

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	MITOTIE ®
Forma farmacéutica:	Polvo liofilizado para inyección por infusión IV
Fortaleza:	20 mg/frasco
Presentación:	Estuche por un frasco ampolla de vidrio ámbar.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	LABORATORIOS BAGÓ S.A., La Habana, Cuba.
Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):	1. LABORATORIO KEMEX S.A., Buenos Aires, República de Argentina. Fabricación y Acondicionamiento primario. 2. BIOPROFARMA BAGÓ S.A., Buenos Aires, República de Argentina. Acondicionamiento secundario.
Número de Registro Sanitario:	M-04-191-L01
Fecha de Inscripción:	12 de octubre de 2004.
Composición:	
Cada frasco ampolla contiene:	
Mitomicina C	20,0 mg
Manitol 40,0 mg	
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30°C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Mitotie® no está indicado como monoterapia. Se ha demostrado su utilidad en el tratamiento del cáncer gástrico avanzado, como así también para el cáncer de páncreas, en esquemas de poliquimioterapia (en esquemas con drogas de utilidad demostrada en el tratamiento de esta patología).

No se recomienda el uso de la mitomicina para reemplazar a la cirugía o la radioterapia.

Contraindicaciones:

Mitotie® está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad o reacciones idiosincráticas.

También, está contraindicado en pacientes con trombocitopenia, desórdenes de la coagulación o un aumento en la incidencia de sangrado debido a otras causas.

Precauciones:

Se ha reportado disnea y broncoespasmo severo con la administración de alcaloides de la vinca, en pacientes que habían recibido y estaban recibiendo mitomicina. Este fenómeno ocurre a pocos minutos u horas luego de la administración de alcaloides de la vinca. Se pueden aplicar medidas de sostén, como ser broncodilatadores, esteroides y/u oxígeno.

Se ha reportado en pacientes que recibieron mitomicina, síndrome de distress respiratorio del adulto en combinación con otras drogas antineoplásicas, y que recibieron una fracción inspirada de oxígeno (FIO₂) superior al 50% luego de una cirugía.

De tal manera, deberá tenerse especial cuidado en la FIO₂ que se administra, siendo ésta la necesaria para mantener una adecuada saturación de oxígeno en sangre (oxígeno puede ser tóxico para los pulmones *per se*). De la misma manera, se deberá prestar atención al balance hídrosalino, y evitar la sobrehidratación.

Carcinogénesis, mutagénesis, alteraciones en la fertilidad

Hay reportes de teratogénesis en animales.

Los efectos de la mitomicina sobre la fertilidad son desconocidos.

Uso pediátrico

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de la mitomicina en niños.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Los enfermos tratados con mitomicina deberán ser controlados en forma frecuente mientras estén bajo tratamiento y luego de éste.

El tratamiento con mitomicina tiene como consecuencia una alta incidencia de trombocitopenia y leucopenia. Por tal motivo se recomienda solicitar en forma frecuente, incluso luego de finalizado el tratamiento con Mitotie®, los siguientes estudios: recuento de glóbulos blancos con fórmula diferencial, hemoglobina y recuento de plaquetas. Un recuento plaquetario por debajo de 100.000/mm³ o leucocitario por debajo de 4.000/mm³, es una indicación de suspender, aunque sea en forma transitoria, el tratamiento hasta que los valores se normalicen.

No deberá usarse Mitotie® en pacientes con deterioro de la función renal (creatinina por encima de 1,7 mg%).

Efectos indeseables:

Mielotoxicidad

Es la toxicidad más común e importante de la mitomicina, con una incidencia del 64,4%. La trombocitopenia y/o leucopenia pueden ocurrir en cualquier momento luego de la aplicación y hasta las ocho semanas posteriores, siendo más frecuente en las primeras cuatro semanas. Luego de la suspensión, la recuperación se produce dentro de las diez semanas. No se recuperan el 25% de los episodios de leucopenia o trombocitopenia. La mitomicina produce mielosupresión acumulativa.

Toxicidad mucosa

Ocurre con una frecuencia del 4% aproximadamente.

Ha sido reportada celulitis en el sitio de la aplicación, que ocasionalmente es severa. También es frecuente la estomatitis y la alopecia, mientras que los rashs son infrecuentes. El problema más importante es la extravasación de la droga y la necrosis tisular. La extravasación puede ocurrir sin que haya síntomas acompañantes, como la sensación de quemazón o picazón, e incluso con buen retorno venoso.

Hay reportes clínicos que denunciaron la presencia de eritema y/o ulceración retardada, en el sitio de aplicación, o alejado de éste, semanas o meses luego de la aplicación de mitomicina.

En ocasiones se necesitó realizar un injerto de piel.

Toxicidad renal

Solamente el 2% de los pacientes tuvieron un aumento significativo en los parámetros bioquímicos de función renal (creatinina).

Este aumento parece estar relacionado con la dosis total administrada o la duración del tratamiento, más que con el grado de deterioro renal.

Toxicidad pulmonar

Es una toxicidad infrecuente, pero cuando ocurre suele ser severa e incluso puede comprometer la vida del paciente. El cuadro clínico que suele observarse es disnea y tos no productiva, con un patrón de infiltrado pulmonar en la radiografía de tórax. Si se descartan otras patologías, se deberá suspender la mitomicina. Se pueden administrar corticoides, pero la utilidad de esta medida terapéutica no está demostrada.

Se han reportado algunos casos de síndrome de distress respiratorio del adulto, sobre todo en pacientes que fueron sometidos a FIO₂ superiores al 50% en el postoperatorio.

Síndrome urémico hemolítico (SUH)

Es una complicación seria, cuyo cuadro clínico se caracteriza por anemia hemolítica microangiopática (hematocrito igual o menor a 25%) trombocitopenia (recuento de plaquetas igual o menor a 100.000/mm³), y falla renal irreversible (creatinina igual o mayor a 1,6 mg/dl). Pueden observarse signos de hemólisis microangiopática (glóbulos blancos fragmentados) en un frotis de sangre periférica en un 98% de los casos.

En forma menos frecuente se puede observar: edema pulmonar (65%), anormalidades neurológicas (16%) e hipotensión.

Se ha reportado en pacientes que recibieron transfusiones de sangre, un incremento en los síntomas del síndrome urémico hemolítico. Este síndrome tiene una mortalidad del 52%.

El síndrome puede ocurrir en cualquier momento de la terapia con mitomicina, sea como monodroga o en esquemas de poliquimioterapia, aunque este efecto se ha reportado también en pacientes que no recibieron mitomicina. La mayoría de los pacientes que presentaron esta complicación habían recibido una dosis que fue igual o mayor a los 60 mg. Se recomienda el seguimiento cercano de aquellos pacientes con una dosis de mitomicina cercana a los 60 mg prestando especial atención a la posible aparición de anemia, presencia de glóbulos rojos fragmentados en sangre periférica, trombocitopenia y disminución de la función renal.

La incidencia de este síndrome no ha sido establecida.

No hay tratamiento estándar para este síndrome.

Toxicidad cardíaca

En forma poco frecuente se ha reportado falla cardíaca congestiva, la cual puede ser tratada en forma satisfactoria con diuréticos y digitálicos. La mayoría de los pacientes que presentaron este efecto tenían como antecedentes haber sido tratado con doxorubicina.

Efectos adversos agudos

Se ha reportado en un 14% fiebre, anorexia, náuseas y vómitos.

Otros efectos adversos

Cefalea, visión borrosa, confusión, síncope, fatiga, edema, tromboflebitis, hematemesis, diarrea y dolor.

Posología y modo de administración:

Mitotie® deberá aplicarse únicamente por vía intravenosa, tratando de prevenir la extravasación de la droga. Si ésta llegase a ocurrir, puede observarse celulitis, ulceración y necrosis.

Se recomienda una dosis de 20 mg/m² con un intervalo interdosas de seis a ocho semanas.

Los pacientes deberán ser monitoreados en forma exhaustiva desde el punto de vista hematológico, habida cuenta de la mielosupresión acumulativa. De existir mielosupresión se deberá disminuir la dosis de Mitotie®. Dosis mayores a 20 mg/m² no demostraron ser más efectivas, y son más tóxicas que dosis menores.

No se deberá repetir la dosis de Mitotie® hasta que el recuento de glóbulos blancos sea igual o superior a 4.000/mm³ y el de plaquetas sea igual o superior 100.000/mm³.

Cuando Mitotie® se usa en combinación con otra droga mielotóxica, la dosis deberá ser ajustada. Si se constata progresión de enfermedad luego de dos cursos de Mitotie®, la droga deberá suspenderse, ya que la probabilidad de respuesta es mínima.

Se recomienda el siguiente esquema de administración:

Leucocitos/mm ³	Plaquetas/mm ³	Porcentaje de dosis a aplicar
> 4.000	> 100.000	100%
3.999 – 3.000	99.999 – 75.000	100%
2.999 – 2.000	74.999 – 25.000	70%
< 2.000	< 25.000	50%

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No han sido descriptas.

Uso en Embarazo y lactancia:

No existen reportes sobre la excreción de la mitomicina en leche materna.

Habida cuenta de la gran cantidad de drogas que lo hacen, y el riesgo potencial de reacciones adversas en el lactante, se recomienda suspender la lactancia materna mientras se administra Mitotie®

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No aplica.

Sobredosis:

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L01DC03

Grupo Farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, Agentes antineoplásicos, Antibióticos citotóxicos y sustancias relacionadas, Otros antibióticos citotóxicos.

La mitomicina inhibe la síntesis de ADN (ácido desoxirribonucleico). El contenido de guanina y citosina se correlaciona con el número de enlaces intracatenarios inducidos por la mitomicina. En altas concentraciones, también produce la inhibición en la síntesis de proteínas y ARN.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Luego de la administración intravenosa, la mitomicina tiene una rápida distribución. El tiempo medio alfa luego de una inyección de 30 mg es de 17 minutos. Luego de la inyección de 30, 20 y 10 mg intravenosa, las concentraciones séricas máximas fueron de 2,4 mcg/ml, 1,7mcg/ml y 0,52 mcg/ml respectivamente. El clearance es realizado a nivel hepático, aunque también se puede realizar en otros tejidos.

La tasa de clearance es inversamente proporcional a la concentración sérica, ya que se cree que las vías de degradación son saturables.

Aproximadamente el 10% de la dosis de mitomicina es excretada sin cambios en la orina. Como las vías metabólicas se saturan, relativamente a bajas dosis, el porcentaje de droga que se excreta por orina aumenta con el incremento de la dosis.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Métodos de descarte de residuos y producto vencido: descartar por incineración en cumplimiento con las regulaciones locales y/o internacionales.

Manipulación y precauciones de almacenamiento: mantener en buenas condiciones de limpieza para evitar acumulación de polvo. Cuando se almacena a temperatura ambiente en un lugar cerrado el compuesto es estable hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase del producto.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de mayo de 2021.