



“2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores”.

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

**DISPOSICIÓN Nº 4369**

**BUENOS AIRES, 23 JUN 2011**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-006801-07-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIO DOSA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

51



“2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores”.

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

**DISPOSICIÓN N° 4369**

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

5.  
Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos 1490/92 y 425/10.





“2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores”.

**Ministerio de Salud**  
*Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos.  
A.N.M.A.7.*

**DISPOSICIÓN N° 4369**

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial MITOXANTRONA DOSA y nombre/s genérico/s MITOXANTRONA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por LABORATORIO DOSA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndase, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE

*[Firma manuscrita]*



“2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores”.

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

DISPOSICIÓN Nº **4 3 6 9**

SALUD CERTIFICADO Nº, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

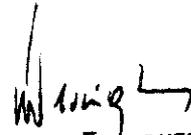
ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-006801-07-8

DISPOSICIÓN Nº: **4 3 6 9**

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.





“2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores”.

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD  
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT Nº:

4369

Nombre comercial: MITOXANTRONA DOSA.

Nombre/s genérico/s: MITOXANTRONA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: PALPA 2870 DE LA CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS  
AIRES (LABORATORIOS IMA SAIC).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se  
detallan a continuación:

5.

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: MITOXANTRONA 20 DOSA.

Clasificación ATC: L01DB.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DEL CANCER DE MAMA  
METASTASICO, LINFOMA NO HODGKIN Y LEUCEMIA NO LINFOCITICA  
AGUDA EN ADULTOS. TRATAMIENTO PALIATIVO DEL CARCINOMA

Handwritten signature and arrow pointing to the text above.



“2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores”.

**Ministerio de Salud**  
*Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos.  
A.N.M.A. 7.*

4369

PRIMARIO DE CELULAS HEPÁTICAS QUE NO PUEDE SER EXTRAIDO MEDIANTE CIRUGIA.

Concentración/es: 20 mg de MITOXANTRONA (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: 20 mg de MITOXANTRONA (COMO CLORHIDRATO).

Excipientes: CLORURO DE SODIO 80 mg, ACETATO DE SODIO 0.5 mg, AGUA DESTILADA APIROGENA C.S.P. 10 ml, ACIDO ACETICO 4.6 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: INTRAVENOSA.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO INCOLORO TIPO I CON TAPON DE GOMA BROMOBUTILO Y PRECINTO DE AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA DE 10 ml.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA DE 10 ml.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ESTUCHE ORIGINAL AL ABRIGO DE LA LUZ; DESDE: 15 °C. HASTA: 25 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: MITOXANTRONA 25 DOSA.

Handwritten signature



“2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores”.

**Ministerio de Salud**  
*Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos.  
A.N.M.A. 7.*

4369

Clasificación ATC: L01DB.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DEL CANCER DE MAMA METASTASICO, LINFOMA NO HODGKIN Y LEUCEMIA NO LINFOCITICA AGUDA EN ADULTOS. TRATAMIENTO PALIATIVO DEL CARCINOMA PRIMARIO DE CELULAS HEPÁTICAS QUE NO PUEDE SER EXTRAIDO MEDIANTE CIRUGIA.

Concentración/es: 25 mg de MITOXANTRONA (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: 25 mg de MITOXANTRONA (COMO CLORHIDRATO).

Excipientes: CLORURO DE SODIO 100 mg, ACETATO DE SODIO 0.625 mg, AGUA DESTILADA APIROGENA C.S.P. 12.5 ml, ACIDO ACETICO 5.75 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: INTRAVENOSA.

51 - Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO INCOLORO TIPO I CON TAPON DE GOMA BROMOBUTILO Y PRECINTO DE AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA DE 12,5 ml.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA DE 12,5 ml.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ESTUCHE ORIGINAL AL ABRIGO DE LA LUZ; DESDE: 15°C. HASTA: 25°C.

R 3



“2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores”.

**Ministerio de Salud**  
*Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos.  
A.N.M.A. 7.*

**4 3 6 9**

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: MITOXANTRONA 30 DOSA.

Clasificación ATC: L01DB.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DEL CANCER DE MAMA METASTASICO, LINFOMA NO HODGKIN Y LEUCEMIA NO LINFOCITICA AGUDA EN ADULTOS. TRATAMIENTO PALIATIVO DEL CARCINOMA PRIMARIO DE CELULAS HEPÁTICAS QUE NO PUEDE SER EXTRAIDO MEDIANTE CIRUGIA.

Concentración/es: 30 mg de MITOXANTRONA (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: 30 mg de MITOXANTRONA (COMO CLORHIDRATO).

Excipientes: CLORURO DE SODIO 120 mg, ACETATO DE SODIO 0.75 mg, AGUA DESTILADA APIROGENA C.S.P. 15 ml, ACIDO ACETICO 6.9 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: INTRAVENOSA.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO INCOLORO TIPO I CON TAPON DE GOMA BROMOBUTILO Y PRECINTO DE AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA DE 15 ml.

09  
S



“2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores”.

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

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA  
DE 15 ml.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ESTUCHE ORIGINAL AL ABRIGO DE  
LA LUZ; DESDE: 15°C. HASTA: 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°: **4369**

**Dr. OTTO A. ORSINGER**  
**SUB-INTERVENTOR**  
**A.N.M.A.T.**



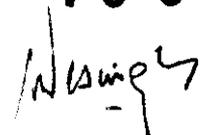
“2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores”.

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S  
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N° **4369**

  
**Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.**



“2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores”.

**Ministerio de Salud**  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos.*  
**A.N.M.A. 7.**

### ANEXO III

### CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-006801-07-8

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° **4369**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por LABORATORIO DOSA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: MITOXANTRONA DOSA.

Nombre/s genérico/s: MITOXANTRONA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: PALPA 2870 DE LA CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (LABORATORIOS IMA SAIC).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: MITOXANTRONA 20 DOSA.



“2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores”.

**Ministerio de Salud**  
*Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos.*  
**A.N.M.A. 7.**

Clasificación ATC: L01DB.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DEL CANCER DE MAMA METASTASICO, LINFOMA NO HODGKIN Y LEUCEMIA NO LINFOCITICA AGUDA EN ADULTOS. TRATAMIENTO PALIATIVO DEL CARCINOMA PRIMARIO DE CELULAS HEPÁTICAS QUE NO PUEDE SER EXTRAIDO MEDIANTE CIRUGIA.

Concentración/es: 20 mg de MITOXANTRONA (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: 20 mg de MITOXANTRONA (COMO CLORHIDRATO).

Excipientes: CLORURO DE SODIO 80 mg, ACETATO DE SODIO 0.5 mg, AGUA DESTILADA APIROGENA C.S.P. 10 ml, ACIDO ACETICO 4.6 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: INTRAVENOSA.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO INCOLORO TIPO I CON TAPON DE GOMA BROMOBUTILO Y PRECINTO DE AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA DE 10 ml.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA DE 10 ml.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ESTUCHE ORIGINAL AL ABRIGO DE LA LUZ; DESDE: 15°C. HASTA: 25°C.



“2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores”.

**Ministerio de Salud**  
*Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos.  
A.N.M.A.7.*

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: MITOXANTRONA 25 DOSA.

Clasificación ATC: L01DB.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DEL CANCER DE MAMA METASTASICO, LINFOMA NO HODGKIN Y LEUCEMIA NO LINFOCITICA AGUDA EN ADULTOS. TRATAMIENTO PALIATIVO DEL CARCINOMA PRIMARIO DE CELULAS HEPÁTICAS QUE NO PUEDE SER EXTRAIDO MEDIANTE CIRUGIA.

Concentración/es: 25 mg de MITOXANTRONA (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: 25 mg de MITOXANTRONA (COMO CLORHIDRATO).

Excipientes: CLORURO DE SODIO 100 mg, ACETATO DE SODIO 0.625 mg, AGUA DESTILADA APIROGENA C.S.P. 12.5 ml, ACIDO ACETICO 5.75 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: INTRAVENOSA.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO INCOLORO TIPO I CON TAPON DE GOMA BROMOBUTILO Y PRECINTO DE AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA DE 12,5 ml.



“2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores”.

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

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA DE 12,5 ml.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ESTUCHE ORIGINAL AL ABRIGO DE LA LUZ; DESDE: 15°C. HASTA: 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: MITOXANTRONA 30 DOSA.

Clasificación ATC: L01DB.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DEL CANCER DE MAMA METASTASICO, LINFOMA NO HODGKIN Y LEUCEMIA NO LINFOCITICA AGUDA EN ADULTOS. TRATAMIENTO PALIATIVO DEL CARCINOMA PRIMARIO DE CELULAS HEPÁTICAS QUE NO PUEDE SER EXTRAIDO MEDIANTE CIRUGIA.

Concentración/es: 30 mg de MITOXANTRONA (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: 30 mg de MITOXANTRONA (COMO CLORHIDRATO).

Excipientes: CLORURO DE SODIO 120 mg, ACETATO DE SODIO 0.75 mg, AGUA DESTILADA APIROGENA C.S.P. 15 ml, ACIDO ACETICO 6.9 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.



“2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores”.

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

Vía/s de administración: INTRAVENOSA.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO INCOLORO TIPO I CON TAPON DE GOMA BROMOBUTILO Y PRECINTO DE AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA DE 15 ml.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA DE 15 ml.

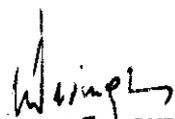
Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ESTUCHE ORIGINAL AL ABRIGO DE LA LUZ; DESDE: 15°C. HASTA: 25°C.

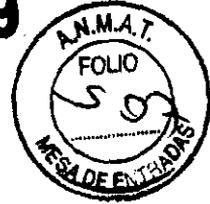
Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIO DOSA S.A. el Certificado Nº **56324**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de **23 JUN 2011** de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: **4369**

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

4369



PROYECTO DE ROTULO

MITOXANTRONA 20 DOSA  
MITOXANTRONA 20mg (Como MITOXANTRONA HCl)

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Solución Inyectable

Para Infusión intravenosa exclusivamente después de ser diluido

Contenido por frasco ampolla.

**MITOXANTRONA 20 DOSA**

Principio activo

MITOXANTRONA	20mg
(Como MITOXANTRONA Clorhidrato)	23,28mg)

Excipientes

Cloruro de Sodio	80,0mg
Acetato de Sodio	0,50mg
Ácido acético	4,60mg
Agua WFI c.s.p.	10,0ml
pH	3,0 - 4,5

**Conservación:**

Conservar entre 15° y 25° C. en su envase original.

**Presentación:**

Envases conteniendo 1 frasco ampolla de 10ml, conteniendo 20mg de Mitoxantrona (Como mitoxantrona HCl)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

Elaborado en:

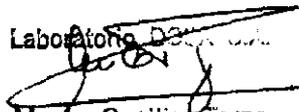
Palpa 2870 (1426) Cdad. Autónoma de Buenos Aires.

Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A. - Girardot 1369 - (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica

Laboratorio DOSA S.A.

  
María Cecilia Terzo  
Farmacéutica  
Directora Técnica

4369



PROYECTO DE ROTULO

MITOXANTRONA 25 DOSA  
MITOXANTRONA 25mg (Como MITOXANTRONA HCl)

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Solución Inyectable

Para Infusión intravenosa exclusivamente después de ser diluido

Contenido por frasco ampolla.

**MITOXANTRONA 25 DOSA**

Principio activo

MITOXANTRONA	25mg
(Como MITOXANTRONA Clorhidrato)	29,10mg)

Excipientes

Excipientes

Cloruro de Sodio	100,0mg
Acetato de Sodio	0,625mg
Ácido acético	5,75mg
Agua WFI c.s.p.	12,50ml
pH	3,0 - 4,5

**Conservación:**

Conservar entre 15° y 25° C, en su envase original.

**Presentación:**

Envases conteniendo 1 frasco ampolla de 12,5ml, conteniendo 25mg de Mitoxantrona (Como mitoxantrona HCl)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

Laboratorio D.O.M. S.A.

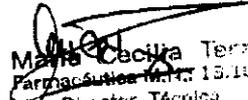
  
María Cecilia  
Farmacéutica S.A. S.R.L.  
Directora General

4369



Elaborado en:  
Palpa 2870 (1426) Cdad. Autónoma de Buenos Aires.  
Fraccionado en:  
Laboratorio DOSA S.A. - Girardot 1369 - (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires  
Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica

Laboratorio DOSA S.A.

  
María Cecilia Terzo  
Farmacéutica M.A.T. 13.15.01  
Director Técnico

4369



PROYECTO DE ROTULO

MITOXANTRONA 30 DOSA  
MITOXANTRONA 30mg (Como MITOXANTRONA HCl)

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Solución Inyectable

Para Infusión intravenosa exclusivamente después de ser diluido

Contenido por frasco ampolla.

**MITOXANTRONA 30 DOSA**

Principio activo

MITOXANTRONA (Como MITOXANTRONA Clorhidrato)	30mg 34,92mg)
---	------------------

Excipientes

Excipientes

Cloruro de Sodio	120,0mg
Acetato de Sodio	0,75mg
Ácido acético	6,9mg
Agua WFI c.s.p.	15,0ml
pH	3,0 - 4,5

**Conservación:**

Conservar entre 15° y 25° C, en su envase original.

**Presentación:**

Envases conteniendo 1 frasco ampolla de 15,0ml, conteniendo 30mg de Mitoxantrona (Como mitoxantrona HCl)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

Laboratorio ~~...~~  
*[Signature]*  
María Cecilia Toranzo  
Farmacéutica ~~...~~  
Director ~~...~~

69



Elaborado en:

Palpa 2870 (1426) Cdad. Autónoma de Buenos Aires.

Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A. - Girardot 1369 - (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires

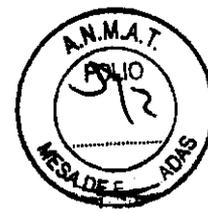
Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica

Laboratorio DOSA S.A.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "M. C. Terzo".

María Cecilia Terzo  
Farmacéutica M.N. 13.513  
Director Técnico

369



**PROYECTO DE ETIQUETA**  
**MITOXANTRONA 30 DOSA**  
**MITOXANTRONA 30mg (Como MITOXANTRONA HCl)**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Solución Inyectable

Para infusión intravenosa exclusivamente después de ser diluido

**Presentación:**

Envases conteniendo 1 frasco ampolla de 15,0ml, conteniendo 30mg de Mitoxantrona (Como mitoxantrona HCl)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Lote:

Vencimiento:

Laboratorio DOSA S.A.

  
María Cecilia Terno  
Farmacéutica M.N. 1234567  
Director Técnico

4369



**PROYECTO DE ETIQUETA  
MITOXANTRONA 25 DOSA  
MITOXANTRONA 25mg (Como MITOXANTRONA HCl)**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Solución Inyectable

Para Infusión intravenosa exclusivamente después de ser diluido

**Presentación:**

Envases conteniendo 1 frasco ampolla de 12,5ml, conteniendo 25mg de Mitoxantrona (Como mitoxantrona HCl)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Lote:

Vencimiento:

Laboratorio DASA S.A.

  
María Cecilia  
Farmacéutica  
Director Técnico

4 3 6 9

**PROYECTO DE ETIQUETA  
MITOXANTRONA 20 DOSA  
MITOXANTRONA 20mg (Como MITOXANTRONA HCl)**



Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Solución Inyectable

Para Infusión intravenosa exclusivamente después de ser diluido

**Presentación:**

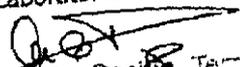
Envases conteniendo 1 frasco ampolla de 10ml, conteniendo 20mg de Mitoxantrona (Como mitoxantrona HCl)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Lote:

Vencimiento:

Laboratorio DOSA S.A.  
  
María Cecilia Terno  
Farmacéutica M.N. 10 100  
Director Técnico

4369



**PROYECTO DE PROSPECTO  
MITOXANTRONA 20 DOSA  
MITOXANTRONA 20mg (Como MITOXANTRONA HCl)  
MITOXANTRONA 25 DOSA  
MITOXANTRONA 25mg (Como MITOXANTRONA HCl)  
MITOXANTRONA 30 DOSA  
MITOXANTRONA 30mg (Como MITOXANTRONA HCl)**

**Solución Inyectable  
Para infusión Intravenosa exclusivamente**

Industria Argentina

Venta bajo receta

archivada

**COMPOSICIÓN**

Cada 1 mL de producto contienen:

Principio activo

MITOXANTRONA	2,0 mg
(Equivalente a MITOXANTRONA HCl)	2.328mg)

Excipientes

Cloruro de Sodio	8,0mg
Acetato de Sodio	0,05mg
Ácido acético	0,46mg
Agua WFI c.s.p.	1,0ml
pH	3,0 - 4,5

**Contenido por frasco ampolla.**

**MITOXANTRONA 20 DOSA x 10ml**

Principio activo

MITOXANTRONA	20mg
(Como MITOXANTRONA Clorhidrato)	23,28mg)

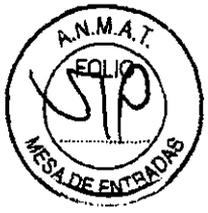
Excipientes

Cloruro de Sodio	80,0mg
Acetato de Sodio	0,50mg
Ácido acético	4,60mg
Agua WFI c.s.p.	10,0ml
pH	3,0 - 4,5

**Laboratorio DOSA S.A.**

Marta Cecilia Terzo  
Farmacéutica M. N. 73.153  
Director Técnico

369



**MITOXANTRONA 25 DOSA x 12,5ml**

Principio activo

MITOXANTRONA (Como MITOXANTRONA Clorhidrato)	25mg 29,10mg)
---	------------------

Excipientes

Cloruro de Sodio	100,0mg
Acetato de Sodio	0,625mg
Ácido acético	5,75mg
Agua WFI c.s.p.	12,50ml
pH	3,0 - 4,5

**MITOXANTRONA 30 DOSA x 15,0ml**

Principio activo

MITOXANTRONA (Como MITOXANTRONA Clorhidrato)	30mg 34,92mg)
---	------------------

Excipientes

Excipientes

Cloruro de Sodio	120,0mg
Acetato de Sodio	0,75mg
Ácido acético	6,9mg
Agua WFI c.s.p.	15,0ml
pH	3,0 - 4,5

**Indicaciones:**

La mitoxantrona está indicada para el tratamiento del cáncer de mama metastásico, linfoma no Hodgkin y leucemia no linfocítica aguda en adultos.

La mitoxantrona también ha sido usada como tratamiento paliativo del carcinoma primario de células hepáticas que no puede ser extraído mediante cirugía.

**Propiedades:**

**Propiedades farmacodinámicas:**

Si bien su mecanismo de acción no ha sido determinado, la mitoxantrona es un agente que actúa sobre el ADN. Tiene efecto citocida en las células proliferantes y no proliferantes en cultivos de líneas celulares humanas, lo que indica una rápida actividad en los neoplasmas proliferantes y los de crecimiento lento.

**Mecanismo de acción:**

Laboratorio DOSA S.A.  
  
 María Cecilia Terzo  
 Farmacéutica M.N.: 13.153  
 Director Técnico

4369



La mitoxantrona es una antracenodiona sintética. El exacto mecanismo de acción se desconoce. La mitoxantrona, en forma similar a las antraciclinas, se intercala con el DNA, dañándolo, lo que eventualmente conduce a la inhibición de la síntesis del ácido nucleico y produce la muerte de la célula. La mitoxantrona inhibe la síntesis del DNA y del RNA, ejerce un efecto formador de racimos y produce aberraciones nucleares con dispersión de cromosomas. Además, la mitoxantrona produce la unión cruzada de las proteínas del DNA y de las proteínas asociadas con rupturas simples en el punto de ruptura aproximadamente para cada unión cruzada. Además de esta interacción, se ha descrito otra unión electrostática de la mitoxantrona al DNA que conduce a numerosas rupturas en el DNA, como un mecanismo de acción adicional. La droga actúa tanto sobre las células en desarrollo como sobre las no proliferativas. Es una sustancia no específica para el ciclo celular. La mitoxantrona bloquea en particular la fase G<sub>2</sub> y, por lo tanto, produce un aumento en el RNA celular que conduce a poliploidía. La sustancia presenta sólo una leve tendencia a activar los radicales semiquinona libres y, al mismo tiempo, inhibe la peroxidación de los lípidos. Ambas reacciones bioquímicas son consideradas responsables del desarrollo de la cardiotoxicidad antraciclina-específica. La comparativamente baja cardiotoxicidad de la mitoxantrona respecto de las antraciclinas, se explica por estas observaciones. Además de su actividad antineoplásica, la mitoxantrona también presenta propiedades antivirales, antiprotozoarias e inmunomoduladoras.

#### Farmacocinética:

##### Propiedades farmacocinéticas:

Los estudios farmacocinéticos en pacientes después de la administración intravenosa de mitoxantrona demostraron el clearance plasmático trifásico. La distribución a los tejidos es rápida y extensiva. La eliminación de la droga es lenta con una vida media promedio de 12 días (rango 5 - 8) y concentraciones tisulares persistentes. Estimaciones similares de vida media se obtuvieron de pacientes que recibían una dosis única de mitoxantrona cada 21 días y pacientes con dosis de 5 días consecutivos cada 21 días. La mitoxantrona se excreta por vía renal y hepatobiliar. Solamente de 20% a 30% de la dosis administrada se excreta dentro de los primeros cinco días posteriores a la toma de la dosis (6% a 11% en la orina; 13% a 25% en las heces). De la materia recuperada en la orina, 65% era mitoxantrona inalterada y el 35% restante está compuesto principalmente por dos metabolitos inactivos y su conjugados glucurónidos. Aproximadamente se excretaron dos tercios durante el primer día.

*Penetración en los fluidos:* la mitoxantrona cruza la barrera hematoencefálica sólo en forma insignificante. *Transporte placentario y secreción en la leche materna:* hasta el presente se desconoce si la mitoxantrona puede cruzar la placenta en la circulación fetal o ser secretada en la leche materna. *Unión a las proteínas del plasma:* la mitoxantrona se une en un 90% a las proteínas del plasma. *Vida media biológica:* la eliminación del plasma puede ser descrita por un modelo abierto de 3 compartimientos. En la fase de distribución inicial, la vida media promedio es de alrededor de 12 minutos (0.027 a 0.39 hora). En la segunda fase de distribución promedio los 93 minutos (0.5 a 3 horas). La vida media de eliminación terminal está sujeta a una considerable variación individual. Se estima que como mínimo es de 215 horas (alrededor de 9 días). La prolongada vida media y el extremadamente grande volumen de distribución sugieren que la mitoxantrona se une en el compartimiento tisular profundo desde el cual es liberada sólo lentamente. *Eliminación:* la excreción por la ruta biliar y fecal parece ser el principal pasaje de eliminación de la mitoxantrona. La excreción renal es de importancia secundaria. En 5 días, el 18.3% (13.6 - 24.8%) de una dosis de mitoxantrona marcada con C<sup>14</sup> es excretado por vía fecal y sólo el 6.5% (5.2 - 7.9%) por vía urinaria. La depuración renal es de alrededor de 26 ml/minuto. En la orina se encontraron 4 metabolitos, siendo el principal el ácido dicarboxílico de mitoxantrona. *Eliminación en caso de función renal deteriorada:* no se

  
 María Celis Terzo  
 Farmacéutica M.N.: 13153  
 Director Técnico

4369



han informado diferencias significativas en la depuración renal entre pacientes con función renal normal y deteriorada. No es necesario ajustar la dosis de mitoxantrona para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. *Eliminación en caso de función hepática deteriorada:* sólo se dispone de datos limitados sobre la farmacocinética de mitoxantrona en pacientes con función hepática reducida, o pacientes con metástasis o tumores hepáticos. Tales pacientes presentan una vida media mayor para la eliminación y un posible tiempo prolongado de depuración. No es necesario alterar la dosis para pacientes con insuficiencia leve a moderada de la función hepática. Se debe modificar la dosis o prolongar el intervalo entre dosis según el estado de salud general del paciente y el grado de efectos colaterales hematológicos y no hematológicos. Con el uso combinado de mitoxantrona con otros agentes citostáticos, pueden ser necesarias modificaciones de las dosis dependiendo de la condición del paciente. Esto debe ser tomado en consideración durante el primer curso de inducción o cursos subsecuentes de tratamiento. Si ocurren efectos colaterales no hematológicos severos o que comprometan la vida del paciente aun durante el primer curso de inducción, un segundo curso debe comenzarse solamente después de que estos efectos colaterales hayan desaparecido. *Instilación intrapleural (en metástasis pleurales distantes en casos de carcinoma mamario y linfomas no Hodgkin):* una sola dosis de 20 a 30 mg de mitoxantrona. Cualquier efusión pleural debe ser drenada antes de la terapia. El tiempo de retención de esta primera dosis de mitoxantrona en la cavidad pleural es de 48 horas. El paciente debe ser mantenido en un estado de no descanso durante este período para poder lograr una buena distribución pleural del agente citostático. Después de las mencionadas 48 horas, se lleva a cabo otro drenaje de cualquier efusión. El primer ciclo de tratamiento está completado si el volumen de la efusión drenada es menor a 200 ml. Si el volumen es mayor, se deberá aplicar otra instilación de 30 mg de mitoxantrona. Antes de esta segunda aplicación, deben ser controlados los parámetros hematológicos. La segunda dosis intrapleural de mitoxantrona puede ser colocada en el lugar. La dosis máxima de un ciclo de tratamiento es de 60 mg de mitoxantrona. Si los recuentos de leucocitos y plaquetas presentan valores normales, la aplicación intrapleural puede ser repetida después de 4 semanas. La terapia sistémica con agentes citostáticos debe ser evitada durante 4 semanas antes y después de la aplicación intrapleural del producto.

#### Datos de seguridad preclínicos:

Los estudios farmacocinéticos en ratas, perros y monos a los que se administró mitoxantrona radiomarcada indican una distribución en la mayoría de los tejidos rápida, extensiva y proporcional a la dosis.

La mitoxantrona no atraviesa la barrera hematoencefálica en ningún modo apreciable. La distribución en los testículos es relativamente baja. En las ratas preñadas, la placenta constituye una barrera efectiva.

Las concentraciones plasmáticas disminuyen rápidamente durante las primeras dos horas y lentamente de ahí en más. Los datos de animales establecieron la excreción biliar como la ruta principal de eliminación. En ratas, la vida media de la eliminación tisular osciló de 20 a 25 días en comparación con la vida media plasmática de 12 días. La mitoxantrona no se absorbe significativamente en animales luego de la administración oral.

#### Posología:

Cáncer de mama metastásico, linfoma no Hodgkin, hepatoma:

Dosis en monoterapia: la dosis inicial recomendada de mitoxantrona en monoterapia es 14 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal, administrada en una sola dosis intravenosa que puede repetirse a intervalos de 4 semanas para los pacientes con

Maria Cecilia Terzo  
Farmacóloga M.N.: 18153  
Directora Técnica

reservas de médula ósea inadecuada, por ejemplo, debida a una quimioterapia anterior o a condiciones generales pobres, se recomienda una dosis inicial menor (12 mg/m<sup>2</sup> o menos).

La modificación de la dosis y la frecuencia de las dosis subsiguientes deben estar determinadas por el criterio clínico según el grado y la duración de la supresión de la médula ósea. Para los ciclos subsiguientes, se puede repetir la dosis anterior si los recuentos de leucocitos y plaquetas han vuelto a valores normales luego de 21 días. La tabla siguiente se sugiere como guía para el ajuste de dosis en el tratamiento de cáncer de mama, linfoma no Hodgkin y hepatoma de acuerdo con el nadir hematológico (que ocurre generalmente 10 días después de la dosis).

Nadir luego de la dosis anterior				
Recuento de leucocitos (por mm <sup>3</sup> )		Recuento de plaquetas (por mm <sup>3</sup> )	Tiempo de recuperación	Dosis siguiente luego de la recuperación hematológica adecuada
>1500	y	>50000	≤ 21 días	Repetir la dosis anterior luego de la recuperación o aumentarla 2 mg/m <sup>2</sup> si la supresión de médula ósea no es la adecuada.
>1500	y	>50000	≤ 21 días	Suspender hasta recuperación, luego repetir la dosis anterior.
>1500	o	>50000	Cualquier período	Disminuir la dosis anterior 2 mg/m <sup>2</sup> luego de la recuperación.
>1000	o	>25000	Cualquier período	Disminuir la dosis anterior 4 mg/m <sup>2</sup> luego de la recuperación.

Terapia combinada: la mitoxantrona ha sido administrada como parte de terapia combinada. En cáncer de mama metastásico, las combinaciones de mitoxantrona con otros agentes citostáticos que incluyen ciclofosfamida y 5-fluorouracilo o metotrexato y mitomicina C resultaron efectivas. Se debe mencionar la bibliografía publicada para información sobre las modificaciones de dosis y administración. La mitoxantrona también ha sido usada en varias combinaciones para el tratamiento del linfoma no Hodgkin; sin embargo, los datos son limitados por el momento y no se puede recomendar ningún régimen específico.

A modo de guía, cuando la mitoxantrona se usa en quimioterapia de combinación con algún otro agente supresor de la médula ósea, se debe reducir la dosis inicial de mitoxantrona 2 - 4 mg/m<sup>2</sup> por debajo de las dosis recomendadas para el uso como droga única. Las dosis subsiguientes, tal como se indica en la tabla anterior, depende del grado y la duración de la supresión de médula ósea.

Leucemia no linfocítica aguda en pacientes adultos:

Dosis en monoterapia para recaídas: la dosis recomendada para inducir la remisión es 12 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal, administrada en una dosis intravenosa diaria única durante cinco días consecutivos (60 mg/m<sup>2</sup> en total). En los estudios clínicos con una dosis diaria de 12 mg/m<sup>2</sup> durante 5 días, los pacientes que alcanzaron la remisión completa lo hicieron como resultado del primer ciclo de inducción.

Terapia combinada: la mitoxantrona ha sido usada en regímenes en combinación para el tratamiento de la leucemia no linfocítica aguda (LNLA). La mayoría de la experiencia clínica ha sido con mitoxantrona en combinación con citarabina. Esta

María Cecilia Patzo
   
 Farmacéutica, N.º 13,153
   
 Director Técnico



combinación se ha usado con éxito para el tratamiento primario de la LNLA al igual que en el tratamiento de la recaída.

Un régimen efectivo para la inducción en los pacientes que no han sido tratados previamente ha sido la mitoxantrona 10 - 12 mg/m<sup>2</sup> intravenosa durante 3 días combinada con citabina 100 mg/m<sup>2</sup> intravenosa durante 7 días (en infusión continua). Seguido de una segunda inducción y ciclos de consolidación según el clínico tratante lo considere adecuado. En los estudios clínicos, la duración de la terapia en inducción y los ciclos de consolidación con mitoxantrona fueron reducidos a 2 días, y los de citarabina a 5 días. Sin embargo, la modificación al régimen detallado debe ser realizada por el clínico tratante según los factores individuales de cada paciente.

Se debe mencionar la bibliografía publicada para información sobre los regímenes específicos de dosis. La mitoxantrona debe ser usada por clínicos experimentados en el uso de regímenes de quimioterapia. Los ajustes de la dosis deben ser realizados por el clínico tratante según corresponda, teniéndose en cuenta la toxicidad, la respuesta y las características individuales del paciente. Al igual que con otras sustancias citotóxicas, la mitoxantrona debe emplearse con cuidado en terapias combinadas hasta que se disponga de más experiencia.

Pacientes pediátricos: no se ha establecido la seguridad y la eficacia de la mitoxantrona en pacientes pediátricos.

#### **Modo y duración de la aplicación:**

**EXCLUSIVAMENTE PARA USO INTRAVENOSO.**

La mitoxantrona debe ser administrada mediante infusión intravenosa.

Las jeringas con este producto deben indicar: MITOXANTRONA PARA USO INTRAVENOSO SOLAMENTE.

Se debe tener cuidado para evitar que la mitoxantrona entre en contacto con la piel, las membranas mucosas o los ojos.

Diluir el volumen necesario de mitoxantrona concentrado estéril por lo menos a 50 ml con alguna de las siguientes soluciones para infusión: cloruro de sodio 0,9%, glucosa 5% o cloruro de sodio 0,18% y glucosa 4%. Usar un adaptador Leur-lock en todas las jeringas y accesorios. Se recomienda el uso de agujas de calibre alto para minimizar la presión y la posible formación de aerosoles.

La solución resultante se debe administrar durante no menos de 3 minutos por una guía de infusión intravenosa que fluya fácilmente. La mitoxantrona no debe mezclarse con otras drogas la misma infusión.

Si ocurre extravasación, se debe detener inmediatamente la administración y volver a comenzarse en otra vena. Las propiedades no vesicantes de la mitoxantrona minimizan el riesgo de reacción severa local luego de la extravasación.

**MITOXANTRONA DOSA, DEBE SER DILUIDO ANTES DE SU ADMINISTRACIÓN. NUNCA DEBE SER ADMINISTRADO POR VÍA SUBCUTANEA O INTRAMUSCULAR**

Si bien se demostró que las soluciones diluidas de Mitoxantrona son estables física y químicamente durante 48 horas, a temperatura ambiente y en heladera (entre 2-8°C), se recomienda descartar el remanente que no ha sido utilizado, ya que el producto no contiene conservantes y no se puede garantizar las condiciones microbiológicas del producto.

#### **Precauciones especiales para la correcta aplicación del producto:**

Al manipular el producto, debe evitarse la contaminación, utilizando guantes protectores y antiparras de seguridad. Después del contacto de la mitoxantrona con la piel o membranas mucosas, el área de contacto debe ser lavada copiosamente con agua tibia (no caliente) en forma inmediata. Los ojos deben ser cuidadosamente enjuagados con agua. En caso necesario, debe consultarse con un oftalmólogo.

**Labentia DOSA SA**  
 María Cecilia Torzo  
 Farmacóloga S.M.N.: 13.153  
 Dirección Vachibó



Durante el curso de la preparación, aplicación y descarte del material contaminado así como también durante la desinfección de objetos (por ej.: facilidades sanitarias) deberán usarse guantes protectores y antiparras de seguridad. Los objetos que han estado en contacto con las soluciones que contenían mitoxantrona pueden ser limpiados en una suspensión de 5.5 partes por peso de hipoclorito de calcio en 13 partes de agua. Puede haber una presión de aire levemente mayor en el vial del inyectable proveniente del proceso de elaboración. Por lo tanto, debe tenerse cuidado al horadar el vial.

#### **Contraindicaciones:**

**EXCLUSIVAMENTE PARA USO INTRAVENOSO.**

Mitoxantrona concentrado estéril está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la mitoxantrona clorhidrato, a otras antraciclinas o a alguno de sus componentes. El uso en pacientes con supresión severa de la médula ósea constituye una contraindicación relativa según las circunstancias clínicas.

Mitoxantrona concentrado estéril no debe emplearse durante el embarazo o la lactancia.

#### **Advertencias especiales y precauciones para el uso:**

##### **Advertencias especiales:**

Puede haber un riesgo aumentado de leucemia cuando se emplea mitoxantrona como tratamiento adyuvante para el cáncer de mama no metastásico. En ausencia de datos suficientes sobre la eficacia, no debe usarse mitoxantrona como tratamiento adyuvante para el cáncer de mama no metastásico.

La mitoxantrona debe emplearse con precaución en los pacientes con supresión de la médula ósea o condiciones generales pobres.

Casos de cambios de la función cardíaca, que incluyen insuficiencia cardíaca congestiva y disminuciones de la fracción de eyección ventricular izquierda fueron informados durante la terapia con mitoxantrona. Estos eventos cardíacos ocurrieron con mayor frecuencia en los pacientes que habían tenido tratamiento previo con antraciclinas, radioterapia mediastinal/torácica previa o en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente. La administración concomitante de otro agente con toxicidad cardíaca también puede aumentar el riesgo de toxicidad cardíaca. Se recomienda que los pacientes en estas categorías sean tratados con mitoxantrona a dosis y esquemas citotóxicos completos. Sin embargo, se requiere mayor precaución en estos pacientes y se recomiendan exámenes cardíacos regulares desde el inicio del tratamiento.

En los pacientes sin factores de riesgo identificables también debe realizarse monitoreo cardíaco durante la terapia que exceda 160 mg/m<sup>2</sup> de mitoxantrona o durante el tratamiento extendido.

Se recomienda supervisar cuidadosamente a los pacientes tratados que tengan insuficiencia hepática.

Los inhibidores de la topoisomerasa II, incluso la mitoxantrona clorhidrato, cuando se usan concomitantemente con otros agentes antineoplásicos (particularmente las antraciclinas) y/o radioterapia, han sido asociados al desarrollo de leucemia mieloide aguda (LMA) o síndrome mielodisplásico (SMD). El tratamiento con mitoxantrona sola también ha sido asociado a un riesgo aumentado de desarrollo de leucemia mieloide aguda secundaria.

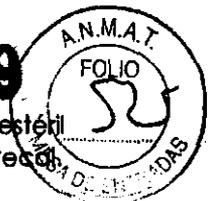
Los sulfitos pueden causar reacciones del tipo alérgicas que incluyen síntomas anafilácticos y broncoespasmo en personas susceptibles, especialmente aquellas con antecedentes de asma o alergia.

La inmunización puede resultar inefectiva cuando se da durante la terapia con mitoxantrona. La inmunización con vacunas de virus vivos generalmente no están recomendadas.

**Laboratorio DOSA S.A.**

**María Cecilia Torzo**  
Farmacéutica M.N.: 12.153  
Directora Técnica

369



No hay experiencia alguna de la administración de mitoxantrona concentrado estéril más que por ruta intravenosa. No se ha establecido la seguridad para el uso intratecal.

**Precauciones para el uso:**

La mitoxantrona es una sustancia con activa citotóxica que debe ser usada por clínicos familiarizados con el uso de agentes antineoplásicos y que dispongan de las facilidades necesarias para el monitoreo regular de los parámetros clínicos, hematológicos y bioquímicos durante y después del tratamiento.

Los recuentos sanguíneos completos deben realizarse en serie durante el curso del tratamiento. Los ajustes de dosis también pueden ser necesarios basados en estos recuentos.

**Interacciones medicamentosas:**

En caso de tratamiento combinado con otros agentes antineoplásicos activos, pueden aparecer efectos tóxicos más potentes, en particular, aumento del efecto mielotóxico y cardiotoxicó.

**interacción con otros fármacos y otras formas de interacción:**

Los datos sobre animales sugieren que se puede esperar mielotoxicidad aditiva si se emplea en combinación con otros agentes antineoplásicos. Esto fue respaldado por datos clínicos disponibles sobre regímenes combinados. Cuando se emplea en regímenes combinados, la dosis inicial de mitoxantrona concentrado estéril debería reducirse 2 - 4 mg/m<sup>2</sup> por debajo de la dosis recomendada para el uso como agente única.

La combinación de mitoxantrona con drogas potencialmente cardiotoxicas (antraciclinas) aumenta el riesgo de toxicidad cardíaca. El producto debe usarse con cuidado al combinarlo con quimioterapia inmunosupresora.

**Embarazo y lactancia:**

No existen estudios adecuados y bien controlados con mujeres embarazadas. La mitoxantrona no debe ser administrada a pacientes embarazadas. Si la droga se usa durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está tomando la droga, debe ser informada del peligro potencial para el feto. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil y a sus parejas que eviten el embarazo y usen métodos anticonceptivos efectivos durante la terapia y por lo menos seis meses después de terminar la terapia.

La mitoxantrona se excreta en la leche humana y se han informado concentraciones significativas (18 ng/ml) durante 28 días después de la última administración. Debido a las reacciones adversas potenciales causada por la mitoxantrona en infantes, se debe interrumpir la lactancia antes de comenzar el tratamiento.

**Efectos no deseados:**

**Reacciones severas o con riesgo de vida:**

Desórdenes sanguíneos y del sistema linfático: se debe esperar algún grado de leucemia luego de la dosis recomendada de mitoxantrona. Con la dosis única cada 21 días, no es frecuente la supresión de recuento de leucocitos por debajo de 1000/mm<sup>3</sup>. En general, la leucopenia es transitoria y alcanza su nadir aproximadamente a los 10 días después de la dosis, la recuperación usualmente ocurre el día 21. La trombocitopenia y la anemia ocurren con menor frecuencia. La supresión de la médula ósea puede ser más severa y prolongada en los pacientes que

Laboratorio DOSA S.A.

Maria C. [Signature]  
Farmacéutica M.N. 13.153  
Directora Técnica

4369



han tenido extensas quimioterapia o radioterapia previas o en los pacientes debilitados.

Cuando se emplea mitoxantrona como inyección única cada 21 días en el tratamiento de cáncer de mama metastásico y de linfomas, los efectos adversos encontrados con mayor frecuencia son náuseas y vómitos, aunque en la mayoría de los casos son leves y transitorios. Puede ocurrir alopecia, pero la mayoría de las veces es de severidad mínima y reversible al finalizar la terapia.

**Desórdenes cardíacos:** puede ocurrir insuficiencia cardíaca congestiva durante la terapia con mitoxantrona, o de meses a años después de finalizado el tratamiento. Algunos casos han sido mortales. El tratamiento con digoxina y/o diuréticos se informó como efectivo.

Otros efectos cardiovasculares, que fueron de relevancia clínica, incluyen fracción de eyección ventricular izquierda disminuida, cambios en el ECG y arritmia aguda.

En los pacientes con leucemia, se ha observado un aumento en la frecuencia de reacciones cardíacas adversas. El rol directo de la mitoxantrona en estos casos es difícil de evaluar, debido a que algunos pacientes han recibido terapia previa con antraciclinas y a que el ciclo clínico en los pacientes con leucemia frecuentemente se ve complicado por la anemia. En raras ocasiones, se ha informado cardiomiopatías.

Otros efectos no deseados:

**Desórdenes hepato-biliares:** mitoxantrona concentrado estéril puede causar coloración azul verdoso de la orina durante las 24 horas posteriores a la administración; se debe advertir a los pacientes que esto puede ocurrir durante la terapia activa. Niveles aumentados de enzimas hepáticas (con informes ocasionales de insuficiencia severa de la función hepática en los pacientes con leucemia). También se ha informado hiperuricemia. Niveles elevados de creatinina sérica y nitrógeno urea en sangre también han sido informados.

**Desórdenes de la piel y tejidos subcutáneos:** ocasionalmente se han informado rash, oncolisis, decoloración azul de la piel y distrofia de las uñas.

**Desórdenes oculares:** se han reportado coloración azul reversible del seno venoso de la esclerótica. Conjuntivitis.

**Desórdenes respiratorios:** disnea.

**Desórdenes gastrointestinales:** diarrea, anorexia, constipación, hemorragia gastrointestinal, dolor abdominal, estomatitis, mucositis, alteración del gusto.

**Neoplasmas:** leucemia mieloide aguda secundaria.

**Desórdenes generales y condiciones del lugar de la administración:** se han informado reacción alérgica, amenorrea, fiebre, fatiga y debilidad, reacciones adversas neurológicas no específicas tales como somnolencia, confusión, ansiedad y parestesia leve. También se han observado síndrome de lisis tumoral (caracterizada por hiperuricemia, hipercalcemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia) raramente durante la quimioterapia de agente único con mitoxantrona al igual que durante la quimioterapia de combinación.

En los pacientes con leucemia, el patrón de efectos secundarios generalmente es similar a pesar de que existe un aumento tanto en la frecuencia como en la severidad, particularmente, de estomatitis y mucositis. Sin embargo, todos los pacientes con leucemia toleran bien el tratamiento con mitoxantrona.

Se ha informado extravasación en el lugar de la infusión, que puede causar eritema, hinchazón, dolor, ardor y/o decoloración azul de la piel.

**Laboratorio DOSA S.A.**

  
**María Cecilia Pérez**  
Farmacéutica M.N.: 13.153  
Director Técnico

4369



La extravasación puede derivar en necrosis del tejido que conlleva a la remoción quirúrgica del tejido afectado y posterior injerto de piel. También se ha informado flebitis en el lugar de la infusión.

#### **Sobredosificación:**

**Síntomas de intoxicación:** en caso de sobredosis aguda o crónica, se exacerbaban las reacciones adversas observadas con el tratamiento con mitoxantrona. El grado de depresión de la médula ósea, en la agranulocitosis extrema acompañada por angina necrotizante y trombocitopenia crítica, determina el curso posterior en la sobredosis aguda y crónica. Puede ocurrir ulceración de la boca y del tracto gastrointestinal, enterocolitis hemorrágica con hemorragia masiva, diarrea y signos persistentes de toxicidad renal y hepática. De acuerdo a la experiencia existente, si ocurre aplasia de la médula ósea como resultado de la sobredosis aguda con mitoxantrona, ésta se extenderá por un período más prolongado (aproximadamente 3 semanas). En pacientes con leucemia aguda, puede resultar en estomatitis pronunciada en casos aislados. Por lo tanto, deben tomarse medidas apropiadas para la profilaxis y tratamiento. En algunos casos pueden aparecer síntomas cardíacos agudos de diferente severidad. **Tratamiento de la intoxicación:** no se conoce antídoto específico para la sobredosis con mitoxantrona. El producto es rápidamente eliminado del plasma sanguíneo y presenta alta afinidad por los tejidos del cuerpo. Por lo tanto, no puede ser eliminado por diálisis. En caso de sobredosis, puede iniciarse una profilaxis infecciosa consecuente con antibióticos. Para contrarrestar la agranulocitosis y la trombocitopenia, es adecuado realizar transfusiones de sangre. Practicar las medidas de soporte usuales (mantenimiento del balance de fluidos y electrolitos, control de las funciones renal y hepática, estricto control cardiovascular, profilaxis contra candidiasis, etc.) controlando estrechamente al paciente. Cada sobredosis requiere un cuidadoso control de los hallazgos clínicos para poder identificar a tiempo cualquier posible complicación posterior. En caso de sobredosis, comunicarse inmediatamente con el especialista.

No existe un antídoto específico para mitoxantrona concentrado estéril. Se puede observar toxicidad hematopoyética, gastrointestinal, hepática o renal según la dosis administrada y la condición física del paciente. En estos casos de sobredosis, los pacientes deben controlarse de cerca y la toxicidad manejarse de modo sintomático y de soporte.

En raras ocasiones se produjeron muertes como resultado de leucopenia severa con infección en pacientes que accidentalmente recibieron un bolus inyectable único de mitoxantrona a una dosis diez veces mayor que la recomendada. Mitoxantrona concentrado estéril se une ampliamente a los tejidos y la diálisis peritoneal o hemodiálisis no tiene posibilidad de ser efectiva en el manejo de la sobredosis.

#### **Incompatibilidades:**

La solución inyectable no debe ser mezclada con otras drogas en una solución para infusión o en una jeringa. No agregar heparina a la solución de mitoxantrona, ya que puede aparecer un precipitado.

#### **Precauciones especiales para el almacenamiento:**

No almacenar a temperatura superior a 25 °C. No refrigerar ni congelar.

Mitoxantrona concentrado estéril no contiene conservantes antimicrobianos.

La estabilidad química y física del producto diluido mantenido a temperatura ambiente fue comprobada durante 72 horas.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto ~~debe~~ **debe** usarse inmediatamente. De lo contrario, los tiempos y las condiciones de almacenamiento

Maria Cecilia Terzo  
Farmaceutica S.A. S. 12-155  
Directora Técnica

1  
4369



dentro del periodo de vida útil antes del uso son responsabilidad del usuario normalmente no deberían superar las 24 horas a 2 - 8 °C; a menos que la dilución haya sido efectuada en condiciones asépticas controladas y validadas.

**Precauciones especiales para el descarte:**

Solamente para uso único. Descartar el contenido no administrada. El producto sin usar o los materiales descartables deben descartarse de acuerdo con los requisitos locales.

La mitoxantrona, al igual que otras drogas citotóxicas potencialmente peligrosas, deben ser manipulada solamente por personal con entrenamiento adecuado. El personal embarazado no debe tomar parte en la reconstitución o administración de mitoxantrona.

Se debe tener cuidado de evitar el contacto de mitoxantrona con la piel, membranas mucosas y ojos. Se recomienda el uso de anteojos, guantes y ropa de protección durante la preparación, administración y descarte; también se deberá cubrir la superficie de trabajo con papel absorbente descartable con reverso plástico.

Se debe minimizar la generación de aerosol. La mitoxantrona puede causar descoloración. La piel expuesta accidentalmente a la mitoxantrona debe enjuagarse con abundante agua tibia y si también los ojos fueron expuestos, se deben usar las técnicas de lavado estándar.

Descarte por derrame: el siguiente procedimiento de limpieza se recomienda ante un derrame de mitoxantrona concentrado estéril sobre superficies de equipo o del ambiente. Preparar en el momento una solución de lavandina concentrada al 50% (de cualquier marca reconocida que tenga hipoclorito de sodio o de calcio) en agua. Embeber paños absorbentes en la solución de lavandina y aplicarlos sobre el producto derramado, que quedará inactivado cuando haya despedido todo el color azul. Juntar los paños con paños secos. Lavar la superficie con agua y secarla con paños secos. Se debe usar equipo de protección adecuado durante el procedimiento de limpieza. Todos los elementos contaminados con mitoxantrona (por ejemplo, jeringas, agujas, paños, etc.) deben ser tratados como material tóxico y descartarse como corresponde. Se recomienda la incineración.

**Presentaciones:**

MITOXANTRONA 20 DOSA: Envases conteniendo 1 frasco ampollas de 10,0ml, conteniendo 20mg de Mitoxantrona base (2mg/ml)

MITOXANTRONA 25 DOSA: Envases conteniendo 1 frasco ampollas de 12,5ml, conteniendo 25mg de Mitoxantrona base (2mg/ml)

MITOXANTRONA 30 DOSA: Envases conteniendo 1 frasco ampollas de 15,0ml, conteniendo 30mg de Mitoxantrona base (2mg/ml)

Mantener entre 15 - 25°C

Conservar el medicamento en lugar adecuado y fuera del alcance de los niños.

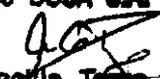
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Fecha de última actualización:

Elaborado en:

**Laboratorio DOSA S.A.**

  
**María Cecilia Tesoro**  
Farmacéutica M.N.: 19.153  
Director Técnico

69



Palpa 2870 (1426) Cdad. Autónoma de Buenos Aires.

Fraccionado en:  
Laboratorio DOSA S.A. - Girardot 1369 - (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires  
Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica

Laboratorio DOSA S.A.

  
María Cecilia Terzo  
Farmacéutica - M.N.: 12.288  
Director Técnico