



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº **0 2 8 6**

BUENOS AIRES, **1 5 ENE 2016**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-010170-15-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada MITOXANTRONA VARIFARMA / MITOXANTRONA DICLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, MITOXANTRONA DICLORHIDRATO 10 ml (20 mg) - 12,5 ml (25 mg) - 15 ml (30 mg), aprobada por Certificado Nº 49.832.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº **0 2 8 6**

Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 256 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1490/92 y Decreto Nº 101/15 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada MITOXANTRONA VARIFARMA / MITOXANTRONA DICLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, MITOXANTRONA DICLORHIDRATO 10 ml (20 mg) - 12,5 ml (25 mg) - 15 ml (30 mg), aprobada por Certificado Nº 49.832 y Disposición Nº 4484/01, propiedad de la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., cuyos textos constan de fojas 176 a 178, 189 a 191 y 202 a 204, para los rótulos, de fojas 179 a 188, 192 a 201 y 205 a 214, para los prospectos y de fojas 146 a 155, 156 a 165 y 166 a 175, para la información para el paciente.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº **0 2 8 6**

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 4484/01 los rótulos autorizados por las fojas 176 a 178, los prospectos autorizados por las fojas 179 a 188 y la información para el paciente autorizada por las fojas 146 a 155, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

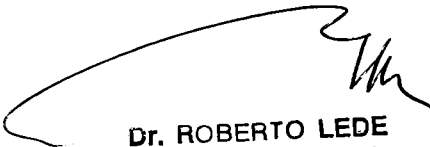
ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 49.832 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-010170-15-0

DISPOSICIÓN Nº **0 2 8 6**

Jfs

  
Dr. ROBERTO LEDE  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **0286** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.832 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: MITOXANTRONA VARIFARMA / MITOXANTRONA DICLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, MITOXANTRONA DICLORHIDRATO 10 ml (20 mg) - 12,5 ml (25 mg) - 15 ml (30 mg).

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4484/01.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-002407-00-1.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos, Rótulos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 4484/01 (rótulos, prospectos)	Prospectos de fs. 179 a 188, 192 a 201 y 205 a 214, corresponde desglosar de fs. 179 a 188. Rótulos de fs. 176 a 178, 189 a 191 y 202 a 204, corresponde desglosar de fs. 176 a 178. Información para el paciente de fs. 146 a 155, 156 a 165 y 166 a



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

		175, corresponde desglosar de fs. 146 a 155.-
--	--	---

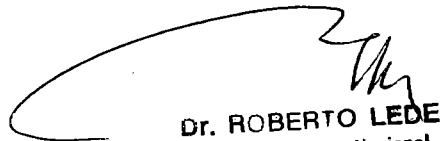
El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 49.832 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de **15 ENE 2016**

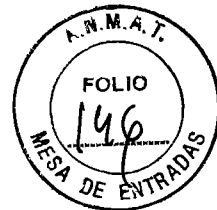
Expediente N° 1-0047-0000-010170-15-0

DISPOSICIÓN N° **0 2 8 6**

Jfs

  
Dr. ROBERTO LEDE  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

20



Prospecto

0286

Información para el Paciente

15 ENE 2016

**MITOXANTRONA VARIFARMA**

**MITOXANTRONA (COMO DICLORHIDRATO) 20mg/10 ml, 25mg/12,5 ml,  
30mg/15 ml**

**Solución Inyectable**

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

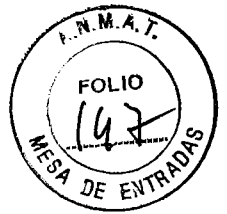
**Contenido del prospecto**

1. Qué es MITOXANTRONA VARIFARMA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar MITOXANTRONA VARIFARMA
3. Cómo usar MITOXANTRONA VARIFARMA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de MITOXANTRONA VARIFARMA
6. Contenido del envase e información adicional

Laboratorio Varifarma S.A.  
Farm. Silvina Goñis  
M.N. 2151 M.P. 14606  
Co-Directora Técnica

du

0286



## 1. Qué es MITOXANTRONA VARIFARMA y para qué se utiliza

MITOXANTRONA VARIFARMA es un medicamento contra el cáncer, o antineoplásico, y pertenece al subgrupo de medicamentos anticancerosos llamado Antraciclinas. MITOXANTRONA VARIFARMA actúa interfiriendo el crecimiento de las células cancerígenas y destruyéndolas gradualmente.

Se utiliza en el tratamiento de:

- Esclerosis Múltiple Secundaria, crónica, progresiva.
- Tratamiento (en combinación con Corticoides) del dolor asociado al Cáncer de Próstata hormonorresistente avanzado.
- Tratamiento (combinado con otros fármacos) de Leucemia No Linfocítica Aguda (incluyendo las variedades agudas de mielóide, promielocítica, monocítica y eritroide)

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar MITOXANTRONA VARIFARMA

No use MITOXANTRONA VARIFARMA:

- Si es alérgico (hipersensible) a mitoxantrona
- Si es alérgico (hipersensible) a cualquiera de los demás componentes de MITOXANTRONA VARIFARMA.
- Si está dando el pecho
- Si está embarazada.

Tenga especial cuidado con MITOXANTRONA VARIFARMA, si:

-La médula ósea no funciona adecuadamente (deprimida) o si tiene un trastorno hepático, o se encuentra en mal estado de salud general: su médico le realizará análisis de sangre más frecuentes para controlar, en especial, el número de células sanguíneas blancas (neutrófilos) y la función del hígado.

-Si en el pasado usted ha:

- Recibido radioterapia en el área del pecho
- Ha padecido una enfermedad de corazón

En estos casos es más probable que pueda presentar problemas de corazón más graves como insuficiencia cardíaca o disminución de la función cardíaca.

Laboratorio Varifarma S.A  
Farm. Sílvia Gosís  
M.N. 12151 M.P. 14606  
Co-Directora Técnica

dv

0286



Si usted padece estos problemas de corazón deberían realizarse controles regulares para comprobar que su corazón funciona adecuadamente.

-Tiene infecciones. Las infecciones deben ser tratadas antes o durante el tratamiento con MITOXANTRONA VARIFARMA .

-Debe tener en cuenta que MITOXANTRONA VARIFARMA puede causar coloración de:

- La orina (su orina podría tener color azul-verdoso hasta 1 día después del tratamiento)
- La piel y las uñas (puede aparecer una coloración azul)

En todos los casos, la coloración es temporal y puede durar unos pocos días.

### **Embarazo y Lactancia**

Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

Si se queda embarazada durante el tratamiento con MITOXANTRONA VARIFARMA , debe avisar inmediatamente a su médico. Evite quedar embarazada.

Este medicamento puede causar daños en el feto. Por lo tanto, no debe recibir tratamiento con MITOXANTRONA VARIFARMA :

-Si está embarazada (particularmente en el primer trimestre de embarazo)

-Si cree que podría estar embarazada o está intentando quedar embarazada. Si usted o su pareja están siendo tratados con MITOXANTRONA VARIFARMA , deben usar un método anticonceptivo eficaz durante, y por lo menos, 6 meses después de finalizar el tratamiento.

No debe administrarse MITOXANTRONA VARIFARMA si ud. está amamantando. Si este es el caso, deberá suspenderse la lactancia.

### **Pediatría:**

No se ha establecido el uso de MITOXANTRONA VARIFARMA en niños.

### **Ancianos:**

En pacientes ancianos la eliminación por la orina de la MITOXANTRONA VARIFARMA puede estar disminuida, por lo cual podría acumularse la droga en la sangre y aumentar el riesgo de toxicidad.

### **Insuficiencia Hepática y Renal:**

No se han determinado las variaciones de las concentraciones de la mitoxantrona en sangre en pacientes con insuficiencia renal. La eliminación de la mitoxantrona disminuye en pacientes con

Laboratorio Varifarma S.A.  
Farm. Silvina Gosis  
M.N. 12151/M.P. 14606  
Co-Directora Técnica

du



0286



insuficiencia hepática, por lo cual se puede producir toxicidad por acumulación de la droga. Antes de iniciar el tratamiento con mitoxantrona, es importante evaluar la función del hígado.

#### Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

#### Tenga especial cuidado si está tomando alguno de los siguientes tipos de medicamentos:

- Otros medicamentos que disminuyen la actividad de la médula ósea (mielosupresores, p.ej: otros medicamentos contra el cáncer). Estos pueden ser más perjudiciales para la médula ósea cuando se toman conjuntamente con mitoxantrona. Además pueden incrementar el deterioro que causa mitoxantrona a la médula ósea.
- Otros productos que puedan ser perjudiciales para el corazón (p.ej: antraciclinas), ya que puede aumentar el deterioro que causan estos medicamentos al corazón.
- Inhibidores de la Topoisomerasa II (un grupo de medicamentos contra el cáncer) en combinación con otros medicamentos anticancerosos y/o radioterapia.  
Estos podrían causar:
  - Un cáncer de las células sanguíneas blancas (leucemia mieloide aguda o LMA)
  - Un trastorno de la médula ósea caracterizado por una producción defectuosa de células sanguíneas que derivan en Leucemia (síndrome mielodisplásico o SMD)

#### Vacunas:

La inmunización puede no ser efectiva cuando se realiza durante el tratamiento con MITOXANTRONA VARIFARMA .

#### Conducción y uso de máquinas:

MITOXANTRONA VARIFARMA puede tener una ligera o moderada influencia en su capacidad para conducir y utilizar maquinas.

No conduzca ni maneje herramientas si sufre estos efectos.

### 3. Cómo usar MITOXANTRONA VARIFARMA

Su médico o el personal sanitario le administraran MITOXANTRONA VARIFARMA . Este medicamento debe ser administrado como una perfusión intravenosa (en una vena) y siempre

Laboratorio Varifarma S.A  
Farm. Silvana Gosis  
M.N. 12151 M.P. 14606  
Co-Directora Técnica

dv

# 0286



debe ser diluido antes de su utilización. Durante el uso, la perfusión podría salir de la vena (extravasación). Si esto ocurriera, la perfusión debe interrumpirse inmediatamente y reiniciarse en otra vena. Debe evitar el contacto con mitoxantrona, especialmente en la piel, membranas mucosas y ojos.

Su médico calculará la dosis individual de MITOXANTRONA VARIFARMA . La dosis se basa en su área de superficie corporal, calculada en metros cuadrados. Además, su médico le realizará análisis de sangre y evaluaciones cardiovasculares regularmente durante el tratamiento. La dosis de medicamento se ajustara en función de los resultados de estos análisis.

### **Niños y adolescentes:**

La experiencia en niños y adolescentes es limitada.

### **Esclerosis Múltiple:**

Se recomienda una dosis de Mitoxantrona de 12 mg por metro cuadrado de superficie corporal, administrados en una corta (aprox. 5 a 15 minutos) perfusión intravenosa cada tres meses.

### **Tratamiento combinado inicial de Leucemia no linfocítica aguda**

Para la inducción, se recomienda una dosis de mitoxantrona de 12 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, por día, durante los días 1 a 3, administrados en una perfusión continua durante 24 hs. durante los días 1 a 7.

En caso de una respuesta incompleta al tratamiento, puede indicarse un Segundo Curso de Inducción en el cual la mitoxantrona debe administrarse por 2 días y la Citarabina por 5 días, administrando las mismas dosis diarias.

Si se presenta toxicidad no-hematológica severa o con riesgo para la vida, durante el primer curso de inducción, debe suspenderse el segundo curso hasta que la toxicidad haya cedido.

Como terapia de Consolidación se recomienda una dosis de mitoxantrona de 12 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, por día, administrados en una perfusión intravenosa durante los días 1 y 2, y 100 mg/m<sup>2</sup> de Citarabina durante 5 días, administrados en una perfusión continua durante 24hs durante los días 1 a 5.

Se recomienda administrar el Primer Curso de Consolidación aproximadamente 6 semanas después del último Curso de Inducción y el Segundo Curso de Consolidación, 4 semanas después del primero.

Laboratorio Varifarma S.A.  
Farm. Silvina Gosís  
M.N. 1215 / M.P. 14806  
Co-Directora Técnica

dv

0286



### Alivio del dolor del cáncer de próstata refractario hormonal

La dosis recomendada es de 12 a 14 mg por metro cuadrado administrada:

- como una perfusión intravenosa de corto tiempo
- con intervalos de 21 días

Si recibe más MITOXANTRONA VARIFARMA de la que debiera su hígado, riñones, sistema digestivo y su capacidad para producir células sanguíneas pueden verse afectados. Raramente, una leucopenia grave (disminución anormal del número de células blancas sanguíneas) con infección ha conducido a la muerte.

Llame por teléfono a un Centro de intoxicaciones o vaya al lugar más cercano de asistencia médica.

- Hospital Ricardo Gutiérrez: (011) 4362-6666/2247
- Hospital Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

#### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, MITOXANTRONA VARIFARMA puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

-Mielosupresión (disminución de la actividad de la medula ósea). Esto limita la cantidad de mitoxantrona que pueda recibir. La función de su medula ósea puede estar más deprimida o deprimida durante más tiempo si:

- ha recibido quimioterapia o
- terapia de radiación.

- Leucopenia transitoria: disminución del número de leucocitos (células sanguíneas blancas) con el valor mínimo a los 10-13 días después del tratamiento. La leucopenia es grave en un 6% de los casos.

-Anemia (no hay suficientes células sanguíneas rojas en el cuerpo)

-Disminución del número de un tipo especial de células sanguíneas blancas (granulocitopenia y neutropenia)

Laboratorio Varifarma S.A.  
Farm. Silvina Gosis  
M.N. 1215 / M.P. 14606  
Co-Directora Técnica

Jv

0286



- Cantidad anormal de células sanguíneas blancas (leucocitos)
- Náuseas y vómitos (leves) en aproximadamente la mitad de los pacientes. Náuseas y vómitos graves en solo un 1% de los pacientes.
- Estomatitis (inflamación del interior de la boca)
- Diarrea
- Mucositis (inflamación de las membranas mucosas)
- Alteración del gusto
- Alopecia (caída del cabello) Aproximadamente la mitad de los pacientes sufren cierta pérdida del cabello. Raramente se produce una grave pérdida del cabello.
- Cambios transitorios del electrocardiograma (ECG) después de un tratamiento a largo plazo.
- Arritmia (ritmo cardíaco irregular)
- Concentración de urea en sangre elevada
- Infecciones
- Infección del tracto respiratorio superior
- Infección del tracto urinario
- Sangrado (hemorragia)
- Fiebre
- Amenorrea (ausencia de menstruación)
- Mareo
- Niveles elevados de enzimas hepáticas (en los análisis de sangre)
- Trombocitopenia (disminución del número de plaquetas – células sanguíneas implicadas en la coagulación)
- Insuficiencia cardíaca después de un tratamiento a largo plazo, bradicardia sinusal (disminución del ritmo del corazón)
- Problemas del corazón que pueden causar dificultad para respirar o hinchazón de los tobillos.
- Dolor en el pecho
- Sangrado gastrointestinal (en el estómago o intestinos)
- Erupción
- Eritemas (inflamación de la piel)
- Anorexia (pérdida del apetito)
- Neumonía (inflamación de los pulmones)
- Sepsis (infección en la sangre)

Laboratorio Vanitarma S.A.  
Farm. Silvina Gosiz  
M.N. 1215 / M.P. 14606  
Co-Directora Técnica

0286



- Hipotensión (presión arterial baja)
- Fatiga
- Edema (hinchazón)
- Hepatotoxicidad (alteración del hígado)
- Disnea (dificultad para respirar)
- Coloración azul de piel y uñas
- Coloración azulada reversible de la zona blanca del ojo
- Reacciones alérgicas incluyendo exantema (erupción cutánea o sarpullido), disnea (dificultad para respirar) e hipotensión (presión arterial baja).
- Leucemia aguda (un cáncer de las células sanguíneas blancas)
- Extravasación (salida del fármaco de la vena en la que se está inyectando hacia los tejidos circundantes en el lugar de perfusión) que puede resultar en:
  - eritema (enrojecimiento)
  - hinchazón
  - dolor
  - quemazón y/o coloración azulada en la piel
  - necrosis tisular (muerte del tejido) que necesite desbridamiento (eliminación del tejido dañado) e injerto de piel (trasplante de piel)
  
- Flebitis (inflamación local de las venas)
- Manchas azuladas
- Debilidad
- Reacción anafiláctica incluyendo shock anafiláctico (reacción alérgica que causa dificultad respiratoria, hinchazón de la piel, labios o lengua)

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

## 5. Conservación de MITOXANTRONA VARIFARMA

Mantener en su envase a temperatura menor de 30 °C. Proteger de la luz.

Laboratorio Varifarma S.A.  
Farm. Sylvia Gosis  
M.N. 12151 / P. 14606  
Co-Directora Técnica

dv



## 6. Contenido del envase e información adicional

0286

### Composición de MITOXANTRONA VARIFARMA

El principio activo es Mitoxantrona (como Diclorhidrato).

Cada ml de MITOXANTRONA VARIFARMA contiene 20 mg de Mitoxantrona (como Diclorhidrato).

#### Los demás componentes son:

Cloruro de Sodio, Acetato de Sodio, Ácido Acético Glacial, Sulfato sódico y Agua para Inyectables.

### Aspecto del producto y contenido del envase

MITOXANTRONA VARIFARMA 20 mg/10ml:

Presentación Unitaria: Frasco Ampolla de vidrio con tapón de goma y precinto de aluminio conteniendo una solución azul.

#### Presentaciones:

Envases por 10ml (20mg), 12,5 (25mg) y 15ml (30mg)

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 49.832

ESTE MEDICAMENTO DEBE EXPENDERSE BAJO RECETA MÉDICA  
Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

#### **Elaborado en:**

**LABORATORIO VARIFARMA S.A.**

E. de las Carreras 2469 – B1643AVK – Béccar  
Provincia de Buenos Aires – Argentina

**Director Técnico:** Nelson E. Corazza - Farmacéutico

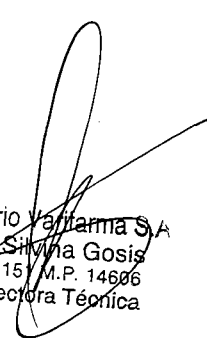
Laboratorio Varifarma S.A.  
Farm. Silvana Gosis  
M.N. 1215 / M.P. 14806  
Co-Directora Técnica

JV

0286



"Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la  
Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a  
ANMAT Responde al 0800-333-1234."

  
Laboratorio y Fábrica S.A.  
Farm. Silvana Gosis  
M.N. 1215 / M.P. 14606  
Co-Directora Técnica

du



PROYECTO DE ROTULO

**MITOXANTRONA VARIFARMA**  
**Mitoxantrona Diclorhidrato**  
Solución Inyectable  
20 mg

0286

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Lote Nro.

Vencimiento

**Presentación:**

Envase conteniendo 1 frasco ampolla de 10 ml (20 mg)

**Fórmula cuali-cuantitativa:**

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

Diclorhidrato de Mitoxantrona equivalente a 2 mg de base

Cloruro de Sodio 9,8 mg

Acetato de Sodio 0,05 mg

Ácido acético c.s.p pH 3,0 a 4.5

Agua destilada para inyección c.s.p 1 ml

**CONSERVACION:**

A TEMPERATURA MENOR DE 30°C. PROTEGER DE LA LUZ.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD  
Certificado N° 49.832

Este medicamento debe expendirse bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta.

**Elaborado en:**

LABORATORIO VARIFARMA S.A.

E. de las Carreras 2469 – Béccar – Prov. de Buenos Aires – Argentina

**Director Técnico:** Nelson E. Corazza – Farmacéutico

Laboratorio Varifarma S.A.  
Farm. Silvina Góis  
M.N. 12154 M.P. 14606  
Co-Directora Técnica

du





PROYECTO DE ROTULO

**MITOXANTRONA VARIFARMA**  
**Mitoxantrona Diclorhidrato**  
Solución Inyectable  
25 mg

**0286**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Lote Nro.

Vencimiento

**Presentación:**

Envase conteniendo 1 frasco ampolla de 12,5 ml (25 mg)

**Fórmula cuali-cuantitativa:**

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

Diclorhidrato de Mitoxantrona equivalente a 2 mg de base

Cloruro de Sodio 9,8 mg

Acetato de Sodio 0,05 mg

Ácido acético c.s.p pH 3,0 a 4.5

Agua destilada para inyección c.s.p 1 ml

**CONSERVACION:**

A TEMPERATURA MENOR DE 30°C. PROTEGER DE LA LUZ.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD  
Certificado N° 49.832

Este medicamento debe expendirse bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta.

**Elaborado en:**

LABORATORIO VARIFARMA S.A.

E. de las Carreras 2469 – Béccar – Prov. de Buenos Aires – Argentina

**Director Técnico:** Nelson E. Corazza – Farmacéutico

  
Laboratorio Varifarma S.A.  
Farm. Silvana Gosis  
M.N. 2151 M.F. 14606  
Co-Directora Técnica

JU



0286

PROYECTO DE ROTULO

**MITOXANTRONA VARIFARMA**  
**Mitoxantrona Diclorhidrato**  
Solución Inyectable  
30 mg

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Lote Nro.

Vencimiento

**Presentación:**

Envase conteniendo 1 frasco ampolla de 15 ml (30 mg)

**Fórmula cuali-cuantitativa:**

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

Diclorhidrato de Mitoxantrona equivalente a 2 mg de base

Cloruro de Sodio 9,8 mg

Acetato de Sodio 0,05 mg

Ácido acético c.s.p pH 3,0 a 4.5

Agua destilada para inyección c.s.p 1 ml

**CONSERVACION:**

A TEMPERATURA MENOR DE 30°C. PROTEGER DE LA LUZ.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD  
Certificado N° 49.832

Este medicamento debe expendirse bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta.

**Elaborado en:**

LABORATORIO VARIFARMA S.A.

E. de las Carreras 2469 – Béccar – Prov. de Buenos Aires – Argentina

Director Técnico: Nelson E. Corazza – Farmacéutico

Laboratorio Varifarma S.A.  
Farm. Silvina Gogis  
M.N. 1215 / M.P. 14606  
Co-Directora Técnica

du

0 2 8 6



PROYECTO DE PROSPECTO

**MITOXANTRONA VARIFARMA**

**Mitoxantrona Diclorhidrato**

Solución Inyectable (Mitoxantrona para uso inyectable)

10ml (20mg), 12,5 (25mg) y 15ml (30mg)

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ARGENTINA

**Presentación Unitaria:**

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

**Presentaciones:**

Envases por 10ml (20mg), 12,5 (25mg) y 15ml (30mg)

**FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:**

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

Diclorhidrato de Mitoxantrona equivalente a 2 mg de base

Cloruro de Sodio 9,8 mg

Acetato de Sodio 0,05 mg

Ácido acético c.s.p pH 3,0 a 4,5

Agua destilada para inyección c.s.p 1 ml

**DESCRIPCION:**

MITOXANTRONA (Diclorhidrato de Mitoxantrona) es una antracenediona sintética antineoplásica de uso intravenoso.

**FARMACOLOGIA CLINICA:**

MITOXANTRONA es un agente alquilante, no obstante su mecanismo de acción no ha quedado del todo dilucidado.

Presenta un efecto inhibitor 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.

Laboratorio Varifarma S.A.  
Farm. Silvina Gois  
M.D. 12151/M.P. 14600  
Co-Directora Técnica

du

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 en 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, médula espinal, ojo y líquido cefalorraquídeo ha resultado ser lenta.

El volumen de distribución excede los 1.000 L/m<sup>2</sup>. 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 destacar que esta unión es independiente de la concentración registrada y no se afecta por la fenitoína, metotrexato, prednisona, heparina o aspirina.

MITOXANTRONA se excreta por el sistema renal y hepatobiliar.

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 dos metabolitos inactivos y sus conjugados glucurónidos.

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

Por otro lado, la eliminación hepatobiliar 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> de citarabina, durante 7 días, administrada a través de una infusión continua de 24 horas con una dosis de 45 mg/m<sup>2</sup> 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 USO:

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, monocíticas y eritroides.

Laboratorio Vianfarma S.A.  
Farm. Silvana Gosis  
M.N. 1215 / M.P. 14696  
Co-Directora Técnica

d.v

0286



Está indicado para Esclerosis Múltiple Secundaria, crónica, progresiva (la Mitoxantrona no está indicada para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple Primaria, progresiva). Tratamiento (en combinación con Corticoides) del dolor asociado al Cáncer de Próstata hormonorresistente avanzado

### **DOSIS Y ADMINISTRACION:**

EL CONCENTRADO DE MITOXANTRONA DEBE SER DILUIDO ANTES DE SU USO.

#### **Esclerosis Múltiple:**

Se recomienda una dosis de Mitoxantrona de 12 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, administrados en una corta (aproximadamente 5 a 15 minutos) perfusión intravenosa cada 3 meses.

Se aconseja efectuar una evaluación de la fracción de eyección de ventrículo izquierdo antes de la administración inicial de Mitoxantrona y de cada una de las siguientes administraciones.

Además se aconseja efectuar una evaluación de la fracción de eyección de ventrículo izquierdo si se presentan signos o síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva durante el tratamiento con Mitoxantrona.

No debe administrarse Mitoxantrona a pacientes con Esclerosis Múltiple con una fracción de eyección de ventrículo izquierdo menor al 50%, o con una reducción clínicamente significativa de la fracción de eyección de ventrículo izquierdo o bien, en aquellos pacientes que han recibido una dosis acumulativa total de Mitoxantrona igual o mayor a 140 mg/m<sup>2</sup>.

Se aconseja efectuar un Hemograma completo, incluyendo Recuento de Plaquetas antes de cada administración de Mitoxantrona, y, fundamentalmente si se presentan signos o síntomas de infección.

No debe administrarse Mitoxantrona a pacientes con Esclerosis Múltiple con un recuento de neutrófilos menor a 1500 cel/mm<sup>3</sup>

También se aconseja efectuar Pruebas de Funcionamiento Hepático antes de cada administración de Mitoxantrona.

No se aconseja administrar Mitoxantrona a pacientes con Esclerosis Múltiple con Pruebas de Funcionamiento Hepático alteradas dado que la eliminación de Mitoxantrona esta reducida en pacientes con alteraciones en el funcionamiento hepático y no existen pruebas de laboratorio que permitan indicar nivel de eliminación de Mitoxantrona y ajuste de dosis.

Las mujeres con Esclerosis Múltiple en condiciones de quedar embarazadas, aun si aplican métodos anticonceptivos deben efectuar una Prueba de Embarazo y su resultado debe ser informado antes de recibir cada dosis de Mitoxantrona.

#### **Cáncer de Próstata Hormonorresistente:**

En base a estudios clínicos de Fase III, comparativos, de Mitoxantrona más corticoides, versus corticoides solamente, se recomienda una dosis de Mitoxantrona de 12 a 14 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, administrados en una corta perfusión intravenosa cada 21 días.

#### **Terapia Inicial de Combinación Destinada al Tratamiento de la LLNA: (En adultos)**

Desde un principio, la dosis recomendada es de 12 mg/m<sup>2</sup> de MITOXANTRONA diariamente, durante los días 1 - 3, por intermedio de una administración intravenosa, y de 100 mg/m<sup>2</sup> de citarabina durante 7 días, en forma continua, por intermedio de una infusión de 24 horas, durante los días 1 - 7.

Laboratorio Varifarma S.A.  
Farm. Silvina Gosie  
M.N. 121/94 M.P. 14606  
Co-Directora Técnica

dv

0286



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 estudios de investigación randomizados, multicéntricos, de gran importancia, consistió en administrar MITOXANTRONA en una dosis de 12 mg/m<sup>2</sup> diariamente, durante los días 1 y 2, por intermedio de una administración intravenosa, y de 100 mg/m<sup>2</sup> 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.

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, MITOXANTRONA puede 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 el 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 °C y 20°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, la administración del producto debe interrumpirse de inmediato, debiéndosela reiniciar en otra vena. Las propiedades no vesicantes de MITOXANTRONA 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, membrana 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.

Laboratorio Vitrarna S.A.  
Farma Sylvania Gosis  
M.N. 12754 / M.P. 14906  
Co-Directora Técnica

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 anticancerígenas. 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. Embarazo y Lactancia

#### **ADVERTENCIAS:**

CUANDO MITOXANTRONA VARIFARMA ES UTILIZADO EN DOSIS INDICADAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA, SE PRODUCIRÁ UNA SEVERA MIELOSUPRESIÓN. POR LO TANTO SE RECOMIENDA QUE MITOXANTRONA VARIFARMA SEA ADMINISTRADO POR PROFESIONALES MÉDICOS DEBIDAMENTE EXPERIMENTADOS EN EL USO DE TÉCNICAS QUIMIOTERAPÉUTICAS. LOS SERVICIOS DE APOYO Y DE LABORATORIO DEBEN ESTAR DISPONIBLES PARA LLEVAR A CABO UN CORRECTO MONITOREO HEMATOLÓGICO Y QUÍMICO, DEBIÉNDOSE CONTAR ADEMÁS CON TERAPIAS ADICIONALES, INCLUYENDO ANTIBIÓTICOS. DEBE CONTARSE CON BANCOS DE SANGRE DISPONIBLES PARA LOS PACIENTES DURANTE EL ESPERADO PERÍODO DE HIPOPLASIA MEDULAR Y DE SEVERA MIELOSUPRESIÓN. EL PROFESIONAL MÉDICO INTERVINIENTE DEBE PRESTAR ESPECIAL ATENCIÓN A LA RECUPERACIÓN HEMATOLÓGICA COMPLETA ANTES DE PONER EN PRÁCTICA 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 tratamiento garantiza el riesgo de una supresión medular adicional.

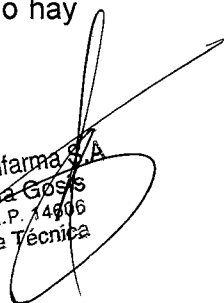
Aún no se ha establecido el grado de seguridad de MITOXANTRONA en aquellos pacientes con insuficiencia hepática.

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

Se recomienda efectuar un Hepatograma antes de cada curso de tratamiento con Mitoxantrona.

En todos los pacientes a tratar con Mitoxantrona: Se aconseja efectuar una determinación de Fracción de Eyección de ventrículo izquierdo con tecnología apropiada como Ecocardiograma, angiografía con Radionúclidos o RMN.

No se recomienda efectuar el tratamiento con Mitoxantrona en pacientes con Esclerosis Múltiple que presenten alteraciones en el hepatograma ya que la eliminación de Mitoxantrona esta disminuida en caso de alteración en el funcionamiento hepático y no hay

  
Laboratorio Varifarma S.A.  
Farm Silvana Gótsis  
M.N. 12151 M.P. 4406  
Co-Directora Técnica

d v

0286



pruebas de laboratorio que puedan predecir la eliminación del fármaco ni el ajuste de dosis necesario.-

### **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 la 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.

Las mujeres con Esclerosis Múltiple en condiciones de quedar embarazadas, aun si aplican métodos anticonceptivos, deben efectuar una Prueba de Embarazo y su resultado debe ser informado antes de recibir cada dosis de Mitoxantrona.

### **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.

Se han presentado casos de Insuficiencia Cardíaca Congestiva graves y potencialmente fatales ya sea durante el tratamiento con Mitoxantrona como después, incluyendo meses a años. Por ello, antes de iniciar el tratamiento con Mitoxantrona y antes de cada serie de administración de Mitoxantrona, se aconseja efectuar una evaluación cardiológica completa, especialmente en pacientes con Esclerosis Múltiple.

En los pacientes con Esclerosis Múltiple: Si se presenta una Fracción de Eyección de Ventrículo Izquierdo menor a la normal, no debe administrarse Mitoxantrona.

En estos pacientes es necesario evaluar signos y síntomas cardíacos al igual que efectuar un electrocardiograma antes de cada administración de Mitoxantrona.

Antes de cada administración de Mitoxantrona, debe evaluarse la Fracción de Eyección de Ventrículo Izquierdo, efectuada siempre con la misma metodología y comparándola con registros anteriores. No debe administrarse la Mitoxantrona si aparecen signos de disminución de la Fracción de Eyección de Ventrículo Izquierdo.

Los pacientes con Esclerosis Múltiple no deben recibir una dosis total acumulada de Mitoxantrona superior a 140 mg/m<sup>2</sup>.

En los pacientes con Cáncer: Debe considerarse el riesgo de previa toxicidad por Daunorubicina y Doxorubicina y en este caso debe efectuarse una relación riesgo/beneficio antes de indicar mitoxantrona.

Este riesgo aumentado también se da con la administración previa radioterapia regional, tratamiento previo con otras antraciclina o antracenedionas o de otros fármacos cardiotóxicos.

En todos estos casos se aconseja efectuar evaluación de Fracción de Eyección de Ventrículo Izquierdo.

El tratamiento con Mitoxantrona efectuado a pacientes con Esclerosis Múltiple y a pacientes con Cáncer aumenta el riesgo de desarrollar Leucemia Mieloide Secundaria. Por ello se aconseja efectuar una evaluación hematológica completa antes de iniciar el tratamiento con Mitoxantrona y antes de cada serie de administración.

Laboratorio yamajima S.A  
Farm. Silvia Cosik  
M.N. 12151 M.V. 14604  
Co-Directora Técnica

d  
v



No debe mezclarse Mitoxantrona, con heparina en la misma infusión, por la posibilidad de precipitación, al igual que otros fármacos, porque no se dispone de datos específicos sobre compatibilidad.

Se ha descrito la posibilidad de que se presente una coloración verde-azulada de la orina durante 24 hs; por tal motivo debe advertirse a los pacientes su eventual aparición durante la terapéutica.

#### Generalidades:

La toxicidad cardíaca puede ser aún más frecuente en aquellos pacientes con antecedentes de haber sido tratados con antraciclina, radioterapia mediastina, o bien con una enfermedad cardiovascular preexistente.

En tal sentido, la FEVI de dichos pacientes debería ser periódicamente monitoreada desde 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/m<sup>2</sup>, 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.

En el caso de los pacientes con esta enfermedad puede producirse hiperuricemia como consecuencia de la lisis de células tumorales por parte de la mitoxantrona. En este caso se aconseja determinaciones de los niveles plasmáticos de ácido úrico e indicar tratamiento de la hiperuricemia antes del tratamiento antileucémico.

#### 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 hipouricémica debería instituirse con anterioridad al inicio de la terapia antileucémica.

Laboratorio Varralnia S.A.  
Farm. Silvina Gosis  
M.N. 12151 M.P. 14406  
Co-Directora Técnica

du



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.

**Interacciones:** La mitoxantrona y sus metabolitos son excretados por la bilis y la orina pero no se conoce si las vías metabólica y de excreción son saturables, pueden ser inhibidas o inducidas o si la mitoxantrona y sus metabolitos son afectados por la circulación enterohepática.

No se han detectado interacciones entre la Mitoxantrona y los corticoides.

**Tests de Laboratorio:** Tanto los recuentos completos del nivel sanguíneo en serie como los tests de función son necesarios para los ajustes de la dosis adecuada a administrarse. (Ver "DOSIS y ADMINISTRACION").

**Carcinogénesis. Mutagénesis:** MITOXANTRONA puede producir aberraciones cromosómicas en animales y es mutagénico en sistemas bactericidas. Es de destacar que MITOXANTRONA provocó daño al

ADN así como cambios cromosómicos 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.

**Embarazo:** No se ha establecido la acción de Mitoxantrona en el embarazo.

**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.

**Empleo en Ancianos:** En pacientes ancianos el clearance plasmático de la mitoxantrona puede estar disminuido.

**Empleo en Insuficiencias Hepática y Renal:** No se ha determinado las variaciones de la farmacocinética de la mitoxantrona en pacientes con insuficiencia renal. El clearance plasmático de la mitoxantrona disminuye en pacientes con insuficiencia hepática.

#### REACCIONES ADVERSAS:

MITOXANTRONA ha sido estudiada sobre alrededor de 600 pacientes con LLNA. La tabla que aparece en la siguiente página representa aquellas reacciones adversas observadas en los principales estudios comparativos.

En tales estudios, se procedió a administrar mitoxantrona + citarabina vs. daunorubicina + citarabina. La experiencia en los principales estudios internacionales fue similar.

Laboratorio Varralima S.A.  
Farm. Silvina Gosic  
M.N. 12181 M.P. 14506  
Co-Directora Técnica



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 resulta imposible distinguir cuáles son los efectos de la droga y cuáles pueden necesariamente ser atribuidas a la quimioterapia, ya que, a menudo, son aquéllos 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.

Las reacciones adversas se presentan bajo el rubro de categorías principales y de seleccionados ejemplos de subcategorías clínicamente significativas.

La mitoxantrona puede producir las siguientes reacciones adversas. No puede difreenciarse la causalidad de la mitoxantrona o su a sociación con la Citarabina y/o patología de base.

La evaluación estadística indica que la mitoxantrona asociada a citarabina es causante de mayor incidencia de náuseas, vómitos y 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 11, 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:**

Laboratorio de Farmacia S.A.  
Farm. Sylvia Gosc  
M.N. 1215A M.P. 1460L  
Co-Directora Técnica

JV

0 2 8 6



En caso de sobredosis de mitoxantrona aguda o crónica, se exacerbaban las reacciones adversas observadas descriptas. El grado de depresión de la médula ósea, en la agranulocitosis extrema por agina necrotizante y trombocitopenia crítica, determina el curso posterior en la sobredosis aguda y crónica.

Puede presentarse ulceración de la mucosa bucal y del tracto gastrointestinal, enterocolitis hemorrágica con hemorragia masiva, diarrea y signos persistentes de toxicidad renal y hepática.

Si se presenta aplasia de la médula ósea como resultado de la sobredosis aguda con mitoxantrona, esta se extenderá por un periodo más prolongado (aproximadamente 3 semanas). En pacientes con leucemia aguda, puede presentarse estomatitis, para lo cual, deben tomarse medidas apropiadas para la profilaxis y tratamiento. En algunos casos pueden aparecer síntomas cardiacos agudos de diferente severidad.

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/m<sup>2</sup>, como una única inyección, sufrieron leucopenia severa acompañada de infección. Pueden necesitarse apoyo hematológico así como una terapia antibiótica durante el transcurso de prolongados períodos 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 hemodiálisis.

Llame por teléfono a un Centro de intoxicaciones o vaya al lugar más cercano de asistencia médica.

- Hospital Ricardo Gutiérrez: (011) 4362-6666/2247
- Hospital Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

**CONSERVACION:**

A TEMPERATURA MENOR DE 30 °C. PROTEGER DE LA LUZ.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.  
Certificado N° 49.832

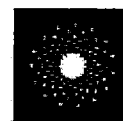
Este medicamento debe expendirse bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta.

**Elaborado en:**

**LABORATORIO VARIFARMA S.A.**

E. de las Carreras 2469 – B1643AVK – Béccar  
Prov. de Buenos Aires – Argentina

**Director Técnico:** Nelson E. Corazza - Farmacéutico



**LABORATORIO  
VARIFARMA  
S.A.**

Laboratorio Varifarma S.A.  
Farm. Silvina Gosis  
M.N. 12151 M.P. 14608  
Co-Directora Técnica

d v