

INFORMACIÓN PARA PROFESIONALES SANITARIOS SOBRE LOS RIESGOS ASOCIADOS AL USO DE MITOXANTRONA

Información sobre prevención de riesgos acordada con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Septiembre - 2024

Disponible en la página web de la AEMPS www.aemps.gob.es

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente o del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>.

Contenido

I. Introducción	2
II. Riesgos más importantes asociados al uso de mitoxantrona	2
1. Toxicidad miocárdica.....	2
2. Leucemia mieloide aguda relacionada con el tratamiento (LMA-t) y síndrome mielodisplásico relacionado con el tratamiento (SMD-t).....	3
III. Preguntas Frecuentes	4
1. ¿Cuál es la dosis acumulada máxima a lo largo de la vida recomendada de mitoxantrona para el tratamiento de la EM?.....	4
2. Antes de iniciar el tratamiento con mitoxantrona, ¿qué pruebas de laboratorio deben hacerse?.....	4
3. ¿Qué análisis de laboratorio se recomiendan durante y después del tratamiento con mitoxantrona? ¿Y durante cuánto tiempo?.....	4
4. ¿Qué ocurre si mi paciente tiene una FEVI inferior al 50%?.....	4
5. ¿Qué ocurre si mi paciente tiene recuentos bajos de células sanguíneas?.....	5

I. Introducción

Lea este material sobre prevención de riesgos junto con la ficha técnica del producto disponible en www.aemps.gob.es.

Esta guía contiene información de seguridad importante dirigida a los profesionales sanitarios implicados en el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple (EM) recidivante altamente activa asociada con una evolución rápida de la discapacidad en la que no existen opciones terapéuticas alternativas, que inician la terapia con mitoxantrona.

El objetivo de esta guía es describir algunos riesgos graves (toxicidad miocárdica y hematotoxicidad) asociados con el uso de mitoxantrona y proporcionar recomendaciones importantes sobre cómo mitigar estos riesgos mediante el asesoramiento, el control y el tratamiento del paciente.

Tenga en cuenta que esta guía no cubre todas las reacciones adversas asociadas al uso de mitoxantrona. Consulte la ficha técnica para obtener una descripción completa de las posibles reacciones adversas.

Además de esta guía, se ha elaborado una **lista de comprobación** dirigida al prescriptor con recomendaciones para la monitorización del tratamiento con mitoxantrona.

Por otro lado, se han elaborado dos materiales informativos de seguridad dirigidos a pacientes: una **guía del paciente** y una **tarjeta de información para el paciente**. Entregue ambos documentos a sus pacientes y revíselos con ellos.

II. Riesgos más importantes asociados al uso de mitoxantrona

1. Toxicidad miocárdica

En pacientes con EM tratados con mitoxantrona pueden producirse cambios cardíacos funcionales que se manifiestan principalmente como deterioro asintomático de la FEVI, pero también en su forma más grave con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) potencialmente irreversible y mortal. La cardiotoxicidad puede producirse en cualquier momento durante el tratamiento con mitoxantrona o meses o años después de la finalización del tratamiento.

Los signos y síntomas incluyen:

- Dificultad para respirar.
- Retención de líquidos en tobillos y piernas.
- Ritmo cardíaco anómalo.
- Cansancio.
- Reducción de la capacidad para hacer ejercicio.

El riesgo aumenta con la dosis acumulada; sin embargo, la toxicidad cardíaca con mitoxantrona puede producirse con dosis acumuladas menores independientemente de si existen o no factores de riesgo cardíaco.

Por lo general, los pacientes con EM no deben recibir una dosis acumulada máxima durante toda la vida superior a 72 mg/m².

La enfermedad cardiovascular activa o latente, la radioterapia previa o concomitante en el área mediastínica/pericárdica, el tratamiento previo con otras antraciclinas o antracenedionas (es decir, daunorubicina o doxorubicina) o el uso concomitante de otros medicamentos cardiotoxicos puede aumentar el riesgo de toxicidad cardíaca.

Antes de iniciar el tratamiento con mitoxantrona se debe realizar una evaluación cuidadosa del beneficio-riesgo, especialmente sobre los factores de riesgo cardíacos subyacentes.

El tratamiento no debe iniciarse en pacientes que han sido tratados previamente con mitoxantrona.

Para minimizar el riesgo de cardiotoxicidad, se recomienda la evaluación de la FEVI mediante ecocardiograma o ventriculografía nuclear (VRN) también denominada MUGA:

- Antes de la administración de la dosis inicial de mitoxantrona.
- Antes de cada dosis en pacientes con EM.
- Cada año durante un máximo de 5 años después del final del tratamiento.

Habitualmente, mitoxantrona no debe administrarse a pacientes con EM, con una FEVI inferior al 50% o una reducción clínicamente significativa de la FEVI.

Es importante informar al paciente antes del inicio del tratamiento con mitoxantrona para la EM acerca del posible riesgo cardiotóxico. Debe informarse al paciente sobre los posibles signos y síntomas y de la necesidad de notificarlos en cuanto aparezcan, así como de cumplir con las recomendaciones de monitorización.

2. Leucemia mieloide aguda relacionada con el tratamiento (LMA-t) y síndrome mielodisplásico relacionado con el tratamiento (SMD-t)

Los inhibidores de la topoisomerasa II, incluida la mitoxantrona, cuando se usan en monoterapia o en especial de forma concomitante con otros agentes antineoplásicos y/o radioterapia, se han asociado con el desarrollo de LMA-t o SMD-t.

La frecuencia parece aumentar con dosis acumuladas mayores, aunque la asociación entre el riesgo hematológico y la dosis acumulada de mitoxantrona administrada aún no está clara.

Morfológicamente, el SMD-t y la LMA-t se parecen principalmente a la LMA con displasia en múltiples linajes. En general, la LMA-t se distingue del SMD-t únicamente basándose en un recuento de blastos (es decir, mieloblastos, linfocitos inmaduros) $\geq 20\%$ en sangre periférica o médula ósea. El SMD puede progresar a LMA.

Las leucemias agudas relacionadas con mitoxantrona se caracterizan por una latencia corta; inicio agudo y cambios citogenéticos similares a los de las leucemias de novo. Estos casos de LMA-t suelen presentarse con leucemia rápidamente progresiva y recuentos de linfocitos altos.

Los signos y síntomas de la LMA-t y el SMD-t son inespecíficos y suelen estar relacionados con las citopenias sanguíneas:

- Anemia: cansancio crónico, dificultad para respirar, sensación de frío, a veces dolor torácico
- Neutropenia: aumento de la sensibilidad a la infección
- Trombocitopenia: aumento de la sensibilidad a hemorragias y equimosis, así como hemorragias subcutáneas que provocan púrpura o petequias.

No obstante, los pacientes podrían no presentar síntomas.

Debido al riesgo de desarrollar neoplasias malignas secundarias, se debe determinar la relación beneficio-riesgo del tratamiento con mitoxantrona antes de iniciar el tratamiento.

El tratamiento con mitoxantrona debe acompañarse de un control estricto y frecuente de los parámetros analíticos hematológicos y bioquímicos, así como de la observación frecuente de los pacientes.

Se debe obtener un hemograma completo, incluyendo plaquetas:

- Antes de la administración de la dosis inicial de mitoxantrona.
- 10 días después de la administración.
- Antes de cada perfusión posterior.
- En caso de signos y síntomas de una infección.

Antes de iniciar el tratamiento con mitoxantrona para la EM debe informarse al paciente sobre los posibles riesgos de neoplasia maligna, los posibles signos y síntomas de leucemia aguda y de la necesidad de buscar atención médica en cuanto aparezcan estos síntomas, así como de cumplir con las recomendaciones de monitorización.

III. Preguntas Frecuentes

1. ¿Cuál es la dosis acumulada máxima a lo largo de la vida recomendada de mitoxantrona para el tratamiento de la EM?

La dosis acumulada máxima durante toda la vida **no debe superar los 72 mg/m²**.

2. Antes de iniciar el tratamiento con mitoxantrona, ¿qué pruebas de laboratorio deben hacerse?

Para minimizar los posibles riesgos cardiotoxicos y hematotóxicos, los médicos prescriptores deben cumplir el procedimiento de selección recomendado antes de iniciar el tratamiento con mitoxantrona para la EM.

o **Evaluación de la FEVI mediante ecocardiograma o VRN (MUGA).**

Importante: Habitualmente, mitoxantrona no debe administrarse a pacientes con EM y con FEVI < 50% o con una reducción clínicamente significativa de la FEVI.

o **Hemograma completo, incluidas plaquetas.**

Importante: En general, el tratamiento con mitoxantrona no debe administrarse a pacientes con recuentos iniciales de neutrófilos inferiores a 1.500 células/ μ l.

3. ¿Qué análisis de laboratorio se recomiendan durante y después del tratamiento con mitoxantrona? ¿Y durante cuánto tiempo?

Para minimizar los posibles riesgos cardiotoxicos y hematotóxicos, los médicos prescriptores deben cumplir el procedimiento de seguimiento durante el tratamiento con mitoxantrona y hasta 5 años después del mismo.

o **Evaluación de la FEVI mediante ecocardiograma o VRN (MUGA):**

- antes de cada dosis posterior y
- anualmente hasta 5 años después de finalizar el tratamiento.

Importante: Habitualmente, mitoxantrona no debe administrarse a pacientes con EM y con FEVI <50 % o con una reducción clínicamente significativa de la FEVI.

o **Hemograma completo, incluidas las plaquetas:**

- 10 días después de la administración de la dosis inicial,
- antes de cada perfusión posterior, y
- en caso de signos y síntomas de infección.

4. ¿Qué ocurre si mi paciente tiene una FEVI inferior al 50%?

Habitualmente, mitoxantrona no debe administrarse a pacientes con EM y con FEVI <50 % o con una reducción clínicamente significativa de la FEVI.

5. ¿Qué ocurre si mi paciente tiene recuentos bajos de células sanguíneas?

En general, el tratamiento con mitoxantrona no debe administrarse a pacientes con recuentos iniciales de neutrófilos inferiores a 1.500 células/ μl .

Si mitoxantrona se administra repetidamente, los ajustes de la dosis deben guiarse por el alcance y la duración de la mielosupresión.

Fórmula leucocitaria en los 21 días siguientes a la perfusión de mitoxantrona

- o Signos y síntomas de infección y fórmula leucocitaria con grado 3 de la OMS: dosis siguiente 10 mg/m².
- o Signos y síntomas de infección y fórmula leucocitaria con grado 4 de la OMS: dosis siguiente 8 mg/m².

Fórmula leucocitaria 7 días antes de la perfusión de mitoxantrona

- o Signos y síntomas de infección y fórmula leucocitaria con grado 1 de la OMS: dosis siguiente 9 mg/m².
- o Signos y síntomas de infección y fórmula leucocitaria con grado 2 de la OMS: dosis siguiente 6 mg/m².
- o Signos y síntomas de infección y fórmula leucocitaria con grado 3-4 de la OMS: interrupción del tratamiento.