

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Novantrone 2 mg/ml concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada ml de Novantrone contiene 2 mg de mitoxantrona (como hidrocloreuro)

Excipiente(s) con efecto conocido

Metabisulfito de sodio (E223)

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución acuosa, clara, de color azul oscuro, isotónica.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Mitoxantrona está indicada en el tratamiento del cáncer de mama metastásico.

Mitoxantrona está indicada en el tratamiento del linfoma no Hodgkin.

Mitoxantrona está indicada en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA) en adultos.

Mitoxantrona, en pautas combinadas, está indicada en el tratamiento de remisión-inducción de la crisis blástica en la leucemia mieloide crónica.

Mitoxantrona está indicada en combinación con corticosteroides, como tratamiento paliativo (p. ej., alivio del dolor) relacionado con el cáncer de próstata avanzado resistente a la castración.

Mitoxantrona está indicada en el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple recidivante altamente activa asociada con una evolución rápida de la discapacidad en la que no existen opciones terapéuticas alternativas (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Mitoxantrona se debe administrar bajo supervisión de un médico con experiencia en el uso de medicamentos quimioterápicos citotóxicos.

Cáncer de mama metastásico, linfoma no Hodgkin

Tratamiento en monoterapia

La dosis inicial recomendada de mitoxantrona utilizada en monoterapia es de 14 mg/m² de superficie corporal, administrada como dosis intravenosa 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 determinarse mediante juicio clínico dependiendo del grado y de la duración de la mielodepresión. 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 metastásico 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	Tiempo 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 se ha administrado como parte del tratamiento combinado. En el cáncer de mama metastásico, las combinaciones de mitoxantrona con otros citotóxicos incluida la ciclofosfamida y el 5-fluorouracilo o el metotrexato y la 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 mielodepresor, la dosis inicial de mitoxantrona se debe reducir en 2-4 mg/m² por debajo de las dosis recomendadas para el empleo en monoterapia. La dosis posterior, como se indica en la tabla anterior, depende del grado y duración de la mielodepresión.

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 intravenosa 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 intravenosa, y 100 mg/m² de citarabina durante 7 días administrados como perfusión continua durante 24 horas los días 1 a 7.

La mayor parte de remisiones completas se alcanzan tras el primer ciclo de tratamiento. En caso de una respuesta antileucémica 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 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, que se utilizó en dos grandes ensayos multicéntricos aleatorizados, consiste en 12 mg/m² de mitoxantrona al día administrados como perfusión intravenosa los días 1 y 2, y 100 mg/m² de citarabina durante 5 días administrados como perfusión continua durante 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 intravenosa (i.v.) bolus, 80 mg/m² de etopósido por vía intravenosa durante un periodo de 1 hora y 1 g/m² al día de citarabina (Ara-C) por vía intravenosa durante un periodo de 6 horas durante 6 días (CME) mostró actividad antileucémica como tratamiento de rescate para la LMA resistente.

Tratamiento de la crisis blástica en la leucemia mieloide crónica

Tratamiento combinado en la recaída.

La dosis recomendada en los tratamientos combinados en la recaída es de 5 a 12 mg/m² de superficie corporal, administrados diariamente como dosis intravenosa única durante 2-4 días consecutivos (dosis máxima de 48 mg/m²).

Cáncer de próstata avanzado resistente a la castración

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

Los pacientes de 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.

Esclerosis múltiple

El tratamiento con mitoxantrona se debe administrar bajo supervisión de un médico con experiencia en el uso de quimioterápicos citotóxicos para el tratamiento de la esclerosis múltiple.

El tratamiento se debe utilizar solamente tras la evaluación del beneficio-riesgo, en especial en lo que respecta a los riesgos hematológicos y cardíacos (ver sección 4.4).

El tratamiento no se debe iniciar en pacientes que han recibido tratamiento con anterioridad con mitoxantrona.

Habitualmente, la dosis recomendada de mitoxantrona es de 12 mg/m^2 de superficie corporal administrados como perfusión intravenosa corta (aproximadamente entre 5 y 15 minutos) que se puede repetir cada 1-3 meses. La dosis máxima acumulada de por vida debe no debe superar los 72 mg/m^2 (ver sección 5.1).

Si mitoxantrona se administra de forma repetida, los ajustes en la 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/m^2

Signos y síntomas de infección y fórmula leucocitaria con grado 4 de la OMS: dosis siguiente de 8 mg/m^2

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/m^2

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

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/m^2 . 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. Mitoxantrona se debe utilizar con precaución.

Insuficiencia hepática

No se ha establecido 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 (ver sección 5.2).

Población pediátrica

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

Forma de administración

El concentrado de Novantrone solo se debe administrar mediante perfusión intravenosa.

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

El concentrado de Novantrone también se puede administrar como una perfusión corta (entre 15 y 30 minutos) diluido entre 50 y 100 ml de solución salina isotónica o solución de glucosa al 5 %.

El concentrado de Novantrone 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 (ver sección 4.4).

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, incluidos los sulfitos que pueden producirse durante la fabricación de mitoxantrona.

Mitoxantrona está contraindicada en mujeres en periodo de lactancia (ver secciones 4.4 y 4.6).

Mitoxantrona no se debe utilizar en el tratamiento de la esclerosis múltiple en mujeres embarazadas (ver secciones 4.4 y 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Mitoxantrona se debe administrar lentamente en una perfusión intravenosa de flujo libre. Mitoxantrona no se debe administrar 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. Mitoxantrona 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 de 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. En ensayos comparativos en oncología, la tasa de probabilidad acumulada general de descenso moderado o grave en la 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 antraciclina o antracenedionas, o el uso concomitante de otros medicamentos cardiotoxicos pueden aumentar el riesgo de toxicidad cardiaca. Se recomienda la evaluación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) mediante ecocardiograma o ventriculografía isotópica (MUGA) antes de administrar la dosis inicial de mitoxantrona en pacientes con cáncer. La función cardiaca en los pacientes de cáncer se debe supervisar con atención durante el tratamiento. Se recomienda evaluar la FEVI a intervalos regulares o si aparecen signos o síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva. Se puede producir cardiotoxicidad en cualquier momento durante el tratamiento con mitoxantrona, y el riesgo aumenta con la dosis acumulada. Se puede producir toxicidad cardiaca con mitoxantrona a dosis acumuladas menores, tanto si hay presentes factores de riesgo cardiaco como si no.

Debido al posible peligro de efectos cardiacos en pacientes tratados con anterioridad con daunorubicina 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 insuficiencia cardiaca congestiva aguda en pacientes tratados con mitoxantrona para la leucemia mieloide aguda.

También se ha notificado para los pacientes con EM tratados con mitoxantrona. Se pueden producir cambios en la función cardiaca en pacientes con esclerosis múltiple tratados con mitoxantrona. Se recomienda la evaluación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) mediante ecocardiograma o ventriculografía isotópica (MUGA) antes de administrar la dosis inicial de mitoxantrona y antes de cada dosis en pacientes con esclerosis múltiple, así como también de forma anual hasta 5 años tras finalizar el tratamiento. Se puede producir cardiotoxicidad en cualquier momento durante el tratamiento con mitoxantrona, y el riesgo aumenta con la dosis acumulada. Se puede producir toxicidad cardiaca con mitoxantrona a dosis acumuladas menores, tanto si hay presentes factores de riesgo cardiaco como si no. Por lo general, los pacientes con esclerosis múltiple no deben recibir una dosis acumulada de por vida mayor de 72 mg/m^2 . Por lo general, mitoxantrona no se debe administrar a los pacientes con esclerosis múltiple que tengan, o bien una FEVI $<50 \%$, o una reducción de importancia clínica en la FEVI.

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 leucemia mieloide aguda, el tratamiento con mitoxantrona no se debe administrar a pacientes con cifras iniciales de neutrófilos menores de $1.500 \text{ células/mm}^3$. Se recomienda que se realicen hemogramas frecuentes en sangre periférica en 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 ($>14 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ 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.

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 ha asociado con el desarrollo de leucemia mieloide aguda o síndrome mielodisplásico. Debido al riesgo de desarrollar neoplasias secundarias, se debe determinar la relación beneficio-riesgo del tratamiento con mitoxantrona antes de iniciar el tratamiento.

Uso tras otros tratamientos específicos para la EM

La seguridad y eficacia de mitoxantrona no se ha estudiado tras el tratamiento con natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, dimetil fumarato o teriflunomida.

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.

Vacunación

La inmunización con vacunas con virus atenuados (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 (ver sección 4.5).

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, 5 meses tras su finalización. Las mujeres en edad fértil deben tener un resultado negativo en la prueba de embarazo antes de cada dosis y deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante los 8 meses siguientes tras su finalización.

Lactancia

Se ha detectado mitoxantrona en la leche materna hasta un mes después de la última administración. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en lactantes debido a la mitoxantrona, la lactancia está contraindicada (ver sección 4.3) y se debe interrumpir antes de iniciar el tratamiento.

Fertilidad

Se debe informar a las mujeres en edad fértil acerca del aumento del riesgo de amenorrea transitoria o persistente (ver sección 4.6).

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 experimentales 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 de 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.

Advertencias sobre excipientes (ver sección 6.1)

Novantrone contiene metabisulfito de sodio (E223). Rara vez puede causar reacciones graves de hipersensibilidad y broncoespasmo.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cada vial de 5 ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

En el vial de 10 ml Novantrone contiene 33 mg de sodio, equivalente a 1,65% de la ingesta máxima recomendada de 2 g de sodio para un adulto.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

El uso de inhibidores de la topoisomerasa II, incluida mitoxantrona, en monoterapia o de forma concomitante con otros antineoplásicos y/o radioterápicos, se ha asociado con el desarrollo de leucemia mieloide aguda (LMA) o síndrome mielodisplásico (SMD) (ver sección 4.8).

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 (ver sección 4.4).

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 protrombina o el INR 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 BCRP (p. ej., eltrombopag, gefitinib) podrían dar lugar a una mayor biodisponibilidad. En un estudio farmacocinético en niños con leucemia mieloide aguda 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 (ver sección 5.2).

4.6. 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 durante los 5 meses siguientes tras su finalización. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas. Además, deben presentar un resultado negativo en la prueba de embarazo antes de cada dosis y utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante los 8 meses siguientes tras su finalización.

Embarazo

Se dispone de datos muy limitados acerca del uso de mitoxantrona en mujeres embarazadas. Mitoxantrona no fue teratogénica en estudios con animales a dosis inferiores a la exposición humana, pero ocasionó toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Mitoxantrona se considera un teratogénico humano potencial debido a su mecanismo de acción y a los efectos sobre el desarrollo demostrados por fármacos relacionados. Por ello, el uso de mitoxantrona para tratar la EM está contraindicado en las mujeres embarazadas (ver sección 4.3). Cuando se utiliza para el tratamiento en otras indicaciones, mitoxantrona no se debe administrar durante el embarazo, en especial durante el primer trimestre del embarazo. En cada caso individual, se debe sopesar el beneficio del tratamiento frente al posible riesgo para el feto. Si este medicamento se utiliza durante el embarazo o si la paciente se 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.

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 la mitoxantrona, la lactancia está contraindicada (ver sección 4.3) 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 (ver sección 5.3).

4.7. 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 (ver sección 4.8).

4.8. 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 poscomercialización y notificación espontánea de pacientes tratados para la esclerosis múltiple. Las frecuencias se definen de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Frecuencia	Oncología	Esclerosis múltiple
<i>Infecciones e infestaciones</i>		
Muy frecuentes	Infección (incluido desenlace mortal)	Infección (incluido desenlace mortal) Infección de las vías urinarias Infección de las vías respiratorias altas
Poco frecuentes	Infección de las vías urinarias Infección de las vías respiratorias altas Sepsis Infecciones oportunistas	Neumonía Sepsis Infecciones oportunistas
Raras	Neumonía	
<i>Neoplasias benignas y malignas (incluidos quistes y pólipos)</i>		
Poco frecuentes	Leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, leucemia aguda	Leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, leucemia aguda
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>		
Muy frecuentes	Anemia Neutropenia Leucopenia	
Frecuentes	Trombocitopenia Granulocitopenia	Anemia Leucopenia Granulocitopenia Recuentos anómalos de los leucocitos

Frecuencia	Oncología	Esclerosis múltiple
Poco frecuentes	Mielodepresión Insuficiencia de la médula ósea Recuentos anómalos de los leucocitos	Insuficiencia de la médula ósea Mielodepresión Trombocitopenia Neutropenia
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>		
Poco frecuentes	Anafilaxia/reacciones anafilactoides (incluido shock)	Anafilaxia/reacciones anafilactoides (incluido shock)
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>		
Frecuentes	Anorexia	
Poco frecuentes	Fluctuaciones en el peso Síndrome de lisis tumoral*	Anorexia Fluctuaciones en el peso
* 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.		
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		
Frecuentes	Letargo	Cefalea
Poco frecuentes	Ansiedad Confusión Cefalea Parestesia	Ansiedad Confusión Parestesia Letargo
<i>Trastornos oculares</i>		
Poco frecuentes	Cambio de color de la esclerótica	Cambio de color de la esclerótica
<i>Trastornos cardiacos</i>		
Frecuentes	Insuficiencia cardiaca congestiva Infarto de miocardio (incluidos los acontecimientos mortales)	Arritmia Electrocardiograma anómalo Disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo
Poco frecuentes	Arritmia Bradicardia sinusal Electrocardiograma anómalo Disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo	Insuficiencia cardiaca congestiva Miocardiopatía Bradicardia sinusal Infarto de miocardio (incluidos los acontecimientos mortales)
Raras	Miocardiopatía	
<i>Trastornos vasculares</i>		
Poco frecuentes	Contusión Hemorragia Hipotensión	Contusión Hemorragia Hipotensión
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		
Frecuentes	Disnea	
Poco frecuentes		Disnea
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		
Muy frecuentes	Náuseas Vómitos	Náuseas
Frecuentes	Estreñimiento	Estreñimiento

Frecuencia	Oncología	Esclerosis múltiple
	Diarrea Estomatitis	Diarrea Estomatitis Vómitos
Poco frecuentes	Dolor abdominal Hemorragia gastrointestinal Inflamación de la mucosa Pancreatitis	Dolor abdominal Hemorragia gastrointestinal Inflamación de la mucosa Pancreatitis
Trastornos hepato biliares		
Frecuentes		Concentraciones elevadas de aspartato aminotransferasa
Poco frecuentes	Hepatotoxicidad Concentraciones elevadas de aspartato aminotransferasa	Hepatotoxicidad
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Muy frecuentes	Alopecia	Alopecia
Poco frecuentes	Eritema Trastornos ungueales Exantema Cambio de color de la piel Necrosis cutánea (tras la extravasación)	Trastornos ungueales Exantema Cambio de color de la piel Necrosis cutánea (tras la extravasación)
Trastornos renales y urinarios		
Poco frecuentes	Creatinina sérica elevada Concentraciones elevadas de nitrógeno ureico en sangre Nefropatía tóxica Cambio de color de la orina	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		
Muy frecuentes		Amenorrea*
Poco frecuentes	Amenorrea	
* La amenorrea puede ser prolongada y puede ser coherente con la menopausia prematura.		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Frecuentes	Astenia Fatiga Fiebre	
Poco frecuentes	Edema Extravasación* Disgeusia	Astenia Fatiga Edema Fiebre Extravasación* Muerte súbita**
* Se ha notificado extravasación en el lugar de la perfusión, que puede dar lugar a eritema, hinchazón, dolor, ardor 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.		
** La relación causal con la administración de mitoxantrona es incierta.		

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 cardiaca congestiva (ICC) potencialmente irreversible y mortal. Este riesgo aumenta con la dosis acumulada. En ensayos clínicos, los pacientes de 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 cardiaca congestiva clínica.

La mielodepresión es una reacción adversa limitante de la dosis de mitoxantrona. La mielodepresión puede ser más pronunciada y más 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/ μ l (grado 4 de la OMS) y 9.500/ μ l (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.

Población con esclerosis múltiple

Toxicidad hematológica

Se puede producir neutropenia tras cada administración. En general, esto es una neutropenia transitoria con la cifra más baja de leucocitos el día 10 tras la perfusión y la recuperación alrededor del día 20. También se puede observar trombocitopenia reversible. Se deben supervisar con regularidad los parámetros hematológicos (ver sección 4.4).

Se han notificado casos mortales de leucemia mieloide aguda (LMA) (ver sección 4.4).

Toxicidad cardiaca

Se han notificado casos de anomalías en el ECG. También se han notificado casos de insuficiencia cardiaca congestiva con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) <50 % (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No se recomienda el tratamiento con mitoxantrona en la población pediátrica. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humanos: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

No hay un antídoto específico conocido para la mitoxantrona. Se ha notificado la sobredosis accidental. Cuatro pacientes que recibieron 140 y 180 mg/m² como una sola inyección en bolus 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antineoplásicos, antraciclinas y sustancias relacionadas.

Código ATC: L01DB07

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 citocida 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 poliploidía.

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.

Efectos farmacodinámicos

Mitoxantrona es un derivado sintético de la antracenediona y un citotóxico y antineoplásico establecido. Se ha notificado su eficacia terapéutica en numerosas neoplasias. Su mecanismo de acción supuesto en la EM es la mielodepresión.

Eficacia clínica y seguridad

El tratamiento con entre 12 y 14 mg/m² mitoxantrona fue eficaz en el tratamiento de diferentes cánceres. La dosis se administra en ciclos de 21 días, durante tres días consecutivos para tratamiento de inducción en la LMA y durante dos días para el tratamiento de consolidación. Mitoxantrona es activa cuando se administra en monoterapia o en combinación con otros antineoplásicos o corticosteroides.

Mitoxantrona en combinación con otros principios activos citotóxicos es eficaz en el tratamiento del cáncer de mama metastásico, también en pacientes que no tuvieron éxito con el tratamiento adyuvante con una pauta con antraciclinas.

Mitoxantrona en combinación con corticosteroides mejora el control del dolor y la calidad de vida en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración, sin ninguna mejora en la supervivencia general. Mitoxantrona en combinación con citarabina como tratamiento inicial de inducción es al menos tan eficaz

para la inducir la remisión que la combinación con daunorubicina en pacientes adultos con LMA no tratada con anterioridad. Mitoxantrona en monoterapia o en combinación con otros medicamentos citostáticos muestra una respuesta objetiva en pacientes con diversos tipos de LNH. La utilidad a largo plazo de mitoxantrona está limitada por la aparición de resistencia en el cáncer, que en última instancia da lugar a un desenlace mortal cuando se utiliza como tratamiento de última línea.

El tratamiento con 12 mg/m² de mitoxantrona administrados cada tres meses fue superior a 5 mg/m² y a placebo en un estudio clínico con EM activa altamente inflamatoria. Se ha observado una reducción en el empeoramiento de la discapacidad neurológica y en la frecuencia de las recidivas clínicas. En los diversos estudios de esclerosis múltiple, la dosis acumulada efectiva osciló entre 36 mg/m² y 120 mg/m². Las dosis únicas oscilaron entre 5 y 12 mg/m² y los intervalos de dosis oscilaron entre una vez al mes y una vez cada 3 meses. Asimismo, el intervalo de tiempo durante el cual se administró la dosis acumulada osciló entre los 3 y 24 meses. No obstante, la cardiotoxicidad se incrementa con las dosis acumuladas. Una dosis acumulada de 72 mg/m² sigue siendo eficaz y está asociada con una menor cardiotoxicidad que las dosis acumuladas mayores. Así pues, los pacientes con esclerosis múltiple no deben recibir una dosis acumulada de por vida mayor a 72 mg/m².

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en los pacientes pediátricos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La farmacocinética de mitoxantrona en pacientes que siguen una administración intravenosa de una sola dosis se puede caracterizar por un modelo de tricompartmental. En pacientes a lo que se les han administrado entre 15 y 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 estadio 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.

Metabolismo o Biotransformación

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 monocarboxílicos y dicarboxílicos y por sus conjugados glucurónidos.

Muchos de los valores de semivida 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.

Eliminación

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Se realizaron estudios de toxicidad a dosis única 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 retardo en el crecimiento fetal a dosis $>0,01$ veces la dosis recomendada en humanos siguiendo el criterio de mg/m^2 . 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/m^2 . 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/m^2). No se observaron efectos en el desarrollo de las crías ni en la fertilidad en un estudio de dos generaciones en ratas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Metabisulfito de sodio (E223, máx. 0,1 mg/ml), cloruro de sodio, acetato de sodio anhidro para ajustar el pH, ácido acético 99% para ajustar el pH y agua para preparaciones inyectables (ver sección 4.4).

6.2. Incompatibilidades

Mitoxantrona no debe mezclarse con heparina en la misma perfusión ya que puede formarse un precipitado. Mitoxantrona no debe mezclarse con otros medicamentos en la misma perfusión.

6.3. Periodo de validez

Período de validez: 3 años.

Periodo de validez después de la primera apertura.

La estabilidad química y física después de la primera apertura se demostró durante 7 días a 15°C-25°C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto puede conservarse durante un máximo de 7 días a 15°C – 25°C después de la primera apertura. El usuario es responsable de cualquier efecto negativo resultante de otro tiempo y condición de almacenamiento.

Periodo de validez después de la dilución.

La estabilidad química y física de la dilución se demostró durante 72 horas a 23°C.

Desde el punto de vista microbiológico, la dilución debe usarse inmediatamente.
El paciente es responsable de la duración y el estado de conservación si la dilución no se usa inmediatamente. Incluso si la dilución se prepara en condiciones asépticas controladas y validadas por el usuario, no se debería conservar durante más de 8 horas por encima de 25°C.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar por encima de 25°C.
No refrigerar o congelar.

Para las condiciones de conservación después de la primera apertura o de la dilución del medicamento, ver sección 6.3

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio transparente (Tipo I) cobn un tapón de goma de butilo y una tapa de aluminio con una tapa de plástico coloreada.

1 vial de 5 ml de concentrado estéril contiene 11,64 mg de hidroclicloruro de mitoxantrona (Ph. Eur), que corresponde a 10 mg de mitoxantrona.

1 vial de 10 ml de concentrado estéril contiene 23,28 mg de hidroclicloruro de mitoxantrona (Ph. Eur), que corresponde a 20 mg de mitoxantrona.

1 vial contiene 5 ml o 10 ml de concentrado estéril.
3 viales contienen 5 ml o 10 ml de concentrado estéril.
Envase clínico de 10 viales contiene 5 ml o 10 ml de concentrado estéril.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local para agentes citotóxicos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate, Dublín 13
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

57408

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 01/06/1988
Fecha de la última renovación: 01/06/2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <https://aemps.gob.es>