

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mitoxantrona Accord 2 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de concentrado para solución para perfusión contiene 2 mg de mitoxantrona (como hidrocloreto).

Cada vial de 5 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 10 mg de mitoxantrona (como hidrocloreto).

Cada vial de 10 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 20 mg de mitoxantrona (como hidrocloreto).

Cada vial de 15 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 30 mg de mitoxantrona (como hidrocloreto).

#### Excipiente(s) con efecto conocido

Cada ml de concentrado para solución para perfusión contiene 3,40 mg de sodio

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Aspecto: Solución azul oscuro. pH en el rango de 3,0 a 4,5 aproximadamente y osmolalidad en el rango de 250 a 300 mOsmol/kg aproximadamente.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Mitoxantrona Accord está indicada para el tratamiento del cáncer de mama metastásico.

Mitoxantrona Accord está indicada para el tratamiento del linfoma no Hodgkin.

Mitoxantrona Accord está indicada para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA) en adultos.

Mitoxantrona Accord en pautas de combinación está indicada en el tratamiento de remisión-inducción de la crisis blástica en la leucemia mieloide crónica.

Mitoxantrona Accord está indicada en combinación con corticosteroides como tratamiento paliativo (p. ej., alivio del dolor) relacionado con el cáncer de próstata avanzado resistente a la castración.

Mitoxantrona Accord está indicada en el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple recidivante altamente activa asociada con una evolución rápida de la discapacidad para la que no existen opciones terapéuticas alternativas (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

#### 4.2. Posología y forma de administración

Posología

Mitoxantrona Accord debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos citotóxicos.

#### **Adultos y pacientes de edad avanzada:**

Cáncer de mama metastásico, linfoma no Hodgkin:

### Tratamiento en Monoterapia:

La dosis inicial recomendada de mitoxantrona utilizada en monoterapia es de 14 mg/m<sup>2</sup> de área corporal, administrada como dosis intravenosa única, que se puede repetir a intervalos de 21 días. Una dosis inicial inferior (12 mg/m<sup>2</sup> o menos) se recomienda en pacientes con reservas de médula ósea inadecuadas, por ejemplo debido a quimioterapia previa o a un mal estado general.

La modificación de la dosis y el momento de administración posterior se deben determinar según razonamiento clínico en función del grado y la duración de la mielodepresión. Generalmente, para los ciclos posteriores se puede repetir la dosis previa si los recuentos de leucocitos y plaquetas han vuelto a los niveles normales tras 21 días.

Se sugiere la siguiente tabla como guía para el ajuste de la dosis, en el tratamiento del cáncer de mama metastásico y el linfoma no Hodgkin, de acuerdo con el nadir hematológico (que suele aparecer unos 10 días después de la administración de la dosis).

Nadir de leucocitos y plaquetas	Tiempo hasta la recuperación	Dosis siguientes
Si el nadir de leucocitos es > 1.500 $\mu$ l y el nadir de plaquetas > 50.000 $\mu$ l	Recuperación $\leq$ 21 días	Repetir la dosis anterior
Si el nadir de leucocitos es > 1.500 $\mu$ l y el nadir de plaquetas > 50.000 $\mu$ l	Recuperación > 21 días	Dejar en suspenso hasta la recuperación y, a continuación, repetir la dosis anterior.
Si el nadir de leucocitos es < 1.500 $\mu$ l o el nadir de plaquetas < 50.000 $\mu$ l	Cualquier duración	Reducir en 2 mg/m <sup>2</sup> respecto a la dosis anterior después de la recuperación
Si el nadir de leucocitos es < 1.000 $\mu$ l o el nadir de plaquetas es < 25.000 $\mu$ l	Cualquier duración	Reducir en 4 mg/m <sup>2</sup> respecto a la dosis anterior después de la recuperación

### Tratamiento combinado

Mitoxantrona se ha administrado como parte de un tratamiento combinado. En el cáncer de mama metastásico, las combinaciones de mitoxantrona con otros citotóxicos incluida la ciclofosfamida y el 5-fluorouracilo o el metotrexato y la mitomicina C han demostrado ser eficaces.

Mitoxantrona también se ha utilizado en varias combinaciones para el linfoma no Hodgkin. Sin embargo, los datos actuales son limitados y no se pueden recomendar pautas posológicas específicas.

En pautas de combinación con mitoxantrona, se ha observado eficacia en dosis iniciales que varían desde 7 a 8 a 10 a 12 mg/m<sup>2</sup>, en función del tipo de combinación y la frecuencia utilizadas.

Como guía, cuando se utiliza mitoxantrona en quimioterapia de combinación con otro agente mielodepresor, la dosis inicial de mitoxantrona debe reducirse en 2 a 4 mg/m<sup>2</sup> por debajo de las dosis recomendadas para el empleo en monoterapia. La dosis siguiente, tal como se indica en la tabla anterior, depende del grado y la duración de la mielodepresión.

### Leucemia mieloide aguda

#### Tratamiento en monoterapia en la recaída

La dosis recomendada para la inducción de la remisión es de 12 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, administrada diariamente como dosis intravenosa única durante cinco días consecutivos (total de

60 mg/m<sup>2</sup>). En estudios clínicos con una dosis diaria de 12 mg/m<sup>2</sup> durante 5 días, los pacientes que lograron una remisión completa lo hicieron como resultado del primer ciclo de inducción.

#### Tratamiento combinado

Para la inducción, la dosis recomendada es de 12 mg/m<sup>2</sup> de mitoxantrona al día, los días 1 a 3 administrados como perfusión intravenosa, y 100 mg/m<sup>2</sup> de citarabina durante 7 días en forma de perfusión continua de 24 horas de duración los días 1 a 7.

La mayor parte de las remisiones completas se alcanzan tras el primer ciclo de tratamiento de inducción. En caso de respuesta antileucémica incompleta, se puede administrar un segundo ciclo de inducción con mitoxantrona durante 2 días y citarabina durante 5 días, utilizando los mismos niveles de dosis diaria. Si se observa toxicidad no hematológica grave o potencialmente mortal durante el primer ciclo de inducción, el segundo ciclo de inducción se debe dejar en suspenso hasta que la toxicidad se resuelva.

El tratamiento de consolidación, que se utilizó en dos grandes ensayos multicéntricos aleatorizados, consiste en 12 mg/m<sup>2</sup> de mitoxantrona al día administrados como perfusión intravenosa los días 1 y 2, y 100 mg/m<sup>2</sup> de citarabina durante 5 días administrados como perfusión continua de 24 horas los días 1 a 5. El primer ciclo se administró aproximadamente 6 semanas después del ciclo de inducción final, el segundo ciclo se administró generalmente 4 semanas después del primero.

Un solo ciclo de 6 mg/m<sup>2</sup> de mitoxantrona administrada por vía intravenosa (i.v.) bolus, 80 mg/m<sup>2</sup> de etopósido intravenoso durante un periodo de 1 hora y 1 g/m<sup>2</sup> de citarabina (Ara-C) intravenosa durante un periodo de 6 horas durante 6 días (MEC) mostró actividad antileucémica como tratamiento de rescate para la LMA resistente.

#### *Tratamiento de crisis blástica en la leucemia mieloide (crónica)*

##### Tratamiento en monoterapia en la recaída

La dosis recomendada en la recaída es de 10 a 12 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, administrados diariamente como dosis intravenosa única durante 5 días consecutivos (total de 50 a 60 mg/m<sup>2</sup>).

#### *Cáncer de próstata avanzado resistente a la castración*

De acuerdo con los datos de dos ensayos comparativos sobre mitoxantrona y corticosteroides frente a corticosteroides en monoterapia, la dosis recomendada de mitoxantrona es de 12 a 14 mg/m<sup>2</sup> administrada como perfusión intravenosa corta cada 21 días, en combinación con dosis bajas de corticosteroides administrados por vía oral.

Los pacientes con cáncer que recibieron dosis acumuladas de 140 mg/m<sup>2</sup> ya fuesen en monoterapia como en combinación con otros quimioterápicos, tuvieron una probabilidad acumulada del 2,6 % de insuficiencia cardíaca congestiva clínica. Es por este motivo que se debe monitorizar a los pacientes para poder detectar indicios de toxicidad cardíaca y preguntarles si presentan síntomas de insuficiencia cardíaca antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo.

#### *Esclerosis múltiple*

El tratamiento con mitoxantrona debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de quimioterápicos citotóxicos para el tratamiento de la esclerosis múltiple.

Este tratamiento solo se debe usar tras la evaluación de la relación beneficio-riesgo, en especial en lo que respecta a los riesgos hematológicos y cardíacos (ver sección 4.4).

No se debe iniciar el tratamiento en pacientes previamente tratados con mitoxantrona.

Habitualmente, la dosis recomendada de mitoxantrona es de 12 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, administrados como perfusión intravenosa corta (entre 5 a 15 minutos aproximadamente) que se puede repetir cada 1-3 meses. La dosis acumulada máxima de por vida no debe superar 72 mg/m<sup>2</sup> (ver sección 5.1).

Si mitoxantrona se administra de forma repetida, los ajustes de la dosis deben estar guiados por el grado y la duración de la depresión de la médula ósea.

Fórmula leucocitaria en el plazo de 21 días tras la perfusión de mitoxantrona

Signos y síntomas de infección y fórmula leucocitaria con grado 3 de la OMS: dosis siguiente 10 mg/m<sup>2</sup>

Signos y síntomas de infección y fórmula leucocitaria con grado 4 de la OMS: dosis siguiente 8 mg/m<sup>2</sup>

Fórmula leucocitaria 7 días antes de la perfusión de mitoxantrona

Signos y síntomas de infección y fórmula leucocitaria con grado 1 de la OMS: dosis siguiente 9 mg/m<sup>2</sup>

Signos y síntomas de infección y fórmula leucocitaria con grado 2 de la OMS: dosis siguiente 6 mg/m<sup>2</sup>

Signos y síntomas de infección y fórmula leucocitaria con grado 3 o 4 de la OMS: interrupción del tratamiento

En caso de toxicidad no hematológica de grado 2 a 3 de la OMS, la dosis siguiente se debe ajustar a 10 mg/m<sup>2</sup>; en caso de toxicidad no hematológica de grado 4, se debe interrumpir el tratamiento.

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

En general, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada se debe iniciar en el extremo inferior del intervalo posológico, reflejando la mayor frecuencia de descenso de la función hepática, renal o cardíaca, así como de enfermedad o de tratamiento concomitante con otros medicamentos.

#### *Insuficiencia renal*

No se ha establecido la seguridad de mitoxantrona en pacientes con insuficiencia renal. Mitoxantrona se debe utilizar con precaución.

#### *Insuficiencia hepática*

No se ha establecido la seguridad de mitoxantrona en pacientes con insuficiencia hepática. Para los pacientes con insuficiencia hepática, puede ser necesario el ajuste de la dosis, ya que el aclaramiento de mitoxantrona se encuentra reducido debido a la insuficiencia hepática. No se dispone de datos suficientes que permitan realizar recomendaciones de ajuste de la dosis. La medición en laboratorio no puede predecir el aclaramiento del principio activo ni el ajuste de dosis (ver sección 5.2).

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos. No existe un uso relevante de mitoxantrona en la población pediátrica.

### Forma de administración

Sólo para uso intravenoso.

El concentrado de mitoxantrona se debe inyectar lentamente mediante perfusión intravenosa fluida de solución salina isotónica o solución de glucosa al 5 % durante un periodo no inferior a 3 a 5 minutos. El sistema de perfusión debe insertarse preferentemente en una vena grande. Si es posible, se deben evitar venas sobre articulaciones o en las extremidades con compromiso del drenaje linfático o venoso.

El concentrado de mitoxantrona también se puede administrar como una perfusión corta (entre 15 a 30 minutos), diluido en 50 a 100 ml de solución salina isotónica o solución de glucosa al 5 %.

El concentrado de mitoxantrona no se debe administrar por vía subcutánea, intramuscular ni intraarterial. Se puede producir daño tisular local grave si se produce extravasación durante la administración. El medicamento tampoco se debe administrar mediante inyección intratecal.

Si se producen signos o síntomas de extravasación, incluido ardor, dolor, prurito, eritema, hinchazón, coloración azulada o ulceración, se debe interrumpir inmediatamente la administración (ver sección 4.4.).

### Forma de administración

#### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, incluidos los sulfitos que se pueden producir durante la fabricación de mitoxantrona.

Mitoxantrona está contraindicada en mujeres en periodo de lactancia (ver secciones 4.4 y 4.6).

Mitoxantrona no debe utilizarse para el tratamiento de la esclerosis múltiple en mujeres embarazadas (ver secciones 4.4 y 4.6).

#### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar este medicamento

Mitoxantrona se debe administrar lentamente en una perfusión intravenosa de flujo libre. Mitoxantrona no se debe administrar por vía subcutánea, intramuscular o intraarterial. Se han presentado informes de neuropatía local/regional, algunas de ellas irreversibles, tras la inyección intraarterial. Se puede producir daño tisular local grave si se produce extravasación durante la administración. Hasta la fecha, solamente se han descrito casos aislados de reacciones locales graves (necrosis) debido a la extravasación. Mitoxantrona no se debe administrar mediante inyección intratecal. La administración intratecal puede producir lesiones graves con secuelas permanentes. Se han presentado informes de neuropatía y neurotoxicidad, tanto centrales como periféricas, tras la inyección intratecal. Estos informes han incluido convulsiones que han llevado al coma y a graves secuelas neurológicas, y a parálisis con disfunción vesical e intestinal.

##### Función cardíaca

Se puede producir toxicidad miocárdica, manifestada en su forma más grave mediante insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) potencialmente irreversible y mortal, tanto durante el tratamiento con mitoxantrona como meses o hasta años después de finalizar el tratamiento. Este

riesgo aumenta con la dosis acumulada. Los pacientes con cáncer que recibieron dosis acumuladas de 140 mg/m<sup>2</sup> tanto en monoterapia como en combinación con otros agentes quimioterápicos tuvieron una probabilidad acumulada del 2,6 % de insuficiencia cardíaca congestiva clínica. En ensayos comparativos en oncología, el tasa de probabilidad acumulada general de descenso moderado o grave en la FEVI a esta dosis fue del 13%.

La enfermedad cardiovascular activa o latente, antes de la radioterapia en la zona del mediastínico/pericárdico o de forma concomitante a la misma, el tratamiento previo con otras antraciclina o antracenodionas, o el uso concomitante de otros fármacos cardiotoxicos pueden aumentar el riesgo de toxicidad cardíaca. Se recomienda la evaluación de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) por ecocardiograma o ventriculografía isotópica (MUGA) antes de administrar la dosis inicial de mitoxantrona en pacientes con cáncer. La función cardíaca en pacientes con cáncer se debe supervisar con atención durante el tratamiento. Se recomienda la evaluación de la FEVI a intervalos regulares y/o si aparecen signos o síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva. Se puede producir cardiotoxicidad en cualquier momento durante el tratamiento con mitoxantrona, y el riesgo aumenta con la dosis acumulada. Se puede producir cardiotoxicidad con mitoxantrona a dosis acumuladas menores, tanto si hay presentes o como si no factores de riesgo cardíaco.

Debido al posible peligro de efectos cardíacos en pacientes previamente tratados con daunorubicina o doxorubicina, se debe determinar la relación beneficio-riesgo del uso de mitoxantrona en estos pacientes antes de iniciar el tratamiento.

Se puede producir ocasionalmente insuficiencia cardíaca congestiva aguda en pacientes tratados con mitoxantrona para la leucemia mieloide aguda.

También se ha notificado para los pacientes con EM tratados con mitoxantrona. Se pueden producir cambios en la función cardíaca en pacientes con esclerosis múltiple tratados con mitoxantrona. Se recomienda la evaluación de la fracción de eyección ventrículo izquierdo (FEVI) mediante ecocardiograma o ventriculografía isotópica (MUGA) antes de administrar la dosis inicial de mitoxantrona y antes de cada dosis en pacientes con esclerosis múltiple, y también anualmente hasta 5 años después de la finalización del tratamiento. Se puede producir cardiotoxicidad en cualquier momento durante el tratamiento con mitoxantrona, y el riesgo aumenta con la dosis acumulada. Se puede producir cardiotoxicidad con mitoxantrona a dosis acumuladas menores, tanto si hay presentes factores de riesgo cardíaco como si no. Generalmente, los pacientes con esclerosis múltiple no deben recibir una dosis acumulada de por vida mayor de 72 mg/m<sup>2</sup>. Por lo general, mitoxantrona no se debe administrar a pacientes con esclerosis múltiple que tengan, o bien una FEVI < 50 % o una reducción clínicamente significativa de la FEVI.

#### *Depresión de la médula ósea*

El tratamiento con mitoxantrona debe ir acompañado por una supervisión estrecha y frecuente de los parámetros hematológicos y bioquímicos, así como por una observación frecuente del paciente. Se debe obtener un hemograma completo, incluyendo las plaquetas, antes de administrar la dosis inicial de mitoxantrona, 10 días después de su administración, y antes de cada perfusión posterior y en caso de aparición de signos y síntomas de infección. Se debe informar a los pacientes sobre los riesgos, síntomas y signos de leucemia aguda e instarles que busquen asistencia médica si se produce cualquiera de estos síntomas, incluso transcurrido el periodo de cinco años.

La mielodepresión puede ser más grave y prolongada en pacientes con un mal estado general o que hayan recibido tratamiento previo con quimioterapia y/o radioterapia.

En general, excepto para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda, el tratamiento con mitoxantrona no se debe administrar a pacientes con cifras iniciales de neutrófilos menores de 1.500 células/mm<sup>3</sup>. Se recomienda la realización frecuente de hemogramas de sangre periférica en todos los pacientes que reciban mitoxantrona con el fin de supervisar la aparición de depresión de la médula ósea, principalmente neutropenia, que puede ser grave y dar lugar a infección.

Cuando se utiliza mitoxantrona en dosis altas (> 14 mg/m<sup>2</sup>/d x 3 días), tal y como está indicado para el tratamiento de leucemia, se puede producir mielodepresión grave.

Se debe prestar especial atención en garantizar la recuperación hematológica completa antes de iniciar el tratamiento de consolidación (si se utiliza este tratamiento) y se debe monitorizar estrechamente a los pacientes durante esta fase. Mitoxantrona administrada a cualquier dosis puede causar mielodepresión.

#### *Leucemia mieloide aguda secundaria y síndrome mielodisplásico*

El uso de inhibidores de la topoisomerasa II, incluyendo mitoxantrona, en monoterapia o especialmente concomitante con otros agentes antineoplásicos y/o radioterapia, se ha asociado con el desarrollo de leucemia mieloide aguda o síndrome mielodisplásico. Debido al riesgo de desarrollar neoplasias secundarias, se debe determinar la relación beneficio-riesgo del tratamiento con mitoxantrona antes de iniciar el tratamiento.

#### *Uso tras otros tratamientos específicos para la EM*

La seguridad y eficacia de mitoxantrona no se ha estudiado tras del tratamiento con natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, dimetil fumarato o teriflunomida.

#### *Cáncer de mama no metastásico*

En ausencia de datos suficientes sobre la eficacia en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama y teniendo en cuenta el aumento del riesgo de leucemia, mitoxantrona solo se debe de usar para el cáncer de mama metastásico.

#### *Infecciones*

Los pacientes que reciban inmunosupresores como mitoxantrona tienen una reducida respuesta inmunitaria a la infección. Las infecciones sistémicas se deben tratar de forma concomitante al inicio del tratamiento con mitoxantrona o justo antes de iniciarlo.

#### *Vacunación*

La inmunización con vacunas con virus vivos (p. ej., vacuna contra la fiebre amarilla) aumenta el riesgo de infección y de otras reacciones adversas como vaccinia gangrenosa y vaccinia generalizada, en pacientes con una reducción de la inmunocompetencia como la que se produce durante el tratamiento con mitoxantrona. Por lo tanto, las vacunas con virus vivos no se deben administrar durante el tratamiento. Se aconseja usar las vacunas con virus vivos con precaución tras interrumpir la quimioterapia, y no vacunar antes de 3 meses tras de la última dosis de quimioterapia (ver sección 4.5).

#### *Anticoncepción en hombres y mujeres*

Mitoxantrona es genotóxica y se considera un teratógeno humano potencial. Por lo tanto, los hombres bajo tratamiento con mitoxantrona deben ser advertidos de no engendrar un hijo y usar medidas anticonceptivas durante el tratamiento y durante 5 meses después de completar el tratamiento. Las mujeres en edad fértil deben tener un resultado negativo en la prueba de

embarazo antes de cada dosis y deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante 8 meses después de completar el tratamiento.

#### *Lactancia*

Se ha detectado mitoxantrona en la leche materna hasta un mes después de la última administración. Debido al potencial de reacciones adversas graves en lactantes derivadas del uso de mitoxantrona, la lactancia materna está contraindicada (ver sección 4.3) y se debe interrumpir antes de iniciar el tratamiento.

#### *Fertilidad*

Las mujeres en edad fértil deben ser informadas sobre el aumento del riesgo de amenorrea transitoria o permanente (ver sección 4.6).

#### *Mutagenia y carcinogenia*

Se ha observado que mitoxantrona es mutagénico en sistemas de análisis bacterianos y de mamíferos, así como *in vivo* en ratas. El principio activo era carcinogénico en animales experimentales a dosis inferiores a la dosis clínica propuesta. Por tanto, mitoxantrona tiene la capacidad de ser carcinogénico en humanos.

#### *Síndrome de lisis tumoral*

Se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral con el uso de mitoxantrona. Se deben monitorizar los niveles de ácido úrico, electrolitos y urea.

#### *Cambio de color de la orina y otros tejidos*

Mitoxantrona puede producir una coloración azul-verdosa de la orina durante 24 horas tras la administración y se debe advertir a los pacientes de la posibilidad de este efecto durante el tratamiento. También se puede producir una decoloración azulada de la esclerótica, la piel y las uñas.

#### *Advertencia de excipiente(s):*

Este medicamento menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Cada vial de 5 ml de este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Cada vial de 10 ml de este medicamento contiene 34,40 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada vial. Esto equivale al 1,72% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

Cada vial de 15 ml de este medicamento contiene 51,00 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada vial. Esto equivale al 2,55% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto..

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

La combinación de mitoxantrona con principios activos potencialmente cardiotoxicos (p. ej., antraciclina) incrementa el riesgo de cardiotoxicidad.

El uso de inhibidores de la topoisomerasa II, incluyendo mitoxantrona, de forma concomitante con otros agentes antineoplásicos y/o radioterapia, se han asociado con el desarrollo de leucemia mieloide aguda (LMA) o síndrome mielodisplásico (SMD) (ver sección 4.8).

Mitoxantrona provoca mielodepresión como extensión de su acción farmacológica. La mielodepresión se puede incrementar cuando se utiliza en la quimioterapia de combinación con otro mielodepresor como para el tratamiento del cáncer de mama.

La combinación de mitoxantrona con otros inmunosupresores puede incrementar el riesgo de inmunodepresión excesiva y síndrome linfoproliferativo.

La inmunización con vacunas con virus vivos (p. ej., vacunación contra la fiebre amarilla) aumenta el riesgo de infección y de otras reacciones adversas como vaccinia gangrenosa o vaccinia generalizada en pacientes con una reducción de la inmunocompetencia como la que se produce durante el tratamiento con mitoxantrona. Por lo tanto, no se deben administrar vacunas con virus vivos durante el tratamiento. Se aconseja el uso de vacunas con virus vivos con precaución después de interrumpir la quimioterapia, y no administrarlas antes de 3 meses después de la última dosis de quimioterapia (ver sección 4.4).

La combinación de antagonistas de la vitamina K y fármacos citotóxicos puede provocar un aumento del riesgo de hemorragia. En pacientes que reciben tratamiento con anticoagulantes orales, la relación del tiempo de protrombina o el INR se deben vigilar estrechamente al añadir o al retirar el tratamiento con mitoxantrona, y se deben reevaluar con más frecuencia durante el tratamiento concurrente. Pueden ser necesarios ajustes de la dosis de anticoagulantes para mantener el nivel deseado de anticoagulación.

Mitoxantrona ha demostrado ser un sustrato de la proteína transportadora BCRP *in vitro*. Los inhibidores del transportador BCRP (p. ej., eltrombopag, gefitinib) podrían dar lugar a una mayor biodisponibilidad. En un estudio farmacocinético realizado en niños con leucemia mielógena aguda *de novo*, la medicación concomitante con ciclosporina dio lugar a una disminución del 42 % del aclaramiento de mitoxantrona. Los inductores del transportador BCRP podrían potencialmente disminuir la exposición de la mitoxantrona.

Mitoxantrona y sus metabolitos se excretan en la bilis y la orina, pero se desconoce si las vías metabólica o excretora son saturables, pueden ser inhibidas o inducidas, o si mitoxantrona y sus metabolitos presentan circulación enterohepática (ver sección 5.2).

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Anticoncepción en hombres y mujeres

Mitoxantrona es genotóxica y se considera un teratógeno humano potencial. Por lo tanto, los hombres bajo tratamiento con mitoxantrona no deben engendrar un hijo y deben utilizar medidas anticonceptivas durante el tratamiento y durante 5 meses después de completar el tratamiento. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas. Deben presentar un resultado negativo en la prueba de embarazo antes de cada dosis y utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante 8 meses después de completar el tratamiento.

##### Embarazo

Existen muy pocos datos acerca del uso de mitoxantrona en mujeres embarazadas. Mitoxantrona no fue teratogénica en estudios con animales a dosis inferiores a la exposición humana, pero provocó toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Mitoxantrona se considera un teratógeno humano potencial debido a su mecanismo de acción y a los efectos sobre el desarrollo

demostrados por fármacos relacionados. Por este motivo, el uso de mitoxantrona para tratar la esclerosis múltiple está contraindicado en mujeres embarazadas (ver sección 4.3). Cuando se utiliza para el tratamiento en otras indicaciones, mitoxantrona no debe administrarse durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre del embarazo. En cada caso individual, se debe sopesar el beneficio del tratamiento frente al posible riesgo para el feto. Si se utiliza este medicamento durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras toma mitoxantrona, se debe informar a la paciente del potencial riesgo para el feto y proporcionarle asesoramiento genético.

#### Lactancia

Mitoxantrona se excreta por la leche materna y se ha detectado en la misma hasta un mes después de la última administración. Debido al potencial de reacciones adversas graves en lactantes debido a la mitoxantrona, la lactancia está contraindicada (ver sección 4.3) y se debe interrumpir antes de iniciar el tratamiento.

#### Fertilidad

Las mujeres tratadas con mitoxantrona tienen un mayor riesgo de amenorrea transitoria o permanente, por tanto, se debe considerar la conservación de los gametos antes del tratamiento. En los hombres no se dispone de datos, pero en animales se observó atrofia tubular de los testículos y reducción del número de espermatozoides (ver sección 5.3).

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Mitoxantrona tiene una influencia pequeña en la capacidad para conducir o usar máquinas. Se pueden producir confusión y fatiga después de la administración de mitoxantrona (ver sección 4.8).

### **4.8. Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

Los efectos adversos más graves con mitoxantrona son toxicidad miocárdica y mielodepresión. Los efectos adversos más frecuentes con mitoxantrona (observadas en más de 1 de cada 10 pacientes) son anemia, leucopenia, neutropenia, infecciones, amenorrea, alopecia, náuseas y vómitos.

#### Lista en forma de tabla de las reacciones adversas

La tabla siguiente se basa en los datos de seguridad derivados de ensayos clínicos y de la notificación espontánea en indicaciones oncológicas, así como de ensayos clínicos, estudios de seguridad poscomercialización y notificación espontánea de pacientes tratados para la esclerosis múltiple. Las frecuencias se definen de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

<b>Frecuencia</b>	<b>Oncología</b>	<b>Esclerosis múltiple</b>
<i>Infecciones e infestaciones</i>		

Muy frecuentes	Infección (incluido desenlace mortal)	Infección (incluido desenlace mortal) Infección de las vías urinarias Infección de las vías respiratorias altas
Poco frecuentes	Infección de las vías urinarias Infección de las vías respiratorias altas Sepsis Infecciones oportunistas	Neumonía Sepsis Infecciones oportunistas
Raras	Neumonía	
<b><i>Neoplasias benignas y malignas (incl. quistes y pólipos)</i></b>		
Poco frecuentes	Leucemia mieloide aguda, Síndrome mielodisplásico, Leucemia aguda	Leucemia mieloide aguda, Síndrome mielodisplásico, Leucemia aguda
<b><i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i></b>		
Muy frecuentes	Anemia Neutropenia Leucopenia	
Frecuentes	Trombocitopenia Granulocitopenia	Anemia Leucopenia Granulocitopenia Recuentos anómalos de leucocitos
Poco frecuentes	Mielodepresión Insuficiencia de la médula ósea Recuentos anómalos de leucocitos	Insuficiencia de la médula ósea Mielodepresión Trombocitopenia Neutropenia
<b><i>Trastornos del sistema inmunológico</i></b>		

Poco frecuentes	Anafilaxia/reacciones anafilactoides (incluyendo shock)	Anafilaxia/reacciones anafilactoides (incluyendo shock)
<b><i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i></b>		
Frecuentes	Anorexia	
Poco frecuentes	Fluctuaciones de peso Síndrome de lisis tumoral*	Anorexia Fluctuaciones de peso
* La leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T y B y los linfomas noHodgkin (LNH) son más comúnmente asociados con el SLT		
<b><i>Trastornos del sistema nervioso</i></b>		
Frecuentes	Letargo	Cefalea
Poco frecuentes	Ansiedad Confusión Cefalea Parestesia	Ansiedad Confusión Parestesia Letargia
<b><i>Trastornos oculares</i></b>		
Poco frecuentes	Cambio de coloración de la esclerótica	Cambio de coloración de la esclerótica
<b><i>Trastornos cardíacos</i></b>		
Frecuentes	Insuficiencia cardíaca congestiva Infarto de miocardio (incluidos acontecimientos mortales)	Arritmia Electrocardiograma anómalo Disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo
Poco frecuentes	Arritmia Bradicardia sinusal Electrocardiograma anormal Disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo	Insuficiencia cardíaca congestiva Miocardiopatía Bradicardia sinusal Infarto de miocardio (incluyendo acontecimientos mortales)
Raras	Miocardiopatía	
<b><i>Trastornos vasculares</i></b>		

Poco frecuentes	Contusión Hemorragia Hipotensión	Contusión Hemorragia Hipotensión
<b><i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i></b>		
Frecuentes	Disnea	
Poco frecuentes		Disnea
<b><i>Trastornos gastrointestinales</i></b>		
Muy frecuentes	Náuseas Vómitos	Náuseas
Frecuentes	Estreñimiento Diarrea Estomatitis	Estreñimiento Diarrea Estomatitis Vómitos
Poco frecuentes	Dolor abdominal Hemorragia gastrointestinal Inflamación de la mucosa Pancreatitis	Dolor abdominal Hemorragia gastrointestinal Inflamación de la mucosa Pancreatitis
<b><i>Trastornos hepatobiliares</i></b>		
Frecuentes		Niveles elevados de aspartato-aminotransferasa
Poco frecuentes	Hepatotoxicidad Niveles elevados de aspartato-aminotransferasa	Hepatotoxicidad
<b><i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i></b>		
<b>Frecuencia</b>	<b>Oncología</b>	<b>Esclerosis múltiple</b>
Muy frecuentes	Alopecia	Alopecia
Poco frecuentes	Eritema Trastornos ungueales Erupción Cambio de coloración de la piel Necrosis tisular (después de la extravasación)	Trastornos ungueales Erupción Cambio de coloración de la piel Necrosis tisular (después de la extravasación)
<b><i>Trastornos renales y urinarios</i></b>		

Poco frecuentes	Creatinina sérica elevada Niveles elevados de nitrógeno ureico en sangre Nefropatía tóxica Cambio de color de la orina	Creatinina sérica elevada Niveles elevados de nitrógeno ureico en sangre Nefropatía tóxica Cambio de color de la orina
<b><i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i></b>		
Muy frecuentes		Amenorrea*
Poco frecuentes	Amenorrea	
* La amenorrea se puede prolongar y ser indicativa de menopausia prematura		
<b><i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i></b>		
Frecuentes	Astenia Fatiga Pirexia	
Poco frecuentes	Edema Extravasación* Disgeusia	Astenia Fatiga Edema Pirexia Extravasación* Muerte súbita**
<p>* Se ha observado extravasación en el lugar de perfusión, que puede dar lugar a eritema, hinchazón, dolor, ardor y/o coloración azulada de la piel. La extravasación puede dar lugar a necrosis tisular con la necesidad resultante de desbridamiento e injerto de piel. También se ha observado flebitis en el lugar de perfusión.</p> <p>** La relación casual con la administración de mitoxantrona es incierta.</p>		

#### Descripción de determinadas reacciones adversas

Se puede producir toxicidad miocárdica, que manifestada en su forma más grave como insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) potencialmente irreversible y mortal, tanto durante el tratamiento con mitoxantrona o meses e incluso años después de finalizar el tratamiento. Este riesgo aumenta con la dosis acumulada. En ensayos clínicos, los pacientes con cáncer que recibieron dosis acumuladas de 140 mg/m<sup>2</sup> tanto en monoterapia como en combinación con otros agentes quimioterápicos, tuvieron una probabilidad acumulada del 2,6 % de insuficiencia cardíaca congestiva clínica.

La mielodepresión es una reacción adversa limitante de la dosis de mitoxantrona. La mielodepresión puede ser más pronunciada y más duradera en pacientes que previamente han recibido quimioterapia o radioterapia. En un ensayo clínico con pacientes con leucemia aguda, se produjo una mielodepresión significativa en todos los pacientes a los que se les administró mitoxantrona. Entre los 80 pacientes inscritos, la mediana de los valores para las cifras más bajas de glóbulos blancos y plaquetas fueron 400/ $\mu\text{l}$  (grado 4 de la OMS) y 9.500/ $\mu\text{l}$  (grado 4 de la OMS), respectivamente. La toxicidad hematológica es difícil de evaluar en la leucemia aguda porque los parámetros tradicionales de la depresión de la médula ósea, como las cifras de globulos blancos y plaquetas se confunden por el reemplazo de la médula ósea con células leucémicas.

#### Población con esclerosis múltiple

##### *Toxicidad hematológica*

Se puede producir neutropenia después de cada administración. En general, esto es una neutropenia transitoria con la cifra mas baja de leucocitos el día 10 después de la perfusión y recuperada alrededor del día 20. También se puede observar una trombocitopenia reversible. Los parámetros hematológicos se deben supervisar de forma regular (ver sección 4.4).

Se han notificado casos mortales de leucemia mieloide aguda (LMA) (ver sección 4.4).

##### *Toxicidad cardiaca*

Se han comunicado casos de anomalías en el ECG. También se han comunicado casos de insuficiencia cardiaca congestiva con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)  $< 50 \%$  (ver sección 4.4).

#### Población pediátrica

No se recomienda el tratamiento con mitoxantrona en la población pediátrica. No se ha establecido la seguridad y eficacia.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es)

### **4.9. Sobredosis**

No hay ningún antídoto específico conocido para la mitoxantrona. Se ha notificado sobredosis accidental. Cuatro pacientes que recibieron entre 140 a 180  $\text{mg}/\text{m}^2$  como una sola inyección en bolus fallecieron como resultado de una leucopenia grave con infección. Puede ser necesario apoyo hematológico y tratamiento antimicrobiano durante periodos prolongados de mielodepresión grave.

Aunque no se han estudiado los pacientes con insuficiencia renal grave, mitoxantrona se encuentra unida a los tejidos de forma extensa y no es probable que el efecto terapéutico o su toxicidad se puedan mitigar por diálisis peritoneal o hemodiálisis.

Puede observarse toxicidad hematopoyética, gastrointestinal, hepática o renal dependiendo de la dosis administrada y del estado físico del paciente. En casos de sobredosis, los pacientes deben ser vigilados estrechamente. El tratamiento debe ser sintomático y de apoyo.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, antraciclinas y sustancias relacionadas.  
Código ATC: L01D B07

#### Mecanismo de acción

Mitoxantrona es un fármaco que reacciona con el ADN y que se intercala en el ácido desoxirribonucleico (ADN) a través de puentes de hidrógeno, causa enlaces cruzados y roturas de las hebras. Mitoxantrona también interfiere con el ácido ribonucleico (ARN) y es un potente inhibidor de la topoisomerasa II, enzima responsable de desenrollar y reparar el ADN dañado. Tiene un efecto citocida sobre las células proliferativas y no proliferativas en cultivos de líneas celulares humanas, lo que sugiere una falta de especificidad de la fase del ciclo celular y actividad frente a neoplasias de proliferación rápida y crecimiento lento. Mitoxantrona bloquea el ciclo celular en la fase G2, dando lugar a un incremento del ARN celular y a poliploidia.

Se ha observado que mitoxantrona inhibe *in vitro* la proliferación de células B, células T y macrófagos, y deteriora la presentación de antígeno y la secreción de interferón gamma, factor de necrosis tumoral alfa e interleucina 2.

#### Efectos farmacodinámicos

Mitoxantrona es un derivado sintético de la antracenodiona y un citotóxico y antineoplásico establecido. Su eficacia terapéutica se ha notificado en numerosas neoplasias malignas. Su presunto mecanismo de acción en la esclerosis múltiple es la inmunodepresión.

#### Eficacia clínica y seguridad

El tratamiento con 12 a 14 mg/m<sup>2</sup> de mitoxantrona fue eficaz para el tratamiento de varios cánceres. Esta dosis se administra en ciclos de 21 días, como tratamiento de inducción en la LMA durante tres días consecutivos y como tratamiento de consolidación durante dos días. Mitoxantrona es activa cuando se administra en monoterapia o en combinación con otros antineoplásicos o corticosteroides.

Mitoxantrona en combinación con otros principios activos citotóxicos es eficaz en el tratamiento del cáncer de mama metastásico, también en pacientes que no tuvieron éxito con el tratamiento adyuvante con una pauta con antraciclinas.

Mitoxantrona en combinación con corticosteroides mejora el control del dolor y la calidad de vida en pacientes con cáncer de próstata avanzado resistente a la castración, sin ninguna mejora de la supervivencia general. Mitoxantrona en combinación con citarabina como tratamiento inicial de inducción es al menos tan eficaz para inducir la remisión como las combinaciones de daunorubicina en pacientes adultos con LMA no tratada previamente. Mitoxantrona en monoterapia o en combinación con otros medicamentos citostáticos muestra una respuesta objetiva en pacientes con varios tipos de LNH. La utilidad de mitoxantrona a largo plazo está limitada por la aparición de resistencia al cáncer, que en última instancia puede dar lugar a un desenlace mortal cuando se utiliza como tratamiento de última línea.

El tratamiento con 12 mg/m<sup>2</sup> de mitoxantrona administrados cada tres meses fue superior a 5 mg/m<sup>2</sup> y al placebo en un estudio clínico con EM inflamatoria altamente activa. Se observó una reducción del empeoramiento de la discapacidad neurológica y en la frecuencia de recaídas clínicas. En los diversos estudios de esclerosis múltiple, la dosis acumulada efectiva osciló entre 36 mg/m<sup>2</sup> y 120 mg/m<sup>2</sup>. Las dosis únicas oscilaron entre 5 a 12 mg/m<sup>2</sup> y los intervalos de dosis

entre una vez al mes y una vez cada 3 meses. Asimismo, el intervalo de tiempo durante el cual se administró la dosis acumulada osciló entre los 3 a 24 meses. Sin embargo, la cardiotoxicidad se incrementa con la dosis acumulada. Una dosis acumulada de 72 mg/m<sup>2</sup> sigue siendo eficaz y se asocia con una menor cardiotoxicidad que dosis acumuladas superiores. Por lo tanto, los pacientes con esclerosis múltiple no deben recibir una dosis acumulada de por vida superior a 72 mg/m<sup>2</sup>.

#### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.

### **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

#### Absorción

La farmacocinética de mitoxantrona en pacientes que siguen una administración intravenosa de una sola dosis se puede caracterizar por un modelo tricompartmental. En pacientes que se les ha administrado 15-90 mg/m<sup>2</sup>, hay una relación lineal entre la dosis y el área bajo la curva de concentración (AUC). La acumulación en el plasma del principio activo no fue evidente cuando se administró mitoxantrona, tanto de forma diaria durante cinco días o como una sola dosis cada tres semanas.

#### Distribución

La distribución en los tejidos es extensa: el volumen de distribución en estado estacionario supera 1.000 L/m<sup>2</sup>. Las concentraciones plasmáticas disminuyen rápidamente durante las primeras dos horas y lentamente después. Mitoxantrona se une a las proteínas plasmáticas en un 78 %. La fracción unida es independiente de la concentración y no se ve afectada por la presencia de fenitoína, doxorubicina, metotrexato, prednisona, prednisolona, heparina o aspirina. Mitoxantrona no atraviesa la barrera hematoencefálica. La distribución en los testículos es relativamente baja.

#### Biotransformación y eliminación

Las rutas que conducen al metabolismo de mitoxantrona no se han dilucidado. Mitoxantrona se excreta lentamente en la orina y las heces, tanto en forma de principio activo inalterado como en forma de metabolitos inactivos. En estudios en seres humanos, solo el 10 % y el 18 % de la dosis se recuperaron en orina y heces respectivamente tanto como principio activo como en forma de metabolito durante el periodo de 5 días posterior a la administración del medicamento. Del material recuperado en la orina, el 65 % era principio activo inalterado. El 35 % restante estaba compuesto por derivados del ácido monocarboxílico y dicarboxílico y por sus conjugados glucurónidos.

Muchos de los valores de semivida comunicados para la fase de eliminación están entre las 10 y las 40 horas, pero otros autores han informado de valores mucho más largos de entre 7 y 12 días. Las diferencias en los cálculos pueden deberse a la disponibilidad de datos en los últimos tiempos tras la dosis, dando peso a los datos y a la sensibilidad del ensayo.

#### Poblaciones especiales

El aclaramiento de mitoxantrona puede verse reducido por la insuficiencia hepática.

No parece haber diferencias relevantes en la farmacocinética de mitoxantrona entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes adultos jóvenes. Se desconoce el efecto del sexo, de la raza y de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de mitoxantrona.

Se desconoce la farmacocinética de mitoxantrona en la población pediátrica.

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Se realizaron estudios de toxicidad única y repetida en ratón, rata, perro, conejo y mono. El sistema hematopoyético fue el órgano diana principal de la toxicidad presentando mielodepresión. El corazón, los riñones, el tubo gastrointestinal y los testículos fueron dianas adicionales. Se observó atrofia tubular de los testículos y reducción del número de espermatozoides.

Mitoxantrona fue mutágeno y clastogénico en todos los sistemas de análisis *in vitro* y en ratas *in vivo*. Se observaron efectos carcinogénicos en ratas y en ratones machos. El tratamiento de ratas embarazadas durante el periodo de organogénesis de la gestación se asoció con un retraso del crecimiento fetal a dosis > 0,01 veces a la dosis recomendada en humanos en base mg/m<sup>2</sup>. Al tratar a conejas embarazadas durante el periodo de organogénesis, se observó un aumento de la incidencia de parto prematuro a dosis > 0,01 veces la dosis recomendada en humanos en base mg/m<sup>2</sup>. No se observaron efectos teratogénicos en estos estudios, pero las dosis máximas estudiadas estaban muy por debajo de la dosis recomendada en seres humanos (0,02 y 0,05 veces en ratas y en conejos, respectivamente, en base mg/m<sup>2</sup>). No se observaron efectos en el desarrollo de las crías ni en la fertilidad en un estudio de dos generaciones en ratas.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Cloruro de sodio,  
acetato de sodio (E-262),  
ácido acético (E-260),  
agua para preparaciones inyectables.

### 6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos y sólo debe ser diluido en los diluyentes especificados en la sección 6.6 “Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones”

### 6.3. Periodo de validez

Vial sin abrir: 18 meses.

Se ha demostrado estabilidad fisicoquímica del medicamento diluido durante un periodo de 7 días o 14 días a 15-25°C y 2-8°C respectivamente en viales usados parcialmente.

Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura/recostitución/dilución prevenga el riesgo de contaminación microbiana, el medicamento debe usarse inmediatamente. De no ser así, las condiciones y tiempos de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario.

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

*Vial sin abrir y medicamento diluido:* No conservar por encima de 25°C. No refrigerar o congelar.

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Tamaños de envase:

10 mg/5 ml (tamaño del vial de 5 ml);

20 mg/10 ml (tamaño del vial 15 ml);  
30 mg/15 ml (tamaño del vial 20 ml).

1, 5, 10 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Naturaleza del envase: Viales de vidrio transparente tipo I, con tapón de goma de butilo de 20mm.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Mitoxantrona Accord debe diluirse en al menos 50 ml de una de las siguientes soluciones intravenosas de flujo libre: Cloruro sódico 0,9% o Glucosa 5%.

Mitoxantrona no debe mezclarse con otros medicamentos en la misma solución.

Después de la dilución la solución para infusión debe inspeccionarse visualmente antes del uso. Sólo las soluciones transparentes y prácticamente libres de partículas pueden ser utilizadas.

Debe tenerse cuidado para evitar el contacto de Mitoxantrona Accord con la piel, las membranas mucosas o los ojos. Se recomienda llevar gafas, guantes y ropa protectora durante la preparación y administración. Mitoxantrona Accord puede causar manchas. Si accidentalmente la piel entra en contacto con Mitoxantrona Accord debe enjuagarse con grandes cantidades de agua templada. Las técnicas de irrigación estándar aplican para los ojos.

Se recomienda el siguiente procedimiento de limpieza si se derrama mitoxantrona sobre equipos o superficies de alrededor. Preparar una solución al 50% de lejía concentrada (aproximadamente un 10-13% de cloruro disponible) (cualquier marca reconocida que contenga hipoclorito sódico o cálcico) en agua. Humedecer paños absorbentes en la solución de lejía y aplicar los paños humedecidos al vertido. El vertido está desactivado cuando el color azul ha desaparecido completamente. Recoger los paños con paños secos. Lavar el área con agua y absorber el agua con paños secos. Debe llevarse el equipo de protección adecuado durante el procedimiento de limpieza. Todos los artículos contaminados con mitoxantrona (p.ej., jeringas, agujas, tejidos, etc.) deben ser tratados como desechos tóxicos y deben seguirse las directrices apropiadas. Se recomienda la incineración. Se debe cumplir con las indicaciones de seguridad de los equipos.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Accord Healthcare S.L.U.  
Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est  
08039 Barcelona  
España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

79737

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Abril 2015

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Junio 2024