



Antraciclina que inhibe la síntesis del ADN intercalándose entre las bases del ADN a través de puentes de hidrógeno. También es un potente inhibidor de la síntesis del ARN y es un potente inhibidor de la topoisomerasa II. Ausencia de especificidad sobre la fase del ciclo celular, lo que indica actividad en los tumores de crecimiento rápido y lento.

## **USO CLÍNICO**

Uso en edad pediátrica (**E: off-label**):

- Leucemia linfocítica aguda en recaída en niños y adolescentes.
- Leucemia mieloide aguda en lactantes, niños y adolescentes.
- Leucemia promielocítica aguda en niños  $\geq 2$  años y adolescentes.
- Tumores sólidos, sin especificar la edad pediátrica.

## **DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN**

### **Leucemia linfocítica aguda en recaída:**

Inducción: 10 mg/m<sup>2</sup>/dosis una vez al día durante 2 días (en combinación con otros agentes quimioterápicos).

### **Leucemia mieloide aguda:**

Inducción en lactantes (<1 año):

- Dosificación según peso: 0,4 mg/kg/dosis, durante 1 hora, una vez al día en los días 3-6 (total 4 dosis) en combinación con citarabina y gemtuzumab.
- Dosificación según superficie corporal: 9 mg/m<sup>2</sup>/dosis una vez al día los días 1, 3 y 5 (en combinación con citarabina y etopósido) o 8 mg/m<sup>2</sup>/dosis una vez al día durante 5 días (en combinación con citarabina).

Niños <3 años:

- Dosificación por peso: 0,4 mg/kg/dosis durante 1 hora una vez al día los días 3-6 (total 4 dosis) en combinación con citarabina y gemtuzumab).
- Dosificación según superficie corporal: 12 mg/m<sup>2</sup>/dosis una vez al día durante 4-5 días (en combinación con citarabina); para respuesta incompleta se podría repetir a 12 mg/m<sup>2</sup>/dosis una vez al día durante 2 días (en combinación con citarabina) o 12 mg/m<sup>2</sup>/dosis una vez al día los días 1, 3 y 5 (en combinación con citarabina y etopósido).

Niños  $\geq 3$  años y adolescentes:

- 12 mg/m<sup>2</sup>/dosis una vez al día durante 4-5 días (en combinación con citarabina); para respuesta

incompleta se podría repetir a 12 mg/m<sup>2</sup>/dosis una vez al día durante 2 días (en combinación con citarabina) o 12 mg/m<sup>2</sup>/dosis una vez al día los días 1, 3 y 5 (en combinación con citarabina y etopósido) o 12 mg/m<sup>2</sup>/dosis durante 1 hora una vez al día los días 3-6 (total 4 dosis) en combinación con citarabina y gemtuzumab).

Consolidación de la dosificación según edad:

- Lactantes <1 año: 7,5 mg/m<sup>2</sup>/dosis una vez al día durante 5 días.
- Niños y adolescentes 1-14 años: 10 mg/m<sup>2</sup>/dosis una vez al día durante 5 días.

Dosificación según superficie corporal:

- Superficie corporal <0,6 m<sup>2</sup>: 0,4 mg/kg/dosis una vez al día los días 3-6 (en combinación con citarabina y gemtuzumab).
- Superficie corporal ≥0,6 m<sup>2</sup>: 12 mg/m<sup>2</sup>/dosis una vez al día los días 3-6 (en combinación con citarabina y gemtuzumab).

**Leucemia promielocítica aguda:** consolidación: 10 mg/m<sup>2</sup>/dosis una vez al día durante 5 días.

**Tumores sólidos:** 5-8 mg/m<sup>2</sup>/semana IV; una alternativa 18-20 mg/m<sup>2</sup> IV cada 3-4 semanas.

**Insuficiencia hepática:** en adultos, según ficha técnica, no se recomienda la administración en pacientes con test de función hepática anormales, dado que el aclaramiento está disminuido y no se pueden predecir los ajustes de dosis. Según bibliografía consultada, se recomienda reducir la dosis un 50% en pacientes con bilirrubina sérica de 1,5-3 mg/dl y un 75% en pacientes con bilirrubina sérica >3 mg/dl.

**Administración:** diluir antes de usar. Administrar por vía IV *bolus* en 5-15 minutos o en infusión IV durante 15-60 minutos. La canalización de perfusión intravenosa debe realizarse preferentemente en una vena grande.

## **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad a la mitoxantrona o a alguno de los excipientes.
- Pacientes con esclerosis múltiple con insuficiencia hepática no deberán recibir mitoxantrona.
- Pacientes con leucemias no linfocíticas agudas y toxicidad no hematológica grave: suspender hasta que se resuelva la toxicidad.

## **PRECAUCIONES**

- Evitar la extravasación: podría causar daños tisulares graves.
- Aumento del riesgo de desarrollo de leucemia al combinarse con otros agentes antineoplásicos o radioterapia.
- Riesgo de mielosupresión: existe mayor riesgo cuando se usa a elevadas dosis (>14 mg/m<sup>2</sup>/d x 3 días) pero puede provocarla administrada a cualquier dosis.
- Evaluación de la función cardíaca en general: evaluar la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) antes de la administración de la dosis inicial y en caso de que aparezcan signos o síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva o antes de administrar cada dosis en pacientes

que hayan recibido una dosis acumulada superior a 100 mg/m<sup>2</sup>. La toxicidad cardiaca podría aparecer a dosis acumuladas más bajas.

- Control de los parámetros de laboratorio: control riguroso y frecuente de los parámetros bioquímicos, hematológicos y clínicos durante y después del tratamiento.
- Coloración de la orina o esclerótica: advertir a los pacientes la posibilidad de que el tratamiento induzca una coloración verdeazulada en la orina durante 24 horas después de la administración o una coloración azulada de la esclerótica que son de carácter reversible.
- Inmunización: no se recomienda la inmunización con vacunas de virus vivos; cuando se está siguiendo una terapia con mitoxantrona, la inmunización puede resultar ineficaz. Las infecciones sistémicas deberían ser tratadas concomitantemente bien a la vez o bien con anterioridad a comenzar la terapia con mitoxantrona.
- Posibilidad de reacciones de tipo alérgico, incluyendo reacciones anafilácticas y broncoespasmo en pacientes susceptibles, por posibilidad de que existan residuos de metabisulfito sódico (E-233) que se utiliza en el proceso de fabricación.

## **EFFECTOS SECUNDARIOS**

A continuación se describen solo las reacciones adversas obtenidas de los ensayos clínicos y de los datos de vigilancia poscomercialización muy frecuentes ( $\geq 10\%$ ) y frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) en niños, adolescentes y adultos jóvenes; para el resto consultar la ficha técnica.

- Infecciones e infestaciones: infecciones en general, infección del tracto respiratorio superior, neumonía, sepsis. Trastornos de la sangre y del sistema linfático: mielosupresión, hipoplasia de médula, trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, neutropenia, anemia, hemorragia, recuento anormal de glóbulos blancos, sangrado. Trastornos del sistema nervioso: anorexia, cefaleas.
- Trastornos cardiacos: insuficiencia cardiaca congestiva, bradicardia sinusal, electrocardiograma anormal, hipotensión.
- Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, estomatitis, mucositis, hemorragia gastrointestinal.
- Trastornos hepatobiliares: toxicidad hepática.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: alopecia, erupción, eritema. Trastornos renales y urinarios: toxicidad renal.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: fiebre, dolor abdominal, fatiga, edema.

## **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

- Agentes citostáticos: pueden potenciar el efecto de mitoxantrona hasta el rango de toxicidad aguda.
- Vacunas: se ha comprobado que se desarrolla una respuesta mínima de anticuerpos tras la vacunación en pacientes tratados con agentes inmunosupresores. Las vacunas con virus vivos pueden producir reacciones adversas graves tales como vaccinia gangrenosa, vaccinia generalizada o muerte.
- Fármacos potencialmente cardiotoxicos: pueden aumentar el riesgo de aparición de toxicidad cardiaca.

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

**Excipientes** (pueden ser diferentes según presentación comercial; consultar ficha técnica específica): cloruro de sodio, acetato de sodio, ácido acético glacial y agua para preparaciones inyectables. Pueden existir residuos de metabisulfito sódico (E-223) pues se utiliza en el proceso de fabricación de mitoxantrona.

**Preparación:** diluir antes de su uso el contenido del vial con 50 ml, como mínimo, de solución de cloruro sódico 0,9% o solución de glucosa 5% o cloruro sódico 0,18% y glucosa 4%. Posteriormente se puede diluir en mayor medida con las mismas soluciones.

### **Conservación:**

- Vial: conservar a temperatura ambiente. Una vez abierto, 7 días a una temperatura de 15-25 °C o hasta 14 días conservados en nevera.
- Solución diluida: se recomienda ser utilizada inmediatamente y en ficha técnica se recoge una estabilidad de 48 horas, sin embargo, se ha demostrado que es estable durante 7 días a temperatura ambiente o en nevera.

**Presentaciones comerciales:** las presentaciones disponibles en España pueden consultarse en línea en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 26/11/2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
- Micromedex Healthcare® Series [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex Drugdex® System. 1974-2012 [consultado el 26/11/2020]. Disponible en: [www.thomsonhc.com/home/dispatch](http://www.thomsonhc.com/home/dispatch)
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2021 [consultado el 26/11/2020]. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

**Fecha de actualización:** noviembre de 2020.

**La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).**