



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN Nº

8399

BUENOS AIRES,

15 DIC 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-018375-13-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada MITOMICINA MICROSULES / MITOMICINA, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, MITOMICINA 5 mg – 20 mg, aprobada por Certificado Nº 46.823.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº

8399

Que a fojas 158 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada MITOMICINA MICROSULES / MITOMICINA, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, MITOMICINA 5 mg - 20 mg, aprobada por Certificado Nº 46.823 y Disposición Nº 0658/98, propiedad de la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A., cuyos textos constan de fojas 116 a 148, para los prospectos y de fojas 84 a 104, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 0658/98 los prospectos autorizados por las fojas 116 a 126 y la información para el paciente autorizada por las fojas 84 a 90, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

d / *fr*



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº **8399**

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 46.823 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-018375-13-7

DISPOSICIÓN Nº **8399**

Jfs

**Dr. FEDERICO KASKI**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **8399** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 46.823 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:  
Nombre comercial / Genérico/s: MITOMICINA MICROSULES / MITOMICINA, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, MITOMICINA 5 mg – 20 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0658/98.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-002879-97-8.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 0658/98.-	Prospectos de fs. 116 a 148, corresponde desglosar de fs. 116 a 126. Información para el paciente de fs. 84 a 104, corresponde desglosar de fs. 84 a 90.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM  
a la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A., Titular del  
Certificado de Autorización Nº 46.823 en la Ciudad de Buenos Aires, a los  
15 DIC 2014  
días.....,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-018375-13-7

DISPOSICIÓN Nº

**8 3 9 9**

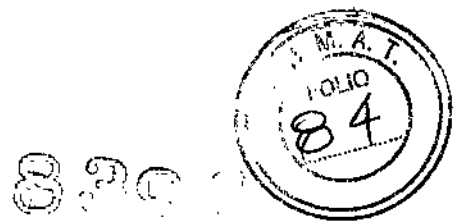
Jfs

**Dr. FEDERICO KASKI**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

M

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Industria Argentina



**MITOMICINA MICROSULES**

**MITOMICINA C 20 mg**

Inyectable liofilizado

Venta Bajo Receta Archivada

**Composición**

Cada frasco ampolla contiene:

Principio activo: Mitomicina C 20 mg

Excipiente: Manitol

**LEA TODO EL PROSPECTO DETENIDAMENTE ANTES DE EMPEZAR A TOMAR EL MEDICAMENTO.**

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

**QUÉ ES MITOMICINA MICROSULES Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

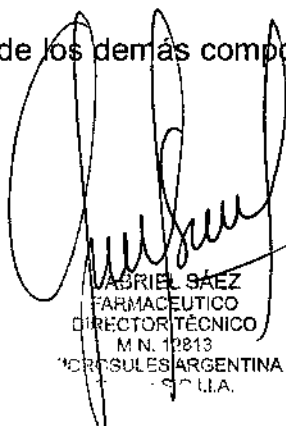
MITOMICINA MICROSULES pertenece a un grupo de medicamentos denominados otros antibióticos citotóxicos, concretamente al subgrupo mitomicina.

Está indicado en el tratamiento de alteraciones causadas por un crecimiento de algunas células en ciertos lugares de su organismo.

**ANTES DE USAR MITOMICINA MICROSULES**

**No use MITOMICINA MICROSULES**

Si es alérgico (hipersensible) a mitomicina o a cualquiera de los demás componentes del producto informados en su composición.



GABRIEL SÁEZ  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 12213  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A.



83

El uso de MITOMICINA está contraindicado en el caso de que usted sufra una reducción del número de plaquetas (trombocitopenia), alteraciones de la coagulación y mayor tendencia al sangrado debido a otras causas, y en pacientes con función renal alterada.

**Tenga especial cuidado con MITOMICINA MICROSULES:**

La administración se va a llevar a cabo bajo la supervisión de un médico experimentado. La velocidad de la administración depende de la edad.

Para evitar ulceración local y celulitis por derrame de líquido en los tejidos la administración debe realizarse muy cuidadosamente.

Evite que MITOMICINA entre en contacto con los ojos o la piel. En el caso de que esto ocurriera debe aplicarse inmediatamente el tratamiento apropiado.

La persona que administra mitomicina debe evitar que el producto en polvo o en solución se ponga en contacto con su piel, y no debe utilizar cremas de manos u otros productos similares porque ello facilitarían la penetración de mitomicina en la piel.

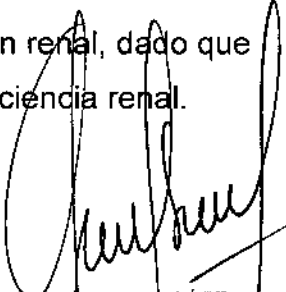
**Uso de otros medicamentos:**

Informe a su médico o farmacéutico si está usando, o ha usado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta médica.

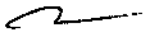
MITOMICINA se debe administrar con cuidado en pacientes que han recibido otro tratamiento para la prevención o reducción de tumores. Se ha descrito la aparición de toxicidad del corazón en algún paciente que había recibido anteriormente un tratamiento con Doxorubicina. En relación con la administración conjunta con alcaloides de la vinca (Vinblastina), se ha descrito la aparición de contracción de los bronquios (broncoespasmo). También se ha referido un incremento del riesgo de disminución repentina de la cantidad de plaquetas, destrucción de glóbulos rojos y cese de la función renal (síndrome hemolítico-urémico) en pacientes en los que se administró conjuntamente Fluoruracilo o Tamoxifeno.

**Pacientes con insuficiencia renal:**

Antes del tratamiento con Mitomicina debe evaluarse la función renal, dado que este medicamento está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal.



GABRIEL SÁEZ  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A.



8399



**Pacientes con insuficiencia hepática:**

Mitomicina no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática debido a la ausencia de experiencia y datos sobre seguridad y eficacia en este grupo de pacientes.

**Embarazo y lactancia:**

*Embarazo*

MITOMICINA MICROSULES no debe ser administrado a mujeres embarazadas. En estudios en animales se han observado cambios en el desarrollo del embrión. Se desconoce el efecto de mitomicina en la fertilidad. En las mujeres en edad fértil que estén recibiendo un tratamiento con mitomicina, se recomienda la utilización de un método anticonceptivo adecuado.

*Lactancia*

Se desconoce si la mitomicina pasa a la leche materna. Debido al riesgo potencial de reacciones adversas graves en lactantes, la lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con mitomicina.

**Conducción y uso de máquinas:**

La influencia de MITOMICINA MICROSULES sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria peligrosa es moderada.

Se ha observado, en raras ocasiones, debilidad generalizada y somnolencia. No conduzca ni use ninguna herramienta o maquinaria peligrosa si usted se siente débil o nota que sufre somnolencia.

**CÓMO USAR MITOMICINA MICROSULES**

Se administra por vía intravenosa.

Este medicamento será administrado por profesionales sanitarios. La dosis, velocidad de administración y duración del tratamiento será variable dependiendo de su peso y situación clínica y será indicada por su médico oncólogo.

**Si a usted le administran más MITOMICINA de la que necesita:**

Su medicamento le será administrado por un profesional sanitario, por lo que es poco probable que le administren en exceso o en defecto.

En caso de sobredosis, usted puede experimentar un aumento de los efectos adversos. Su médico puede darle un tratamiento adecuado para estos efectos adversos.

  
GABRIEL SÁEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.A.A.







8399



Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico y consulte la información en Sobredosificación.

## POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, MITOMICINA MICROSULES puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si estima que la acción de MITOMICINA es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico.

La frecuencia estimada de las reacciones adversas se ha clasificado de la siguiente manera: *muy frecuentes* (al menos 1 de cada 10 pacientes); *frecuentes* (al menos 1 de cada 100 pacientes); *poco frecuentes* (al menos 1 de cada 1.000 pacientes); *raras* (al menos 1 de cada 10.000 pacientes); *muy raras* (menos de 1 por cada 10.000 pacientes).

Los efectos adversos de mitomicina son, en general, frecuentes y moderadamente importantes. Las reacciones adversas son más frecuentes con dosis totales superiores a 50 mg/m<sup>2</sup>. Las más características son:

### Trastornos del sistema inmunológico:

*Frecuentes*: fiebre, y picazón (prurito).

### Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

*Frecuentes*: alopecia, picazón (prurito), destrucción de tejido (necrosis) y dolor en el punto de inyección.

### Trastornos vasculares:

*Frecuente*: Inflamación de las venas con formación de coágulos (tromboflebitis).

### Trastornos gastrointestinales:

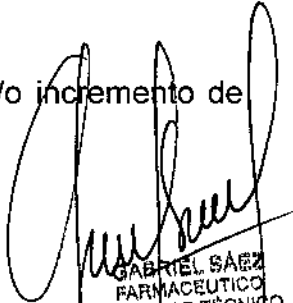
*Muy frecuentes*: náuseas (10-25%) y vómitos (14%).

*Frecuentes*: anorexia, úlcera bucal.

Algunas veces se experimentan náuseas y vómitos inmediatamente después del tratamiento, pero generalmente son leves y de corta duración.

### Trastornos renales y urinarios:

*Frecuentes*: incremento de los valores de creatinina sérica y/o incremento de los valores de nitrógeno ureico en sangre.

  
GABRIEL SÁEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 12813  
MICROSULES ARGENTINA

~

d



Se ha presentado, ocasionalmente, toxicidad del riñón grave después del tratamiento, por lo que la función renal debe monitorizarse antes de empezar el tratamiento y después de cada ciclo.

**Trastornos del sistema nervioso:**

*Frecuente:* Sensación de hormigueo o adormecimiento (parestesia).

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:**

*Poco frecuentes o raros (<1%):* expectoración de sangre (hemoptisis), dificultad para respirar (disnea), tos y neumonía.

Se ha registrado toxicidad pulmonar (disnea, tos no productiva y evidencia radiográfica de infiltraciones pulmonares) y fiebre.

**Trastornos de la sangre y del sistema linfático:**


*Muy frecuentes:* reducción de la producción de células sanguíneas (anemia aplásica) (64%) a las 2-4 semanas del inicio; disminución de la cantidad de plaquetas (trombocitopenia) (40%) y disminución del número de leucocitos (leucopenia) ( $<4.000/mm^3$ ) (50%).

*Poco frecuente o raro (<1%):* anemia.

Puesto que la principal toxicidad de mitomicina es la supresión de la médula ósea y, como resultado de ello, disminución de la cantidad de plaquetas (trombocitopenia) y disminución del número de leucocitos (leucopenia), los pacientes deben ser controlados durante cada ciclo de tratamiento, poniendo especial atención al recuento sanguíneo periférico, incluyendo el recuento de plaquetas. No debe repetirse la dosificación a menos que el recuento de leucocitos esté por encima de  $3,0 \times 10^9/litro$  o más y el recuento de plaquetas sea de  $90,0 \times 10^9/litro$  o superior.

El máximo descenso se produce, generalmente, alrededor de la cuarta semana de tratamiento y la toxicidad es acumulativa, incrementándose el riesgo después de cada ciclo de tratamiento. Si la progresión de la enfermedad continúa después de dos ciclos de tratamiento, debe interrumpirse la administración del fármaco, ya que la oportunidad de obtener respuesta es entonces mínima.

2

  
GABRIEL SÁEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A.

d

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:**

Pueden producirse ulceración local y celulitis por vertido en los tejidos durante la inyección intravenosa, por lo que la administración debe ser extremadamente cuidadosa.

Se ha registrado sangrado, erupciones y úlceras bucales. En raras ocasiones, se ha comunicado debilidad general y sueño profundo y continuado.

También se ha notificado Síndrome Urémico Hemolítico: consiste en la disminución de los glóbulos rojos en la sangre ocasionada por la destrucción prematura de éstos debido a alteraciones en la coagulación (anemia hemolítica microangiopática) (hematocrito o porcentaje del volumen total de sangre compuesto de glóbulos rojos <25%), disminución de la cantidad de plaquetas (trombocitopenia) (<100.000/mm<sup>3</sup>), insuficiencia de los riñones irreversible, acumulación de líquido en el pulmón (edema pulmonar) e hipertensión, con alta mortalidad (52%).

Otras reacciones comunicadas son: inflamación de la mucosa bucal (estomatitis), inflamación de los pulmones (neumonitis intersticial), formación excesiva de tejido pulmonar (fibrosis pulmonar), cefalea, visión borrosa, confusión, somnolencia, pérdida repentina del conocimiento y de la sensibilidad (sincope), fatiga, vómito de sangre (hematemesis) y diarrea.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

**Sobredosificación**

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez. (011) 4962 – 6666 / 2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654 – 6648 / 4658 – 7777

**Este medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños**  
**Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción y vigilancia**  
**médica y no puede repetirse sin nueva receta**

GABRIEL SÁEZ  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 22613  
MICROSULÉ ARGENTINA  
S.A. 11-1

8399



**“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:**

**<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”**

**Condiciones de conservación y almacenamiento**

Conservar a temperatura ambiente, preferentemente inferior a 35°C. Proteger de la luz, en su estuche original.

Una vez reconstituido en una concentración de 0,5 mg/ml se puede conservar 14 días en heladera y 7 días a temperatura ambiente.

**Presentación:** estuche con un frasco ampolla.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 46.823.

**Dirección Técnica:** Gabriel Sáez. Farmacéutico.

**MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.**

Ruta Panamericana km 36,5 (C1619IEA)

Garín (Pdo. de Escobar) - Pcia. de Buenos Aires

TE (03327) 452629

[www.microsules.com.ar](http://www.microsules.com.ar)

**Elaboración:** Palpa 2868, C.A.B.A. y/o Nazarre 3446/54 C.A.B.A.

**Fecha última revisión:**

←

  
GABRIEL SÁEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.I.A.

Proyecto de Prospecto interno  
Industria Argentina

**MITOMICINA MICROSULES**  
**MITOMICINA**  
Inyectable liofilizado  
Venta Bajo Receta Archivada

**Composición**

**MITOMICINA 5 mg**

Cada ampolla contiene:

Mitomicina-C	5 mg
Manitol	10 mg

**MITOMICINA 20 mg**

Cada ampolla contiene:

Mitomicina-C	20 mg
Manitol	40 mg

**Acción Terapéutica**

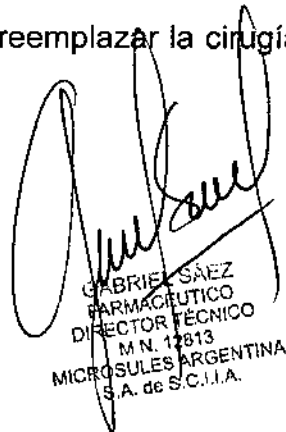
Antineoplásico.

**Indicaciones**

Se ha demostrado que es útil en la terapia del Adenocarcinoma diseminado del estómago o páncreas cuando se han probado combinaciones con otros agentes quimioterapéuticos aprobados.

MITOMICINA no es recomendable para llevar a cabo una terapia primaria mediante el uso de un único agente.

En virtud de que los tratamientos paliativos con otras modalidades han fracasado, no se recomienda el uso de MITOMICINA para reemplazar la cirugía y/o radioterapia apropiada según el caso.

  
GABRIEL SÁEZ  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M. N. 12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.A.

*Handwritten marks: a squiggle and a checkmark.*



### **Características Farmacológicas:**

MITOMICINA-C es un antibiótico aislado del caldo del *Streptomyces caespitosus* que ha demostrado tener una actividad antitumoral. Este compuesto es estable al calor y es libremente soluble en solventes orgánicos.

### **Acción Farmacológica**

MITOMICINA-C selectivamente inhibe la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN). El contenido de guanina y citosina se relaciona con el grado del enlace de cruzamiento inducido mediante el uso de Mitomicina.

En los casos de elevadas concentraciones de la droga, el ácido ribonucleico (ARN) celular y la síntesis de la proteína también quedan suprimidos.

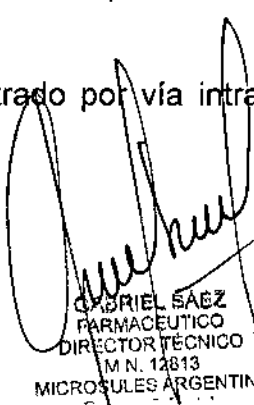
### **Farmacocinética**

En humanos, 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  $\mu\text{g/ml}$ ; 1,7  $\mu\text{g/ml}$  y 0,52  $\mu\text{g/ml}$  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 degeneradas.

Aproximadamente 10% de una dosis de MITOMICINA es excretada sin registrarse ningún cambio en la orina. En virtud de que las vías metabólicas son saturadas al administrarse dosis relativamente bajas, el porcentaje correspondiente a una dosis excretada en la orina aumenta a medida que se incrementa la dosis.

En los niños, la excreción de MITOMICINA administrado por vía intravenosa presenta similares características.

  
GABRIEL SÁEZ  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M. N. 12813  
MICROSULES ARGENTINA

3399



### Posología y Modo de Administración

**MITOMICINA** debería 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.

Cada frasco contiene mitomicina (5 mg) y manitol (10 mg); ó mitomicina (20 mg) y manitol (40 mg). Para administrar, agregue agua esterilizada para aplicar la inyección (10 ml y 40 ml respectivamente).

Agite para disolver. Si el producto no se ha disuelto de inmediato, deje reposar a temperatura ambiente, hasta obtener la solución correspondiente.

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

**20 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa en una dosis única vía catéter intravenoso funcional.**

Debido a una mielosupresión acumulativa, los pacientes deberían 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/m<sup>2</sup> 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 <sup>3</sup>	Plaquetas/mm <sup>3</sup>	Porcentaje a 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 debería repetirse ninguna dosis hasta que el recuento de leucocitos hubiere retornado a 4000/mm<sup>3</sup>, y que el recuento de plaquetas hubiere retornado a 100.000/mm<sup>3</sup>.

GABRIEL SAEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 12873  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.I.A.



### **Instrucciones de Empleo**

1. **Cuando no se encuentra reconstituída**, MITOMICINA, guardada a temperatura ambiente, es estable hasta la fecha de vencimiento indicada en la caja del medicamento. Evite el calor excesivo.
2. **Una vez reconstituída** con agua esterilizada, para uso inyectable en una concentración de 0,5 mg por ml, MITOMICINA es estable durante el término de 14 días en heladera, o durante el término de 7 días a temperatura ambiente.
3. Ya diluida, en diversos líquidos intravenosos a temperatura ambiente, a una concentración de 20 a 40 microgramos por ml, se conserva:

Líquido intravenoso	Tiempo de estabilidad
Inyección de dextrosa al 5%	8 horas
Inyección de Cloruro de sodio al 0,9 %	12 horas

4. La combinación de MITOMICINA (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.

Deberían 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.

### **Contraindicaciones**

MITOMICINA resulta contraindicada en aquellos pacientes que han demostrado una reacción hipersensible o idiosincrásica a este producto con anterioridad. MITOMICINA resulta contraindicada en pacientes con trombocitopenia, trastornos de coagulación o con un incremento en la tendencia a experimentar hemorragias debido a otros motivos.

  
GABRIEL SÁEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 12613  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de C.U.A.

*R.*

d



**Advertencias**

MITOMICINA debería 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 surgieren cuando se dispone de un diagnóstico adecuado e instalaciones apropiadas.

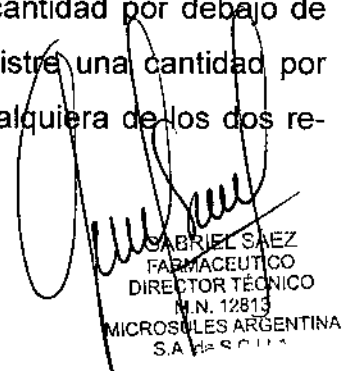
La supresión de la médula ósea, especialmente trombocitopenia y leucopenia, que pueden contribuir a abrumadoras infecciones en un paciente ya comprometido, resulta ser el más común y severo de todos los efectos tóxicos de MITOMICINA (Ver Advertencias y Reacciones Adversas).

El Síndrome Urémico hemolítico (HUS) es una seria complicación de la quimioterapia, que consiste, fundamentalmente en anèmia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal irreversible. Estos trastornos han sido informados 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  $\geq 60$  mg de MITOMICINA. La transfusión de productos sanguíneos puede exacerbar los síntomas asociados con este síndrome.

Aún no se ha definido la incidencia del síndrome.

Es conveniente efectuar un cuidadoso y frecuente control sobre aquellos pacientes que estuvieren siendo tratados con MITOMICINA, 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, debería obtenerse los siguientes estudios en reiteradas oportunidades durante la terapia y durante, al menos, ocho semanas luego de la terapia en cuestión: recuento de plaquetas, recuento diferencial de leucocitos y hemoglobina. La ocurrencia de un recuento de plaquetas que registre una cantidad por debajo de los  $100.000/\text{mm}^3$ , o un recuento de leucocitos que registre una cantidad por debajo de los  $4.000/\text{mm}^3$ , o bien una declinación en cualquiera de los dos re-



GABRIEL SÁEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
N.N. 12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. F.S.C. 111



399



gistros constituye un indicio para abstenerse de una terapia complementaria hasta que los recuentos sanguíneos hubieren recuperado sus niveles normales.

Los pacientes deberían 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.

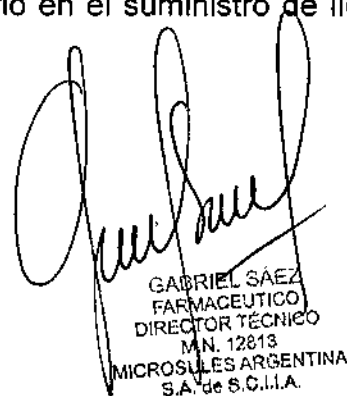
En aquellos pacientes a quienes se les ha suministrado MITOMICINA, debería controlarse la evidencia de toxicidad renal. En tal sentido, no debería administrarse MITOMICINA en aquellos pacientes con un porcentaje de creatinina sérica superior a los 1,7 mg.

### Precauciones

Se han informado casos de reducción de la capacidad respiratoria y severo broncoespasmo luego de la administración de alcaloides provenientes de vincapervinca en pacientes que, 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 vincapervinca. La cantidad total de dosis para cada droga han variado significativamente. Se alcanzó un alivio sintomático a través del uso de broncodilatadores, oxígeno y/o esteroides.

Se han reportado asimismo un par de casos de trastornos respiratorios en adultos que recibieron MITOMICINA en combinación con otra quimioterapia, habiéndose mantenido en concentraciones  $F_{10_2}$  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.

  
GABRIEL SÁEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.A.

←

d

**Pruebas de laboratorio**

La administración de Mitomicina produce per se una disminución en la función de la médula ósea. Por lo tanto, es esperado observar una caída en los niveles de los índices hemáticos.

**Interacciones con otras sustancias**

Al utilizarse MITOMICINA junto con otros agentes mielosupresores, las dosis deberían ser ajustadas al respecto. Si la enfermedad continúa progresando, luego de transcurridos dos períodos de tratamiento con MITOMICINA, debe interrumpirse la administración de la droga debido a que las chances de que brinde alguna respuesta son mínimas.

**Carcinogénesis, Mutagénesis y trastornos de la fertilidad**

En los estudios en animales se han notado cambios teratológicos. Se desconoce cuál es el efecto de MITOMICINA sobre la fertilidad.

**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 Suizos hembras.

**Embarazo - Efectos Teratogénicos**

**Administración durante el embarazo:** Aún no ha quedado establecido el grado de seguridad acerca de la administración de MITOMICINA en embarazadas.

**Trabajo de parto y alumbramiento:**

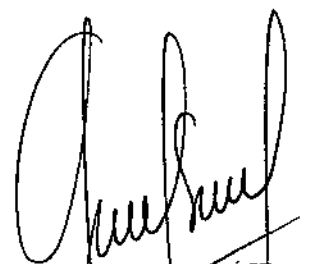
Alteraciones al respecto no han sido establecidas.

**Excreción del/los principios activos y de los metabolitos en la leche y sus posibles efectos sobre los lactantes:**

No se han realizado estudios en humanos

**Empleo en Pediatría:**

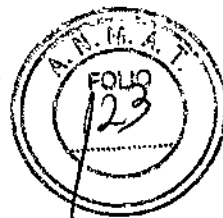
La seguridad y eficacia en niños no ha sido establecida.



GABRIEL SÁEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 12613  
MICROSULES ARGENTINA

u

d



## Reacciones Adversas

**Médula ósea:** Esta es la toxicidad más común y seria de todas que se produce en 605 de un total de 937 pacientes (es decir 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 cesación de la terapia, se produce dentro del término de las 10 semanas. Alrededor del 25% de los episodios leucopénicos o trombocitopénicos no registraron recuperaciones. MITOMICINA produce una mielosupresión acumulativa.

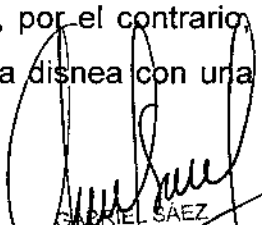
**Tegumentos y la toxicidad sobre la Membrana Mucosa:** Esta toxicidad se produjo en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con MITOMICINA. Se han reportado casos de celulitis, en ocasiones severas, en el sitio donde se aplicó la inyección del producto.

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 informes 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:** El 2% de un total de 1.281 pacientes se 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 es tan frecuente, puede, por el contrario, ser severa y puede ser riesgosa para la vida del paciente. La disnea con una tos

  
GABRIEL SÁEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
M.N. 42813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de C.V.

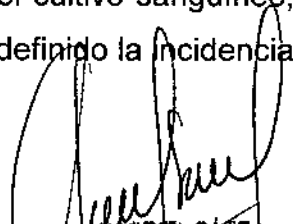
improductiva y la evidencia radiográfica de infiltrados pulmonares pueden ser indicios de una toxicidad pulmonar inducida por la administración de MITOMICINA. En caso de eliminarse otras etiologías, debería discontinuarse la terapia de MITOMICINA. Para tratar esta toxicidad, se han empleado esteroides. 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, habiéndose mantenido en concentraciones F10<sub>2</sub> superiores al 50% perioperativamente.

*Síndrome Urémico Hemolítico (HUS):* En pacientes que recibieron MITOMICINA, se han informado casos de complicaciones quimioterapéuticas serias, consistentes, fundamentalmente, de anemia hemolítica microangiopática (hematocrito ≤ 25%) trombocitopenia (≤ 100.000/mm<sup>3</sup>) e insuficiencia renal irreversible (creatinina sérica ≥ 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 de productos sanguíneos. Una elevada tasa de mortalidad (525) ha sido asociada con este síndrome.

Este síndrome puede ocurrir en cualquier momento durante la terapia sistémica con MITOMICINA, administrado ya sea como agente único 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 88 pacientes estudiados, 72 desarrollaron el síndrome con dosis totales que excedieron los 60 mg de MITOMICINA. En consecuencia, aquellos pacientes que recibieron ≥ 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.

~

d

  
GABRIEL SÁEZ  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. S.C. 11A



La terapia de este síndrome se encuentra en etapa de investigación.

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

*Los efectos colaterales agudo debido 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 primario o metastático de la enfermedad.

**Empleo en ancianos:**

No se posee información al respecto

**Empleo en insuficiencia hepática y renal:**

No se posee información al respecto

**Sobredosificación**

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

Hospital de Pedialtría Ricardo Gutierrez. (011) 4962 – 6666 / 2247

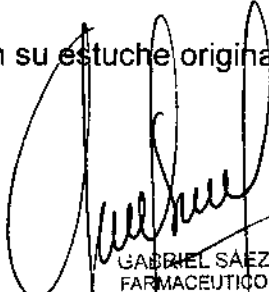
Hospital A.Posadas: (011) 4654 – 6648 / 4658 – 7777

**Este medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños**

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

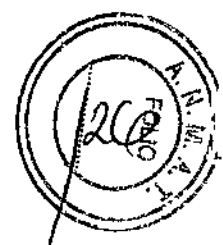
**Condiciones de conservación y almacenamiento**

Entre 0 y 35°C, a humedad ambiente. Proteger de la luz en su estuche original.



GABRIEL SÁEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 12813  
MICROSÚLES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.A.

8399



Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 46.823

**Director Técnico:** Saez, Gabriel. Farmacéutico.

**MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.**

Ruta Panamericana km 36,5 (C1619IEA)

Garín (Pdo. de Escobar) - Pcia. de Buenos Aires

TE (03327) 452629

[www.microsules.com.ar](http://www.microsules.com.ar)

**Elaboración:** Palpa 2868. Ciudad Autónoma de Buenos Aires

**Fecha última revisión:** 13 de Febrero de 1998.-

Disposición ANMAT n° 0658/1998.

GABRIEL SAEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 12313  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.I.A.