. Las remisiones más completas tendrán lugar luego del curso inicial correspondiente a la terapia de inducción. En caso de que se produzca una respuesta antileucémica incompleta, puede administrarse un segundo curso de inducción. Mitoxantrona debería aplicarse durante el término de 2 días, mientras que citarabina debería administrarse durante 5 días, utilizando el mismo nivel de dosificación diaria. En caso de que se observe una toxicidad no hematológica severa o amenazante para la vida del paciente, durante el transcurso del primer curso de inducción, el segundo curso debería ser reservado hasta el momento en que se elimine toda posibilidad de toxicidad. La terapia de consolidación utilizada durante dos estadúion de investigación randomizados, multicéntricos, de gran importancia, consistió en administrar Mitoxantrona en una dosis de 12 mg/m2 diariamente , durante los días 1 y 2, por intermedio de una administración intravenosa, y de 100 mg/m2 de citarabina durante 5 días, en forma continua, por intermedio de una infusión

de 24 horas, durante los días 1 - 5.

El primer curso fue administrado alrededor de 6 semanas después del curso de inducción final, mientras que el segundo curso, por lo general, fue administrado 4 semanas después del primer curso.

PRECAUCIONES EN LA PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓN
El CONCENTRADO DE MITOXANTRONA DEBE SER DILUIDO ANTES DE SU USO.
Los productos derivados de las drogas parenterales deberían ser inspeccionados visualmente para comprobar la presencia de partículas extrañas y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase así lo permitan. La dosis de Mitoxantrona debería diluirse en, por lo menos, 50 ml ya sea con Cloruro Sódico al 0.9 % inyectable, Dextrosa inyectable al 5 %. Asimismo, Mitoxantronapuede diluirse en 5 % de Dextrosa, en agua, en Solución Salina normal, o en Dextrosa al 5 %, con una Solución Salina normal, para su uso inmediato. **NO CONGELAR.** Mitoxantrona no debería mezclarse en la misma infusión con Heparina ya que tal combinación puede provocar un precipitado. Debido a que no se disponen de datos específicos en materia de compatibilidad, no se recomienda mezclar Mitoxantrona en una misma infusión con otras drogas. La solución diluida debería ser introducida lentamente en un tubo con una inyección de Cloruro de Sodio al 0.9 % de libre aplicación intravenosa o como una inyección de Dextrosa al 5 %, durante un lapso no inferior a los 3 minutos. Elimine y deshágase de inmediato de aquellas soluciones que no fueron utilizadas del todo. En el caso de una administración de dosis múltiples, luego de la penetración del tapón, la porción restante del concentrado de Mitoxantrona no diluida debería entonces almacenarse durante no más de 7 días a una temperatura situada entre los 15 y 20º C, o durante el término máximo de 14 días, en condiciones refrigeradas.

NO CONGELAR ESTE PRODUCTO. NO CONTIENE CONSERVANTES.

En caso de que se produzca una extravasación, debiéndosela reiniciar en otra vena. Las propiedades no vesicantes de Mltozantrona disminuyen la posibilidad de diversas reacciones severas locales luego de la extravasación. Sin embargo, debe tenerse sumo cuidado de evitar la extravasación en el sitio de infusión. Debe evitarse además todo contacto de Mitoxantrona con la piel, membranas, mucosa y ojos. Si, por accidente, la piel entrara en contacto con Mitoxantrona, debe enjuagarse con abundante agua tibia. En el caso de los ojos, debería recurrirse al uso de las técnicas de irrigación estándar de inmediato. Se aconseja el uso de guantes, anteojos protectores y vestimenta adecuada durante el preparado y administración de la droga. El derrame de gotas que quedan sobre el equipo de trabajo y superficies ambientales puede limpiarse con una solución acuosa de Hipoclorito de Calcio (mezclándose 5.5 partes de hipoclorito de calcio en 13 partes por peso de agua para cada parte de Mitoxantrona). Absorba la solución con toallas y deshágase de ellas de una manera que revista un grado de seguridad. Mientras se trabaja con el hipoclorito de calcio, se aconseja el uso de guantes, anteojos protectores y vestimenta adecuada. Aún deberían analizarse los procedimientos más adecuados destinados a un correcto manipuleo y modo de eliminación de los productos hechos con drogas anticancerígenos. Ya se han publicado diversas pautas al respecto, pero aún no se ha llegado a un acuerdo generalizado sobre si los procedimientos recomendados por dichas pautas son verdaderamente necesarios o apropiados.

CONTRAINDICACIONES
Mitoxantrona es contraindicado en aquellos pacientes que han demostrado previa hipersensibilidad a este medicamento.

ADVERTENCIAS
CUANDO MITOXANTRONA KEMEX ES UTILIZADO EN DOSIS INDICADAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA, SE PRODUCIRA UNA SEVERA MIELOSUPRESION, POR LO TANTO SE RECOMIENDA QUE MITOXANTRONA KEMEX SEA ADMINISTRADO POR PROFESIONALES MEDICOS DEBIDAMENTE EXPERIMENTADOS EN EL USO DE TECNICAS QUIMIOTERAPEUTICAS. LOS SERVICIOS DE APOYO Y DE LABORATORIO DEBEN ESTAR DISPONIBLES PARA LLEVAR A CABO UN CORRECTO MONITOREO HEMATOLOGICO Y QUIMICO, DEBIENDOSE CONTAR ADEMAS CON TERAPIAS ADICIONALES, INCLUYENDO ANTIBIOTICOS. DEBE CONTARSE CON BANCOS DE SANGRE DISPONIBLES PARA LOS PACIENTES DURANTE EL ESPERADO PERIODO DE HIPOPLASIA MEDULAR Y DE SEVERA MIELOSUPRESION.

EL PROFESIONAL MEDICO INTERVINIENTE DEBE PRESTAR ESPECIAL ATENCION A LA RECUPERACION HEMATOLOGICA COMPLETA ANTES DE PONER EN PRACTICA LA TERAPIA. LOS PACIENTES DEBEN SER MONITOREADOS PERMANENTEMENTE DURANTE ESTA FASE.

Aquellos pacientes con mielosupresión preexistente como consecuencia de una terapia previa con fármacos no deberían recibir Mitoxantrona a menos que el profesional médico considere que el posible beneficio proveniente de dicho trtamiento garantiza el riego de una supresión médula adicional.

Aún no se ha establecido el grado de seguridad de Mitoxantrona en aquellos pacientes con insuficiencia hepática.

Aún no se ha establecido la seguridad de uso que brinda este producto cuando es administrado por otras vías diferentes a la intravenosa.

Embarazo:
Mitoxantrona puede provocar daño fetal cuando es administrado a una embarazada. No se realizaron estudios adecuados y bien controlados en embarazadas. En caso de tener que administrarse esta droga durante la etapa de embarazo, o en caso de que la paciente quedara embarazada mientras se le está tratando con este producto, la paciente debería ser informada respecto del riesgo potencial que ofrece esta droga para con el feto. Aquellas mujeres en edad fértil no deberían quedar embarazadas mientras están tomando este medicamento.

Efectos Cardíacos:
En virtud del posible riesgo de efectos cardíacos en aquellos pacientes previamente tratados con doxorubicina, la relación "beneficio-riesgo" que ofrece la terapia con Mitoxantrona en el caso de tales pacientes, debería ser determinada antes de iniciarse esta terapia.

Generalidades:
Pueden producirse cambios cardíacos funcionales en la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) así como una insuficiencia congestiva cardíaca irreversible, cuando se administra Mitoxantrona. La toxicidad cardíaca puede ser aún más frecuente en aquellos pacientes con antecedentes de haber sido tratados con antraciclinas, radioterapia mediastina, o bien con una enfermedad cardiovascular preexistente. En tal sentido, la FEVI de dichos pacientes debería ser periódicamente monitoreada desde el comienzo mismo de la terapia. Durante los estudios de investigación llevados a cabo sobre una serie de dosis únicas intermitentes, para tratar otros tipos de tumores, aquellos pacientes que

recibieron una dosis tal que alcanzaba hasta el equivalente a la dosis acumulativa de 140 mg / m2, presentaron una probabilidad acumulativa del 2.6 % en lo referente a la insuficiencia congestiva cardíaca clínica. La frecuencia de probabilidad acumulativa general en lo que respecta a los descensos moderados o serios en la FEVI, una vez administrada esta dosis, fue del 13 % en las investigaciones comparativas.

Leucemia:
Una insuficiencia congestiva cardíaca aguda puede ocasionalmente ocurrir en aquellos pacientes tratados con Mitoxantrona para el tratamiento de la LLNA. En las investigaciones comparativas de primera línea donde se procedió a administrar en forma conjunta Mitoxantrona + citarabina vs. daunorubicina + citarabina en pacientes adultos con una LLNA que no había sido tratada con anterioridad, la terapia fue asociada con la insuficiencia congestiva cardíaca en el 6.5 % de los pacientes correspondientes a cada rama o grupo de estudio. Resulta difícil establecer en este ámbito una relación causal entre la terapia con la droga y los efectos cardíacos originados a partir de ella debido a que la función miocárdica queda frecuentemente deprimida por la anemia, fiebre, infecciones y hemorragia, que a menudo acompañan la enfermedad subyacente.

Pacientes con cáncer avanzado:
Pacientes con cáncer prostático avanzado refractario a la medicación hormonal que estén en tratamiento con Mitoxantrona pueden presentar insuficiencia cardíaca congestiva.

PRECAUCIONES
Generalidades:
La terapia con Mitoxantrona debería ser acompañada con un cercano y frecuente monitoreo de los parámetros químicos y hematológicos de laboratorio así como de una frecuente observación del paciente tratado. Hiperuricemia puede ocurrir como consecuencia de una rápida lisis de las células tumorales por efecto de Mitoxantrona. Los niveles de ácido úrico sérico deberían ser monitoreados, mientras que la terapia hipuricémica debería instituirse con anterioridad al inicio de la terapia antileucémica. Las infecciones sistémicas deberían ser tratadas concomitantemente junto con o antes del comienzo de la terapia con Mitoxantrona.

Información para pacientes:
Mitoxantrona puede hacer que la orina adquiera un color azulado durante el término de 24 horas luego de efectuada la administración de la dosis durante el transcurso de la terapia. Los pacientes deben ser informados al respecto. Asimismo, puede observarse la decoloración azulada de la esclerótica. Los pacientes además deberían tomar conocimiento respecto de los signos y síntomas propios de la mielosupresión. ***Tests de laboratorio:***
Tantos los recuentos completos del nivel sanguíneo en serie como los tests de función son necesarios para los ajustes de las dosis adecuada a administrarse. (Ver DOSIS Y ADMINISTRACION)

Carcinogénesis. Mutagénesis:
Mitoxantrona puede producir aberraciones cromosómicas en animales y es mutagénico en sistemas bacteriadas. Es de destacar que Mitoxantrona provocó daño al ADN así como cambios cromatoideos gemelos in vitro. Los inhibidores de la topoisomerasa II, incluyendo Mitoxantrona, en combinación con otros agentes antineoplásicos, han sido asociados con el desarrollo de la leucemia aguda.

Madres en etapa de lactancia:
Se desconoce si Mitoxantrona es excretada en la leche materna. Debido al potencial de existencia de reacciones adversas serias en infantes, ocasionadas por la administración de Mitoxantrona la lactancia debería ser discontinuada antes de comenzar el tratamiento.

Uso Pediátrico:
No se ha establecido el grado de seguridad y efectividad que ofrece Mitoxantrona en niños.

REACCIONES ADVERSAS
Mitoxantrona ha sido estudiado sobre alrededor de 600 pacientes con LLNA. En tales estudios, se procedió a administrar Mitoxantrona + citarabina vs. daunorubicina + citarabina. La experiencia en los principales estudios internacionales fue similar. Una experiencia mucho más amplia observada en una variedad de otros tipos de tumores no reveló otras reacciones adicionales importantes diferentes de la cardiomiopatía. (Ver ADVERTENCIAS). Debería destacarse que las categorías de reacciones adversas que aparecen en esta lista incluyen ciertos síntomas clínicos que se superponen entre sí y que están vinculados con la misma reacción adversa (por ejemplo, disnea, tos y neumonía). Asimismo, las reacciones adversas que aparecen en esta lista no pueden necesariamente ser atribuidas a la quimioterapia, ya que, a menudo, resulta imposible distinguir cuáles son los efectos de la droga y cuáles son aquellos de la enfermedad subyacente. Resulta claro, no obstante, que la combinación Mitoxantrona + citarabina fue responsable de la náusea y los vómitos, así como de otras reacciones tales como alopecia, mucositis / estomatitis y mielosupresión.

Reacciones Alérgicas:
Hipotensión, urticaria, disnea y erupciones han sido reportadas en ocasiones.

Reacciones Cutáneas:
En muy pocas ocasiones, en el mismo sitio donde se ha aplicado la infusión, se reportaron casos de flebitis. Además, se reportaron muy pocos casos de necrosis tisular luego de la extravasación.

Reacciones Hematológicas:
La mielosupresión resulta rápida al inicio del tratamiento y es consistente con la producción de una significativa hipoplasia de la médula para alcanzar alguna respuesta. Se evidenciaron hemorragia e infecciones durante el desarrollo de las investigaciones que fueron consistentes con los regímenes normales de inducción reportados. Los inhibidores de la topoisomerasa II, incluyendo Mitoxantrona, en combinación con otros agentes antineoplásicos, han sido asociados con el desarrollo de la leucemia aguda.

Reacciones Gastrointestinales:
Nausea y vómitos agudos se observaron en la mayoría de los pacientes, pero, por lo general, estas reacciones adversas fueron de grado leve a moderado y pudieron controlarse a través de la utilización de antieméticos. Dentro de la semana del inicio de la terapia, se observó mucositis / estomatitis.

Reacciones Cardiovasculares:
Insuficiencia congestiva cardíaca; taquicardia; cambios en los resultados del ECG, incluyendo arritmia, dolor de pecho, y disminuciones asintomáticas en la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI).

SOBREDOSIS
Se desconoce la existencia de algún antídoto específico para Mitoxantrona. Se han reportado

sobredosis accidentales. Cuatro pacientes que recibieron una dosis de 140 – 180 mg/m2, como una única inyección, sufrieron leucopenia severa acompañada de infección. Pueden necesitarse apoyo hematológico así como una terapia antimicróbica durante el transcurso de prolongados periodos de hipoplasia medular.

Si bien aquellos pacientes que han experimentado severos trastornos renales no han sido estudiados, Mitoxantrona posee un importante enlace tisular. Por lo tanto, no es muy posible que el efecto o toxicidad terapéutica pudiese ser aliviada por una administración peritoneal o bien por la técnica de hemodíalisis.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/658/7777.

CONSERVACIÓN
A temperatura controlada entre 15 y 30º C. Proteger de la luz.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
<p>ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N° 49.903</p>
<p>Ecuador Reg. San. N°: HG4250413 Importado por: DIEMPEC CIA. LTDA. Guayaquil - Ecuador</p>
<p>Elaborado por: LABORATORIO KEMEX S.A. Nazarre 3446 - (C1417DXH) - C.A.B.A. - Argentina. Dirección Técnica: Natalia C. Alonso – Farmacéutica</p>

kemex
laboratorio