

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	MITOXANTRONA
Forma farmacéutica:	Solución inyectable
Fortaleza:	2 mg/mL
Presentación:	Estuche por 1 vial de vidrio incoloro de 10 mL.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	MANA PHARMA, S.L., Madrid, España.
Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):	KWALITY PHARMACEUTICALS LIMITED, H.P., India. Producto terminado
Número de Registro Sanitario:	028-24D2
Fecha de Inscripción:	16 de septiembre de 2024
Composición:	
Cada mL contiene:	
Mitoxantrona (eq. a 2,4 mg de clorhidrato de mitoxantrona)	2,0 mg
Cloruro de sodio	
Ácido acético glacial	
Acetato de sodio anhidro	
Agua para inyecciones	
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 2 a 8 °C. No congelar.

Indicaciones terapéuticas:

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

Contraindicaciones:

No apto para uso subcutáneo, intramuscular, intratecal o intraarterial. Lesión grave con secuelas permanentes puede resultar de la administración intratecal.

Uso en pacientes con mielosupresión profunda.

Lactancia.

Hipersensibilidad a la mitoxantrona o a alguno de los excipientes.

Precauciones:

La mitoxantrona es un fármaco citotóxico activo que deben utilizar médicos familiarizados con el uso de agentes antineoplásicos y que tengan las instalaciones para un seguimiento regular de los parámetros clínicos, hematológicos y bioquímicos durante y después del tratamiento.

Se deben realizar hemogramas completos en serie durante el curso del tratamiento. Es posible que sean necesarios ajustes de dosis según estos recuentos.

Este medicamento contiene 1,38 mmol de sodio por vial.

A tener en cuenta en pacientes con dieta baja en sodio.

Vacunación e Inmunización:

La inmunización puede resultar ineficaz cuando se administra durante el tratamiento con mitoxantrona.

Generalmente no se recomienda la inmunización con vacunas de virus vivos.

Decoloración de la orina y otros tejidos:

La mitoxantrona puede impartir una coloración azul verdosa a la orina durante 24 horas después de la administración, y se debe advertir a los pacientes que esto ocurra durante el tratamiento.

Ocasionalmente se ha informado decoloración azul de la piel y las uñas y muy raramente se puede observar coloración azul reversible de la esclerótica.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

La mitoxantrona es un fármaco citotóxico activo que deben utilizar médicos familiarizados con el uso de agentes antineoplásicos y que tengan los medios para realizar un seguimiento regular de los parámetros clínicos, hematológicos y bioquímicos, así como una observación frecuente del paciente, durante y después del tratamiento. Esto incluye terapias complementarias, incluidos antibióticos.

Mitoxantrona debe administrarse lentamente en una infusión intravenosa de flujo libre.

La mielosupresión puede ser más grave y prolongada en pacientes con mal estado general o quimioterapia y/o radioterapia previa.

Mayor riesgo de leucemia y otras neoplasias malignas:

Puede haber un mayor riesgo de leucemia cuando se utiliza mitoxantrona como tratamiento adyuvante del cáncer de mama no metastásico.

En ausencia de datos suficientes sobre eficacia, Mitoxantrona no debe utilizarse como tratamiento adyuvante del cáncer de mama no metastásico.

Mitoxantrona debe usarse con precaución en pacientes con mielosupresión o mal estado general.

La mitoxantrona es mutagénica in vitro e in vivo en ratas. En la misma especie hubo una posible asociación entre la administración del fármaco y el desarrollo de neoplasia maligna.

Los inhibidores de la topoisomerasa II, incluido el clorhidrato de mitoxantrona, cuando se usan concomitantemente con otros agentes antineoplásicos y/o radioterapia, se han asociado con el desarrollo de leucemia mieloide aguda (LMA) o síndrome mielodisplásico (MDS).

Cambios cardíacos y seguimiento:

Se han notificado casos de cambios cardíacos funcionales, incluida insuficiencia cardíaca congestiva y disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. La mayoría de estos eventos cardíacos han ocurrido en pacientes que han recibido tratamiento previo con antraciclinas, radioterapia mediastínica/torácica previa o con enfermedad cardíaca preexistente. Se recomienda que los pacientes de estas categorías reciban tratamiento con mitoxantrona en dosis y esquema citotóxico completo. Sin embargo, se requiere mayor precaución en estos pacientes y se recomiendan exámenes cardíacos cuidadosos y regulares desde el inicio del tratamiento.

Como la experiencia en el tratamiento prolongado con mitoxantrona es actualmente limitada, se sugiere que también se realice una monitorización cardíaca en pacientes sin factores de riesgo identificables durante un tratamiento que supere los 160 mg/m².

Insuficiencia hepática:

Se recomienda una supervisión cuidadosa al tratar a pacientes con insuficiencia hepática.

Reacciones alérgicas:

En raras ocasiones, los sulfitos pueden causar reacciones de hipersensibilidad graves y broncoespasmo.

Neurotoxicidad y daño/extravasación tisular:

Mitoxantrona no está indicada para inyección intraarterial. Ha habido informes de neuropatía y neurotoxicidad, tanto central como periférica, después de la inyección intraarterial. Estos informes han incluido convulsiones que llevaron a coma y secuelas neurológicas graves, y parálisis con disfunción intestinal y vesical.

Se debe tener mucho cuidado durante la administración para evitar la extravasación en el lugar de la infusión, ya que puede producirse un daño tisular local grave (que requiere desbridamiento e injerto de piel), y para evitar el contacto de mitoxantrona con la piel, las membranas mucosas o los ojos. Los signos o síntomas de extravasación incluyen ardor, dolor, prurito, eritema, hinchazón, coloración azul o ulceración; sin embargo, puede ocurrir sin síntomas acompañantes e incluso si la sangre ha regresado bien al aspirar la aguja de infusión.

Si se sabe o se sospecha que se ha producido una extravasación subcutánea, la inyección o perfusión debe detenerse inmediatamente y reiniciarse en otra vena por encima de la vena anterior o en el brazo contralateral. Se recomienda colocar bolsas de hielo intermitentes sobre el área de extravasación y elevar la extremidad afectada. La bolsa de hielo debe aplicarse durante al menos una hora, o más si el dolor persiste. Debido a la naturaleza progresiva de las reacciones de extravasación, el área de inyección debe examinarse con frecuencia y consultar al cirujano lo antes posible si hay algún signo de una reacción local. El sitio de extravasación debe monitorearse cuidadosamente para detectar signos de necrosis y/o flebitis que puedan requerir atención médica adicional.

Nunca debe administrarse por vía subcutánea, intramuscular o intraarterial y la extravasación produce daño tisular local grave. Ha habido informes de neuropatía local/regional, algunas irreversibles, después de una inyección intraarterial.

Efectos indeseables:

Las frecuencias se definen utilizando la siguiente convención:

Muy común (1/10); común (1/100 a <1/10); poco frecuentes (1/1.000 a <1/100); raro (1/10.000 a 1/1.000); muy raro (1/10.000), desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Más del 10 % de los pacientes pueden sufrir efectos indeseables.

La mielosupresión es una reacción adversa limitante de la dosis de mitoxantrona.

La mielosupresión puede ser más profunda y prolongada en pacientes que previamente han recibido quimioterapia o radioterapia.

En caso de carcinoma de próstata resistente a hormonas:

En un estudio aleatorizado de fase III en el que se aumentó la dosis de mitoxantrona a partir de un número de neutrófilos $> 1.000/\text{mm}^3$, se observó neutropenia de grado 4 de la OMS ($\text{RAN} < 500/\text{mm}^3$) en el 54 % de los pacientes que recibieron mitoxantrona y prednisona en dosis bajas. La dosis mediana fue de $12 \text{ mg}/\text{m}^2$; 36 de 84 pacientes recibieron más de $12 \text{ mg}/\text{m}^2$ de mitoxantrona. En un estudio aleatorizado separado en el que los pacientes fueron tratados con $14 \text{ mg}/\text{m}^2$ de mitoxantrona, se observó neutropenia de grado 4 en el 23% de los pacientes que recibieron mitoxantrona e hidrocortisona. En ambos estudios se produjeron fiebre neutropénica e infecciones en pacientes tratados con mitoxantrona e hidrocortisona. La incidencia de infecciones fue del 17% en uno de los estudios, y la de fiebre sin infección fue del 14%; en el otro estudio, se produjeron infecciones sistémicas en el 10%, infecciones del tracto urinario en el 9%, infecciones de la piel en el 5% y fiebre en el 6% de los casos. En estos estudios, se observaron recuentos de plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$ en el 4% y el 3% de los pacientes que recibieron mitoxantrona y corticosteroides.

Infecciones e infestaciones:

Muy común: Infecciones.

Frecuentes: Infección del tracto respiratorio superior, neumonía, sepsis.

Frecuencia desconocida: Infección del tracto urinario.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos):

Frecuencia desconocida: Leucemia aguda.

Los inhibidores de la topoisomerasa II, incluida la mitoxantrona, en combinación con otros agentes antineoplásicos y/o radioterapia, se han asociado con el desarrollo de leucemia mieloide aguda (LMA) o síndrome mielodisplásico (MDS) (ver también sección. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy frecuentes: mielosupresión, hipoplasia de la médula ósea, leucopenia, granulocitopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia, número anormal de leucocitos.

Trastornos del sistema inmunológico:

Poco frecuentes: inmunosupresión, reacción anafiláctica/anafilactoide (incluido shock anafiláctico), reacciones alérgicas (incluido exantema, disnea, hipotensión).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Frecuentes: Anorexia

Frecuencia desconocida: Hiperuricemia

Desórdenes psiquiátricos:

Poco frecuentes: ansiedad, confusión.

Trastornos del sistema nervioso:

Poco frecuentes: reacciones adversas neurológicas no específicas como mareos, somnolencia, neuritis, convulsiones, parestesia. Dolor de cabeza.

Trastornos oculares:

Poco frecuentes: coloración azul reversible de la esclerótica, conjuntivitis.

Trastornos cardíacos:

Muy común: cambios transitorios en el ECG después de un tratamiento prolongado.

Frecuentes: reducción asintomática de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca, dolor en el pecho, insuficiencia cardíaca congestiva después de un tratamiento a largo plazo (2,6% con una dosis acumulada de 140 mg/m²).

Bradicardia sinusal.

Poco frecuentes: arritmia aguda.

Raras: miocardiopatía

Frecuencia desconocida: Infarto de miocardio.

Se debe controlar la función cardíaca en pacientes que recibieron dosis acumuladas >160 mg/m² de mitoxantrona.

Los pacientes que han recibido previamente antraciclina u otra radioterapia oncolítica y/o mediastínica cardiotóxica y que además padecen una enfermedad cardiovascular subyacente, tienen un mayor riesgo de sufrir afección cardíaca. Los informes posteriores a la comercialización han demostrado cardiotoxicidad en el tratamiento con mitoxantrona en dosis acumuladas inferiores a 100 mg/m².

Trastornos vasculares:

Muy común: hemorrágico

Común: hipotensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuencia desconocida: Disnea.

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: Náuseas y vómitos (en aproximadamente el 50% de los pacientes, graves en el 1%). Mucositis, estomatitis, diarrea, estreñimiento, pérdida de apetito, dolor abdominal.

Frecuentes: Sangrado gastrointestinal.

Trastornos hepatobiliares:

Frecuentes: Hepatotoxicidad.

Poco frecuentes: aumento transitorio de las enzimas hepáticas y la bilirrubina, deterioro grave de la función hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Muy frecuentes: Alopecia grado I-II en aprox. El 50% de los pacientes (la alopecia grave es rara).

Frecuentes: erupción cutánea, eritema.

Poco frecuentes: decoloración azul de la piel y las uñas.

Frecuencia desconocida: Trastornos de las uñas (por ejemplo, onicólisis, distrofia ungueal).

Extravasación en el lugar de la perfusión que puede provocar eritema, hinchazón, dolor, ardor y/o decoloración azul de la piel. La extravasación puede provocar necrosis tisular con la consiguiente necesidad de desbridamiento e injerto de piel.

Trastornos renales y urinarios:

Frecuentes: Nefrotoxicidad.

Poco frecuentes: niveles elevados de creatinina sérica y nitrógeno ureico en sangre. Coloración azul verdosa de la orina durante 24 horas después de la administración.

Raras: hiperuricemia.

Sistema Reproductivo y Trastornos de la Mama:

Poco frecuentes: amenorrea.

Desórdenes generales y condiciones administrativas del sitio:

Muy común: Fiebre.

Frecuentes: fatiga, edema.

Frecuencia desconocida: También se ha informado flebitis en el lugar de la perfusión.

Debilidad

Investigaciones:

Muy raro: cambio de peso.

Raramente se ha observado síndrome de lisis tumoral (caracterizado por hiperuricemia, hiperpotasemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia) durante la quimioterapia como agente único con mitoxantrona, así como durante la quimioterapia combinada.

En pacientes con leucemia, el patrón de reacciones adversas es generalmente similar, aunque hay un aumento tanto en frecuencia como en gravedad, en particular en el caso de estomatitis y mucositis. Se han notificado dos incidencias de muerte súbita entre pacientes con esclerosis diseminada tratados con mitoxantrona. Se desconoce si existe una relación causal con el uso de mitoxantrona.

Posología y modo de administración:

Sólo para uso intravenoso

Mitoxantrona debe administrarse mediante perfusión intravenosa.

El concentrado de mitoxantrona debe diluirse antes de su uso.

Se debe tener cuidado para evitar el contacto de mitoxantrona con la piel, las membranas mucosas y los ojos.

Instrucciones de uso y manipulación para obtener más instrucciones.

Sólo para un solo uso. Cualquier solución no utilizada debe desecharse.

Las jeringas que contienen este producto deben etiquetarse como "Mitoxantrona, sólo para uso intravenoso".

Cáncer de mama metastásico, linfoma no Hodgkin:

Dosis de agente único:

La dosis inicial recomendada de mitoxantrona como agente único es de 14 mg/m² de superficie corporal, administrada como una dosis intravenosa única que puede repetirse a intervalos de 21 días. Se recomienda una dosis inicial más baja (12 mg/m² o menos) en pacientes con reservas inadecuadas de médula ósea, por ejemplo, debido a quimioterapia previa o mal estado general.

La modificación de la dosis y el momento de la dosificación posterior deben determinarse mediante criterio clínico dependiendo del grado y la duración de la mielosupresión. Para ciclos posteriores, normalmente se puede repetir la dosis anterior si los recuentos de glóbulos blancos y plaquetas han vuelto a los niveles normales después de 21 días. La siguiente tabla se sugiere como guía para el ajuste de dosis en el tratamiento del cáncer de mama metastásico y del linfoma de Hodgkin según el nadir hematológico (que generalmente ocurre aproximadamente 10 días después de la administración).

Terapia combinada:

Mitoxantrona se ha administrado como componente de una terapia combinada. En casos de cáncer de mama metastásico, las combinaciones de mitoxantrona con otros agentes citotóxicos, incluidos ciclofosfamida y 5- fluorouracilo, o metotrexato y mitomicina C, parecieron ser eficaces. Para obtener información sobre ajustes de dosis y método de administración, consulte la literatura publicada.

Como guía, cuando se usa mitoxantrona en quimioterapia combinada con otro agente mielosupresor, la dosis inicial de mitoxantrona debe reducirse entre 2 y 4 mg/m² por debajo de las dosis recomendadas para el uso de un solo agente. Las dosis posteriores, como se describe en la tabla anterior, dependen del grado y la duración de la mielosupresión.

Leucemia aguda no linfocítica en adultos:

Dosis de agente único en recaída:

La dosis recomendada para la inducción de la remisión es de 12 mg/m² de superficie corporal, administrada como una dosis intravenosa única al día durante cinco días consecutivos (un total de 60 mg/m²). En estudios clínicos con una dosis de 12 mg/m² al día durante 5 días, los pacientes que lograron una remisión completa lo hicieron como resultado del primer ciclo de inducción.

Terapia combinada:

La mitoxantrona se ha utilizado en regímenes combinados para el tratamiento de la leucemia aguda no linfocítica (ANLL).

La mayor parte de la experiencia clínica ha sido con mitoxantrona combinada con arabinósido de citosina. Esta combinación se ha utilizado con éxito para el tratamiento primario de ANLL así como en el tratamiento de la recaída.

Utilice citarabina después del "arabinósido de citosina".

Un régimen eficaz para la inducción en pacientes no tratados previamente ha sido el de mitoxantrona 1012 mg/m² IV durante 3 días combinado con arabinósido de citosina 100 mg/m² IV durante 7 días (mediante infusión continua). A esto le siguen segundos cursos de inducción y consolidación según lo considere apropiado el médico tratante. En los estudios clínicos, la duración del tratamiento en los ciclos de inducción y consolidación con mitoxantrona se ha reducido a 2 días y la de arabinósido de citosina a 5 días. Sin embargo, la modificación del régimen anterior debe ser realizada por el médico tratante dependiendo de los factores individuales del paciente.

También se ha demostrado la eficacia de mitoxantrona en combinación con etopósido en pacientes que habían recaído o que eran refractarios a la quimioterapia convencional primaria. El uso de mitoxantrona en combinación con etopósido, al igual que con otros citotóxicos, puede provocar una mayor mielosupresión que con mitoxantrona sola.

Se debe hacer referencia a la literatura publicada para obtener información sobre regímenes de dosificación específicos. La mitoxantrona debe ser utilizada por médicos con experiencia en el uso de regímenes de quimioterapia. El médico tratante debe realizar ajustes de dosis según corresponda, teniendo en cuenta la toxicidad, la respuesta y las características individuales del paciente.

Leucocitos (por mm³)

Plaquetas (por mm³)

Tiempo hasta la recuperación: Dosis posterior después de una recuperación hematológica adecuada >1,500 >50,000 21 días Repetir la dosis anterior después de la recuperación >1,500 >50,000 >21 días Suspender hasta la recuperación y luego repetir la dosis anterior <1,500 <50,000 Cualquier duración Disminuir en 2 mg/m² respecto a la anterior dosis después de la recuperación <1,000 <25,000 Cualquier duración Disminuir en 4 mg/m² con respecto a la dosis anterior después de la recuperación

c) Niños y adolescentes:

Como la experiencia con mitoxantrona en la leucemia pediátrica es limitada, actualmente no se pueden dar recomendaciones posológicas en esta población de pacientes.

Deterioro hepático

La mitoxantrona no se recomienda en pacientes con señales de función hepática anormales porque su eliminación se reduce por insuficiencia hepática y las mediciones de laboratorio no pueden predecir el grado de esta. Por lo tanto, no se pueden recomendar ajustes de dosis adecuados. Se deben realizar pruebas de función hepática antes de cada ciclo de tratamiento. Se recomienda una supervisión cuidadosa al tratar a pacientes con insuficiencia hepática grave. No se ha establecido la seguridad de mitoxantrona en estos pacientes.

Método de administración:

Sólo para uso intravenoso.

Diluya el volumen requerido de concentrado estéril de mitoxantrona al menos a 50 ml en cualquiera de las siguientes soluciones para perfusión: cloruro de sodio 900 mg/100 ml, glucosa 5000 mg/100 ml, o cloruro de sodio 180 mg/100 ml y glucosa 4000 mg/100 ml. Utilice accesorios Leur-lock en todas las jeringas y juegos. Se recomiendan agujas de gran calibre para minimizar la presión y la posible formación de aerosoles.

Este último también puede reducirse mediante el uso de una aguja de ventilación.

Administre la solución resultante durante no menos de 3 minutos a través del tubo de una infusión intravenosa de los líquidos anteriores. Mitoxantrona no debe mezclarse con otros fármacos en la misma infusión.

Si se produce extravasación, la administración debe suspenderse inmediatamente y reiniciarse en otra vena.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

El uso concomitante de mitoxantrona con otros agentes antineoplásicos y/o radioterapia se ha asociado con el desarrollo de leucemia mieloide aguda (LMA) o síndrome mielodisplásico (MDS).

La mitoxantrona en combinación con otros medicamentos mielosupresores puede aumentar la mielotoxicidad de la mitoxantrona y/o la de los medicamentos concomitantes".

La combinación de mitoxantrona con medicamentos potencialmente cardiotoxicos (por ejemplo, otras antraciclinas) aumenta la toxicidad cardíaca. La inmunización puede resultar ineficaz cuando se administra durante el tratamiento con mitoxantrona (debe evitarse la inmunización con vacunas de virus vivos).

Uso en Embarazo y lactancia:

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Normalmente, mitoxantrona no debe administrarse a pacientes que estén embarazadas. Si el medicamento se usa durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras lo toma, se debe informar a la paciente sobre el peligro potencial para el feto.

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil y a sus parejas que eviten quedar embarazadas y utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos seis meses después de finalizar el tratamiento.

Mitoxantrona se excreta en la leche materna y se han informado concentraciones significativas (18 ng/ml) durante 28 días después de la última administración. Debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves en los lactantes debido a la mitoxantrona, se debe suspender la lactancia antes de iniciar el tratamiento.

La mitoxantrona puede ser genotóxica. Por lo tanto, se recomienda a los hombres tratados con mitoxantrona que no procreeen un niño durante el tratamiento y hasta 6 meses después y que busquen asesoramiento sobre la preservación espermática antes del tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad irreversible como resultado del tratamiento con mitoxantrona.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Se han informado somnolencia y confusión. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan, operen maquinaria ni participen en actividades en las que estos síntomas puedan ponerlos a ellos mismos o a otros en riesgo.

Sobredosis:

No se conoce ningún antídoto específico para la mitoxantrona. Puede observarse toxicidad hematopoyética, gastrointestinal, hepática o renal, dependiendo de la dosis administrada y del estado físico del paciente. En casos de sobredosis, se debe vigilar estrechamente a los pacientes y el tratamiento debe ser sintomático y de apoyo.

En raras ocasiones se han producido muertes como resultado de leucopenia grave con infección en pacientes que recibieron accidentalmente inyecciones en bolo único de mitoxantrona en más de diez veces la dosis recomendada. La mitoxantrona se une ampliamente a los tejidos y es poco probable que la diálisis peritoneal o la hemodiálisis sean eficaces para controlar la sobredosis.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L01DB07

Grupo farmacoterapéutico: L: Agentes antineoplásicos e Inmunomoduladores, L01: Agentes antineoplásicos, L01D: Antibióticos citotóxicos y sustancias relacionadas, L01DB: Antraciclinas y sustancias relacionadas.

Mecanismo de acción

La mitoxantrona, un agente reactivo del ADN que se intercala en el ácido desoxirribonucleico (ADN) a través de enlaces de hidrógeno, provoca entrecruzamientos y roturas de hebras. La mitoxantrona también interfiere con el ácido ribonucleico (ARN) y es un potente inhibidor de la topoisomerasa II, una enzima responsable de desenrollar y reparar el ADN dañado. Tiene un efecto citocida en células humanas cultivadas tanto en proliferación como en no proliferación, lo que sugiere una falta de especificidad de fase del ciclo celular y de actividad contra neoplasias de rápida proliferación y de crecimiento lento. La mitoxantrona bloquea el ciclo celular en la fase G2, lo que provoca un aumento del ARN celular y la poliploidía.

Se ha demostrado in vitro que la mitoxantrona inhibe la proliferación de células B, células T y macrófagos y altera la presentación de antígenos, así como la secreción de interferón gamma, factor de necrosis tumoral alfa e interleucina-2.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Los estudios farmacocinéticos en animales en ratas, perros y monos que recibieron mitoxantrona radiomarcada indican una distribución proporcional de la dosis rápida y extensa en la mayoría de los tejidos.

La mitoxantrona no atraviesa la barrera hematoencefálica en medida apreciable. La distribución en los testículos es relativamente baja.

En ratas preñadas la placenta es una barrera ineficaz. Las concentraciones plasmáticas disminuyen rápidamente durante las dos primeras horas y lentamente a partir de entonces. Los datos en animales establecieron la excreción biliar como la principal vía de eliminación. En ratas, la vida media de eliminación de la radiactividad en los tejidos osciló entre 20 y 25 días, en comparación con la vida media en plasma de 12 días. La mitoxantrona no se absorbe significativamente en animales después de la administración oral.

Los estudios farmacocinéticos en pacientes después de la administración intravenosa de mitoxantrona demostraron un aclaramiento plasmático trifásico. La distribución a los tejidos es rápida y extensa. La eliminación del fármaco es lenta con una vida media media de 12 días (rango 5-18) y concentraciones tisulares persistentes. Se obtuvieron estimaciones similares de la vida media de pacientes que recibieron una dosis única de mitoxantrona cada 21 días y de pacientes que recibieron dosis durante 5 días consecutivos cada 21 días.

La mitoxantrona se excreta por los sistemas renal y hepatobiliar. Sólo el 20-32% de la dosis administrada se excretó dentro de los primeros cinco días después de la administración (orina 6-11%, heces 13-25%).

Del material recuperado en la orina, el 65 % era mitoxantrona sin cambios y el 35 % restante se compone principalmente de dos metabolitos inactivos y sus conjugados de glucurónido. Aproximadamente dos tercios de la excreción se produjeron durante el primer día.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No refiere

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 16 de septiembre de 2024.