

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	MITOTIE®
Forma farmacéutica:	Polvo liofilizado para inyección por infusión IV
Fortaleza:	20 mg/bulbo
Presentación:	Estuche por un bulbo de vidrio ámbar.
Titular del Registro Sanitario, país:	LABORATORIOS BAGÓ S.A., La Habana, Cuba.
Fabricante, país:	1-LABORATORIOS IMA S.A.I.C., Ciudad Autónoma De Buenos Aires, Argentina. Producto Terminado y Acondicionador primario. 2- BIOPROFARMA BAGO S.A., Ciudad Autónoma De Buenos Aires, Argentina. Acondicionador secundario.
Número de Registro Sanitario:	M-04-191-L01
Fecha de Inscripción:	12 de octubre de 2004
Composición:	
Cada bulbo contiene:	
Mitomicina C	20,0 mg
Manitol 40,0 mg	
Agua para inyección c.s.p.	
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

La Mitomicina no está indicada como monoterapia. Se ha demostrado su utilidad en el tratamiento del cáncer gástrico avanzado, como así también en el tratamiento 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 quimioterapia.

Contraindicaciones:

La Mitomicina está contraindicada en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad o reacciones idiosincrásicas.

También está contraindicada en pacientes con trombocitopenia, desórdenes de la coagulación o un aumento de 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 pocos minutos u horas luego de la administración de alcaloides de la vinca. Se pueden aplicar medidas de sostén, como pueden ser broncodilatadores, esteroides y/o oxígeno.

Se ha reportado en pacientes que recibieron Mitomicina, síntomas 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 esta la necesaria para mantener una adecuada saturación de oxígeno en sangre. De la misma manera, se deberá presentar atención al balance hidrosalino, y evitar la sobrehidratación.

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 ocho semanas posteriores, siendo más frecuentes 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 en 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 rashes son poco frecuentes. 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 poco frecuente, pero cuando ocurre suele ser severa e incluso 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 demostrado 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 (SHU):

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 100.00/mm³), y falla renal irreversible (creatinina igual o mayor a 1,6 mg/dl). Pueden observarse signos de hemolisis 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 hipertensión. 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 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 presentan este efecto tenían como antecedentes haber sido tratados 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 método de administración:

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

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

Los pacientes deberán ser monitoreados en forma exhaustiva desde el punto de vista hematológico teniendo en cuenta 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.

Se recomienda el siguiente esquema de administración:

LEUCOCITOS/mm ³	PLAQUETAS / mm ³	PORCENTAJE DE DOSIS A APLICAR
> 4.000	> 100.000	100%
3.000 – 3.999	75.000 – 99.999	100%
2.000 – 2.999	25.000 – 74.999	70%
2.000	25.000	50%

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 la 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.

Una vez reconstituido con agua esterilizada, para uso inyectable en una concentración de 0,5 mg/ml Mitotie® es estable durante el término de 14 días refrigerado, o durante el término de 7 días a temperatura ambiente.

Ya diluido, en diversos líquidos intravenosos a temperatura ambiente, a una concentración de 20 a 40 mcg/ml, según el cuadro debajo:

Líquidos I.V.	Tiempo de estabilidad
Inyección de Dextrosa al 5 %	3 horas
Inyección de Cloruro de Sodio al 0,9%	12 horas
Inyección de Lactato de Sodio	24 horas

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Con alcaloides de la vinca se han visto broncoespasmos agudos

Uso en Embarazo y lactancia:

Se recomienda evitar el uso de Mitomicina C durante el primer trimestre del embarazo, debido al potencial mutagénico y teratogénico. No se recomienda su uso durante el período de lactancia. Las mujeres en edad fértil deben evitar el embarazo

Lactancia:

No existen reportes sobre la excreción de la Mitomicina en la leche materna. Debido a la gran cantidad de drogas que lo hacen, y el riesgo potencial de reacciones adversas en lactantes, se recomienda suspender la lactancia materna mientras se administra la Mitomicina.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No se han reportado.

Sobredosis:

La sobredosificación con la Mitomicina C puede resultar en la mielosupresión severa (principalmente leucopenia y trombocitopenia). El tratamiento de una sobredosificación aguda consiste en la hospitalización, administración intravenosa de antibióticos y transfusiones. Puede ser considerado el uso de factores de crecimiento hematopoyético. No existe antídoto específico.

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

Propiedades farmacodinámicas:

ATC: L01DC03 Otros antibióticos citotóxicos

La Mitomicina inhibe la síntesis de ADN (ácido desoxirribunucleico). El contenido de guanina y citosina se relacionan 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 µg/ml, 1,7 µg/ml y 0,52 µg/ml respectivamente. El clearance es realizado a nivel hepático, aunque también se puede realizar en otros tejidos. La tasa de aclaración 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:

Manipulación de los Citostáticos

Para todos los procedimientos que comprendan la manipulación de compuestos citotóxicos se recomiendan guantes quirúrgicos desechables de látex. No deben emplearse guantes de cloruro de polivinilo (PVC) ya que algunos tipos son permeables a ciertos preparados.

Los guantes deben cambiarse de modo rutinario aproximadamente cada media hora cuando se trabaja continuamente con agentes citotóxicos. Después de una contaminación manifiesta los guantes deben ser inmediatamente desechados.

Debe utilizarse ropa de protección para todos los procedimientos que incluyen la preparación y eliminación de agentes citotóxicos. La ropa debe ser sin aberturas delanteras, con manga larga y puños cerrados (elásticos o de punto).

Toda la ropa potencialmente contaminada no debe emplearse fuera del área de trabajo.

Las manos deben lavarse a fondo antes de la colocación de los guantes y después de quitarse los mismos.

Debe tenerse cuidado en evitar pinchazos en los guantes y posibles autoinoculaciones.

Los viales deben llevarse a la presión ambiente con ayuda de un filtro hidrofóbico.

Antes de abrir las ampollas debe tenerse cuidado en asegurarse que no queda líquido en la parte superior de las mismas. Para reducir la formación de aerosoles debe colocarse alrededor del cuello de la ampolla una esponja de gasa humedecida con alcohol.

Cuando se manipulan viales sellados, la medida final del compuesto debe llevarse a cabo antes de sacar la aguja del tapón del vial y después de haberse equilibrado adecuadamente la presión.

Los agentes citotóxicos que se manejan en el área de tratamiento deben estar etiquetados adecuadamente (por ejemplo "Quimioterapia: utilizar adecuadamente").

Procedimientos de eliminación

Colocar los materiales contaminados en recipientes estancos y a prueba de perforaciones, adecuadamente identificados como residuos peligrosos.

Los residuos de compuestos citotóxicos deben transportarse de acuerdo con procedimientos establecidos para el material contaminado.

Los métodos más conocidos para su eliminación son:

Mediante incineración a altas temperatura considerada suficiente por la Agencia de Protección del Medio Ambiente (EPA), para la destrucción de compuestos orgánicos.

Otro método de eliminación es enterrándolos en un vertedero de residuos peligrosos debidamente autorizado por la Entidad correspondiente.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de agosto de 2018.