

**MITOMICINA KEMEX**
**MITOMICINA C 5 - 20 mg**
**INYECTABLE LIOFILIZADO**
Para uso intravenoso

**INDUSTRIA ARGENTINA** **VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

Fórmula Cualicuantitativa:

Cada frasco ampolla contiene:

	<i>MITOMICINA 5 mg</i>	<i>MITOMICINA 20 mg</i>
Mitomicina.....	5,00 mg	20,00 mg
Manitol.....	10,00 mg	40,00 mg

**ACCION TERAPEUTICA**
Antineoplásico.
MITOMICINA KEMEX está clasificada como un antibiótico, pero no es útil como antimicrobiano debido a su toxicidad.

**INDICACIONES**

*Aceptadas*

*Tratamiento de carcinomas:* Adenocarcinoma de estómago, páncreas, colon o mama, carcinoma gastrointestinal, algunos cánceres de cabeza y cuello, carcinomas avanzados biliares, de pulmón y de células cervicales escamosas, carcinomas de células transicionales de la vejiga urinaria así como el tratamiento local de los tumores de vejiga.

*Leucemias crónicas:* Leucemia mielocítica crónica.

Las indicaciones aceptadas de los antineoplásicos se encuentran en constante revisión. Los estudios en curso frecuentemente revelan nuevas indicaciones, pautas de dosificación y regímenes que a menudo utilizan asociaciones de fármacos, que son más útiles contra un tumor dado que la terapia existente. Para las indicaciones específicas y actuales, consultar la literatura.

**FARMACOLOGÍA**

*Mecanismo de acción:*

MITOMICINA KEMEX no es específica de ninguna fase del ciclo celular, aunque es más activa en las fases G y S de la división celular. Después de la activación enzimática en los tejidos, actúa como alquilante bifuncional o trifuncional. MITOMICINA KEMEX produce entrecruzamiento del ADN y en menor grado, también inhibe la síntesis de ARN y de proteínas.

*Distribución:* No atraviesa la barrera hematoencefálica.

*Metabolismo:* principalmente hepático; aunque en otros tejidos, incluyendo el riñón.

*Vida media:* Inicial: De 5 a 15 minutos.

Terminal: aproximadamente 50 minutos.

*Eliminación:* Renal, el 10% inalterado. Pequeñas cantidades en bilis y heces.

**PRECAUCIONES**

*Carcinogenicidad/Mutagenicidad:*

Los procesos malignos secundarios son posibles efectos retardados de muchos antineoplásicos, aunque no está claro si el efecto está relacionado con su acción mutagénica o con la inmunosupresora.

Se desconoce el efecto de la dosis y la duración del tratamiento, aunque el riesgo parece aumentar con el uso a largo plazo. Aunque la información es escasa, los datos disponibles parecen indicar que el riesgo de carcinogénesis es mayor con los agentes alquilantes. La mitomicina es carcinogénica en ratas.

*Reproducción/Embarazo:*

*Fertilidad:* En pacientes sometidos a terapia antineoplásica, especialmente con agentes alquilantes, se puede producir supresión gonadal que da lugar a amenorrea o azoospermia. En general, estos efectos parecen estar relacionados con la dosis y la duración de la terapia y pueden ser irreversibles. La predicción del grado de disfunción testicular u ovárica se complica por el uso frecuente de asociaciones de varios antineoplásicos, lo que dificulta la valoración de los efectos de cada fármaco por separado.

*Embarazo:*

Se ha descrito que la mitomicina es teratogénica en animales.

Primer trimestre: generalmente se recomienda evitar, si es posible el uso de antineoplásicos durante el primer trimestre, especialmente la quimioterapia combinada.

Aunque la información es escasa debido a los relativamente pocos ejemplos de administración antineoplásicos durante el embarazo, se debe tener en cuenta la relación riesgo-beneficio debido al potencial mutagénico, teratogénico y carcinogénico de estos medicamentos.

Otros riesgos para el feto incluyen las reacciones adversas observadas en adultos.

*Lactancia:*

Aunque se dispone de muy poca información referente a la excreción de antineplásicos en la leche materna no se recomienda la lactancia mientras se está administrando MITOMICINA KEMEX debido a los riesgos para el lactante (efectos adversos, mutagenicidad, carcinogenicidad).

*Pediatría:*

Aunque no se han realizado estudios adecuados y bien controlados en la población pediátrica, no se espera que la respuesta a MITOMICINA KEMEX esté afectada en este grupo de edad.

*Geriatría:*

No se dispone de información.

*Odontología:*

Los efectos depresores de la médula ósea de MITOMICINA KEMEX pueden dar lugar a mayor incidencia de infección microbiana, retraso en la cicatrización y hemorragia gingival. El trabajo odontológico debe terminar, si es posible, antes de iniciar la terapia o posponerse hasta que los recuentos sanguíneos hayan recuperado los valores normales. Se debe instruir a los pacientes en una correcta higiene oral durante el tratamiento incluyendo precaución en el empleo de cepillos, seda y palillos dentales. MITOMICINA KEMEX también puede producir estomatitis asociada a considerable malestar.

**INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS Y/O PROBLEMAS ASOCIADOS**

Las siguientes interacciones con medicamentos y/o problemas asociados se han seleccionado en función de su posible importancia clínica. Se indican entre paréntesis los posibles mecanismos en los casos pertinentes:

*Nota:* Las asociaciones que contengan cualquiera de los siguientes medicamentos dependiendo de la cantidad presente, pueden también interactuar con esta medicación.

*Medicamentos que producen discrasia sanguínea.*

- Depresores de la médula ósea, otros.

- Radioterapia.

(El uso simultáneo puede aumentar los efectos depresores de la médula ósea de estos

medicamentos y de la radioterapia; puede ser necesario disminuir la dosificación).

*Doxorubicina*

(El uso puede originar aumento de la cardiotoxicidad, se recomienda que la dosis total de doxorubicina no sobrepase los 450 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal).

*Vacunas con virus vivos*

(Puesto que los mecanismos de defensa normales están suprimidos, el uso simultáneo de vacunas con virus vivos puede potenciar la replicación de los virus de la vacuna y/o disminuir la respuesta humoral del paciente a la vacuna; la inmunización de estos pacientes solo se debe abordar con sumo cuidado después de una revisión cuidadosa del estado hematológico del paciente y solo con el conocimiento y consentimiento del médico que supervise el tratamiento con MITOMICINA KEMEX. El intervalo de tiempo entre la interrupción de los medicamentos que producen inmunosupresión y la recuperación de la capacidad de respuesta a la vacuna depende de la intensidad y del tipo de medicación inmunosupresora usada, de la enfermedad subyacente y de otros factores; se estima que varía entre 3 meses y 1 año. Los pacientes con leucemia en fase de emisión no deben recibir vacunas con virus vivos hasta 3 meses después de la última quimioterapia. Además, la inmunización con vacunas orales de poliovirus se debe posponer en personas en estrecho contacto con el paciente, especialmente en los miembros de la familia).

**INTERFERENCIAS EN EL DIAGNOSTICO**

*Con los valores fisiológicos*

Concentraciones de nitrógeno ureico en sangre (BUN) y concentraciones de creatinina en suero (pueden aumentar, lo que indica toxicidad renal).

*Problemas médicos*

Esta medicación no debe usarse cuando existen los siguientes problemas médicos (se indican las razones en los casos convenientes):

- Varicela existente o reciente (incluyendo la exposición del paciente).

- Herpes Zoster.

(riesgo de enfermedad generalizada grave).

La relación riesgo/beneficio debe evaluarse en las siguientes situaciones clínicas (se indican las razones en los casos convenientes):

- Depresión de la médula ósea.

- Alteraciones de la coagulación.

- Infección.

- Disfunción renal.

-También se debe tener precaución en pacientes que han sido sometidos a tratamiento previo con fármacos citotóxicos o radioterapia.

*Monitorización del paciente*

Es especialmente importante (en algunos pacientes, dependiendo de su estado, pueden estar justificadas otras pruebas):

- Uremia.

- Hematócrito.

- Recuento de plaquetas.

- Alanina aminotransferasa sérica (ALAT [GPT]).

- Aspartato aminotransferasa sérica (ASAT [GOT]).

- Bilirrubina sérica.

- Creatinina sérica.

- Lactato deshidrogenasa sérica (LDH).

- Acido úrico sérico.

- Recuento total y diferencial de leucocitos.

(Se recomienda realizar las determinaciones antes de iniciar la terapia y a intervalos periódicos durante la misma; la frecuencia varía según el estado clínico, el fármaco, la dosis y otros medicamentos utilizados simultáneamente).

**Nota:** Se recomienda seguir la función renal y hematológica durante varios meses después del tratamiento con MITOMICINA KEMEX para detectar un posible síndrome urémico-hemolítico.

**EFFECTOS SECUNDARIOS -EFFECTOS ADVERSOS**

**Nota:** Muchos "efectos secundarios" de la terapia antineoplásica son inevitables y representan la acción farmacológica del medicamento. Algunos de ellos (por ejemplo, leucopenia y trombocitopenia) se emplean de hecho como indicadores de la eficacia de la medicación y facilitan el ajuste de la dosificación individual.

Los siguientes efectos secundarios/adversos se han seleccionado en función de su posible importancia clínica (se especificarán entre paréntesis las posibles causas cuando resulte conveniente).

*Requieren atención médica:*

*- Incidencia más frecuente:*

Fiebre, escalofríos o dolor de garganta (leucopenia; infección).

Hemorragia o hematomas no habituales (trombocitopenia).

*Nota:* La leucopenia y la trombocitopenia aparecen en un plazo de 3 a 8 semanas tras el inicio del tratamiento, y los recuentos leucocitarios vuelven a la normalidad en las 10 semanas siguientes a la suspensión del tratamiento aunque en alrededor del 25% de los episodios los recuentos no se recuperan. La duración de la mielosupresión parece estar inversamente relacionada con los recuentos iniciales. La severidad de la depresión de la médula ósea es variable y determina la posterior dosificación de MITOMICINA KEMEX.

*-Incidencia más frecuente:* Pérdida del apetito, náuseas o vómitos.

*Nota:* náuseas y vómitos suelen aparecer en 1 o 2 horas; los vómitos generalmente cesan en 3 a 4 horas, mientras que las náuseas pueden persistir durante 2 o 3 días.

*- Incidencia menos frecuente:*

Hematuria.

Disminución de la micción.

Disnea.

**Nota:** Ha aparecido un síndrome urémico-hemolítico (que consiste en anemia hemolítica microangiopática, insuficiencia renal, trombocitopenia e hipertensión pulmonar), habitualmente varios meses después del tratamiento, y con frecuencia mortal. También se ha descrito insuficiencia renal sin hemólisis.

Tos.

(Neumopatía: generalmente se produce después de varias dosis).

Lesiones en la boca y en los labios (estomatitis).

*- Incidencia menos frecuente:* Entumecimiento u hormigueo de los dedos de las manos y pies. Bandas de color púrpura en las uñas; con dosis repetidas, rash cutáneo, cansancio o debilidad; pueden durar desde varios días a 3 semanas.

*- Incidencia rara:*

Hematemesis. Enrojecimiento o dolor en el punto de inyección (tromboflebitis; celulitis; extravasación).

**Nota:** Después de semanas a meses de la administración de MITOMICINA KEMEX se ha producido eritema y ulceración retardadas, en el lugar de la inyección o lejos de él.

Requieren atención médica solamente si persisten o son molestos:

*No requieren atención médica:*

*- Incidencia menos frecuente:* Pérdida de pelo.

Requieren atención médica si se producen después de suspender la medicación:

Hematuria.

Disminución de la micción.

Disnea.

Edema en los pies o en las piernas (posible síndrome urémico-hemolítico).

Fiebre, escalofríos o dolor de garganta.

Hemorragia o hematomas no habituales

(depresión de la médula ósea).

*Nota:* Con dosis repetidas puede producirse mielosupresión acumulativa.

**USO ADECUADO DE LA MEDICACION**

Tener precaución con la terapia de combinación: administrar cada medicamento en el momento justo

Es frecuente la aparición de náuseas y vómitos; es importante continuar con la medicación a pesar de las molestias gástricas.

**PRECAUCIONES DURANTE EL USO DE LA MEDICACION**

- Es importante la vigilancia estricta del paciente por parte del médico.

- Evitar las inmunizaciones a menos que el médico las apruebe.

Evitar el contacto con personas con infecciones bacterianas o víricas, especialmente durante los períodos en los que los recuentos sanguíneos son bajos.

- Existe la posibilidad de lesión local que deje cicatriz en los tejidos si se produce infiltración de la solución intravenosa; informar inmediatamente al médico o enfermera en caso de que aparezca enrojecimiento, dolor o hinchazón en el lugar de la inyección.

**INFORMACION GENERAL SOBRE DOSIFICACION**

Los pacientes sometidos a tratamiento con MITOMICINA KEMEX deben estar bajo la supervisión de un médico con experiencia en quimioterapia anticáncerosa.

Se emplean diversos regímenes y pautas de dosificación de MITOMICINA KEMEX en asociación con otros fármacos antitumorales. El prescriptor puede consultar la bibliografía médica y la del fabricante para elegir la dosificación específica.

No se recomienda el empleo de MITOMICINA KEMEX en pacientes con trastornos de la coagulación, trombocitopenia o creatinina sérica superior a 1,7 mg por 100 ml.

MITOMICINA KEMEX generalmente se administra por vía intravenosa mediante catéter intravenoso.

Se debe tener cuidado para evitar la extravasación durante la administración intravenosa, debido al riesgo de ulceración severa y necrosis.

Si durante la administración intravenosa se produjera extravasación manifestada por escozor o picor local, la inyección debe interrumpirse inmediatamente y completar la dosis en otra vena. Puede ser necesaria la escisión quirúrgica de la zona afectada.

MITOMICINA KEMEX no se debe administrar por vía intramuscular ni subcutánea ya que producirá la necrosis local de los tejidos.

MITOMICINA KEMEX no se debe administrar por vía intraarterial (por ejemplo, en la arteria hepática) para tratar algunos tumores.

La dosificación de MITOMICINA KEMEX posterior al ciclo inicial debe ajustarse de forma que satisfaga los requisitos individuales de cada paciente, en función de la respuesta hematológica del paciente a la dosis previa. Solo se debe administrar un ciclo adicional de MITOMICINA KEMEX después de que los elementos circulantes en la sangre hayan vuelto a niveles aceptables (leucocitos por encima de los 3.000 por milímetro cúbico y plaquetas por encima de 75.000 por milímetro cúbico).

Los pacientes que no responden después de 2 ciclos de MITOMICINA KEMEX no es probable que muestren respuesta.

Debido a la supresión retardada y acumulación en la médula ósea producida por la mitomicina, el medicamento no se debe administrar con una frecuencia superior a cada 6 semanas. Si los recuentos de leucocitos (particularmente granulocitos) o de plaquetas cayeran de forma muy acusada, o si se produjera un descenso progresivo de cualquiera de ellos, se recomienda interrumpir temporalmente la terapia con MITOMICINA KEMEX hasta que los niveles vuelvan a la normalidad.

Se recomienda tomar precauciones especiales en pacientes que desarrollen trombocitopenia como resultado de la administración de MITOMICINA KEMEX. Estas pueden incluir: cuidado extremo en la realización de pruebas invasivas; inspección regular de los lugares de punción intravenosa, de la piel (incluyendo el área perirectal) y de las superficies de membranas mucosas para detectar signos de hemorragia o hematomas; limitar la frecuencia de punciones en vena o de inyecciones intramusculares; exámenes de orina, vómitos, heces y secreciones para detectar sangre oculta; cuchillas de afeitar de seguridad y cortauñas; evitar estreñimiento y por último tener precaución para evitar caídas y otras lesiones. Tales pacientes deben evitar la ingesta excesiva de alcohol y la ingesta de cualquier fórmula que contenga ácido acetilsalicílico, debido al riesgo de hemorragia gastrointestinal. Puede ser necesario realizar transfusiones de plaquetas.

Se debe observar cuidadosamente a los pacientes en los que se manifieste leucopenia, para detectar signos de infección. Puede ser necesario administrar antibióticos. En los pacientes neutropénicos que desarrollen fiebre debe iniciarse empíricamente una cobertura con antibióticos de amplio espectro, en espera de los resultados de los cultivos bacterianos y de las pruebas de diagnóstico apropiadas. En el tratamiento de pequeños papilomas de vejiga urinaria se utilizan, una vez a la semana, en ciclo de 8 semanas, instilaciones tópicas en la vejiga con 20 a 40 mg de mitomicina a una concentración de 1mg por ml de agua destilada, que se retiene todo el tiempo que se pueda (generalmente de 2 a 3 horas).

*Dosis usual en adultos:*

Intravenosa, de 10 a 20 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal como dosis única, repetida cada seis a ocho semanas, o 2 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal al día durante cinco días, descansando dos días sin fármaco y después, 2 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal al día durante cinco días más (en total 20 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal durante doce días) repetidas cada seis a ocho semanas. Una sugerencia para ajustar la pauta de dosificación de las dosis posteriores es:

Minimo despues de la dosis (celulas/mm <sup>3</sup> )	Porcentaje de dosis previa a administrar		
Leucocitos	Plaquetas		
≥ 4000	≥ 100000	100	
3000-3900	75000-99999	100	
2000-2900	25000-74999	70	
≤ 2000	≤ 25000	50	

*Prescripción límite usual para adultos:*

Las dosis superiores a 20 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal parecen no ser más frecuentes que las dosis menores y aumentan el riesgo de toxicidad.

*Dosis pediátricas usuales:*

Ver dosis usual para adultos.

**ENVASADO Y ALMACENAMIENTO**

Mantener por debajo de 40°C preferentemente entre 15°C y 30°C. Proteger de la luz.

*Reconstituido:* En heladera 14 días y a temperatura ambiente 7 días.

*Preparación de la forma farmacéutica:*

MITOMICINA KEMEX para inyectable se reconstituye para uso intravenoso añadiendo 10 ml (vial de 5 mg) o 40 ml (vial de 20 mg) de agua estéril para inyectables al vial y agitando para disolver, dejando reposar a temperatura ambiente si fuera necesario hasta que se produzca la disolución; se obtendrá una solución de color azul-gris.

Las soluciones reconstituidas se pueden diluir posteriormente con glucosa al 5% inyectable, cloruro sódico inyectable 0,98% para su administración por infusión intravenosa.

**ESTABILIDAD**

Las soluciones reconstituidas de MITOMICINA KEMEX son estables durante 14 días si se refrigeran o durante 7 días a temperatura ambiente, cuando se protegen de la luz. Cuando se diluyen posteriormente para la administración por infusión intravenosa, las soluciones diluidas son estables durante 3 horas en glucosa al 5% inyectable, 24 horas en cloruro de sodio inyectable en heladera.

**MANIPULACION Y ELIMINACION**

Como todas las preparaciones citotóxicas deben tomarse precauciones para su preparación, manipulación y eliminación segura.

1- Solamente el personal entrenado debe manipular la droga. Esta operación debe excluir mujeres embarazadas.

2- La manipulación debe ser realizada en un área especialmente designada. La superficie de trabajo debe estar cubierta con papel absorbente laminado sobre plástico descartable.

3- Debe llevarse vestimenta protectora adecuada es decir: guantes de PVC, anteojos de seguridad, tónicas y máscaras desechables. En caso de contacto con los ojos o mucosas se debe lavar con abundante cantidad de agua o solución salina.

4- Utilizar jeringas y equipos con ajuste LUER LOCK.

5- Todo el material no utilizado, agujas, jeringas, ampollas y otros elementos que hayan estado en contacto con drogas citotóxicas deben ser separados, puestos en bolsas de polietileno con doble sello e incinerados a 1000°C o más.

Los desechos deben recibir un tratamiento similar.

**PRESENTACION**

Envases por 1, 4 y 10 unidades.

**SOBREDOSES**

Centro de Referencia Toxicológica - Centro de intoxicaciones: Atención especializada para niños: Marque (01) si reside en el interior del país (01) 962-2247/6666.

Hospital de Niños Ricardo Gutierrez. Sanchez de Bustamante 1399 Capital Federal.

Atención especializada en adultos: Marque (01) si reside en el interior del país (01) 801-5555.

Hospital Fernández . Cerviño 3356 Capital Federal.

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCAÑE DE LOS NIÑOS**

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO Nº 48.535

Ecuador Reg. San. Nº: HG3930413

Importado por: DIEMPEC CIA. LTDA. Guayaquil - Ecuador

Elaborado por: LABORATORIO KEMEX S.A.

Nazarre 3446 - (C1417DXH) - C.A.B.A. - Argentina.

Dirección Técnica: Natalia C. Alonso - Farmacéutica

**kemex**

LABORATORIO