



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

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN Nº

**3721**

BUENOS AIRES, 08 MAY 2015


VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-011881-13-1 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 rótulos, prospectos e información para el paciente para el producto FADA MITOXANTRONA / MITOXANTRONA, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE, MITOXANTRONA 20 mg; MITOXANTRONA 25 mg; MITOXANTRONA 30 mg, autorizado por el Certificado Nº 43.123.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96, 2349/97 y Circular Nº 4/13.

Que a fojas 165 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

  
d  
Rof.



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

DISPOSICIÓN Nº 3721

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto  
Nº 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de rótulos de fojas 117 a 119,  
133 a 135 y 149 a 151, prospectos de fojas 104 a 110, 120 a 126 y 136 a  
142, e información para el paciente de fojas 111 a 116, 127 a 132 y 143 a  
148, desglosando de fojas 117 a 119, 104 a 110 y 111 a 116, para la  
Especialidad Medicinal denominada FADA MITOXANTRONA /  
MITOXANTRONA, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE,  
MITOXANTRONA 20 mg; MITOXANTRONA 25 mg; MITOXANTRONA 30 mg,  
propiedad de la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.,  
anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado  
Nº 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



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

DISPOSICIÓN Nº **3721**

disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.


Expediente Nº 1-0047-0000-011881-13-1

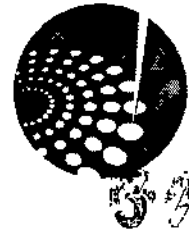
DISPOSICIÓN Nº

nc

**3721**

Rp.  
f.

  
ING. ROGELIO LÓPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



Laboratorio  
Internacional  
Argentino SA



Página 1 de 3

PROYECTO DE ROTULOS

08 MAY 2015

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

**FADA MITOXANTRONA  
MITOXANTRONA 20 MG  
INYECTABLE**

**Contenido:** 1 frasco ampolla de 10 ml

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:**

Cada frasco-ampolla contiene:

Mitoxantrona (como 2CIH)	20,00 mg
Cloruro de Sodio	75,00 mg
Buffer acetato de sodio/acido acético glacial c.s.p. pH	3,8
Agua para uso Inyectable c.s.p.	10,00 ml

**POSOLOGÍA /MODO DE ADMINISTRACION**

Ver prospecto interno.

**CONSERVACIÓN**

Almacenar entre 15°C y 30°C en su envase original. No congelar.

**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: Jorge A Moglia - Farmacéutico

Elaborado en: Laboratorio Internacional Argentino S.A.

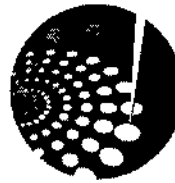
Calle 8 esquina N° 7. Localidad Parque Industrial Pilar. Pilar- Buenos Aires

También se presentan rótulos de este mismo tenor para envases conteniendo 5, 10 y 100 Frasco-ampolla con capacidad para 20 mg de droga en 10 ml de solución.

LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

Tabaré 1641/45- C.A.B.A. - Argentina

  
JORGE A. MOGLIA,  
DIRECTOR TÉCNICO  
FARMACÉUTICO M.N. 8111  
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.



Laboratorio  
Internacional  
Argentino SA



PROYECTO DE ROTULOS

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

**FADA MITOXANTRONA  
MITOXANTRONA 25 MG  
INYECTABLE**

**Contenido:** 1 frasco ampolla de 12,5 ml

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:**

Cada frasco-ampolla contiene:

Mitoxantrona (como 2CIH)	25,00 mg
Cloruro de Sodio	93,75 mg
Buffer acetato de sodio/acido acético glacial c.s.p. pH	3,8
Agua para uso Inyectable c.s.p.	12,5 ml

**POSOLOGÍA /MODO DE ADMINISTRACION**

Ver prospecto interno.

**CONSERVACIÓN**

Almacenar entre 15°C y 30°C en su envase original. No congelar.

**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: Jorge A Moglia - Farmacéutico

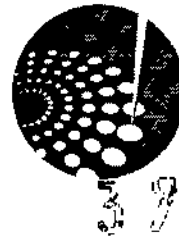
Elaborado en: Laboratorio Internacional Argentino S.A.

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

También se presentan rótulos de este mismo tenor para envases conteniendo 5, 10 y 100 Frasco-ampolla con capacidad para 25 mg de droga en 12,5 ml de solución.

LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.  
Tabaré 1641/45- C.A.B.A. - Argentina

JORGE A. MOGLIA  
DIRECTOR TÉCNICO  
FARMACÉUTICO M.N. 8111  
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.



Laboratorio  
Internacional  
Argentino SA

Página 3 de 3



## PROYECTO DE ROTULOS

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

### FADA MITOXANTRONA MITOXANTRONA 30 MG INYECTABLE

**Contenido:** 1 frasco ampolla de 15 ml

#### FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada frasco-ampolla contiene:

Mitoxantrona (como 2CIH)	30,00 mg
Cloruro de Sodio	112,50 mg
Buffer acetato de sodio/ácido acético glacial c.s.p. pH	3,8
Agua para uso Inyectable c.s.p.	15,00 ml

#### POSOLOGÍA /MODO DE ADMINISTRACION

Ver prospecto interno.

#### CONSERVACIÓN

Almacenar entre 15°C y 30°C en su envase original. No congelar.

#### 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: Jorge A Moglia - Farmacéutico

Elaborado en: Laboratorio Internacional Argentino S.A.

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

---

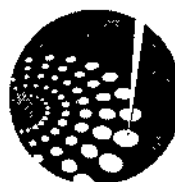
También se presentan rótulos de este mismo tenor para envases conteniendo 5, 10 y 100 Frasco-ampolla con capacidad para 30 mg de droga en 15 ml de solución.

---

LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

Tabaré 1641/45- C.A.B.A. - Argentina

JORGE A. MOGLIA  
DIRECTOR TÉCNICO  
FARMACÉUTICO M.N. 8111  
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.



Laboratorio  
Internacional  
Argentino SA



3721

Página 1 de 13

## 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/acido 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 mieloide, promielocítica, monocítica y eritroide).

#### Características Farmacológicas/Propiedades:

##### Acción Farmacológica:

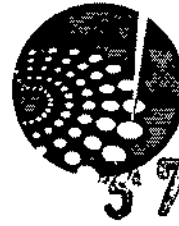
La mitoxantrona es una antracenodiona sintética. El exacto mecanismo de acción no ha sido determinado. La mitoxantrona, en forma similar a las antraciclinas, se intercala con el DNA, alterándolo, lo que eventualmente conduce a la inhibición de la síntesis del ácido nucleico y produce la muerte de la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

JORGE A. MOGLIA  
DIRECTOR TÉCNICO  
FARMACÉUTICO M.N. 8111  
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.



Laboratorio  
Internacional  
Argentino S.A.

57 21  
Página 2 de 13



## PROYECTO DE PROSPECTO

### **Farmacocinética:**

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 tiroideas, 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 <sup>14</sup>C 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.

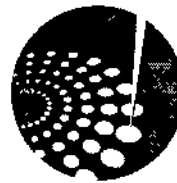
Si se presentan efectos colaterales no hematológicos severos o que comprometen la vida del paciente aun durante el primer curso de inducción, un segundo curso debe comenzarse solamente después que estos efectos colaterales hayan desaparecido.

### **Posología/Dosificación- Modo de Administración:**

#### **Esclerosis Múltiple:**

JORGE A. MOGLIA  
DIRECTOR TÉCNICO  
FARMACÉUTICO M.N. 8111  
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.





Laboratorio  
Internacional  
Argentino SA

3721

FOLIO 106  
Página 2 de 13



## PROYECTO DE PROSPECTO

Se recomienda una dosis de Mitoxantrona de  $12 \text{ mg/m}^2$  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  $140 \text{ mg/m}^2$ .

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  $1500 \text{ cel/mm}^3$ .

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 está 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, aún 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 Hormonoresistente :

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  $14 \text{ mg/m}^2$  de superficie corporal, administrados en una corta perfusión intravenosa cada 21 días.

### Tratamiento Combinado Inicial de Leucemia No Linfocítica Aguda en Adultos:

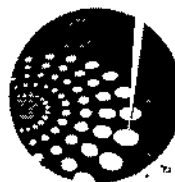
Para la Inducción, se recomienda una dosis de Mitoxantrona de  $12 \text{ mg/m}^2$  de superficie corporal, por día, durante los días 1 a 3, administrados en una perfusión intravenosa y  $100 \text{ mg/m}^2$  de Citarabina durante 7 días administrados en una perfusión continua durante 24 hs durante los días 1 a 7.

La mayoría de las remisiones completas se presentarán luego de la aplicación inicial de Tratamiento de Inducción.

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  $12 \text{ mg/m}^2$  de superficie corporal, por día, administrados en una perfusión intravenosa durante los días 1



## PROYECTO DE PROSPECTO

y 2, y 100 mg/m<sup>2</sup> de Citarabina durante 5 días, administrados en una perfusión continua durante 24 hs 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.

Puede presentarse severa mielosupresión.

Pacientes con Alteración en el Funcionamiento Hepático: En este caso, no se cuenta, en la actualidad con pruebas de laboratorio que permitan efectuar recomendaciones sobre el ajuste de dosis.

### **Contraindicaciones:**

Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la droga.

Embarazo.

Lactancia.

### **Advertencias:**

El tratamiento con Mitoxantrona debe ser efectuado con un cuidadoso y frecuente monitoreo de los parámetros hematológicos y bioquímicos al igual que un frecuente control clínico del paciente.

Si se presentan infecciones sistémicas, deben ser tratadas en forma concomitante o previa al comienzo del tratamiento con Mitoxantrona.

Exámenes de Laboratorio: Se recomienda efectuar un Hemograma Completo, incluyendo Recuento de Plaquetas, antes de cada Curso de tratamiento con Mitoxantrona y, especialmente si se presentan signos y síntomas de infección.

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

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 está disminuida en caso de alteración en el funcionamiento hepático y no hay pruebas de laboratorio que puedan predecir la eliminación del fármaco ni el ajuste de dosis necesario.

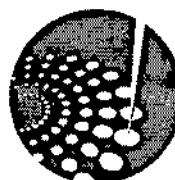
En el caso del tratamiento de pacientes con Leucemia, puede producirse hiperuricemia como consecuencia de la lisis de células tumorales por parte de la Mitoxantrona. En este caso, se aconseja efectuar determinaciones de los niveles plasmáticos de ácido úrico e indicar tratamiento de la hiperuricemia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

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

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.

JORGE A. MOGLIA  
DIRECTOR TÉCNICO  
FARMACÉUTICO M.N. 8111  
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.



## PROYECTO DE PROSPECTO

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 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 Múltiples no deben recibir una dosis total acumulada de Mitoxantrona superior a  $140 \text{ mg/m}^2$ .

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

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.

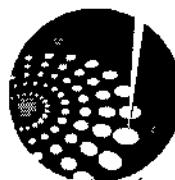
### Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la Fertilidad:

La Mitoxantrona puede producir aberraciones cromosómicas en animales y es mutagénica en sistemas bactericidas.

Se ha observado que la Mitoxantrona produce daño al ADN así como cambios cromosómicos gemelos in vitro.

Los inhibidores de la topoisomerasa 11, incluyendo la Mitoxantrona, en combinación con otros agentes antineoplásicos, han sido asociados con el desarrollo de leucemia aguda.

JORGE A. MOGLIA  
DIRECTOR TÉCNICO  
FARMACÉUTICO M.N. 8111  
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.



## PROYECTO DE PROSPECTO

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

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 disminuido.

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:

La Mitoxantrona puede producir las siguientes reacciones adversas: No puede diferenciarse la causalidad de la Mitoxantrona o su asociación con la Citarabina y/o la 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 cutáneas.

### Reacciones Locales:

Se han reportado casos de flebitis. Además, se reportaron muy pocos casos de necrosis tisular luego de la extravasación.

### Reacciones Hematológicas:

La mielosupresión suele presentarse al inicio del tratamiento y es consistente con la producción de una significativa hipoplasia de la médula ósea. Pueden presentarse hemorragias e infecciones.

Los inhibidores de la Topoisomerasa 11, incluyendo la Mitoxantrona, en combinación con otros agentes antineoplásicos, han sido asociados con el desarrollo de la leucemia aguda.

### Reacciones Gastrointestinales:

Pueden presentarse náuseas y vómitos agudos. Generalmente responden al tratamiento antiemético.

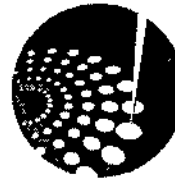
Puede presentarse mucositis y estomatitis.

### Reacciones Cardiovasculares:

Puede presentarse insuficiencia cardíaca congestiva; taquicardia; cambios en el ECG, incluyendo arritmia. Puede además, presentarse angor pectoris y disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda.

### 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.



Laboratorio  
Internacional  
Argentino S.A.

Página 7 de 13



## PROYECTO DE PROSPECTO

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, 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:

Almacenar entre 15°C y 30°C en su envase original. No congelar.

### 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: Jorge A Moglia - Farmacéutico

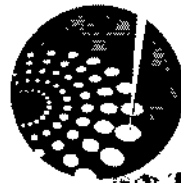
Elaborado en: Laboratorio Internacional Argentino S.A.

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

JORGE A. MOGLIA  
DIRECTOR TÉCNICO  
FARMACÉUTICO M.N. 8111  
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.



Laboratorio  
Internacional  
Argentino SA

37 21

Página 8 de



## INFORMACION PARA EL PACIENTE

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

Industria Argentina

Venta bajo receta Archivada

LEA CON **CUIDADO** ESTA INFORMACIÓN ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO

CONSULTE A SU MÉDICO ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO.

Este medicamento ha sido desarrollado para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

#### ¿QUÉ CONTIENE FADA MITOXANTRONA?

<u>Cada frasco-ampolla contiene:</u>	<u>"x 20 mg"</u>	<u>"x 25 mg"</u>	<u>"x 30 mg"</u>
Mitoxantrona (como 2CIH)	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:

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

#### ¿PARA QUE SE USA FADA MITOXANTRONA?

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).

#### ¿QUE PERSONAS NO PUEDEN RECIBIR FADA MITOXANTRONA?

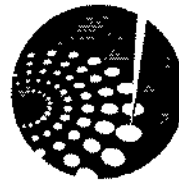
No debe recibir tratamiento con Mitoxantrona

- si es alérgico (hipersensible) a mitoxantrona
- si es alérgico (hipersensible) a cualquiera de los demás componentes de Mitoxantrona FADA
- si está dando el pecho
- si está embarazada

#### ¿QUE CUIDADOS DEBO TENER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Tenga especial cuidado con Mitoxantrona, 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.
- en el pasado Usted ya:



## INFORMACION PARA EL PACIENTE

- 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

Si Usted padece estos problemas de corazón deberían realizarle controles regulares para comprobar que su corazón funciona adecuadamente

- tiene infecciones. Las infecciones deben ser tratadas antes o durante el tratamiento con mitoxantrona.

- Debe tener en cuenta que Mitoxantrona 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)
- la parte blanca del ojo (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.

Mitoxantrona puede causar daños en el feto. Por lo tanto, no debe recibir tratamiento con mitoxantrona:

- si está embarazada (particularmente en el primer trimestre de embarazo)
- si cree que podría estar embarazada o está intentando quedar embarazada

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

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

Empleo en Ancianos: En pacientes Ancianos la eliminación por la orina de la Mitoxantrona puede estar disminuido, por lo cual podría acumularse la droga en la sangre y aumentar el riesgo de toxicidad.

Empleo en Insuficiencia Hepática y Renal: No se ha 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 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.

### ¿QUE CUIDADOS DEBO TENER MIENTRAS ESTOY USANDO ESTE MEDICAMENTO?

#### Uso de otros medicamentos

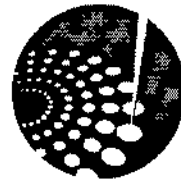
Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

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

- Otros medicamentos que disminuyan la actividad de la médula ósea (mielosupresores, p.ej. otros medicamentos contra el cáncer). Éstos 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



## INFORMACION PARA EL PACIENTE

sanguíneas que deriva en leucemia (síndrome mielodisplásico o SMD)

• Vacunas. La inmunización puede no ser efectiva cuando se realiza durante el tratamiento con mitoxantrona.

### Embarazo y lactancia

Si se queda embarazada durante el tratamiento con Mitoxantrona, debe avisar inmediatamente a su médico. Evite quedarse embarazada. Si usted o su pareja están siendo tratados con Mitoxantrona, deben usar un método anticonceptivo eficaz durante y, por lo menos, 6 meses después de finalizar el tratamiento.

No deben administrarle mitoxantrona si está dando el pecho. Antes de empezar el tratamiento con Mitoxantrona debe interrumpir la lactancia.

### Conducción y uso de máquinas

Mitoxantrona pueden tener una ligera o moderada influencia en su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

No conduzca ni maneje herramientas o máquinas si sufre estos efectos.

### POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

- Mielosupresión (disminución de la actividad de la médula ósea). Esto limita la cantidad de Mitoxantrona que puede recibir. La función de su médula 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).

- Cantidad anormal de células sanguíneas blancas (leucocitos).

- Náuseas y vómitos (leves) en aproximadamente la mitad de los pacientes. Náuseas y vómitos graves en sólo 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

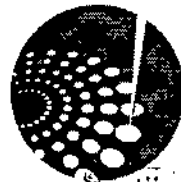
- Infección del tracto urinario

- Sangrado (hemorragia)

- Fiebre

JORGE A. MOGLIA  
DIRECTOR TÉCNICO  
FARMACÉUTICO M.N. 8113  
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.





## INFORMACION PARA EL PACIENTE

- 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 cardiaca después de un tratamiento a largo plazo, bradicardia sinusal (disminución del ritmo del corazón).
- Problemas de 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 de la sangre)
- 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 (transplante 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)

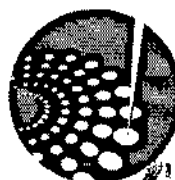
Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

### ¿COMO SE USA ESTE MEDICAMENTO?

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

JORGE A. MOGLIA  
DIRECTOR TÉCNICO  
FARMACÉUTICO M.N. 8111  
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.



## INFORMACION PARA EL PACIENTE

Su médico calculará la dosis individual de Mitoxantrona. 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 ajustará 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 (aproximadamente 5 a 15 minutos) perfusión intravenosa cada 3 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 intravenosa y 100 mg/m<sup>2</sup> de Citarabina durante 7 días 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 24 hs 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.

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

¿QUE DEBO HACER ANTE UNA SOBREDOSIS, O SI USÉ MAS CANTIDAD DE LA NECESARIA?

Si recibe más Mitoxantrona 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.

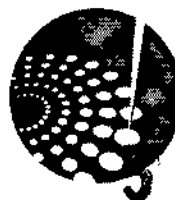
### CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

Teléfonos en Buenos Aires:

(Marque 011 si reside en el interior del país)

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez - Sánchez de Bustamante 1399 - Buenos Aires

JORGE A. MOGLIA  
DIRECTOR TÉCNICO  
FARMACÉUTICO M.N. 5111  
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.



Laboratorio  
Internacional  
Argentino S.A.

Página 13 de 13

FOLIO  
116

CAJA DE ENTRADAS

## INFORMACION PARA EL PACIENTE

4962-2247 ó 4962-6666

Policlínico Posadas - Martínez de Hoz y Marconi, Haedo.

Conmutador 4658-3001/20 - Toxicología interno 314 ó 4654-6648, 4658-7777

Facultad de Medicina de Bs. As. - (Hospital de Clínicas Gral. San Martín) - Paraguay 2351 - Buenos Aires

División Toxicología - Dto. De Medicina 3er. Piso, Sala II - 4961-5452/6001/04/34/46

4962-4022/29/81/83/96 Int. 480

Servicio de Toxicología del Hospital Pedro Elizalde (Ex Casa Cuna) - Av. Montes de Oca 40 - Buenos Aires

4301-2215

¿TIENE USTED ALGUNA PREGUNTA?

0800-333-1234 ANMAT RESPONDE

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE CON SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO

FORMA DE CONSERVACION: Mantener en su envase original entre 15°C y 30°C.

Presentaciones: 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.

"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: Jorge A Moglia - Farmacéutico

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

JORGE A. MOGLIA  
DIRECTOR TÉCNICO  
FARMACÉUTICO M.N. 8111  
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.