



INYECTABLE LIOFILIZADO VIA INTRAVENOSA

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

CONSERVACIÓN

1. Cuando no se encuentra reconstituido, MITOMICINA LKM[®], guardada a temperatura ambiente (entre 15°C y 30°C), es estable hasta la fecha de vencimiento indicada en la caja del medicamento. Evite el calor excesivo (más de 40°C).

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

3. Ya diluido, en diversos líquidos intravenosos a temperatura ambiente, a una concentración de 20 a 40 microgramos por ml.

Líquido I.V.	Tiempo de Estabilidad
Inyección de dextrosa al 5%	8 horas
Inyección de Cloruro de Sodio al 0,9%	12 horas
Inyección de Lactato de Sodio	24 horas

4. La combinación de MITOMICINA LKM[®] (con una dosis de 5 a 10 mg) y de Heparina (de 1.000 a 10.000 unidades) en 30 ml de una inyección de Cloruro de Sodio al 0,9% es estable durante 48 horas a temperatura ambiente.

Deben considerarse todos aquellos procedimientos para un correcto manejo de las drogas anticancerígenas. Además, hay que analizar la forma de deshacerse de ellas una vez utilizadas. Se han publicado varias guías a modo de pautas al respecto. No existe ningún acuerdo en general que sostenga que todos los procedimientos recomendados en estos trabajos resulten ser necesarios o adecuados.

PRESENTACIÓN

MITOMICINA LKM[®] Inyectable Liofilizado 5 mg en envases que contienen 1 frasco ampolla y una ampolla de disolvente de 10 ml.
MITOMICINA LKM[®] Inyectable Liofilizado 20 mg en envases que contienen 1 frasco ampolla.

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual, no se lo recomiende a otras personas"

"Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica"

MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Fecha de la Última Revisión:
Noviembre de 2008

Esp. Med. aut. por el Min. de Salud.
Cert. N°: 39.740



Elaborado por: **Quality Pharma S.A.**
Villegas 1320/1510, San Justo,
Pcia. de Bs. As., Argentina.
para: **Laboratorio LKM S.A.**
Lynch 3461/63, C.A.B.A., Argentina.
www.lkmsa.com

Dir. Téc.: Eduardo P. Bruzzone, Farmacéutico.

MITOMICINA LKM[®] 20 MITOMICINA C 20 mg

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

MITOMICINA LKM[®] 20

Cada frasco ampolla contiene:

Mitomicina C (Act. Equivalente) 20 mg

Manitol c.s.

Cada ampolla de disolvente contiene

Agua para inyectable 10 ml

ADVERTENCIA

MITOMICINA debe administrarse bajo la supervisión de un profesional médico experimentado e idóneo en el uso de agentes quimioterapéuticos del cáncer. Sólo será posible alcanzar un control adecuado sobre la terapia y las complicaciones que surgen cuando se dispone de un diagnóstico adecuado e instalaciones apropiadas. La supresión de la médula ósea, especialmente trombocitopenia y leucopenia, que pueden contribuir a abrumadoras infecciones en un paciente ya comprometido, resulta ser el más común y severo de todos los efectos tóxicos de MITOMICINA (ver "Advertencias" y "Reacciones Adversas").

El Síndrome Urémico Hemolítico es una seria complicación de la quimioterapia, que consiste, fundamentalmente, en anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal irreversible. Estos trastornos han sido reportados en pacientes que recibieron Mitomicina en forma sistemática. El síndrome puede producirse en cualquier momento durante el transcurso de la terapia sistemática con MITOMICINA como único agente o bien en combinación con otras drogas citotóxicas. No obstante, la mayor parte de los casos tiene lugar en dosis de ≥ 60 mg de Mitomicina. La transfusión del producto sanguíneo puede exacerbar los síntomas asociados con este síndrome. Aún no se ha definido la incidencia del síndrome.

INDICACIONES

La Mitomicina no es recomendable para llevar a cabo una terapia primaria mediante el uso de un único agente. Se ha demostrado que es útil en la terapia del adenocarcinoma diseminado del estómago, páncreas, colon, recto y mama, en combinación con otros agentes quimioterapéuticos aprobados y para tratamiento paliativo cuando otras modalidades han fracasado. No se recomienda el uso de MITOMICINA LKM[®] para reemplazar la cirugía y/o radioterapia apropiada según el caso.
Terapia endovenal en tumores superficiales de vejiga.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

La Mitomicina selectivamente inhibe la síntesis del ácido desoxirribonucleico.

El contenido de guanina y citosina se relaciona con el grado de enlaces de cruzamiento del ADN inducido mediante el uso de Mitomicina. En los casos de elevadas concentraciones de la droga, el ácido ribonucleico celular y la síntesis de proteínas también quedan suprimidos.

En humanos, la Mitomicina se elimina rápidamente desde el suero luego de la administración intravenosa. El tiempo requerido para poder reducir la concentración sérica en un 50%, luego de una inyección de un bolo de 30 mg, es de 17 minutos. Luego de haberse administrado una inyección de 30 mg, 20 mg ó 10 mg por vía intravenosa, las concentraciones séricas máximas fueron de 2,4 µg/ml; 1,7 µg/ml y 0,52 µg/ml, respectivamente. El clearance se efectuó fundamentalmente mediante el metabolismo en el hígado. No obstante, el metabolismo también se produce en otros tejidos. La frecuencia del metabolismo resulta ser inversamente proporcional a la concentración sérica máxima debido, se cree, a la saturación de las vías metabólicas.

Aproximadamente 10% de una dosis de Mitomicina es excretada sin registrar ningún cambio por la orina. En virtud de que las vías metabólicas son saturadas al administrarse dosis relativamente bajas, el porcentaje co-respondiente a una dosis excretada en la orina aumenta a medida que se incrementa la dosis. En los niños, la excreción de Mitomicina administrada por vía intravenosa presenta similares características.

Toxicología Animal - Se ha comprobado que Mitomicina es carcinogénico en ratas y ratones. En aquellas dosis que se aproximan a la dosis clínica recomendada en humanos, produce un aumento superior al 100% en la incidencia tumoral en ratas macho Sprague-Dawley, y un aumento superior al 50% en la incidencia tumoral en el caso de los ratones femeninos Suizos.

DOSIS Y ADMINISTRACION:

MITOMICINA LKM[®] debe ser administrado únicamente por vía intravenosa, intentando evitar un episodio de extravasación, el cual puede ocurrir. De producirse, pueden registrarse casos de celulitis, ulceración y esfacelo.

Para administrar, agregue agua esterilizada para inyectables. Agite para disolver. Si el producto no se ha disuelto de inmediato, deje reposar en temperatura ambiente, hasta obtener la solución correspondiente.

Luego de una recuperación hematológica total (ver guía de ajuste en la administración de la dosis) de cualquier tratamiento quimioterápico anterior, puede recurrirse al siguiente cronograma con un intervalo de 6 a 8 semanas:

20 mg/m² por vía intravenosa en una dosis única vía catéter intravenoso funcional.

Debido a una mielosupresión acumulativa, los pacientes deben ser reevaluados por completo luego de finalizado cada tratamiento con Mitomicina, debiéndose reducir la dosis en caso de que el paciente hubiese experimentado alguna clase de toxicidad. Las dosis superiores a 20 mg/m² no han demostrado ser más efectivas. Por el contrario, son más tóxicas que las dosis menores.

Se sugiere el siguiente cronograma como guía para ajustar la dosis que debe administrarse:

Nadir Luego de la Dosis Anterior		
Leucocitos / mm ³	Plaquetas / mm ³	Porcentaje de Dosis Anterior a Suministrarse
> 4000	> 100.000	100%
3000 - 3999	75.000 - 99.999	100%
2000 - 2999	25.000 - 74.999	70%
< 2000	< 25.000	50%

No debe repetirse ninguna dosis hasta que el recuento de leucocitos hubiere retornado a 4000/mm³, y que el recuento de plaquetas hubiere retornado a 100.000 / mm³.

Al utilizar MITOMICINA LKM[®] junto con otros agentes mielosupresores, las dosis deberán ser ajustadas al respecto. Si la enfermedad continúa progresando, luego de transcurridos dos periodos de tratamiento con Mitomicina debe interrumpirse la administración de la droga debido a que las posibilidades de que brinde alguna respuesta son mínimas.

CONTRAINDICACIONES

MITOMICINA LKM[®] está contraindicada en aquellos pacientes que hayan demostrado reacciones de hipersensibilidad a la Mitomicina.

MITOMICINA LKM[®] resulta contraindicado en pacientes con trombocitopenia, trastornos de coagulación o con un incremento en la tendencia a experimentar hemorragias debido a otros motivos.

ADVERTENCIAS

Es conveniente efectuar un cuidado y frecuente control sobre aquellos pacientes que estuvieren siendo tratados con este medicamento durante el desarrollo de la terapia y luego de su finalización.

El uso de Mitomicina resulta en una elevada incidencia de supresión de la médula ósea, en especial, trombocitopenia y leucopenia. En consecuencia, deben obtenerse los siguientes estudios en reiteradas oportunidades durante la terapia y durante, al menos, 8 semanas luego de la terapia en cuestión:

Recuento de plaquetas, recuento de leucocitos, y hemoglobina. La ocurrencia de un recuento de plaquetas que registre una cantidad por debajo de los 100.000 / mm³ o un recuento de leucocitos que registre una cantidad por debajo de los 4.000 / mm³, o bien una declinación en cualquiera de los dos registros constituye un indicio para abstenerse de una terapia complementaria hasta que los recuentos sanguíneos hubieren recuperado sus niveles normales. Los pacientes deben estar informados de la toxicidad potencial de esta droga, en especial de la supresión de la médula ósea. Se han reportado muertes debido a septicemia como resultado de la leucopenia en virtud de la administración de la droga. En aquellos pacientes a quienes se les ha suministrado Mitomicina, debe controlarse la evidencia de toxicidad renal. En tal sentido, no debe administrarse MITOMICINA LKM[®] a aquellos pacientes con un porcentaje de creatinina sérica superior a los 1,7 mg.

Administración durante el Embarazo:

Aún no ha quedado establecido el grado de seguridad acerca de la administración de Mitomicina en embarazadas. En los estudios en animales se han notado cambios teratológicos. Se desconoce cuál es el efecto de la Mitomicina sobre la fertilidad.

Capacidad respiratoria:

Se han reportado casos de reducción de la capacidad respiratoria y severo broncoespasmo luego de la administración de alcaloides provenientes de la vinca quienes, con anterioridad o simultáneamente, habían recibido Mitomicina.

El inicio de este trastorno respiratorio agudo tuvo lugar transcurridos un par de minutos a varias horas luego de la inyección del alcaloide de la vinca. La cantidad total de dosis para cada droga ha variado significativamente. Se alcanzó un alivio sintomático a través del uso de broncodilatadores, esteroides y/o oxígeno. Se han reportado asimismo un par de casos de trastornos respiratorios en adultos que recibieron Mitomicina en combinación con otra quimioterapia, manteniéndose en concentraciones FIO₂ superiores al 50% perioperativamente. Por lo tanto, debe tenerse sumo cuidado si se utiliza oxígeno únicamente; debe tenerse en cuenta que hay que emplear la cantidad de oxígeno suficiente a fin de suministrar una adecuada saturación arterial, ya que el oxígeno, en sí mismo, es tóxico para los pulmones. Debe prestarse además mucha atención al equilibrio en el suministro de líquidos, tratándose de evitar una sobrehidratación.

REACCIONES ADVERSAS

Toxicidad de la Médula Ósea: Ésta es la más común y sería de todas las reacciones adversas que se producen en el 64,4% de los pacientes. La trombocitopenia y la leucopenia pueden ocurrir en cualquier momento dentro de las 8 semanas posteriores al comienzo de la terapia. La recuperación luego de la e-

sación de la terapia se produjo dentro del término de las 10 semanas. Alrededor del 25% de los episodios leucopénicos o trombocitopénicos no registraron recuperaciones.

La Mitomicina produce una mielosupresión acumulativa.

Toxicidad del Integumento y de la membrana mucosa:

Esta toxicidad se produjo en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con Mitomicina. Se han reportado casos de celulitis, en ocasiones severa, en el sitio donde se aplicó la inyección del producto. Estomatitis y alopecia también ocurren con frecuencia. Raramente, se observaron erupciones. El problema dermatológico más importante con esta droga, no obstante, es la necrosis y el consiguiente esfacelo tisular que se produce en caso de producirse una extravasación de la droga durante la inyección. La extravasación puede producirse con o sin el acompañamiento de una sensación de ardor o de que se ha administrado una inyección subcutánea. La extravasación puede tener lugar, incluso, si hay suficiente retorno de sangre cuando se hubiere aspirado la aguja de la inyección. Pueden haber reportes sobre eritema y/o ulceración demorados que se registran ya sea en el mismo lugar o algo alejado del sitio donde se aplicó la inyección. Estos casos pueden haberse observado semanas o meses después de la administración de Mitomicina, incluso cuando no se tuvieron evidencias claras de extravasación durante el suministro del producto. En algunos casos, se requirió un injerto de piel.

Toxicidad Renal: 2% de un total de 1.281 pacientes demostró un aumento estadísticamente significativo en la creatinina. En apariencia, no existía correlación alguna entre la dosis administrada total o la duración de la terapia y el grado de la dificultad renal.

Toxicidad Pulmonar: Si bien no fue frecuente, puede, por el contrario, ser severa y puede ser riesgosa para la vida del paciente. La disnea con una tos no productiva y la evidencia radiográfica de infiltrados pulmonares pueden ser indicios de una toxicidad pulmonar inducida por la administración de Mitomicina. En caso de eliminarse otras etiologías, debería discontinuarse la terapia de MITOMICINA LKM[®]. Para tratar esta toxicidad, se han empleado esteroides. No obstante, el valor terapéutico no ha sido determinado. Se han reportado asimismo un par de casos de trastornos respiratorios en adultos que recibieron Mitomicina en combinación con otra quimioterapia, manteniéndose en concentraciones FIO₂ superiores al 50% perioperativamente.

Síndrome Urémico Hemolítico: En pacientes que recibieron Mitomicina, se han reportado casos de complicaciones quimioterapéuticas serias, consistentes, fundamentalmente, de anemia hemolítica microangiopática (hematocritos \leq 25%), trombocitopenia (\leq 100.000 / mm³) e insuficiencia renal irreversible (creatinina sérica \geq 1,6 mg/dl). Estos trastornos

han sido reportados en pacientes que recibieron Mitomicina en forma sistemática. La hemólisis microangiopática con eritrocitos fragmentados en el cultivo sanguíneo ha ocurrido en el 98% de los pacientes que experimentaron ese síndrome. Otras complicaciones menos frecuentes del síndrome pueden incluir edema pulmonar (65%), anomalías neurológicas (16%) e hipertensión. La exacerbación de los síntomas asociados con el HUS ha sido reportada en algunos pacientes que recibieron transfusiones del producto sanguíneo. Una elevada tasa de mortalidad (52%) ha sido asociada con este síndrome.

Este síndrome puede ocurrir en cualquier momento durante la terapia sistémica con Mitomicina, administrado ya sea como único agente o en combinación con otras drogas citotóxicas. Con menor frecuencia, se ha reportado el HUS en aquellos pacientes que recibieron combinaciones de drogas no citotóxicas que no incluían Mitomicina. De un total de 83 pacientes estudiados, 72 desarrollaron el síndrome con dosis totales que excedieron los 60 mg de Mitomicina. En consecuencia, aquellos pacientes que recibieron \geq 60 mg de Mitomicina deberían ser monitoreados con suma frecuencia para comprobar la aparición de una inexplicable anemia con células fragmentadas en el cultivo sanguíneo, trombocitopenia y función renal decreciente.

Aún no se ha definido la incidencia del síndrome.

Toxicidad Cardíaca: En muy pocas oportunidades se ha reportado trastorno cardíaco congestivo, el cual ha sido eficazmente tratado mediante diuréticos y glucósidos cardíacos. Casi todos los pacientes que experimentaron este efecto colateral habían recibido, con anterioridad, una terapia con Doxorubicina.

Los efectos colaterales agudos debidos a la administración de Mitomicina fueron: Fiebre, anorexia, náuseas y vómitos. Tuvieron lugar en alrededor del 14% de un total de 1.281 pacientes.

Otros efectos colaterales no deseables tras la administración de Mitomicina fueron: Cefalea, visión borrosa, somnolencia, síncope, fatiga, edema, tromboflebitis, hematemesis, diarrea y dolor. Estos efectos colaterales no parecen guardar relación con la dosis administrada ni con la droga empleada. El posible motivo puede concentrarse en los procesos primarios o metastásicos de la enfermedad.

SOBREDOSIS

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247. Hospital A. Posadas: (011) 4654/6648/4658-7777.

En **Paraguay:** En caso de intoxicación por sobredosificación acudir al Centro Nacional de Toxicología. Dirección: Av. General Máximo Santos y Teodoro S. Mongelos - Asunción, Paraguay. Teléfono: 204800