



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 4129

BUENOS AIRES, 28 JUN 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-016737-12-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto FADA MITOXANTRONA / MITOXANTRONA, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE, 20 mg/10 ml; 25 mg/12,5 ml; 30 mg/15 ml, autorizado por el Certificado N° 43.123.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 245 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 4129

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 178 a 192, desglosando de fojas 178 a 182, para la Especialidad Medicinal denominada FADA MITOXANTRONA / MITOXANTRONA, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE, 20 mg/10 ml; 25 mg/12,5 ml; 30 mg/15 ml, propiedad de la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 43.123 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

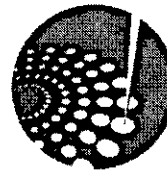
ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-016737-12-3

DISPOSICIÓN N° 4129

nc


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



PROYECTO DE PROSPECTO

**FADA MITOXANTRONA
MITOXANTRONA
INYECTABLE X 20, 25 Y 30 MG (2 MG/ML)**

Industria Argentina

Venta bajo receta Archivada

Fórmula cuali-cuantitativa:

<u>Cada frasco-ampolla contiene:</u>	<u>"x 20 mg"</u>	<u>"x 25 mg"</u>	<u>"x 30 mg"</u>
Mitoxantrona (como 2ClH)	20,00 mg	25,00 mg	30,00 mg
Cloruro de Sodio	75,00 mg	93,75 mg	112,50 mg
Buffer acetato de sodio/ácido acético glacial c.s.p. pH	3,8	3,8	3,8
Agua para uso inyectable c.s.p.	10,00 ml	12,5 ml	15,00 ml

Acción Terapéutica:

Citostático, antineoplásico.
Código ATC: L01DB07

Indicaciones:

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 Cáncer de Próstata hormonoresistente avanzado. Tratamiento (combinado con otros fármacos) de Leucemia No Linfocítica Aguda (incluyendo las variedades agudas de mielóide, promielocítica, monocítica y eritroide).

Características Farmacológicas/Propiedades:

Acción Farmacológica:

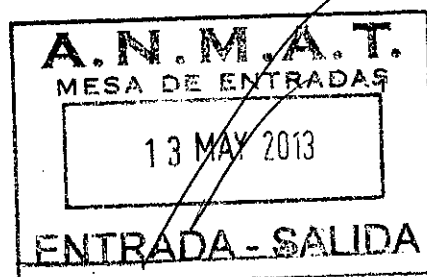
La mitoxantrona es una antracenodiona sintética. El exacto mecanismo de acción no ha sido determinado. La mitoxantrona, en forma similar a las antraciclinas, se intercala con el DNA, alterándolo, lo que eventualmente conduce a la inhibición de la síntesis del ácido nucleico y produce la muerte de la 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.

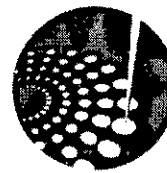
Además, la mitoxantrona produce la unión cruzada de las proteínas del DNA y de las proteínas asociadas con rupturas simples en el punto de ruptura aproximadamente para cada unión cruzada. Además de esta interacción, se ha descrito otra unión electrostática de la mitoxantrona al DNA que conduce a numerosas rupturas en el DNA, como un mecanismo de acción adicional.

La Mitoxantrona 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 G₂ 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:



Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N.: 44.749



PROYECTO DE PROSPECTO

La Mitoxantrona es rápidamente eliminada del plasma después de la administración I.V. Se distribuye extensamente a los tejidos (excepto el SNC) y, por lo tanto, tiene un gran volumen de distribución.

Las concentraciones de mitoxantrona en el compartimiento tisular 5 a 22 horas después de la aplicación, son superiores a las del plasma. Las mayores concentraciones, proporcionales a la dosis aplicada, fueron encontradas en el hígado y pulmones y con tendencia descendente, en corazón, glándula tiroides, bazo, páncreas, glándulas adrenales y riñones.

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 ¹⁴C 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 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.

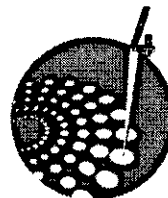
Eliminación en caso de función hepática deteriorada: Sólo se dispone de datos limitados sobre la farmacocinética de mitoxantrona en pacientes con función hepática reducida, o pacientes con metástasis o tumores hepáticos. Tales pacientes presentan una vida media mayor para la eliminación y un posible 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 se presentan efectos colaterales no hematológicos severos o que comprometen la vida del paciente aun durante el primer curso de inducción, un segundo curso debe comenzarse solamente después que estos efectos colaterales hayan desaparecido.

Posología/Dosificación- Modo de Administración:

Esclerosis Múltiple:

Se recomienda una dosis de Mitoxantrona de 12 mg/m² de superficie corporal, administrados en una corta (aproximadamente 5 a 15 minutos) perfusión intravenosa cada 3 meses.



4129

Laboratorio
Internacional
Argentino SA

Página 3 de 5

PROYECTO DE PROSPECTO

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.

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

Cáncer de Próstata hormonorresistente avanzado:

Se recomienda una dosis de Mitoxantrona de 12 a 14 mg/m² de superficie corporal, administrados en una corta perfusión intravenosa, cada 21 días.

Leucemia No Linfocítica Aguda:

Para la Inducción, se recomienda una dosis de Mitoxantrona de 12 mg/m² de superficie corporal, por día, durante los días 1 y 3, administrados en una perfusión intravenosa y 100 mg/m² de Citarabina durante 7 días administrados en una perfusión continua durante 24 hs durante los días 1-7.

En caso de respuesta incompleta 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.

Como terapia de Consolidación se recomienda una dosis de Mitoxantrona de 12 mg/m² de superficie corporal, por día, administrados en una perfusión intravenosa durante los días 1 y 2, y 100 mg/m² de Citarabina durante 5 administrados en una perfusión continua durante 24 hs durante los días 1-5.

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la droga.

Embarazo.

Lactancia.

Advertencias:

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 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 resonancia nuclear magnética.

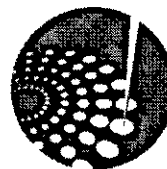
En los pacientes con Esclerosis Múltiple: Si se presenta una Fracción de Eyección de Ventrículo Izquierdo menor a la normal, no debe administrarse Mitoxantrona.

En estos pacientes es necesario evaluar signos y síntomas cardiacos 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 Múltiples no deben recibir una dosis total acumulada de Mitoxantrona superior a 140 mg/m².

Se aconseja efectuar posteriormente evaluaciones anuales de Fracción de Eyección de Ventrículo Izquierdo utilizando la misma metodología.



PROYECTO DE PROSPECTO

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

Este riesgo aumentado también se da con administración previa radioterapia regional, tratamiento previo con otras antraciclinas o antracenedionas o de otros fármacos cardiotoxicos. En todos estos casos se aconseja efectuar evaluación de Fracción de Eyección de Ventrículo Izquierdo utilizando la misma metodología.

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.

No debe mezclarse Mitoxantrona, con heparina en la misma infusión, por la posibilidad de precipitación, al igual que con 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 se eventual aparición durante la terapéutica.

Precauciones:

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.

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

La mitoxantrona puede producir aberraciones en los cromosomas en animales y es mutagénica en sistemas bacterianos.

Empleo en Pediatría: No se ha establecido el uso de la Mitoxantrona en niños.

Empleo en Ancianos: En pacientes Ancianos el clearance plasmático de la Mitoxantrona puede estar disminuído.

Empleo en Insuficiencia 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.

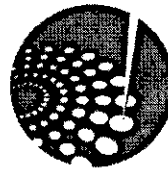
Reacciones adversas:

Durante el tratamiento con Mitoxantrona pueden presentarse alteraciones hematológicas (fundamentalmente leucopenia y anemia), cardiovasculares (disminución de la eyección de ventrículo izquierdo, arritmias), metabólicas (hiperglucemia), náuseas, vómitos, alteraciones en el funcionamiento renal, alopecia, infecciones del tracto urinario y, en la mujer, trastornos menstruales con eventual amenorrea.

Sobredosificación:

En caso de sobredosis de Mitoxantrona aguda o crónica, se exacerban las reacciones adversas observadas descriptas. 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 presentarse ulceración de la mucosa bucal y del tracto gastrointestinal, enterocolitis hemorrágica con hemorragia masiva, diarrea y signos persistentes de toxicidad renal y hepática.



4129
Laboratorio
Internacional
Argentino S.A.



Página 5 de 5

PROYECTO DE PROSPECTO

Si se presenta 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 presentarse estomatitis, para lo cual, deben tomarse medidas apropiadas para la profilaxis y tratamiento. En algunos casos pueden aparecer síntomas cardíacos agudos de diferente severidad.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (01) 654-6648/658-7777.

Optativamente otros centros de intoxicaciones

Tratamiento orientativo inicial de la sobredosificación:

No se conoce un antídoto específico para la sobredosis con Mitoxantrona. El fármaco 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.

Deben indicarse medidas de soporte usuales como mantenimiento del balance de fluidos y electrolitos, control de las funciones renal y hepática, estricto control cardiovascular, profilaxis contra la candidiasis, etc.

Conservación:

Conservado en su envase original; en condiciones de temperatura y humedad ambientales, no requiere cuidados especiales.

Presentación:

Envases conteniendo: 1, 5, 10 y 100 Frasco-ampolla con capacidad para 20 mg; 25 mg y 30 mg de droga, en 10 ml, 12,5 ml y 15 ml de solución.

• MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin mediar una receta médica."

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 43.123

Director técnico: Farmacéutico - Sebastián Leandro

Elaborado en: Laboratorio Internacional Argentino S.A.

Calle 8 esquina N° 7. Localidad Parque Industrial Pilar
Pilar- Buenos Aires

LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

Tabaré 1641/45- C.A.B.A. - Argentina