

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ONKOTRONE 10 mg concentrato per soluzione per infusione

ONKOTRONE 20 mg concentrato per soluzione per infusione

ONKOTRONE 25 mg concentrato per soluzione per infusione

ONKOTRONE 30 mg concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml nel flaconcino contiene 2 mg di mitoxantrone (come cloridrato).

Eccipiente(i) con effetti noti:

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

Principio attivo	“10”	“20”	“25”	“30”
	in 5 ml	10 ml	12,5 ml	15 ml
<u>Mitoxantrone bicloridrato</u>	mg 11,640	23,280	29,100	34,920
equivalente a Mitoxantrone	mg 10	20	25	30

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Mitoxantrone è indicato nel trattamento del carcinoma mammario metastatico.

Mitoxantrone è indicato nel trattamento del linfoma non-Hodgkin.

Mitoxantrone è indicato per il trattamento della leucemia mieloide acuta (LMA) negli adulti. Mitoxantrone nei regimi di associazione è indicato come trattamento per l'induzione della remissione della crisi blastica nella leucemia mieloide cronica.

Mitoxantrone è indicato in associazione con corticosteroidi come cura palliativa (ad es. sollievo dal dolore) correlata al carcinoma prostatico resistente alla castrazione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Mitoxantrone deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico esperto nell'uso degli agenti chemioterapici citotossici.

Carcinoma mammario metastatico, linfoma non-Hodgkin

Terapia con singolo agente.

Il dosaggio iniziale raccomandato per mitoxantrone usato come agente singolo è di 14 mg/m² di superficie corporea, somministrato come singola dose endovenosa, ripetibile ad intervalli di 21 giorni. Si raccomanda un dosaggio iniziale più basso (12 mg/m² o inferiore) nei pazienti con riserve inadeguate di midollo osseo, ad es. per chemioterapia precedente o per condizioni generali compromesse. La modifica del dosaggio e i tempi dei dosaggi successivi devono essere stabiliti tramite valutazione clinica in base al grado e alla durata della mielosoppressione. Per i cicli successivi si può solitamente ripetere la dose precedente se la conta dei globuli bianchi e delle piastrine è tornata a livelli normali dopo 21 giorni.

La seguente tabella viene proposta come guida all'aggiustamento del dosaggio, nel trattamento del carcinoma mammario metastatico e del linfoma non-Hodgkin in base al nadir ematologico (che normalmente si verifica circa 10 giorni dopo il dosaggio).

Nadir globuli bianchi e piastrine	Tempo di recupero	Dosi successive
Se il nadir globuli bianchi > 1.500 μl e il nadir piastrine > 50.000 μl	Recupero \leq 21 giorni	Ripetere la dose precedente
Se il nadir globuli bianchi > 1.500 μl e il nadir piastrine > 50.000 μl	Recupero > 21 giorni	Sospendere fino alla ripresa, quindi ripetere la dose precedente
Se il nadir globuli bianchi < 1.500 μl o il nadir piastrine < 50.000 μl	Qualsiasi durata	Diminuire di 2 mg/m^2 rispetto alla dose precedente, dopo la ripresa.
Se il nadir globuli bianchi < 1.000 μl o il nadir piastrine < 25.000 μl	Qualsiasi durata	Diminuire di 4 mg/m^2 rispetto alla dose precedente, dopo la ripresa.

Terapia di associazione

Mitoxantrone è stato somministrato come parte di una terapia di associazione. Nel carcinoma mammario metastatico le associazioni di mitoxantrone con altri agenti citotossici, inclusi la ciclofosfamide e il 5-fluorouracile o il metotrexato e la mitomicina C si sono dimostrate efficaci.

Mitoxantrone è stato usato anche in varie associazioni per il linfoma non-Hodgkin; tuttavia i dati al momento sono limitati e non è possibile raccomandare specifici regimi di dosaggio.

Nei regimi di associazione, mitoxantrone è stato efficace a dosi iniziali comprese tra 7 o 8 e 10 o 12 mg/m^2 , in base all'associazione e alla frequenza scelta.

A titolo di guida, quando mitoxantrone è usato in chemioterapia di associazione con un altro agente mielosoppressivo, la dose iniziale di mitoxantrone deve essere ridotta di 2-4 mg/m^2 rispetto alle dosi raccomandate per l'utilizzo come agente singolo; i dosaggi successivi, come indicato nella tabella precedente, dipendono dal grado e dalla durata della mielosoppressione.

Leucemia mieloide acuta

Terapia con singolo agente nella recidiva.

Il dosaggio raccomandato per l'induzione della remissione è di 12 mg/m^2 di superficie corporea, somministrato come singola dose endovenosa al giorno per cinque giorni consecutivi (60 mg/m^2 in totale). In studi clinici con un dosaggio di 12 mg/m^2 al giorno per 5 giorni, i pazienti con remissione completa l'hanno raggiunta in seguito al primo ciclo di induzione.

Terapia di associazione

Per l'induzione, il dosaggio raccomandato è di 12 mg/m^2 di mitoxantrone al giorno dal Giorno 1 al Giorno 3 come infusione endovenosa, e di 100 mg/m^2 di citarabina per 7 giorni somministrato come infusione continua per 24 ore dal Giorno 1 al Giorno 7.

Le remissioni complete si verificano soprattutto in seguito al primo ciclo di induzione. In caso di risposta antileucemica incompleta, è possibile somministrare un secondo ciclo di induzione con mitoxantrone per 2 giorni e citarabina per 5 giorni, usando gli stessi livelli di dosaggio giornalieri. Se si osserva tossicità non ematologica grave o potenzialmente letale durante il primo ciclo di induzione, si deve sospendere il secondo ciclo di induzione fino alla risoluzione della tossicità.

La terapia di consolidamento, usata in due grandi studi multicentrici randomizzati, consiste in Mitoxantrone 12 mg/m^2 al giorno somministrato come infusione endovenosa dal Giorno 1 al Giorno 2, e citarabina 100 mg/m^2 somministrata in infusione continua per 24 ore per 5 giorni dal Giorno 1 al Giorno 5. Il primo ciclo è stato somministrato circa 6 settimane dopo il ciclo di induzione finale; il secondo è stato generalmente somministrato 4 settimane dopo il primo.

Un unico ciclo di mitoxantrone 6 mg/m² in bolo endovenoso (e.v.), etoposide 80 mg/m² endovena per 1 ora, e citarabina (Ara-C) 1 g/m² endovena per 6 ore al giorno per 6 giorni (MEC) ha mostrato attività antileucemica come terapia di salvataggio per LMA refrattaria.

Trattamento della crisi blastica nella leucemia mieloide (cronica)

Terapia con dose singola nella recidiva.

Il dosaggio raccomandato per la recidiva è da 10 a 12 mg/m² di superficie corporea, somministrato giornalmente come singola dose endovenosa per cinque giorni consecutivi (da 50 a 60 mg/m² in totale).

Cancro della prostata avanzato resistente alla castrazione

In base ai dati raccolti da due studi clinici comparativi con mitoxantrone più corticosteroidi rispetto a corticosteroidi da soli, il dosaggio raccomandato di mitoxantrone è di 12 o 14 mg/m² in infusione endovenosa breve ogni 21 giorni, in associazione con basse dosi orali di corticosteroidi.

I pazienti oncologici che ricevevano dosi cumulative di 140 mg/m², da sole o in associazione con altri agenti chemioterapici, avevano una probabilità cumulativa del 2,6% di insufficienza cardiaca congestizia. Per tale motivo i pazienti devono essere monitorati per eventuali evidenze di tossicità cardiaca, ed è necessario chiedere ai pazienti se si sono verificati sintomi di insufficienza cardiaca prima e durante il trattamento.

Popolazioni speciali

Anziani

In generale, la selezione della dose per un paziente anziano deve essere iniziata al limite inferiore dell'intervallo di dosaggio, in rapporto alla maggior frequenza di ridotta funzionalità epatica, renale o cardiaca, nonché a concomitanti patologie o trattamenti con altri medicinali.

Compromissione renale

La sicurezza di mitoxantrone nei pazienti con compromissione renale non è stata stabilita. mitoxantrone deve essere usato con cautela.

Compromissione epatica

La sicurezza di mitoxantrone nei pazienti con insufficienza epatica non è stata stabilita. Per i pazienti con compromissione epatica può essere necessario l'aggiustamento della dose poiché la clearance di mitoxantrone è ridotta dalla compromissione epatica. Non vi sono dati sufficienti per fornire raccomandazioni sull'aggiustamento della dose. Le misurazioni in laboratorio non possono prevedere la clearance del principio attivo e gli aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia nei pazienti pediatrici non sono ancora state stabilite. Non vi è un uso indicato di mitoxantrone nella popolazione pediatrica.

Modo di somministrazione

ONKOTRONE deve essere somministrato solo per infusione endovenosa. ONKOTRONE deve essere iniettato lentamente con un'infusione endovenosa a flusso libero in soluzione isotonica salina o di glucosio al 5% per un periodo non inferiore a 3-5 minuti. Il tubo deve essere inserito preferibilmente in una grande vena. Se possibile, evitare le vene in corrispondenza di articolazioni o alle estremità con drenaggio venoso o linfatico compromesso. ONKOTRONE può essere somministrato anche come breve infusione (da 15 a 30 minuti) diluito in 50-100 ml di soluzione isotonica salina o di glucosio al 5%. ONKOTRONE non deve essere somministrato per via sottocutanea, intramuscolare o endoarteriosa. Può verificarsi un grave danno tissutale locale se c'è stravasamento durante la somministrazione. Questo medicinale inoltre non deve essere somministrato per iniezione intratecale.

Se si sono verificati segni o sintomi di stravasamento, incluso bruciore, dolore, prurito, eritema, gonfiore, colorazione blu o ulcerazione, la somministrazione deve essere interrotta immediatamente (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo a od uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, inclusi i solfiti che possono essere prodotti durante la produzione di mitoxantrone.

Mitoxantrone è controindicato nelle donne che allattano al seno (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Mitoxantrone deve essere somministrato lentamente con un'infusione endovenosa a flusso libero. Mitoxantrone non deve essere somministrato per via sottocutanea, intramuscolare o endoarteriosa. Sono stati segnalati casi di neuropatia localizzata/regionale, talora irreversibile, in seguito ad iniezione endoarteriosa. Può verificarsi un grave danno tissutale locale se c'è stravasamento durante la somministrazione. Ad oggi, sono stati descritti solo casi isolati di reazioni locali gravi (necrosi) in seguito a stravasamento. Mitoxantrone non può essere somministrato per iniezione intratecale. La somministrazione intratecale può causare lesioni gravi con sequele permanenti. Sono state segnalate neuropatia e neurotossicità, sia centrale che periferica, in seguito ad iniezione intratecale. Tali segnalazioni includevano crisi epilettiche fino al coma e sequele neurologiche gravi, e paralisi con disfunzione intestinale e vescicale.

Funzione cardiaca

La tossicità miocardica, manifestata nella forma più grave da insufficienza cardiaca congestizia potenzialmente irreversibile e fatale (ICC), può verificarsi sia durante la terapia con mitoxantrone che mesi o anni dopo la fine della terapia. Il rischio aumenta con la dose cumulativa. I pazienti oncologici che ricevevano dosi cumulative di 140 mg/m², da sole o in associazione con altri agenti chemioterapici, avevano una probabilità cumulativa del 2,6% di insufficienza cardiaca congestizia. In studi comparativi di oncologia, il tasso di probabilità cumulativa globale delle diminuzioni moderate o gravi della LVEF a questa dose era del 13%.

Patologie cardiovascolari attive o latenti, radioterapia pregressa o concomitante nell'area mediastinica/pericardica, pregressa terapia con altre antracicline o antracenedioni, o uso concomitante di altri medicinali cardiotossici potrebbero aumentare il rischio di tossicità cardiaca. Si raccomanda la valutazione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) con ecocardiogramma o acquisizione a gate multipli (MUGA) prima di somministrare la dose iniziale di mitoxantrone nei pazienti oncologici. La funzione cardiaca dei pazienti oncologici deve essere attentamente monitorata durante il trattamento. Si raccomanda la valutazione della LVEF ad intervalli regolari e/o se si sviluppano segni o sintomi di insufficienza cardiaca congestizia. Può verificarsi cardiotossicità in qualsiasi momento durante la terapia con mitoxantrone, e il rischio aumenta con la dose cumulativa. Può verificarsi tossicità cardiaca con mitoxantrone a dosi cumulative inferiori a prescindere da eventuali fattori di rischio cardiaco.

A causa del potenziale pericolo di effetti cardiaci nei pazienti già trattati con daunorubicina o doxorubicina, si deve determinare il rapporto rischio-beneficio della terapia con mitoxantrone in tali pazienti prima di iniziare la terapia.

L'insufficienza cardiaca congestizia acuta può verificarsi occasionalmente nei pazienti trattati con mitoxantrone per la leucemia mieloide acuta.

Soppressione del midollo osseo

La terapia con mitoxantrone deve essere accompagnata da monitoraggio attento e frequente dei parametri ematologici e chimici di laboratorio, e da frequente osservazione del paziente. Si deve ottenere una conta completa delle cellule ematiche, inclusa la conta piastrinica, prima di somministrare la dose iniziale di mitoxantrone, 10 giorni dopo la somministrazione e prima di ogni infusione successiva, e qualora si sviluppino segni e sintomi di infezione. I pazienti devono essere informati dei rischi, sintomi e segni di leucemia acuta e si deve sottolineare l'importanza di consultare un medico se si verifica uno qualsiasi di tali sintomi, anche dopo che è trascorso il periodo di cinque anni.

La mielosoppressione può essere più grave e prolungata nei pazienti con condizioni generali gravi o con pregressa chemioterapia e/o radioterapia.

Eccetto per il trattamento della leucemia mieloide acuta, la terapia con mitoxantrone non deve essere somministrata ai pazienti con conta basale dei neutrofili inferiore a 1.500 cellule/mm³. Si raccomanda di eseguire frequentemente la conta delle cellule ematiche periferiche su tutti i pazienti che ricevono mitoxantrone per monitorare l'occorrenza di soppressione del midollo osseo, soprattutto neutropenia, che può essere grave e causare infezioni.

Quando mitoxantrone è usato a dosi elevate (> 14 mg/m²/d x 3 giorni) come indicato nel trattamento della leucemia, si verifica mielosoppressione grave.

Si deve prestare particolare attenzione per assicurare la piena ripresa ematologica prima di intraprendere la terapia di consolidamento (se si usa questo trattamento) e i pazienti devono essere monitorati attentamente durante questa fase. Mitoxantrone somministrato a qualsiasi dose può causare mielosoppressione.

Leucemia mieloide acuta secondaria e sindrome mielodisplastica

Gli inibitori della topoisomerasi II, incluso mitoxantrone, quando usati in monoterapia o in concomitanza con altri agenti antineoplastici e/o radioterapia, sono stati associati allo sviluppo di Leucemia Mieloide Acuta o Sindrome Mielodisplastica. A causa del rischio di sviluppare patologie maligne secondarie, si deve determinare il rapporto rischio-beneficio della terapia con mitoxantrone prima di iniziare il trattamento.

Carcinoma mammario non metastatico

In assenza di dati di efficacia sufficienti nel trattamento adiuvante del carcinoma mammario e riguardanti il rischio aumentato di leucemia, mitoxantrone deve essere usato solo per il carcinoma mammario metastatico.

Infezioni

I pazienti che ricevono agenti immunosoppressivi come mitoxantrone hanno una risposta immunologica ridotta alle infezioni. Le infezioni sistemiche devono essere trattate in concomitanza o subito prima di iniziare la terapia con mitoxantrone.

Vaccinazione

L'immunizzazione con vaccini di virus vivi (ad es. vaccinazione contro la febbre gialla) aumenta il rischio di infezioni e di altre reazioni avverse come vaccinia gangrenosa e vaccinia generalizzata, nei pazienti con immunocompetenza ridotta, ad esempio durante il trattamento con mitoxantrone. Pertanto non si devono somministrare vaccini di virus vivi durante la terapia. Si consiglia di usare i vaccini con virus vivi con cautela dopo l'interruzione della chemioterapia, e di vaccinare non prima di 3 mesi dopo l'ultima dose di chemioterapia (vedere paragrafo 4.5).

Contraccezione nei soggetti maschili e femminili

Mitoxantrone è genotossico ed è considerato un potenziale teratogeno nell'uomo. Pertanto, si deve raccomandare agli uomini in terapia di non concepire e di usare misure contraccettive durante e per almeno 6 mesi dopo la fine della terapia. Le donne in età fertile devono presentare un test di gravidanza negativo prima di ogni dose, e devono usare metodi contraccettivi efficaci durante la terapia e per almeno 4 mesi dopo la cessazione della terapia.

Allattamento

Mitoxantrone è stato rilevato nel latte materno fino a un mese dopo l'ultima dose. A causa delle potenziali reazioni avverse serie con mitoxantrone nei lattanti, l'allattamento è controindicato (vedere paragrafo 4.3) e deve essere interrotto prima di iniziare il trattamento.

Fertilità

Le donne in età fertile devono essere informate dell'aumentato rischio di amenorrea transitoria o persistente (vedere paragrafo 4.6).

Mutagenicità e carcinogenicità

Mitoxantrone è risultato mutageno in sistemi test su batteri e mammiferi, ed in vivo nei ratti. Il principio attivo è risultato cancerogeno sugli animali sperimentali a dosi inferiori alla dose clinica proposta. Pertanto, mitoxantrone ha un potenziale cancerogeno nell'uomo.

Sindrome da lisi tumorale

Con l'uso di mitoxantrone sono stati segnalati casi di sindrome da lisi tumorale. Si devono monitorare i livelli di acido urico, elettroliti ed urea.

Alterazione del colore delle urine e di altri tessuti

Mitoxantrone può causare una colorazione blu-verde delle urine per 24 ore dopo la somministrazione; i pazienti devono essere informati di questa eventualità durante la terapia. Può verificarsi anche una colorazione bluastra della sclera, della pelle e delle unghie.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

L'associazione di mitoxantrone con principi attivi potenzialmente cardi tossici (ad es. antracicline) aumenta il rischio di tossicità cardiaca.

Gli inibitori della topoisomerasi II, incluso mitoxantrone, quando usati in concomitanza con altri agenti antineoplastici e/o radioterapia, sono stati associati allo sviluppo di leucemia mieloide acuta (LMA) o sindrome mielodisplastica (MDS) (vedere paragrafo 4.8).

Mitoxantrone causa mielosoppressione come estensione della propria azione farmacologica. La mielosoppressione può aumentare quando è usato in chemioterapia di associazione con un altro agente mielosoppressivo come nel trattamento del carcinoma mammario.

L'associazione di mitoxantrone con altri agenti immunosoppressivi può aumentare il rischio di immunodepressione eccessiva e di sindrome linfoproliferativa.

L'immunizzazione con vaccini di virus vivi (ad es. vaccinazione contro la febbre gialla) aumenta il rischio di infezioni e di altre reazioni avverse come vaccinia gangrenosa e vaccinia generalizzata, nei pazienti con immunocompetenza ridotta, ad esempio durante il trattamento con mitoxantrone. Pertanto non si devono somministrare vaccini di virus vivi durante la terapia. Si consiglia di usare i vaccini con virus vivi con cautela dopo l'interruzione della chemioterapia, e di vaccinare non prima di 3 mesi dopo l'ultima dose di chemioterapia (vedere paragrafo 4.4).

L'associazione di antagonisti della vitamina K e agenti citotossici può determinare un aumentato rischio di sanguinamento. Nei pazienti che ricevono terapia anticoagulante orale, il rapporto del tempo di protrombina o INR deve essere attentamente monitorato con l'aggiunta e la rimozione del trattamento con mitoxantrone e deve essere rivalutato frequentemente durante la terapia concomitante. Potrebbe essere necessario aggiustare la dose dell'anticoagulante per mantenere il livello di anticoagulazione desiderato.

È stato dimostrato che mitoxantrone è un substrato della proteina trasportatore BCRP in vitro. Gli inibitori del trasportatore BCRP (ad es. eltrombopag, gefitinib) possono determinare un aumento della biodisponibilità. In uno studio di farmacocinetica condotto su bambini con leucemia mieloide acuta de novo, la co-medicazione con ciclosporine ha determinato una riduzione della clearance di mitoxantrone del 42%. Gli induttori del trasportatore BCRP possono ridurre l'esposizione a mitoxantrone.

Mitoxantrone e i suoi metaboliti sono escreti nella bile e nell'urina, ma non è noto se i percorsi metabolici o escretori siano saturabili, possano essere inibiti o indotti, o se mitoxantrone e i suoi metaboliti siano sottoposti al circolo enteroepatico (vedere paragrafo 5.2).

4.6 Gravidanza e allattamento

Contracezione nei soggetti maschili e femminili

Mitoxantrone è genotossico ed è considerato un potenziale teratogeno nell'uomo. Pertanto, si deve raccomandare agli uomini in terapia di non concepire e di usare misure contraccettive durante e per almeno 6 mesi dopo il trattamento. Alle donne in età fertile si deve consigliare di evitare una gravidanza; devono presentare un test di gravidanza negativo prima di ogni dose ed usare metodi contraccettivi efficaci durante la terapia e per almeno 4 mesi dopo la cessazione della terapia.

Gravidanza

I dati sull'uso di mitoxantrone nelle donne in gravidanza sono molto limitati. Mitoxantrone non è risultato teratogeno negli studi su animali a dosi inferiori all'esposizione nell'uomo, ma ha causato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Mitoxantrone è considerato un potenziale teratogeno nell'uomo a causa del meccanismo d'azione e degli effetti sullo sviluppo dimostrati dagli agenti

correlati. Mitoxantrone non deve essere somministrato durante la gravidanza, in particolare durante il primo trimestre. In ogni singolo caso il beneficio del trattamento deve essere confrontato con i possibili rischi per il feto. Se questo medicinale viene usato durante la gravidanza o se la paziente inizia una gravidanza durante l'assunzione di mitoxantrone, la paziente deve essere informata del potenziale rischio per il feto e si deve fornire consulenza genetica.

Allattamento

Mitoxantrone è escreto nel latte materno ed è stato rilevato nel latte materno fino a un mese dopo l'ultima dose. A causa delle potenziali reazioni avverse gravi con mitoxantrone nei lattanti, l'allattamento è controindicato (vedere paragrafo 4.3) e deve essere interrotto prima di iniziare il trattamento.

Fertilità

Le donne trattate con mitoxantrone hanno un rischio aumentato di amenorrea transitoria o persistente; deve quindi essere presa in considerazione la conservazione dei gameti prima di iniziare la terapia. Non ci sono dati disponibili sugli uomini, ma è stata osservata atrofia tubulare nei testicoli e riduzione della conta spermatica negli animali (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

Mitoxantrone altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Dopo la somministrazione di mitoxantrone possono manifestarsi confusione ed affaticamento (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Gli effetti collaterali più gravi di mitoxantrone sono tossicità miocardica e mielosoppressione. Gli effetti collaterali più comuni con mitoxantrone (più di 1 paziente su 10) sono anemia, leucopenia, neutropenia, infezioni, amenorrea, alopecia, nausea e vomito.

Tabella delle reazioni avverse

La tabella di seguito si basa sui dati di sicurezza derivati da studi clinici e segnalazioni spontanee. La frequenza è definita in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Frequenza	Reazione avversa
<i>Infezioni ed infestazioni</i>	
Molto comune	Infezione (incluso esito fatale)
Non comune	Infezione del tratto urinario Infezione delle vie respiratorie superiori Sepsi Infezioni opportunistiche
Raro	Polmonite
<i>Neoplasie benigne e maligne (incluse cisti e polipi)</i>	
Non comune	Leucemia mieloide acuta Sindrome mielodisplastica Leucemia acuta
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	
Molto comune	Anemia Neutropenia

	Leucopenia
Comune	Trombocitopenia Granulocitopenia
Non comune	Mielosoppressione Insufficienza midollare Conta leucocitaria anormale
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
Non comune	Anafilassi/reazioni anafilattoidi (incluso shock)
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	
Comune	Anoressia
Non comune	Fluttuazioni del peso Sindrome da lisi tumorale*
* La leucemia linfoblastica acuta T e B e i linfomi non-Hodgkin (LNH) sono spesso associati a TLS	
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Comune	Letargia
Non comune	Ansia Confusione Cefalea Parestesia
<i>Patologie dell'occhio</i>	
Non comune	Alterazione del colore della sclera
<i>Patologie cardiache</i>	
Comune	Insufficienza cardiaca congestizia Infarto del miocardio (incluso eventi fatali)
Non comune	Aritmia Bradycardia sinusale Elettrocardiogramma anormale Frazione di eiezione ventricolare sinistra diminuita
Raro	Cardiomiopatia
<i>Patologie vascolari</i>	
Non comune	Contusione Emorragia Ipotensione
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	
Comune	Dispnea
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Molto comune	Nausea Vomito
Comune	Stipsi Diarrea Stomatite

Non comune	Dolore addominale Emorragia gastrointestinale Infiammazione delle mucose Pancreatite
Patologie epatobiliari	
Non comune	Epatotossicità Livelli elevati di aspartato amminotransferasi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune	Alopecia
Non comune	Eritema Malattie delle unghie Eruzione cutanea Alterazione del colore della cute Necrosi tissutale (dopo stravasamento)
Patologie renali e urinarie	
Non comune	Livelli elevati di creatinina sierica Livelli elevati di azoto ureico ematico Nefropatia tossica Alterazione del colore delle urine
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Non comune	Amenorrea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	Astenia Stanchezza Piresia
Non comune	Edema Stravasamento* Disgeusia
* È stato segnalato stravasamento nel sito di infusione, che può causare eritema, tumefazione, dolore, bruciore e/o colore colorazione blu della pelle. Lo stravasamento può causare la necrosi dei tessuti con conseguente necessità di sbrigliamento e innesto cutaneo. È stata segnalata anche flebite al sito di infusione.	

Descrizione di alcune reazioni avverse

La tossicità miocardica, manifestata nella sua forma più grave da insufficienza cardiaca congestizia potenzialmente irreversibile e fatale (ICC), può verificarsi sia durante la terapia con mitoxantrone che mesi o anni dopo la fine della terapia. Questo rischio aumenta con la dose cumulativa. In studi clinici i pazienti oncologici che ricevevano dosi cumulative di 140 mg/m², da sole o in associazione con altri agenti chemioterapici, avevano una probabilità cumulativa del 2,6% di insufficienza cardiaca congestizia.

La mielosoppressione è un effetto indesiderato dose-limitante di mitoxantrone. La mielosoppressione può essere più pronunciata e duratura nei pazienti che hanno ricevuto in precedenza chemioterapia o radioterapia. In uno studio clinico su pazienti con leucemia acuta, si è verificata mielosoppressione significativa in tutti i pazienti che hanno ricevuto la terapia con mitoxantrone. Fra gli 80 pazienti reclutati i valori mediani della conta leucocitaria e piastrinica minima erano di 400/μl (OMS grado

4) e di 9.500/ μ l (OMS grado 4) rispettivamente. È difficile valutare la tossicità ematologica nella leucemia acuta perché i parametri tradizionali della depressione midollare, come la conta dei globuli bianchi e delle piastrine, sono confusi dalla sostituzione del midollo con cellule leucemiche.

Popolazione pediatrica

Il trattamento con mitoxantrone non è raccomandato nella popolazione pediatrica. La sicurezza e l'efficacia non sono ancora state stabilite.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non esistono antidoti specifici noti del mitoxantrone. Sono stati segnalati casi accidentali di sovradosaggio. Quattro pazienti che hanno ricevuto l'iniezione di un singolo bolo di 140-180 mg/m² sono deceduti per leucopenia grave con infezione. Possono essere necessari un supporto ematologico e la terapia antimicrobica durante periodi prolungati di mielosoppressione grave.

Benché i pazienti con insufficienza renale grave non siano stati studiati, mitoxantrone si lega in modo esteso ai tessuti ed è improbabile che l'effetto terapeutico o la tossicità siano attenuati da emodialisi o dialisi peritoneale.

Può verificarsi tossicità ematopoietica, gastrointestinale, epatica o renale, in base al dosaggio e alle condizioni fisiche del paziente. In caso di sovradosaggio i pazienti devono essere attentamente monitorati. Il trattamento deve essere sintomatico e di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, antracicline e sostanze correlate
Codice ATC: L01DB07

Meccanismo d'azione

Mitoxantrone, un agente reattivo al DNA che si inserisce nell'acido desossiribonucleico (DNA) tramite legami idrogeno, causa legami incrociati e punti di rottura dei filamenti. Mitoxantrone interferisce anche con l'acido ribonucleico (RNA) ed è un potente inibitore della topoisomerasi II, un enzima responsabile dell'apertura e della riparazione del DNA danneggiato. Ha un effetto citocida sulle cellule umane in coltura proliferanti e non proliferanti, suggerendo una mancanza di specificità nelle fasi del ciclo cellulare e un'attività contro le neoplasie a rapida proliferazione e a lenta crescita. Mitoxantrone blocca il ciclo cellulare alla fase G₂, causando un aumento dell'RNA cellulare e poliploidia.

È stato mostrato in vitro che mitoxantrone inibisce la proliferazione delle cellule B, delle cellule T e dei macrofagi e che compromette la presentazione degli antigeni e la secrezione dell'interferone gamma, del fattore di necrosi tumorale alfa e dell'interleuchina-2.

Effetti farmacodinamici

Mitoxantrone, un derivato antracenedione sintetico, è un agente antineoplastico citotossico accertato. La sua efficacia terapeutica è stata riscontrata in numerose situazioni maligne.

Efficacia e sicurezza clinica

La terapia con mitoxantrone da 12 a 14 mg/m² è stata efficace nel trattamento di vari tipi di cancro. Il dosaggio viene somministrato in cicli di 21 giorni, per la terapia di induzione in LMA per tre giorni consecutivi, per la terapia di consolidamento per due giorni. Mitoxantrone è attivo quando somministrato da solo o in associazione con altri agenti anticancro o corticosteroidi.

Mitoxantrone in associazione con altri principi attivi citostatici è efficace nel trattamento del carcinoma mammario metastatico, anche nei pazienti in cui la terapia adiuvante con un regime contenente antracicline non è stata efficace.

Mitoxantrone in associazione con corticosteroidi migliora il controllo del dolore e la qualità della vita in pazienti con carcinoma prostatico avanzato resistente alla castrazione, senza aumenti della sopravvivenza totale. Mitoxantrone in associazione con citarabina come trattamento di induzione iniziale è efficace nell'indurre la remissione almeno quanto le associazioni con daunorubicina nei pazienti adulti con LMA non trattata in precedenza. Mitoxantrone da solo o in associazione con altri medicinali citostatici mostra una risposta obiettiva nei pazienti con diversi tipi di LNH. L'utilità a lungo termine di mitoxantrone è limitata dall'insorgenza di resistenza del cancro, che può portare ad esiti letali se usata come terapia di ultima linea.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia nei pazienti pediatrici non sono ancora state stabilite.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La farmacocinetica di mitoxantrone nei pazienti in seguito alla somministrazione endovenosa di una singola dose può essere caratterizzata con un modello a tre compartimenti. Nei pazienti che hanno ricevuto 15-90 mg/m², c'è una relazione lineare fra dose e area sotto la curva di concentrazione (AUC). Non vi era accumulo plasmatico di principio attivo quando mitoxantrone veniva somministrato ogni giorno per cinque giorni o come dose singola ogni tre settimane.

Distribuzione

La distribuzione nei tessuti è estesa: il volume di distribuzione allo stato stazionario supera i 1.000 L/m². Le concentrazioni plasmatiche diminuiscono rapidamente durante le prime due ore e lentamente in seguito. Mitoxantrone si lega per il 78 % alle proteine plasmatiche. La frazione legata è indipendente dalla concentrazione e non è modificata dalla presenza di fenitoina, doxorubicina, metotrexato, prednisone, prednisolone, eparina o aspirina. Mitoxantrone non attraversa la barriera ematoencefalica. La distribuzione nei testicoli è relativamente bassa.

Biotrasformazione ed eliminazione

Le vie che portano al metabolismo di mitoxantrone non sono state individuate. Mitoxantrone viene escreto lentamente nell'urina e nelle feci, come principio attivo intatto o come metaboliti inattivi. Negli studi sull'uomo, solo il 10% e il 18% della dose è stata ritrovata nell'urina e nelle feci rispettivamente, come principio attivo o come metabolita, nei 5 giorni successivi alla somministrazione del medicinale. Del materiale rinvenuto nell'urina, il 65% era principio attivo non modificato. Il rimanente 35% era composto da acido monocarbossilico e derivati dell'acido dicarbossilico e loro coniugati glucuronici.

Molti dei valori segnalati per l'emivita di eliminazione sono compresi tra 10 e 40 ore, ma diversi altri autori hanno segnalato valori molto maggiori, fra 7 e 12 giorni. Le differenze di stima possono essere dovute alla disponibilità di dati raccolti diverso tempo dopo le dosi, alla ponderazione dei dati e alla sensibilità dell'analisi.

Popolazioni speciali

La clearance di mitoxantrone può essere ridotta dalla compromissione epatica.

Apparentemente non vi sono differenze rilevanti nella farmacocinetica di mitoxantrone fra pazienti anziani e giovani adulti. L'effetto di genere, razza e compromissione renale sulla farmacocinetica di mitoxantrone non è noto.

La farmacocinetica di mitoxantrone nella popolazione pediatrica non è nota.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sono stati condotti studi di tossicità singola e ripetuta sul topo, sul ratto, sul cane, sul coniglio e sulla scimmia. Il sistema ematopoietico era l'organo bersaglio principale della tossicità con

miosoppressione. I target aggiuntivi erano il cuore, i reni, il tratto gastrointestinale e i testicoli. Sono stati osservati danni ai testicoli e riduzione del numero di spermatozoi.

Mitoxantrone è risultato mutagenico e clastogenico in tutti i sistemi di test in vitro e nei ratti in vivo. Sono stati notati effetti carcinogenici sul ratto e sul topo maschio. Il trattamento dei ratti in gravidanza durante l'epoca gestazionale di organogenesi è stato associato a ritardo della crescita fetale a dosi > 0,01 volte la dose raccomandata nell'uomo su base mg/m². Quando i conigli in gravidanza sono stati trattati durante l'organogenesi, è stata osservata un'aumentata incidenza di parti prematuri a dosi > 0,01 volte la dose raccomandata nell'uomo su base mg/m². Non sono stati osservati effetti teratogeni in questi studi, ma le dosi massime testate erano molto inferiori alla dose raccomandata nell'uomo (0,02 e 0,05 volte nel ratto e nel coniglio, rispettivamente, su base mg/m²). Non sono stati osservati effetti sullo sviluppo dei cuccioli o sulla fertilità nello studio di due generazioni sui ratti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro, sodio acetato triidrato, acido acetico, acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

ONKOTRONE non deve essere miscelato in liquidi d'infusione contenenti altri farmaci. Non somministrare ONKOTRONE attraverso la stessa linea endovenosa di altri medicinali.

L'eparina non deve essere aggiunta a soluzioni contenenti mitoxantrone perché può formarsi un precipitato.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo la prima apertura del flaconcino: 7 giorni.

Dopo la diluizione con soluzione per infusione: 4 giorni se conservata a temperatura compresa tra +4°C e +25°C e in condizioni controllate e asettiche. Superato questo periodo, la soluzione rimanente deve essere scartata. Dal punto di vista microbiologico, la soluzione dovrebbe essere usata immediatamente dopo la diluizione. Nel caso in cui la soluzione sia conservata, la durata e le condizioni di conservazione sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare i 4 giorni ad una temperatura compresa tra +4°C e +25°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

ONKOTRONE non contiene conservanti. Conservare a temperatura inferiore ai 25 °C. Non congelare.

ONKOTRONE deve essere utilizzato entro 4 giorni dalla diluizione purchè la soluzione diluita sia conservata a temperatura compresa tra +4°C e +25°C e in condizioni controllate e asettiche.

Conservare la soluzione a temperatura ambiente in contenitori di vetro o di PVC.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino in vetro con tappo in gomma butilica e ghiera di chiusura in metallo.

1 flaconcino con 10 mg di Mitoxantrone in 5 ml di soluzione per infusione.

1 flaconcino con 20 mg di Mitoxantrone in 10 ml di soluzione per infusione.

1 flaconcino con 25 mg di Mitoxantrone in 12,5 ml di soluzione per infusione.

1 flaconcino con 30 mg di Mitoxantrone in 15 ml di soluzione per infusione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nel maneggiare ONKOTRONE evitare il contatto con la pelle, le mucose e gli occhi. A tal fine indossare guanti ed occhiali protettivi. Se la pelle o le mucose sono venute a contatto con ONKOTRONE, l'area interessata va subito lavata con abbondante acqua calda (non bollente). Gli occhi vanno accuratamente risciacquati con acqua. Se necessario, contattare un oculista. Durante la

preparazione, la somministrazione e lo smaltimento del materiale contaminato e la decontaminazione di oggetti (attrezzature sanitarie) è necessario indossare sempre guanti e occhiali protettivi.

ONKOTRONE non va maneggiato da personale in stato di gravidanza.

Gli oggetti venuti a contatto con soluzioni contenenti ONKOTRONE vanno lavati con una sospensione costituita da 5,5 parti in peso di calcio ipoclorito e 13 parti di acqua. Poi devono essere abbondantemente sciacquati ripetutamente con acqua.

Il processo produttivo dei flaconcini di ONKOTRONE può provocare lieve iperpressione al loro interno. Va perciò osservata precauzione al momento di forare il tappo dei flaconcini.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Baxter S.p.A. – Piazzale dell'Industria, 20 – 00144 Roma

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

1 flaconcino soluzione i.v. 10 mg/5 ml AIC n. 033834019

1 flaconcino soluzione i.v. 20 mg/10 ml AIC n. 033834021

1 flaconcino soluzione i.v. 25 mg/12,5 ml AIC n. 033834033

1 flaconcino soluzione i.v. 30 mg/15 ml AIC n. 033834045

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione all'immissione in commercio: Marzo 2000.

Rinnovo dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Gennaio 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA: