

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Mitoxantrone Baxter 2 mg/ml concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada 1 ml do frasco para injetáveis contém 2 mg de mitoxantrona (sob a forma de cloridrato).

Excipientes com efeito conhecido:

Sódio - 3.174 mg de sódio por ml (sob a forma de cloreto de sódio e acetato de sódio).

Cada frasco para injetáveis de 5 ml de solução contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

Cada frasco para injetáveis de 10 ml de solução contém aproximadamente 31,74 mg de sódio por frasco.

Cada frasco para injetáveis de 12,5 ml de solução contém aproximadamente 39,675 mg de sódio por frasco.

Cada frasco para injetáveis de 15 ml de solução contém aproximadamente 47,61 mg de sódio por frasco.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

A mitoxantrona está indicada no tratamento do cancro metastático da mama. A mitoxantrona está indicada no tratamento do linfoma não Hodgkin.

A mitoxantrona está indicada no tratamento da leucemia mieloide aguda (LMA) em adultos.

A mitoxantrona em regimes combinados está indicada no tratamento de indução da remissão de crises blásticas na leucemia mieloide crónica.

A mitoxantrona em associação com corticosteróides está indicada no tratamento paliativo (por ex. alívio da dor) relacionado com cancro da próstata resistente à castração avançado.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A mitoxantrona deve ser administrada sob a supervisão de um médico experiente na utilização de agentes quimioterápicos citotóxicos.

Cancro metastático da mama, linfoma não Hodgkin

Em monoterapia

A dose inicial recomendada de mitoxantrona em monoterapia é de 14 mg/m^2 de superfície corporal, em dose única administrada por via intravenosa, que poderá ser repetida em intervalos de 21 dias. Em doentes com reservas de medula óssea inadequadas, como por exemplo devido a quimioterapia anterior ou condição geral debil, recomenda-se uma dose inicial mais baixa (12 mg/m^2 ou menos).

A modificação da dose e a periodicidade da administração das doses subsequentes deverão ser determinadas de acordo com a avaliação clínica do doente, dependendo do grau e duração da mielossupressão. Em ciclos posteriores, a dose anterior pode normalmente ser repetida se a contagem de leucócitos e plaquetas tiver voltado aos níveis normais após 21 dias.

A tabela seguinte é sugerida como guia de orientação para o ajuste da dose no tratamento do cancro metastático da mama e linfoma nãoHodgkin, de acordo com o nadir hematológico (que ocorre habitualmente 10 dias após a última administração).

Nadir de leucócitos e plaquetas	Tempo para recuperação	Dose subsequente
Se nadir de leucócitos $> 1.500 \mu\text{l}$ e nadir de plaquetas $> 50.000 \mu\text{l}$	Recuperação ≤ 21 dias	Repetir a dose anterior
Se nadir de leucócitos $> 1.500 \mu\text{l}$ e nadir de plaquetas $> 50.000 \mu\text{l}$	Recuperação > 21 dias	Esperar até recuperação e, em seguida, repetir a dose anterior.
Se nadir de leucócitos $< 1.500 \mu\text{l}$ ou nadir de plaquetas $< 50.000 \mu\text{l}$	Qualquer duração	Reduzir a dose anterior em 2 mg/m^2 após recuperação.
Se nadir de leucócitos $< 1.000 \mu\text{l}$ ou nadir de plaquetas $< 25.000 \mu\text{l}$	Qualquer duração	Reduzir a dose anterior em 4 mg/m^2 após recuperação.

Terapêutica combinada

A mitoxantrona tem sido administrada em terapêutica combinada. A associação de mitoxantrona com outros agentes citotóxicos incluindo a ciclofosfamida e 5-fluorouracilo ou metotrexato e mitomicina C, tem demonstrado eficácia no tratamento do cancro metastático da mama.

A mitoxantrona tem também sido utilizada em várias associações no linfoma não Hodgkin, no entanto, os dados são atualmente limitados pelo que não podem ser recomendados regimes específicos.

A mitoxantrona tem demonstrado eficácia em regimes combinados com doses iniciais que variam de 7 a 8 a

10 a 12 mg/m², dependendo da combinação e da frequência utilizadas.

Como guia de orientação, quando a mitoxantrona é utilizada em quimioterapia em combinação com outros agentes mielossuppressores, a dose inicial deve ser reduzida de 2 a 4 mg/m² abaixo da dose recomendada quando usada em monoterapia, as doses subsequentes, tal como descrito na tabela acima, dependem do grau e duração da mielossupressão.

Leucemia mieloide aguda

Em monoterapia na indução da remissão

A dose recomendada para a indução da remissão é de 12 mg/m² de superfície corporal, administrada por via intravenosa numa dose única diária, durante 5 dias consecutivos (total de 60 mg/m²). Em estudos clínicos com uma dose diária de 12 mg/m² por dia, durante 5 dias, os doentes que obtiveram a remissão completa como resultado do primeiro curso de indução.

Terapêutica combinada

Para a indução, a dose recomendada é 12 mg/m² de mitoxantrona por dia, nos Dias 1 a 3, administrada por perfusão intravenosa e 100 mg/m² de citarabina durante 7 dias, administrada por perfusão contínua durante 24 horas, nos Dias 1 a 7.

As remissões mais completas irão ocorrer após o ciclo inicial da terapêutica de indução. No caso de uma resposta incompleta contra a leucemia, pode ser administrado um segundo ciclo de indução com mitoxantrona durante 2 dias e citarabina durante 5 dias, usando as mesmas doses diárias. Se for observada oxidade não hematológica grave ou que apresente risco de vida durante o primeiro ciclo de indução, o segundo ciclo de indução deve ser suspenso até que a questão da toxicidade seja resolvida.

A terapêutica de consolidação, que foi usada em dois ensaios multicêntricos, aleatorizados de grande dimensão, consiste em mitoxantrona 12 mg/m² por dia administrada por perfusão intravenosa nos Dias 1 e 2 e citarabina, 100 mg/m² durante 5 dias, administrada por perfusão contínua durante 24 horas, nos Dias 1 a 5. O primeiro ciclo foi administrado aproximadamente 6 semanas após o ciclo de indução final, e o segundo ciclo foi administrado, de um modo geral, 4 semanas após o primeiro.

Um ciclo único de mitoxantrona 6 mg/m² em bólus intravenoso (IV), de etoposido 80 mg/m² administrado por via intravenosa durante um período de 1 hora e citarabina (Ara-C) 1 g/m² administrado por via intravenosa durante um período de 6 horas por

dia durante 6 dias (MEC) demonstrou atividade contra a leucemia tal como terapêutica de resgate para a LMA refratária.

Tratamento de crises blásticas na leucemia mieloide (crónica)

Em terapêutica de dose única na recidiva

A dose recomendada na recidiva é de 10-12 mg/m² de superfície corporal, administrada por via intravenosa numa dose única diária, durante 5 dias consecutivos (total de 50 a 60 mg/m²).

Cancro da próstata resistente à castração avançado

Com base nos dados de dois ensaios comparativos de mitoxantrona e corticosteróides *versus* corticosteróides isoladamente, a dose recomendada de mitoxantrona é 12 a 14 mg/m² administrada por perfusão intravenosa de curta duração com intervalos de 21 dias, em associação com doses baixas de corticosteróides orais.

Os doentes com cancro que receberam doses cumulativas de 140 mg/m², tanto em monoterapia como em combinação com outros agentes quimioterápicos apresentavam uma probabilidade cumulativa de 2,6% de insuficiência cardíaca congestiva clínica. Por este motivo, os doentes devem ser monitorizados quanto à existência de evidências de toxicidade cardíaca e questionados sobre a existência de sintomas de insuficiência cardíaca, antes do início e durante o tratamento.

Populações especiais

Idosos

De um modo geral, a seleção da dose para um doente idoso deve ser iniciada com a dose mais baixa do intervalo posológico, refletindo a maior frequência de diminuição das funções hepática, renal ou cardíaca e de doenças concomitantes ou tratamento com outros medicamentos.

Compromisso renal

A segurança da mitoxantrona em doentes com compromisso renal não foi estabelecida. A mitoxantrona deve ser usada com precaução.

Compromisso hepático

A segurança da mitoxantrona em doentes com insuficiência hepática não foi estabelecida. Em doentes com compromisso hepático, pode ser necessário um ajuste da dose, uma vez que a depuração da mitoxantrona está reduzida devido ao compromisso hepático. Não existem dados suficientes que permitam recomendações para ajuste da dose. Os resultados laboratoriais não conseguem prever a depuração da substância ativa e os ajustes da dose (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia em doentes pediátricos não foi estabelecida. Não existe utilização relevante da mitoxantrona na população pediátrica.

Modo de administração

O concentrado de Mitoxantrone Baxter apenas deve ser administrado por perfusão intravenosa.

O concentrado de Mitoxantrone Baxter deve ser injetado lentamente numa perfusão intravenosa de fluxo livre com uma solução de cloreto de sódio 0,9% ou glucose 5% durante um período de tempo não inferior a 3 a 5 minutos. O tubo deve ser inserido preferencialmente numa veia de grande calibre. Se possível, deverão evitar-se veias sobre articulações ou em extremidades com drenagem venosa ou linfática comprometida.

O concentrado de Mitoxantrone Baxter também pode ser administrado como uma perfusão de curta duração (15 a 30 minutos) diluído numa solução de 50 a 100 ml de cloreto de sódio ou glucose 5%.

O concentrado de Mitoxantrone Baxter não deve ser administrado por via subcutânea, intramuscular ou intra-arterial. Podem ocorrer lesões graves nos tecidos do local de perfusão caso ocorra extravasão durante a administração. O medicamento também não deve ser administrado por injeção intratecal.

Se forem observados sinais ou sintomas de extravasão, incluindo ardor, dor, prurido, eritema, tumefacção, alteração da coloração para azul ou ulceração, a administração deve ser parada imediatamente (ver secção 4.4).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à(s) substância(s) ativa(s) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1, incluindo sulfitos que possam ser produzidos durante o fabrico da mitoxantrona.

A mitoxantrona é contraindicada em mulheres que estejam a amamentar (ver secções 4.4 e 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento
A mitoxantrona deve ser administrada lentamente numa perfusão intravenosa de fluxo livre. A mitoxantrona não deve ser administrado por via subcutânea, intramuscular ou intra-arterial. Foi reportada neuropatia local/regional, nalguns casos irreversível, após injeção intra-arterial. Podem ocorrer lesões graves nos tecidos caso ocorra extravasão durante a administração. Atualmente, apenas casos isolados de reações locais graves (necrose) foram descritos devido à extravasão. A mitoxantrona não deve ser administrada por injeção intratecal. Lesões graves com sequelas permanentes podem resultar da administração intratecal. Foi reportada neuropatia e neurotoxicidade, tanto centrais como periféricas, após injeção intratecal. Estas notificações incluíram convulsões levando a coma e sequelas neurológicas graves, e paralisia com disfunção do intestino e da bexiga.

Função cardíaca

Toxicidade do miocárdio, manifestada na sua forma mais grave por insuficiência cardíaca congestiva (ICC) potencialmente irreversível e fatal, tanto durante o tratamento com mitoxantrona ou meses a anos após conclusão do tratamento. O risco aumenta com a dose cumulativa. Os doentes com cancro que receberam doses cumulativas de 140 mg/m^2 , tanto em monoterapia como em combinação com outros agentes quimioterápicos tiveram uma probabilidade cumulativa de 2,6% de insuficiência cardíaca congestiva clínica. Em ensaios oncológicos comparativos, a taxa global de probabilidade cumulativa de diminuições moderadas ou graves da FEVE com esta dose foi de 13%.

A doença cardiovascular ativa ou latente, a radioterapia prévia ou concomitante na região mediastinal/pericardial, o tratamento prévio com outras antraciclinas ou antracenedionas ou a utilização concomitante de outros medicamentos cardiotóxicos pode aumentar o risco de toxicidade cardíaca. Em doentes com cancro, é recomendada a avaliação da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) por ecocardiograma ou por cintilografia de aquisição com regulação múltipla (MUGA) antes da administração da dose inicial de mitoxantrona. Em doentes com cancro, a função cardíaca deve ser cuidadosamente monitorizada durante o tratamento. É recomendada a avaliação da FEVE a intervalos periódicos e/ou se forem observados sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca congestiva. Pode ocorrer cardiotoxicidade em qualquer momento durante o tratamento com mitoxantrona e o risco aumenta com a dose cumulativa. Pode ocorrer toxicidade cardíaca com mitoxantrona em doses cumulativas mais baixas, existindo ou não fatores de risco cardíaco.

Devido ao possível perigo dos efeitos cardíacos em doentes tratados previamente com daunorubicina ou doxorubicina, a relação benefício-risco do tratamento com mitoxantrona nestes doentes deve ser determinada antes de se iniciar o tratamento.

Pode ocorrer ocasionalmente insuficiência cardíaca congestiva aguda em doentes com leucemia mieloide aguda tratados com mitoxantrona.

Supressão da medula óssea

O tratamento com mitoxantrona deve ser acompanhado por uma monitorização cuidadosa e frequente dos parâmetros laboratoriais hematológicos e químicos, assim como de uma observação frequente do doente. Antes da administração da dose inicial de mitoxantrona, 10 dias após a administração, antes de cada perfusão subsequente e no caso de serem observados sinais e sintomas de infeção, deve ser obtido um hemograma completo, incluindo a contagem de plaquetas. Os doentes devem ser informados sobre os riscos, sinais e sintomas de leucemia aguda e instruídos a procurar assistência médica caso algum desses sintomas surja, mesmo após o período de 5 anos ter decorrido.

A mielossupressão pode ser mais grave e prolongada em doentes com um estado geral debil ou submetidos anteriormente a quimioterapia e/ou radioterapia.

Exceto no tratamento da leucemia mieloide aguda, de um modo geral, o tratamento com mitoxantrona não deve ser administrado em doentes com contagens de neutrófilos iniciais inferiores a $1.500 \text{ células/mm}^3$. Recomenda-se que sejam

efetuadas contagens periódicas das células sanguíneas periféricas em todos os doentes tratados com mitoxantrona, de modo a monitorizar a ocorrência de supressão da medula óssea, primariamente neutropenia, que pode ser grave e resultar em infeção.

Quando a mitoxantrona é usada em doses altas ($> 14 \text{ mg/m}^2/\text{d} \times 3 \text{ dias}$) tal como indicado para o tratamento da leucemia, pode ocorrer mielossupressão grave.

Deve ser tida especial precaução para garantir a total recuperação hematológica antes de efetuar o tratamento de consolidação (se este tratamento for usado) e os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante esta fase. A mitoxantrona administrada em qualquer dose pode causar mielossupressão.

Leucemia mieloide aguda secundária e síndrome mielodisplásico

Os inibidores da topoisomerase II, incluindo a mitoxantrona, quando utilizada em monoterapia ou especialmente quando utilizada concomitantemente com outros agentes antineoplásicos e/ou radioterapia, têm sido associados ao desenvolvimento de leucemia mieloide aguda (LMA) ou síndrome mielodisplásico. Devido ao risco de desenvolvimento de malignidades secundárias, a relação benefício-risco do tratamento com mitoxantrona nestes doentes deve ser determinada antes de se iniciar o tratamento.

Cancro da mama não metastático

Na ausência de dados de eficácia suficientes no tratamento adjuvante do cancro da mama e considerando o risco aumentado de leucemia, a mitoxantrona apenas deve ser usada no cancro *metastático* da mama.

Infeções

Os doentes tratados com agentes imunossupressores como a mitoxantrona apresentam uma resposta imunológica reduzida às infeções. As infeções sistémicas devem ser tratadas concomitantemente com ou imediatamente antes de se iniciar o tratamento com mitoxantrona.

Vacinação

A imunização com vacinas com vírus vivos (por ex., vacinação contra a febre amarela) aumenta o risco de infeção e outras reações adversas tais como vaccinia gangrenosa e vaccinia generalizada, em doentes com imunocompetência reduzida, tal como durante o tratamento com mitoxantrona. Como tal, as vacinas com vírus vivos não devem ser administradas durante o tratamento. É aconselhável usar vacinas com vírus vivos com precaução após conclusão da quimioterapia, e não efetuar nenhuma vacinação antes de 3 meses após a última dose de quimioterapia (ver secção 4.5).

Contraceção em doentes do sexo masculino e feminino

A mitoxantrona é genotóxica e considerada um potencial teratogénico para os seres humanos. Como tal, os homens sujeitos a tratamento devem ser aconselhados a não engravidar a sua parceira e a usar métodos contraceptivos durante pelos menos 6 meses após o final do tratamento. As mulheres em idade fértil devem ter um teste de gravidez negativo antes da administração de cada dose e deverão usar métodos contraceptivos durante e pelo menos 4 meses após o final do tratamento.

Aleitamento

A mitoxantrona foi detetada no leite materno até 1 mês após a última administração. Devido ao risco potencial de reações adversas graves em crianças, a mitoxantrona é contraindicada durante o aleitamento (ver secção 4.3). O aleitamento deve ser descontinuado antes de se iniciar o tratamento.

Fertilidade

As mulheres em idade fértil devem ser informadas sobre o risco aumentado de amenorreia transitória ou prolongada (ver secção 4.6).

Mutagenicidade e carcinogenicidade

A mitoxantrona demonstrou potencial mutagénico nos testes bacterianos e mamíferos *in vivo* em ratos. A substância ativa foi carcinogénica em animais experimentais em doses inferiores à dose clínica proposta. Como tal, a mitoxantrona tem potencial carcinogénico nos seres humanos.

Síndrome de lise tumoral

Foram notificados casos de síndrome de lise tumoral com a utilização de mitoxantrona. Os níveis de ácido úrico, de eletrólitos e de ureia devem ser monitorizados.

Descoloração da urina e de outros tecidos

A mitoxantrona pode causar uma coloração azul esverdeada da urina nas 24 horas após administração e os doentes devem ser informados de que tal pode ocorrer durante o tratamento. Também pode ocorrer uma coloração azulada da esclerótida, pele e unhas.

Este medicamento contém sódio.

Este medicamento contém 3,174 mg de sódio por ml (sob a forma de cloreto de sódio e acetato de sódio).

Cada frasco de 5 ml de solução contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

Cada frasco para injetáveis de 10 ml de solução contém 31,74 mg de sódio por frasco, equivalente a 1,6% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Cada frasco para injetáveis de 12,5 ml de solução contém 39,675 mg de sódio por frasco, equivalente a 2% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Cada frasco para injetáveis de 15 ml de solução contém 47,61 mg de sódio por frasco, equivalente a 2,4% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A combinação de mitoxantrona com substâncias ativas potencialmente cardiotoxícas (por ex., outras antraciclinas) aumenta o risco de toxicidade cardíaca.

Os inibidores da topoisomerase II, incluindo a mitoxantrona, quando usados concomitantemente com outros agentes antineoplásicos e/ou radioterapia, têm sido

associados ao desenvolvimento de leucemia mieloide aguda (LMA) ou síndrome mielodisplásica (SMD) (ver secção 4.8).

A mitoxantrona causa mielossupressão como extensão da sua ação farmacológica. A mielossupressão pode ser aumentada quando usada na quimioterapia combinada com outro agente mielossupressor, assim como no tratamento do cancro da mama.

A mitoxantrona em combinação com outros agentes mielossupressores pode aumentar o risco de imunodepressão excessiva e síndrome linfoproliferativa.

A imunização com vacinas com vírus vivos (por ex., vacinação contra a febre amarela) aumenta o risco de infeção e outras reações adversas tais como vaccinia gangrenosa e vaccinia generalizada, em doentes com imunocompetência reduzida, tal como durante o tratamento com mitoxantrona. Como tal, as vacinas com vírus vivos não devem ser administradas durante o tratamento. É aconselhável usar vacinas com vírus vivos com precaução após conclusão da quimioterapia, e não efetuar nenhuma vacinação antes de 3 meses após a última dose de quimioterapia (ver secção 4.4).

A associação de antagonistas da vitamina K e agentes citotóxicos pode resultar num risco aumentado de hemorragia. Em doentes a receber tratamento anticoagulante por via oral, o tempo de protrombina ou INR deve ser cuidadosamente monitorizado com a adição ou descontinuação do tratamento com mitoxantrona e deve ser reavaliado mais frequentemente durante o tratamento concomitante. Podem ser necessários ajustes da dose dos anticoagulantes de modo a manter o nível desejado de anticoagulação.

A mitoxantrona demonstrou ser um substrato da proteína do transportador BCRP *in vitro*. Os inibidores do transportador BCRP (por ex., eltrombopag, gefitinib) podem resultar numa biodisponibilidade aumentada. Num estudo farmacocinético efetuado em crianças com leucemia mieloide aguda *de novo*, a co- medicação com ciclosporina resultou numa diminuição da depuração da mitoxantrona de 42%. Os indutores do transportador BCRP podem potencialmente diminuir a exposição à mitoxantrona.

A mitoxantrona e os seus metabolitos são excretados na biliar e na urina, mas desconhece-se se as vias metabólicas ou excretórias são saturáveis, se podem ser inibidas ou induzidas ou se a mitoxantrona e os seus metabolitos entram na circulação enterohepática (ver secção 5.2).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Contraceção em doentes do sexo masculino e feminino

A mitoxantrona é genotóxica e é considerada um potencial teratogénico para os seres humanos. Como tal, os homens em tratamento devem ser aconselhados a não engravidar a sua parceira e a usar métodos contraceptivos durante pelo menos 6 meses após o final do tratamento. As mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a evitar engravidar, devem ter um teste de gravidez negativo antes da administração de cada dose e deverão usar métodos contraceptivos eficazes durante e pelo menos 4 meses após o final do tratamento.

Gravidez

Existem dados muito limitados sobre a utilização da mitoxantrona em mulheres grávidas. Em estudos em animais, a mitoxantrona não foi teratogénica em doses inferiores à exposição em seres humanos, mas causou toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). A mitoxantrona é considerada um potencial teratogénico nos seres humanos devido ao seu mecanismo de ação e aos efeitos no desenvolvimento demonstrados por agentes relacionados. A mitoxantrona não deve ser administrada durante a gravidez, em particular durante o primeiro trimestre de gravidez. Em cada caso individual, o benefício do tratamento deve ser avaliado tendo em consideração o possível risco para o feto. Se o medicamento for utilizado durante a gravidez, ou se a doente engravidar durante o tratamento com mitoxantrona, deve ser informada do risco potencial para o feto e deve ser prestado aconselhamento genético.

Aleitamento

A mitoxantrona é excretada no leite materno, tendo sido detetada no leite materno até um mês após a última administração. Devido ao risco potencial de reações adversas graves em lactentes, a mitoxantrona é contraindicada durante o aleitamento (ver secção 4.3) e o aleitamento deve ser descontinuado antes de se iniciar o tratamento.

Fertilidade

As mulheres tratadas com mitoxantrona apresentam um rico aumentado de amenorreia transitória ou persistente e, como tal, a conservação dos gâmetas deve ser considerada antes do tratamento. Nos homens, não existem dados disponíveis, mas foram observadas em animais atrofia tubular dos testículos e contagens reduzidas de espermatozóides (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos da mitoxantrona sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Pode ocorrer confusão e fadiga após a administração de mitoxantrona (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Os efeitos secundários mais graves observados com a mitoxantrona são toxicidade do miocárdio e mielossupressão. Os efeitos secundários mais frequentes com a mitoxantrona (observados em mais de 1 em cada 10 doentes) são anemia, leucopenia, neutropenia, infeções, amenorreia, alopecia, náuseas e vómitos.

Lista tabulada das reações adversas

A tabela abaixo baseia-se nos dados de segurança resultantes de ensaios clínicos e notificações espontâneas em indicações oncológicas e de ensaios clínicos, estudos de segurança pós-autorização e notificações espontâneas de doentes submetidos a tratamento para esclerose múltipla. As frequências são definidas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), desconhecidos (não podem ser estimados a partir dos dados disponíveis).

Frequência	Oncologia
Infecções e infestações	
Muito frequentes	Infeção (incluindo consequência fatal)
Pouco frequentes	Infeção do trato urinário Infeção das vias aéreas superiores Septicémia Infeções oportunistas
Raros	Pneumonia
Neoplasias benignas e malignas (incluindo quistos e polipos)	
Pouco frequentes	Leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, leucemia aguda
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Muito frequentes	Anemia Neutropenia Leucopenia
Frequentes	Trombocitopenia Granulocitopenia

Pouco frequentes	Mielossupressão Insuficiência da medula óssea Contagem dos glóbulos brancos
------------------	---

Frequência	Oncologia
	anormal
Doenças do sistema imunitário	
Pouco frequentes	Anafilaxia/Reações anafilactóides (incluindo choque)
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Frequentes	Anorexia
Pouco frequentes	Flutuações de peso Síndrome de lise tumoral*
* A leucemia aguda linfoblástica das células T e B e os linfomas não Hodgkin (LNH) são os mais frequentemente associados à SLT	
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes	Letargia
Pouco frequentes	Ansiedade Confusão Cefaleia Parestesia
Afeções oculares	
Pouco frequentes	Descoloração da esclerótida
Cardiopatias	

Frequentes	Insuficiência cardíaca congestiva Enfarte do miocárdio (incluindo eventos fatais)
Pouco frequentes	Arritmia Bradicardia sinusal Eletrocardiograma anormal Fração de ejeção ventricular esquerda diminuída
Raros	Cardiomiopatia
Vasculopatias	
Pouco frequentes	Contusão Hemorragia Hipotensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Frequentes	Dispneia
Doenças gastrointestinais	

Frequência	Oncologia
Muito frequentes	Náuseas Vômitos
Frequentes	Obstipação Diarreia Estomatite
Pouco frequentes	Dor abdominal Hemorragia gastrointestinal Inflamação da mucosa Pancreatite
Afeções hepatobiliares	

Frequentes	
Pouco frequentes	Hepatotoxicidade Níveis elevados de aspartataminotransferase
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito frequentes	Alopécia
Pouco frequentes	Eritema Anomalias das unhas Erupções cutâneas Descoloração da pele Necrose dos tecidos (após extravasão)
Doenças renais e urinárias	
Pouco frequentes	Creatinina sérica elevadada Níveis elevados de Azoto ureico no sangue Nefrotoxicidade Descoloração da urina
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Pouco frequentes	Amenorreia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Frequentes	Astenia Fadiga Pirexia
Pouco frequentes	Edema
Frequência	Oncologia
	Extravasão* Disgeusia

* Foi notificada extravasão no local da perfusão, que pode resultar em eritema, tumefacção, dor, ardor e/ou descoloração azul da pele. A extravasão pode resultar em necrose dos tecidos com necessidade resultante de desbridamento e enxerto de pele. Também foi notificada flebite no local da perfusão.

Descrição de reações adversas selecionadas

Pode ocorrer toxicidade do miocárdio, manifestada na sua forma mais grave por insuficiência cardíaca congestiva (ICC) potencialmente irreversível e fatal, que pode ocorrer durante o tratamento com mitoxantrona ou meses a anos após conclusão do tratamento. Este risco aumenta com a dose cumulativa. Em ensaios clínicos, os doentes com cancro que receberam doses cumulativas de 140 mg/m^2 , tanto em monoterapia como em combinação com outros agentes quimioterápicos apresentavam uma probabilidade cumulativa de 2,6% de insuficiência cardíaca congestiva clínica.

A mielossupressão é um efeito secundário da mitoxantrona limitado pela dose. A mielossupressão pode ser mais pronunciada e com uma duração maior em doentes que tiverem recebido quimioterapia ou radioterapia previamente. Num ensaio clínico em doentes com leucemia aguda, ocorreu mielossupressão significativa em todos os doentes que receberam tratamento com mitoxantrona. Entre os 80 doentes que participaram no ensaio, os valores medianos da contagem mais baixa de leucócitos e plaquetas foi $400/\mu\text{l}$ (grau 4 da OMS) e $9,500/\mu\text{l}$ (grau 4 da OMS), respetivamente. A toxicidade hematológica é difícil de avaliar na leucemia aguda devido aos parâmetros tradicionais da depressão da medula óssea uma vez que as contagens de leucócitos e plaquetas são confundidas pela substituição da medula por células leucémicas.

População pediátrica

O tratamento com mitoxantrona não é recomendado na população pediátrica. A segurança e eficácia não foi estabelecida.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 7373

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não existe nenhum antídoto específico conhecido para a mitoxantrona. Foram notificados casos de sobredosagem acidental. Quatro doentes a receber uma injeção de bólus único de 140 a 180 mg/m² morreram como resultado de leucopenia grave com infeção. Pode ser necessário suporte hematológico e tratamento antimicrobiano durante períodos prolongados de mielossupressão grave.

Embora os doentes com insuficiência renal grave não tenham sido estudados, a mitoxantrona liga-se extensamente aos tecidos e é improvável que o seu efeito terapêutico ou toxicidade seja mitigado por peritoneal ou hemodiálise.

Dependendo da dose administrada e da condição física do doente, pode observar-se toxicidade renal, hepática, gastrointestinal e hemapoiética. Nos casos de sobredosagem, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados. O tratamento deve ser sintomático e de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 16.1.6 – Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores. Citotóxicos. Citotóxicos que intercalam no ADN, código ATC: L01DB07

Mecanismo de ação

A mitoxantrona, um agente que reage com o ADN que se intercala no ácido desoxirribonucleico (ADN) através de ligações de hidrogénio, provoca ligações cruzadas e quebras na cadeia. A mitoxantrona também interfere com o ácido ribonucleico (ARN) e é um inibidor potente da topoisomerase II, a enzima responsável pelo desenrolamento e reparação do ADN danificado. Tem um efeito citocida tanto na proliferação como na não proliferação de células humanas em cultura, sugerindo a falta de especificidade e atividade da fase do ciclo celular contra neoplasias de proliferação rápida e crescimento lento. A mitoxantrona bloqueia o ciclo celular na fase G2 levando a um aumento do ARN celular e poliploidia.

A mitoxantrona demonstrou inibir, *in vitro*, a proliferação de células B, células T e macrófagos e impedir o aparecimento de antigénios, assim como a secreção de interferão gamma, fator de necrose tumoral alfa e interleucina-2.

Efeitos farmacodinâmicos

A mitoxantrona, um derivado sintético da antracenediona, é um citotóxico comprovado e um agente antineoplásico. O seu efeito terapêutico foi reportado em inúmeras malignidades.

Eficácia e segurança clínicas

O tratamento com mitoxantrona 12 a 14 mg/m² foi eficaz no tratamento de vários cancros. Esta dose é administrada em ciclos de 21 dias, durante 3 dias consecutivos na terapêutica de indução na LMA, e durante 2 dias na terapêutica de consolidação. A mitoxantrona é ativa quando administrada em monoterapia ou em

combinação com outros agentes anticancerígenos ou corticosteróides.

A mitoxantrona em combinação com outras substâncias ativas citostáticas é eficaz no tratamento do cancro metastático da mama, também em doentes que não tiveram resposta com terapêutica adjuvante com um regime à base de antraciclina.

A mitoxantrona em combinação com corticosteróides melhora o controlo da dor e a qualidade de vida em doentes com cancro da próstata resistente à castração avançado, sem qualquer melhoria na sobrevivência global. A mitoxantrona em associação com citarabina como tratamento de indução inicial e, pelo menos, tão eficaz na indução da remissão como as combinações de daunorubicina em doentes adultos com LMA não tratada previamente. A mitoxantrona em monoterapia ou em combinação com outros medicamentos citostáticos apresenta uma resposta objetiva em doentes com vários tipos de LNH. A utilidade a longo prazo da mitoxantrona é limitada devido ao aparecimento da resistência do cancro, que em última instância pode resultar em consequência fatal quando usada como terapêutica de último recurso.

População pediátrica

A segurança e eficácia em doentes pediátricos não foi estabelecida.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A farmacocinética da mitoxantrona em doentes após administração intravenosa de uma dose única pode ser caracterizada por um modelo tri-compartimental. Em doentes administrados com 15-90 mg/m², existe uma relação linear entre a dose e a área sob a curva de concentração (AUC). A acumulação plasmática da substância ativa não foi aparente quando a mitoxantrona foi administrada quer diariamente durante 5 dias ou como dose única a cada três semanas

Distribuição

A distribuição nos tecidos é extensa: o volume de distribuição estacionário excede 1.000 l/m². As concentrações plasmáticas diminuem rapidamente durante as primeiras duas horas e depois lentamente. A mitoxantrona liga-se 78 % às proteínas plasmáticas. A fração de ligação é independente da concentração e não é afetada pela presença de fenitoína, doxorubicina, metotrexato, prednisona, prednisolona, heparina ou aspirina. A mitoxantrona não atravessa a barreira hemato-encefálica. A distribuição nos testículos é relativamente baixa.

Biotransformação e eliminação

As vias que levam ao metabolismo da mitoxantrona não foram esclarecidas. A mitoxantrona é excretada lentamente na urina e nas fezes, tanto sob a forma de substância ativa inalterada como sob a forma de metabolitos inativos. Em estudos em seres humanos, apenas 10 % e 18 % da dose foi recuperada na urina e nas fezes respetivamente, tanto sob a forma de substância ativa ou metabolitos, durante um período de 5 dias após administração do medicamento. Do material recuperado na urina, 65 % era substância ativa inalterada. Os restantes 35 % eram constituídos por

derivados de ácido monocarboxílico e dicarboxílico e os seus conjugados glucuronídeos.

Muitos dos valores de semi-vida reportados para a fase de eliminação situam-se entre 10 e 40 horas, mas vários outros autores reportaram valores muito mais longos entre 7 e 12 dias. As diferenças nas estimativas podem ser devidas à disponibilidade de dados em tempos muito além da administração das doses, ao peso dos dados e à sensibilidade dos testes.

Populações especiais

A depuração da mitoxantrona pode ser reduzida devido à insuficiência hepática.

Não parecem existir diferenças relevantes na farmacocinética da mitoxantrona entre doentes idosos e jovens adultos. O efeito do género, raça e insuficiência renal na farmacocinética da mitoxantrona é desconhecido.

A farmacocinética da mitoxantrona na população pediátrica é desconhecida.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foram realizados estudo de toxicidade única e repetida em ratinhos, ratos, cães, coelhos e macacos. O sistema hematopoiético foi o órgão alvo primário da toxicidade apresentando mielossupressão. O coração, o rim, o trato gastrointestinal e os testículos foram alvos adicionais. Foi observada atrofia tubular dos testículos e contagens reduzidas de espermatozóides.

A mitoxantrona foi mutagénica e clastogénica em todos os sistemas *in vitro* e nos ratinhos *in vivo*. Foram observados efeitos carcinogénicos em ratos e ratos macho. O tratamento de ratos fêmeas grávidas durante o período de organogénese da gestação foi associado a atrasos no crescimento fetal com doses > 0,01 vezes a dose recomendada em humanos num base de mg/m^2 . Quando coelhos fêmeas grávidas foram tratadas durante o período de organogénese, foi observado um aumento da incidência de partos prematuros com doses > 0,01 vezes a dose recomendada em humanos num base de mg/m^2 . Não foram observados efeitos teratogénicos nestes estudos, mas as doses máximas testadas eram bastantes inferiores à dose recomendada em humanos (0,02 e 0,05 vezes em ratinhos e coelhos, respetivamente, numa base de mg/m^2). Não foram observados efeitos no desenvolvimento nem na fertilidade das crias no estudo de duas gerações efetuado em ratos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio,
Acetato de sódio,
Ácido acético,
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

A mitoxantrona não deve ser misturada com outros medicamentos na mesma linha intravenosa.

Este medicamento não deve ser misturado com outros fármacos na mesma perfusão, ou na mesma seringa, nomeadamente com heparina, pois pode formar-se um precipitado.

6.3 Prazo de validade

3 anos. Após a primeira abertura: 7 dias (ver secção 6.4)

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25° C. Não congelar.

Depois de abertos os frascos podem ser utilizados durante 7 dias desde que manipulados assepticamente.

As soluções de Mitoxantrone Baxter preparadas para perfusão devem ser utilizadas no prazo de 4 dias se conservadas a temperatura entre +4° C e +25° C se a manipulação for feita em condições assépticas controladas. A quantidade restante deve ser rejeitada.

Do ponto de vista microbiológico as soluções preparadas para perfusão devem ser usadas imediatamente. No caso de guardar a solução preparada para perfusão, o tempo e condições de conservação são da responsabilidade do utilizador e não devem exceder os 4 dias e a temperatura entre +4° C e +25° C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de vidro tipo I, límpido, transparente, para injetáveis, com tampa de borracha e cápsula de alumínio.

O Mitoxantrone Baxter é uma solução injetável, estéril, aquosa, de coloração azul escura, equivalente a 2mg/ml de cloridrato de mitoxantrona. Encontra-se disponível nos seguintes tamanhos:

Frascos de 5ml, contendo 10mg de mitoxantrone.

Frascos de 10ml, contendo 20mg de mitoxantrone.

Frascos de 12,5ml, contendo 25mg de mitoxantrone.

Frascos de 15ml, contendo 30mg de mitoxantrone.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de conservação

Mitoxantrone Baxter é um medicamento citotóxico que só deve ser usado por especialistas em quimioterapia antineoplásica.

Devem ser utilizados procedimentos adequados à manipulação e eliminação de citotóxicos.

Evitar o contacto da mitoxantrona com a pele, mucosas e olhos. Recomenda-se o uso de luvas, óculos, máscaras e batas de protecção na preparação e administração da mitoxantrona.

Se houver exposição accidental da pele ou mucosas, a área de contacto deve ser imediatamente lavada com água morna. No caso de os olhos também serem afectados, lavar abundantemente com água. Aconselha-se consultar um oftalmologista.

O material que esteve em contacto com a mitoxantrona, deve ser lavado com uma solução composta por 5,5 partes de hipoclorito de cálcio e 13 partes de água. Seguidamente, deve ser passado por água abundante. Os recipientes lavados com hipoclorito, podem ser reutilizados como recipientes para conter soluções de mitoxantrona, se forem lavados com uma solução de ácido acético diluído e passados abundantemente por água.

Qualquer solução derramada, deverá ser absorvida com compressas ou toalhas, que serão posteriormente destruídas. A pressão do ar nos frascos é ligeiramente superior à pressão atmosférica. Por isso deve ter-se cuidado ao perfurar o frasco.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Baxter Médico Farmacêutica Lda.
Sintra Business Park
Zona industrial da Abrunheira
Edifício 10
2710-089 Sintra
Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 2706786 – 1 frasco para injetáveis de 5ml, 2 mg/ml (10 mg), frasco de vidro transparente

Nº de registo: 2706885 - 1 frasco para injetáveis de 10ml; 2 mg/ml (20 mg), frasco de vidro transparente

Nº de registo: 2706984 – 1 frasco para injetáveis de 12,5ml, 2 mg/ml (25mg), frasco de vidro transparente

Nº de registo: 2707081 – 1 frasco para injetáveis de 15ml, 2 mg/ml (30mg), frasco de vidro transparente

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 de maio de 1998

Data da última renovação: 20 de maio de 2003

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO