

#### USO PEDIÁTRICO

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

#### CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura ambiente no mayor a 30 °C. Protéjase de la luz.

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. Una vez diluido en diversas soluciones de uso intravenoso a temperatura ambiente en una concentración de 20 a 40 mcg/ml, es estable según:

LÍQUIDO 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

Deberían considerarse todos aquellos procedimientos para un correcto manejo de las drogas anticancerígenas. Además, hay que analizar la forma de proceder para deshacerse de ellas una vez utilizadas. Se han publicado varias guías a modo de pautas al respecto.

No existe ningún acuerdo general que sostenga que todos los procedimientos recomendados en estos trabajos resulten ser necesarios o adecuados.

Una vez reconstituido el liofilizado; la solución resultante debe ser clara transparente y libre de partículas en suspensión o sedimentos.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

NO UTILIZAR DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 48403.

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

**Manufacturado por Laboratorio Kemex S.A.**, Nazarre 3446/54, C. A. de Buenos Aires, Argentina.

**Acondicionado por Bioprofarma Bagó S.A.**, Terrada 1270, C1416ARD, C. A. de Buenos Aires, Argentina.

**Ecuador:** Producto de uso delicado. Administrar por prescripción y bajo estricta vigilancia médica. Importado y distribuido por Laboratorios Bagó del Ecuador S.A., Quito, Ecuador.

**Laboratorios Bagó S.A.**

**Código:** 105-PR120-19

**Fecha de última revisión:** Junio 2019

## Mitotie® Mitomicina

Polvo liofilizado para solución inyectable/  
Polvo para solución inyectable

Industria Argentina  
Venta bajo receta médica

#### COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene:

Mitotie®	5 mg	20 mg
Mitomicina	5 mg	20 mg
Manitol	10 mg	40 mg

#### GENERALIDADES

**Mitotie®** deberá ser administrado bajo supervisión de un profesional calificado y con experiencia en el uso de medicación oncológica.

La toxicidad en médula ósea, especialmente la trombocitopenia y leucopenia, puede contribuir al desarrollo de infecciones, que en ocasiones pueden ser severas, siendo ésta la complicación más grave.

Se ha reportado como efecto adverso secundario el síndrome urémico hemolítico, con un cuadro clínico caracterizado por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y fallo renal irreversible. Esta complicación puede ocurrir en cualquier momento de la terapéutica, tanto en esquemas de poliquimioterapia o monoterapia.

Sin embargo la mayoría de los casos ocurrió con dosis superiores a los 60 mg de mitomicina. Las transfusiones de sangre pueden exacerbar los síntomas asociados con este síndrome.

Su incidencia no está definida.

La mitomicina es un antibiótico aislado del *Streptomyces caespitosus*.

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico.

Código ATC: L01D C 03

#### INDICACIONES

**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.

#### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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.

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.

#### DOSIS Y 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/m<sup>2</sup> con un intervalo interdos 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 mitomicina. Dosis mayores a 20 mg/m<sup>2</sup> 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/mm<sup>3</sup> y el de plaquetas sea igual o superior 100.000/mm<sup>3</sup>. Cuando la mitomicina se usa en combinación con otra droga mielotóxica, la dosis deberá ser ajustada. Si se constata progresión de enfermedad luego de dos cursos de mitomicina, la droga deberá suspenderse, ya que la probabilidad de respuesta es mínima. Ante la eventualidad de una sobredosificación comunicarse con los centros de toxicología más cercanos.

#### 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.

#### ADVERTENCIAS

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 mitomicina, los siguientes estudios: recuento de glóbulos blancos con fórmula diferencial, hemoglobina y recuento de plaquetas. Un recuento plaquetario por debajo de 100.000/mm<sup>3</sup> o leucocitario por debajo de 4.000/mm<sup>3</sup>, 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%).

#### 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 (FIO<sub>2</sub>) superior al 50% luego de una cirugía. De tal manera, deberá tenerse especial cuidado en la FIO<sub>2</sub> 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 hidrosalino, y evitar la sobrehidratación.

#### REACCIONES ADVERSAS

##### 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 "rashes" 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 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 FIO<sub>2</sub> 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/mm<sup>3</sup>), 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.

##### INTERACCIONES

No han sido descriptas.

##### CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, ALTERACIÓN EN LA FERTILIDAD.

Hay reportes de teratogénesis en animales.

Los efectos de la mitomicina sobre la fertilidad son desconocidos.

##### 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**®.

##### Embarazo Categoría D

Existen evidencias de riesgo. Estudios de investigación o evidencias post mercadeo demostraron riesgos para el feto. Sin embargo los beneficios para el paciente pueden sobrepasar los potenciales riesgos.