



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-11560-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 13 de Noviembre de 2017

Referencia: 1-0047-0000-007357-17-4

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-007357-17-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma IVAX ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para el producto VETIO / MITOMICINA, forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, MITOMICINA 5 mg y 20 mg, autorizado por el Certificado N° 42.918.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízanse los proyectos de prospectos obrantes en el documento IF-2017-19584669-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrantes en el documento IF-2017-19584793-APN-DERM#ANMAT; para la Especialidad Medicinal denominada VETIO / MITOMICINA, forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA

INYECTABLE, MITOMICINA 5 mg y 20 mg, propiedad de la firma IVAX ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 42.918, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

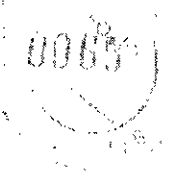
ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entreg de la presente disposición conjuntamente con el prospecto e información para el paciente, gíre a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-007357-17-4

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2017.11.13 14:05:35 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
3071517584
Date: 2017.11.13 14:05:43 -0300



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

VETIO
MITOMICINA 5 mg y 20 mg
Poivo liofilizado para inyectable

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA

Cada frasco ampolla de VETIO 5mg contiene:

Mitomicina C: 5 mg

Excipientes: Manitol c.s.p.

Cada frasco ampolla de VETIO 20mg contiene:

Mitomicina C: 20 mg

Excipientes: Manitol c.s.p.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tenga 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

¿QUE ES VETIO Y PARA QUE SE UTILIZA?

VETIO contiene el principio activo llamado Mitomicina. La Mitomicina pertenece al grupo de medicamentos denominados antibióticos citotóxicos.

VETIO está indicado para el tratamiento de algunas enfermedades alteraciones causadas por el crecimiento anormal de algunas células en ciertos lugares de su organismo.

¿QUE ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE USAR VETIO Y DURANTE EL TRATAMIENTO?

¿Quiénes no deben usar VETIO?

No debe utilizar este medicamento si:

- Si es alérgico y/o hipersensible a la Mitomicina o a cualquiera de los excipientes
- 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.
- Si padece alteraciones de la función renal o hepática.
- Si su salud está muy deteriorada.
- Si padece alguna infección reciente
- Si padece alteraciones pulmonares.
- Si tiene un número bajo de glóbulos rojos, blancos y plaquetas en sangre.
- Si se encuentra en periodo de Lactancia.

IVAX Argentina S.A.
RUS. N° 1.101.100
Farmacéutica
Distribuidora Técnica

IVAX Argentina S.A.
RUS. N° 1.101.100
Farmacéutica
Distribuidora Técnica

IE-2017-19584793-APN-DERM#ANMAT

VETIO

¿Qué debo informar a mi médico antes de usar VETIO?

Informe a su médico si usted posee:

Alteración de la función de los riñones: Antes del tratamiento con VETIO, deben evaluarse la función renal ya que este medicamento está contraindicado en este tipo de pacientes

Alteración de la función en el hígado: VETIO no está recomendado en este tipo de pacientes debido a la ausencia de experiencia y datos sobre seguridad en este grupo.

¿Puedo usar VETIO con otros medicamentos?

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que está tomando o planea tomar. Ello incluye medicamentos bajo receta, medicamentos de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

Usar VETIO con ciertos medicamentos puede causar efectos adversos.

Se debe evitar la vacunación con agentes vivos mientras se encuentre en tratamiento con mitomicina.

VETIO 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 Dóxorubicina. 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.

¿CÓMO DEBO USAR VETIO?

Como con todo medicamento, por favor siga cuidadosamente las instrucciones de su médico para asegurarse que VETIO actúa correctamente.

La administración se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un médico experimentado.

VETIO debe ser administrado dentro de una vena (endovenoso) o a través de la instilación en la vejiga (intravesical) según indicación de su médico.

En caso que se trate de la instilación en la vejiga deberá abstenerse de ingerir líquidos durante las 12 horas previas a la terapia. Previo a la instilación deberá vaciar la vejiga.

Una vez instilada la solución debería ser retenida durante 2 horas. Si se desea, puede rotar posiciones cada 15 minutos, para una mayor área de contacto.

La dosis, velocidad de administración y duración del tratamiento será variable dependiendo de su peso y situación clínica.

Para evitar la ulceración local y celulitis (inflamación del tejido que se encuentra por debajo de la piel) por derrame de líquido en los tejidos, la administración debe realizarse muy cuidadosamente.

Evite que VETIO entré en contacto con los ojos o la piel. En caso de que esto ocurriera debe aplicarse inmediatamente un 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 facilitaría la penetración de mitomicina en la piel.

¿QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS?

Si a usted le han administrado más VETIO de lo que necesita, consulte inmediatamente a su médico.

IF-2017-19584793-APN-DERM#ANMAT

TEVA

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico o al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962 - 2247 / 6666; Hospital A. Posadas (011) 4654 - 6648 / 4658 - 7777; Optativamente otros Centros de Intoxicaciones adversas más comunes.

¿QUÉ PRECAUCIONES DEBO TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?

Conducción y uso de máquinas:

La influencia de VETIO sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria peligrosa es moderada. Se ha observado, en raras ocasiones, debilidad generalizada y tendencia al sueño. No conduzca ni use ninguna herramienta o maquinaria peligrosa si usted se encuentra ante alguna de estas situaciones.

Fertilidad:

Se debe aconsejar a los hombres sobre la preservación de espermias previo al inicio del tratamiento con mitomicina ya que es un producto que puede generar infertilidad irreversible.

Embarazo:

Se recomienda no indicar VETIO en mujeres embarazadas por los posibles riesgos sobre el feto. En caso que sea considerada su aplicación se deberá informar a la mujer sobre los riesgos potenciales sobre el feto.

En mujeres en edad fértil que estén recibiendo un tratamiento con mitomicina, se recomienda la utilización de un método anticonceptivo adecuado. En caso que ocurra embarazo durante el tratamiento se deberá consultar con un especialista en genética.

Lactancia:

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

Uso pediátrico:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la Mitomicina C en pacientes pediátricos. Se debe prestar especial atención a las manifestaciones de reacciones adversas cuando se administra a niños.

Uso geriátrico:

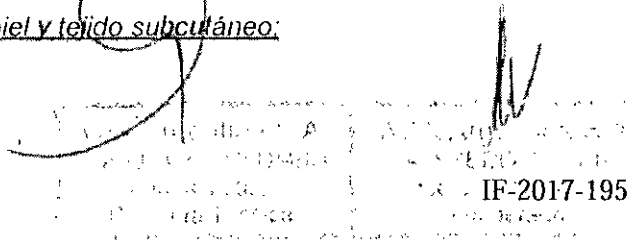
No hay datos suficientes de estudios clínicos de Mitomicina C disponibles en pacientes mayores de 65 años de edad para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE PRODUCIR VETIO?

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

La frecuencia estimada de las reacciones adversas se ha clasificado de la manera siguiente: 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 paciente).

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

A large handwritten signature in black ink is written over a circular stamp. The stamp contains text that is mostly illegible due to the signature and the quality of the scan. The signature appears to be a name, possibly 'S. ...', followed by a surname.

TEVA

Desconocido: Dermatitis de contacto (inflamación en la piel caracterizado por eritema palmar, eritema plantar, exantema generalizado) después de una inyección inadecuada o por extravasación.

Trastornos cardíacos:

Raro: insuficiencia cardíaca (luego de haber recibido un tratamiento con antraciclinas)

Trastornos gastrointestinales:

Raro: náuseas, vómitos y pérdida de apetito (anorexia).

Poco frecuente: Diarrea, estomatitis (inflamación de la mucosa de la boca).

Trastornos de la función de los riñones y de las vías urinarias

Frecuentes: toxicidad en los riñones (síndrome urémico hemolítico), disminución de la cantidad de plaquetas (trombocitopenia) ($<100.000/mm^3$), insuficiencia de los riñones irreversible hipertensión, con alta mortalidad (52%).

Muy raro: inflamación de la vejiga, calcificación y estrechez de la vejiga (luego de la administración intravesical).

Desordenes respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: Neumonitis intersticial (inflamación en los pulmones) *Trastornos de la sangre y del sistema linfático:* Muy frecuentes: reducción de la producción de células sanguíneas

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 glóbulos blancos (leucopenia), los pacientes deben ser controlados durante cada ciclo de tratamiento, poniendo especial atención al recuento sanguíneo periférico, incluyendo el recuento de plaquetas.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy raro: Reacción en el sitio de instilación en vejiga (cistitis necrotizante).

Desconocido: Necrosis (destrucción del tejido) en el sitio de aplicación (después de una inyección inadecuada o extravasación).

Desordenes hepato biliares:

Raro: alteración de la función hepática, enfermedad hepática venooclusiva.

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.

"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".

INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL DE LA SALUD

La reconstitución deberá efectuarse mediante técnica aséptica y se deben utilizar inmediatamente las soluciones resultantes.

La administración de VETIO debe ser siempre llevada a cabo por profesionales debidamente formados y en áreas apropiadas. Los equipos y fármacos necesarios para la monitorización deben estar disponibles. Los médicos deben tomar las precauciones necesarias para evitar una inyección intravascular y deben recibir la formación adecuada y estar familiarizados con el diagnóstico y tratamiento de los efectos secundarios, la toxicidad sistémica y otras complicaciones.

En el caso de producirse una extravasación tisular durante la administración intravenosa, se recomienda infiltrar inmediatamente en el área afectada una solución de bicarbonato sódico al 8,4%, seguido de una inyección de 4 mg de dexametasona. Puede ser importante la inyección sistémica de 200 mg de vitamina B6 para la regeneración de los tejidos dañados.

La piel no debe ponerse en contacto con el producto. La persona que administra la inyección de mitomicina debe evitar que el producto en polvo o en solución se ponga

IF-2017-19584793-APN-DERM#ANMAT



en contacto con su piel. En caso de que este hecho se produjera, debe lavarse varias veces las manos con una solución de bicarbonato sódico al 8,4% y después con agua y jabón. No deben emplearse cremas de manos u otras preparaciones emolientes porque pueden ayudar a la penetración de trazas de mitomicina en el tejido epidérmico.

En caso de contacto con los ojos, éstos deben lavarse varias veces con una loción oftálmica de bicarbonato sódico y examinarse durante algunos días por si existe daño en la córnea. Si éste se produce, debe aplicarse el tratamiento apropiado.

¿CÓMO DEBO CONSERVAR VETIO?

Conservar dentro de su envase original, cerrado, junto con su estuche y a temperatura ambiente, a menos 30 °C.

- No utilice el producto después de la fecha de vencimiento que se indica en el empaque.
- No utilice VETIO si observa alguna alteración en el aspecto del producto

La disolución reconstituida debe ser usada inmediatamente después de su reconstitución.

PRESENTACIONES

VETIO 5 mg: Envase conteniendo 1 frasco ampolla + disolvente.

VETIO 20 mg: Envases conteniendo 1 frasco ampolla.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 42.918

IVAX ARGENTINA S.A.

Suipacha 1111 - Piso 18 - (1008) - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica: Rosana Colombo - Farmacéutica.

Fecha de última revisión: .../.../...

MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO Y ADMINISTRADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y EN ESTABLECIMIENTO AUTORIZADO, Y NO DEBE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

[Logo]

(Handwritten signature)

IVAX Argentina S.A. ROSANA B. COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	IVAX Argentina S.A. S. FORTINO WEBER Farmacéutico Director General
---	---

IF:2017-19584793-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-19584793-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 8 de Septiembre de 2017

Referencia: 7357-17-4 INFORMACION PACIENTE VETIO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.09.08 13:12:28 -03'00'

Rosario Vicente
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.09.08 13:12:28 -03'00'



PROYECTO DE PROSPECTO

VETIO
MITOMICINA 5 mg y 20 mg
Polvo liofilizado para inyectable

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA

Cada frasco ampolla de VETIO 5mg contiene:

Mitomicina C: 5 mg

Excipientes: Manitol c.s.p.

Cada frasco ampolla de VETIO 20mg contiene:

Mitomicina C: 20 mg

Excipientes: Manitol c.s.p.

ADVERTENCIAS

La Mitomicina debe ser administrada bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos. El control y manejo adecuado de la terapia y las complicaciones que puedan presentarse solo será posible cuando se disponga de un diagnóstico adecuado y de instalaciones apropiadas para la administración del tratamiento.

La supresión de la médula ósea, especialmente leucopenia y neutropenia, que pueden contribuir a infecciones graves, especialmente en los pacientes más comprometidos clínicamente, resulta ser el efecto toxico más común y severo de la Mitomicina.

El Síndrome Urémico Hemolítico (SUH) es una complicación seria de la quimioterapia, que consiste principalmente en anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal, se ha reportado en pacientes que recibieron Mitomicina en forma sistémica. El síndrome puede producirse en cualquier momento durante el curso de la terapia sistémica con Mitomicina como único agente o en combinación con otras drogas citotóxicas. No obstante, la mayor parte de los casos tiene lugar con dosis ≥ 60 mg de Mitomicina. La transfusión de productos sanguíneos puede, en algunos casos, exacerbar los síntomas asociados con este síndrome. La incidencia de este síndrome no ha sido definida.

ACCION TERAPEUTICA

Antibiótico con efecto quimioterápico antitumoral. (Código ATC: L01DC03)

INDICACIONES

Tratamiento paliativo y como adyuvante a la cirugía, terapia radiactiva o quimioterapia en adenocarcinoma de estómago y colon.

La mitomicina como agente único, es indicada como terapia tópica para carcinoma superficial de células transicionales (no invasivo más allá de la

IVAX Argentina S.A.
Industria Argentina
Farmacéutica
Dirección Técnica

IVAX Argentina S.A.
Industria Argentina
Farmacéutica
Dirección Técnica

IE-2017-19584669-APN-DERM#ANMAT

lámina propia) de la vejiga urinaria. La eficacia ha sido demostrada tanto en pacientes que no habían recibido ningún tratamiento intravesical, como en aquellos que habían fallado al tratamiento con thiotepa u otros agentes antineoplásicos.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Acción farmacológica

La mitomicina, un antibiótico antineoplásico, inhibe selectivamente la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN). El punto exacto de unión de la mitomicina al ADN permanece desconocido. Hay una correlación entre el contenido de guanina y citosina del ADN y el grado de entrecruzamiento inducido por mitomicina. A altas concentraciones de la droga, el ARN celular y la síntesis de proteína también son suprimidos.

Propiedades farmacocinéticas

En humanos, la mitomicina es rápidamente clarificada del plasma luego de la administración intravenosa, con una curva de eliminación plasmática bifásica. El tiempo requerido para reducir la concentración sérica en un 50% luego de una inyección en bolo de 30 mg, es de 17 minutos. Luego de la inyección de 30 mg, 20 mg, o 10 mg en forma intravenosa, las concentraciones máximas séricas son de 2,4 µg/ml, 1,7 µg/ml y 0,52 µg/ml, respectivamente. En general, con dosis más pequeñas, los niveles en sangre de mitomicina disminuyen más rápidamente. El clearance es efectuado primariamente por metabolización hepática, pero metabolismo ocurre en otros tejidos también.

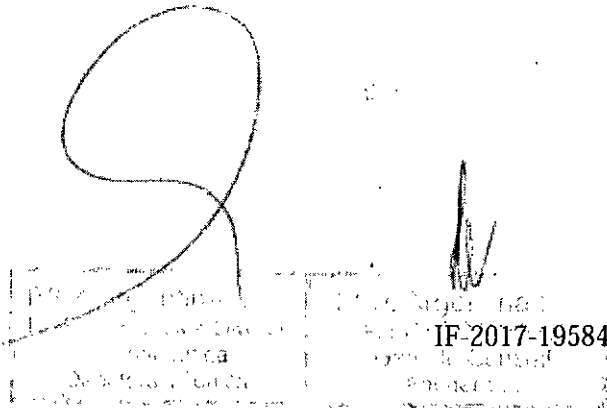
Aproximadamente un 10% de una dosis de mitomicina es excretado en forma inalterada en la orina. Desde que las rutas metabólicas son saturadas a relativamente bajas dosis, el porcentaje de una dosis excretada por la orina se incrementa con aumentos en la dosis. En chicos, la excreción de mitomicina administrada por vía intravenosa es similar.

La mitomicina no es apreciablemente absorbida a partir de la vejiga urinaria, siguiendo la administración intravesical. Las muestras seriadas de 55 pacientes tratados con dosis de 20 mg a 40 mg de mitomicina por instilación intravesical fueron evaluadas. No hubo mitomicina detectable (límite de análisis 10 a 100 ng/ml) en ninguna de las muestras recogidas durante 30 minutos después de la terapia a cualquier dosis.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Se debe administrar con cuidado para evitar extravasación del compuesto en los tejidos. Si hay extravasación, puede producirse celulitis, ulceración y escaras.

Para reconstituir la solución, agregar agua estéril para inyectables como se indica en la Tabla I.



Ministerio de Salud
República Argentina
Buenos Aires

IF-2017-19584669-APN-DERM#ANMAT



TABLA I

TABLA DE RECONSTITUCION			
Concentración del producto aproximada	Cantidad de diluyente a agregar al frasco ampolla	Volumen disponible aproximado	Concentración
5 mg	10 ml	9,5 ml	0,5 mg/ml
20 mg	40 ml	39,0 ml	0,5 mg/ml

Agitar bien hasta disolver. Si el producto no se disuelve inmediatamente, agitar mientras agua caliente cae sobre el tapón por aproximadamente 2 minutos hasta que la solución sea obtenida.

Intravenosa:

Luego de la recuperación hematológica completa de cualquier quimioterapia previa, el siguiente esquema posológico puede ser utilizado a intervalos de 6 a 8 semanas. Debido a la mielosupresión acumulativa, los pacientes deberían ser completamente reevaluados después de cada curso de mitomicina y la dosis reducida si el paciente ha experimentado alguna toxicidad (ver Guía para Ajuste de Dosis).

Se ha comprobado que las dosis mayores a 20 mg/m² no son más efectivas y por el contrario son más tóxicas que las dosis más bajas.

A) 20 mg/m² en forma intravenosa como una dosis única a través de un cateter intravenoso funcionando.

B) 2 mg/m²/día en forma intravenosa por 5 días. Luego de un intervalo libre de droga de 2 días, 2 mg/m²/día durante 5 días, por lo tanto efectuando la dosis inicial total de 20 mg/m² administrada durante 10 días.

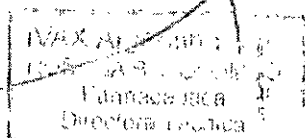
Intravesical:

20 mg a 40 mg en forma intravesical, una vez por semana durante 8 semanas. Los pacientes son advertidos de abstenerse de ingerir líquidos durante las 12 horas previas a la terapia. El paciente es cateterizado, la vejiga vaciada y la mitomicina instilada. La solución debería ser retenida durante 2 horas. Si se desea, el paciente puede rotar posiciones cada 15 minutos, para una mayor área de contacto.

El esquema de la Tabla II es sugerido como una guía para ajuste de dosis.

TABLA II

NADIR DESPUES DE LA DOSIS PREVIA		
Leucocitos/mm ³	Plaquetas/mm ³	Porcentaje de dosis previo a ser dado
> 4.000	> 100.000	100%
3.000 - 3.999	75.000 - 99.999	100%
2.000 - 2.999	25.000 - 74.999	70%
< 2.000	< 25.000	50%



IF-2017-19584669-APN-DERM#ANMAT

TEVA

Ninguna repetición de dosis deberá ser dada hasta que la cantidad de leucocitos haya retornado a 3.000 y la cantidad de plaquetas a 75.000. Cuando mitomicina se utiliza en combinación con otros agentes mielosupresores, la dosis debe ser ajustada según el caso. Si la enfermedad continúa avanzando luego de dos cursos de mitomicina, la droga debería discontinuarse debido a que las posibilidades de respuesta son mínimas.

Reconstitución:

Soluciones para reconstituir: Agua estéril para inyectables. Para mayor información referirse a la Tabla de Reconstitución (ver Tabla I).

Estabilidad:

Reconstituida con agua estéril para inyectables: la mitomicina es estable por 7 días si es refrigerada a 4°C o durante 12 horas a temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger de la luz.

Diluido en varios fluidos para administración intravenosa a temperatura ambiente controlada (15°C a 30°C), a una concentración de 20 a 40µg/ml, ver Tabla III:

TABLA III

FLUIDO INTRAVENOSO	ESTABILIDAD
Dextrosa al 5%	3 horas
Cloruro de sodio 0,9%	12 horas
Inyección de lactato de sodio	24 horas

La combinación de mitomicina (5 mg a 15 mg) y heparina (1.000 a 10.000 unidades) en 30 ml de cloruro de sodio al 0.9% es estable durante 48 horas a temperatura ambiente.

La preparación de mitomicina debería ser realizada en una campana de flujo laminar vertical. El personal que preparé la mitomicina deberá utilizar guantes de PVC, anteojos de seguridad, máscara y vestimenta adecuada. Todas las agujas, jeringas viales, o frascos ampollas y otros materiales que han entrado en contacto con la mitomicina, deberán ser separados e incinerados a 1.000°C o más. Se deberán tomar precauciones adecuadas para el traslado del producto. El personal involucrado regularmente en la preparación y manipulación de mitomicina debería tener exámenes sanguíneos bianuales.

CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado su uso en:

- Pacientes que previamente hayan mostrado reacción de hipersensibilidad o idiosincrasia a mitomicina C o a cualquier otro componente de la formulación.
- Pacientes con trombocitopenia, leucopenia, trastorno de la coagulación, ó con tendencia a la hemorragia debido a otras causas.
- Administración intravesical en pacientes que han presentado una reacción de hipersensibilidad o idiosincrática a ella en el pasado.
- Insuficiencia hepática y renal.
- En condiciones de deterioro general.
- Administración Intravesical si se presenta cistitis.
- Infecciones agudas.

TEVA Argentina
S.A.
Calle 14 de Julio 1000
1050 Buenos Aires

IF: 2017-19584669-APN-DERM#ANMAT

TEVA

- Enfermedades pulmonares restrictivas u obstructivas.
- Pancitopenia.
- Lactancia.

ADVERTENCIAS

La mitomicina deberá ser administrada bajo la supervisión de un médico calificado con experiencia en el uso de drogas oncológicas. Desde que instalaciones para estudios de laboratorio deben estar disponibles, la hospitalización del paciente es recomendada.

La mitomicina no deberá ser administrada a pacientes con un recuento de glóbulos blancos por debajo de 4.000/mm³ y un recuento de plaquetas por debajo de 150.000/mm³, o a pacientes con infección severa potencial.

La depresión de la médula ósea, principalmente trombocitopenia y leucopenia, es la toxicidad más severa (ver Efectos Adversos). Esto puede contribuir a extender la infección en un paciente ya comprometido, en un paciente de pobre riesgo y puede resultar en desenlace fatal.

En el tratamiento de cada paciente, el médico debe evaluar cuidadosamente la posibilidad de alcanzar el beneficio terapéutico versus el riesgo de toxicidad.

Durante la administración intravenosa, se debe tener precaución para evitar la extravasación. El derrame extravascular puede causar necrosis y desprender los tejidos adyacentes. La necrosis puede suceder con retraso o a cierta distancia del sitio de inyección.

Si ocurriera una sintomatología pulmonar no atribuible a la enfermedad de base, la terapia debería ser interrumpida inmediatamente. La misma precaución debería aplicarse en caso de hemólisis o signos de un mal funcionamiento del hígado.

La mitomicina es un agente genotóxico. Antes de comenzar la terapia, los hombres deberían ser avisados de la preservación de su esperma por la posibilidad de desarrollar infertilidad irreversible.

Las mujeres no deben quedar embarazadas durante la terapia con mitomicina. Si ocurre un embarazo durante el tratamiento, debería realizarse una evaluación genética.

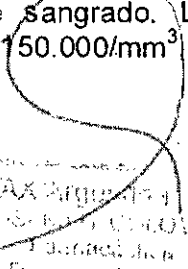
La mitomicina tiene efectos mutagénicos y carcinogénicos. Debería evitarse el contacto con la piel y las membranas mucosas.

PRECAUCIONES

Los pacientes que se hallen en tratamiento con mitomicina C deben ser observados cuidadosa y frecuentemente durante y después de la terapia. De preferencia hospitalizados.

Utilizar con extrema precaución en pacientes con significativo daño de la función renal.

El uso de mitomicina C produce una elevada incidencia de inhibición de la médula ósea, especialmente trombocitopenia y leucopenia. Por consiguiente, durante el tratamiento y por lo menos durante 7 semanas después de este, deberán efectuarse repetidamente los siguientes estudios: recuento de plaquetas, recuento de glóbulos blancos, diferencial y hemoglobina, tiempo de protrombina y tiempo de sangrado. La persistencia de un recuento de plaquetas por debajo de 150.000/mm³ o una significativa prolongación del



 IVAX Argentina

 RGS S.A.

 Distribuidora

 de

 Productos

 Farmacéuticos



IF-2017-19584669-APN-DERM#ANMAT

LEVI

tiempo de protrombina o del tiempo de sangrado o de glóbulos blancos menor a $4.000/\text{mm}^3$ ó de un descenso progresivo en cualquiera de estos parámetros, es una indicación para interrumpir la terapia.

Debe advertirse a los pacientes la posibilidad de que este medicamento produzca fenómenos de toxicidad, particularmente inhibición de la médula ósea. Se han comunicado muertes debidas a septicemia como resultado de la leucopenia causada por el uso de este fármaco.

Los pacientes que se hallen en tratamiento con mitomicina C deben observarse en previsión de que presenten manifestaciones de toxicidad renal. No se debe administrar mitomicina C a pacientes cuyo índice de creatinina en suero sea mayor de 1,7 mg%.

Toxicidad pulmonar asociada a mitomicina ha sido reportada. Los casos han sido reportados tanto como agente único como en quimioterapia combinada. Disnea y tos no productiva son los síntomas usualmente presentes. Evidencia radiográfica de infiltrado intersticial puede o no estar presente. Si otras etiologías han sido eliminadas, un diagnóstico de toxicidad pulmonar relacionada a mitomicina puede ser realizado.

Los signos y síntomas de neumonitis asociada con mitomicina pueden ser revertidos si una terapia apropiada es instituida precozmente. El uso de mitomicina deberá ser discontinuado. Los corticoides han sido reportados por algunos autores para su alivio sintomático.

Disnea y severo broncoespasmo han sido reportados siguiendo a la administración de alcaloides de la Vinca en pacientes que previamente o simultáneamente recibieron mitomicina. El inicio de este distress respiratorio agudo ocurrió dentro de minutos a horas después de la inyección de alcaloides de la vinca. El número total de dosis para cada droga ha variado considerablemente. El uso de broncodilatadores, esteroides y/o oxígeno produjeron alivio sintomático.

Unos pocos casos de Síndrome de Distress Respiratorio del Adulto han sido reportados en pacientes recibiendo mitomicina, en combinación con otras quimioterapias, y mantenidos a concentraciones de flujo de oxígeno mayores del 50% perioperativas. Por lo tanto, precaución se deberá ejercer usando sólo el oxígeno suficiente para proveer adecuada saturación arterial, desde que el oxígeno por si mismo es tóxico a los pulmones. Cuidadosa evaluación se deberá efectuar del balance de fluidos y la sobrehidratación deberá ser evitada.

Embarazo: Debido a los efectos mutagénicos, teratogénicos y carcinogénicos, la mitomicina no debería ser utilizada durante el embarazo. En caso de indicación vital para la madre, puede ser considerado su uso, aún así, el paciente debe ser informado sobre el riesgo potencial para el feto.

Lactancia: La lactancia está contraindicada durante el tratamiento con mitomicina.

Uso pediátrico: No se ha establecido la seguridad y eficacia de la Mitomicina C en pacientes pediátricos. En caso que se requiera administración en niños o pacientes con posibilidad de reproducción, se debe considerar los posibles efectos de la Mitomicina C en las gónadas. Se debe prestar especial atención a las manifestaciones de reacciones adversas cuando se administra a niños.

Uso geriátrico: No hay datos suficientes de estudios clínicos de Mitomicina C disponibles en pacientes mayores de 65 años de edad para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes. La vigilancia

posterior a la comercialización indica que los pacientes de edad avanzada pueden ser más susceptibles que los pacientes más jóvenes a reacciones en el sitio de inyección (ver reacciones adversas) y reacciones de hipersensibilidad. En general, se debe tener precaución cuando se prescriba a pacientes de edad avanzada, debido a la mayor frecuencia de deterioro de la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedades concomitantes u otra terapia con fármacos.

Pruebas de laboratorio para el seguimiento de reacciones adversas: Puesto que la principal toxicidad de la Mitomicina C es la mielosupresión, que resulta en general en cuadros de trombocitopenia y leucopenia, los pacientes deben monitorizarse durante cada ciclo de tratamiento, poniendo especial atención al recuento sanguíneo de leucocitos y plaquetas (ver advertencias y reacciones adversas). Se deberá evaluar cuidadosamente la función hepática y la función renal.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas: La influencia de la Mitomicina sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria peligrosa es moderada. Se ha observado, en raras ocasiones, debilidad generalizada y letargia. Si los pacientes se vieran afectados deben evitar conducir vehículos y utilizar maquinaria peligrosa.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Cuando la mitomicina es coadministrada con otros agentes mielotóxicos (principalmente otros citostáticos o terapia de radiación) posiblemente se produzca una adición de efectos mielotóxicos.

La combinación con alcaloides de la vinca o bleomicina puede aumentar la toxicidad pulmonar de la mitomicina.

Dificultad aguda respiratoria y broncoespasmo severo se han reportado después de la administración de Alcaloides de la Vinca en pacientes que habían recibido previamente o simultáneamente mitomicina. El inicio de esta dificultad respiratoria aguda se produjo dentro de minutos a horas después de la inyección de alcaloides de la vinca.

El número total de dosis de cada medicamento ha variado considerablemente. Los broncodilatadores, esteroides y/o el oxígeno producen un alivio sintomático. Unos pocos casos de síndrome de dificultad respiratoria del adulto han sido reportados en pacientes que reciben Mitomicina en combinación con otros agentes quimioterapéuticos y que mantiene a FIO₂ concentraciones superiores al 50% durante el período perioperatorio.

Por lo tanto, se debe tener precaución usando solo el oxígeno suficiente para proporcionar la saturación arterial de oxígeno adecuado, ya que el oxígeno en sí mismo puede resultar también tóxico para los pulmones.

Debe prestarse cuidadosa atención al balance de líquidos y evitar la sobrehidratación.

Se ha descrito la aparición de cardiotoxicidad en pacientes que habían recibido anteriormente un tratamiento con Doxorubicina.

También se ha referido un incremento del riesgo de Síndrome Urémico Hemolítico en pacientes en los que se administró Mitomicina concomitantemente con Fluoruracilo o Tamoxifeno.

TEVA

La vitamina B6, en experimentos con animales, generó una pérdida de la eficacia de la mitomicina.

Deben evitarse la vacunación con vacunas vivas en pacientes tratados con mitomicina.

La cardiotoxicidad de adriamicina (Doxorrubicina) puede aumentar con mitomicina.

REACCIONES ADVERSAS

Toxicidad en la médula ósea: Esta es la forma de toxicidad más común y más grave.

Trombocitopenia o leucopenia o ambas, pueden ocurrir en cualquier momento en el curso de las 8 semanas siguientes a la iniciación del tratamiento, con un promedio de 4 semanas.

En un reciente estudio, a dosis de 20 mg/m² cada 6 a 8 semanas, con mitomicina sola o en combinación con 5-fluorouracilo, la leucopenia ocurrió en 74 de 94 pacientes, con 10 de ellos en una categoría de peligro y trombocitopenia ocurrió en 68 de 94 pacientes, con 18 de ellos en una situación de peligro. En un estudio previo, a dosis de 500 mcg/kg/día durante 5 días y repetidas una vez por mes, o 250 mcg/kg cada 2 semanas, la leucopenia y/o trombocitopenia ocurrió en 605 de 937 pacientes. La recuperación después de terminar la terapia, tiene lugar habitualmente en el curso de 10 semanas. Veto produce mielosupresión acumulativa.

Toxicidad en piel y membranas mucosas: Esta forma de toxicidad se ha presentado aproximadamente en el 4% de los pacientes tratados con mitomicina C. Se ha comunicado ocurrencia de celulitis en el lugar de la inyección y ocasionalmente ha sido grave.

Se han manifestado eritema tardío y/o úlcera en el sitio de la inyección ó a distancia, semanas ó meses luego de ser administrado el producto aún sin observarse evidencia de extravasación al momento de la inyección. En algunos casos fueron necesarios injertos cutáneos. También se han presentado frecuentemente estomatitis y alopecia. Rash es raramente reportado.

Toxicidad renal: Se comprobó un aumento estadísticamente significativo en la creatinina. Al parecer no hay correlación entre la dosis total administrada ó la duración del tratamiento y el grado del trastorno renal.

Un pequeño número de pacientes demostraron un significativo aumento en el nitrógeno unido a la urea respecto al control basal. Un 75% de los pacientes con toxicidad renal definida tuvieron evidencia de enfermedad metastásica.

Toxicidad pulmonar: Ver Advertencia y Precauciones.

Síndrome Urémico Hemolítico (SUH): Esta complicación seria, de este agente quimioterápico consiste principalmente en un cuadro de anemia hemolítica microangiopática (hematocrito \leq 25%), trombocitopenia (\leq 100.000/mm³) e insuficiencia renal (creatinina sérica \geq 1,6 mg/dl) y ha sido descrito en pacientes tratados con Mitomicina por vía sistémica. Anemia microangiopática con glóbulos rojos fragmentados en frotis de sangre periférica ha ocurrido en un número importante de los pacientes que presentaron este síndrome. Otras complicaciones menos frecuentes del síndrome pueden incluir edema pulmonar, anomalías neurológicas, e hipertensión.

TELZI

La exacerbación de los síntomas asociados con el SHU ha sido reportada en algunos casos de pacientes que reciben transfusiones de productos sanguíneos. Una alta tasa de mortalidad se ha asociado con este síndrome. El síndrome puede ocurrir en cualquier momento durante la terapia sistémica con Mitomicina como agente único o en combinación con otros fármacos citotóxicos. Con menor frecuencia, el SHU también se ha informado en pacientes tratados con combinaciones de fármacos citotóxicos sin incluir la Mitomicina. Se ha reportado que un alto porcentaje de pacientes desarrollaron el síndrome con dosis totales superiores a 60 mg de Mitomicina. Los pacientes que recibieron dosis ≥ 60 mg de Mitomicina deben ser estrechamente monitorizados en caso de anemia inexplicable con células fragmentadas en frotis de sangre periférica, trombocitopenia y alteración de la función renal. La incidencia del síndrome no se ha definido. La terapia para este síndrome secundario al uso de este agente quimioterápico está en fase de investigación.

Toxicidad cardíaca: Rara vez se ha informado insuficiencia cardíaca congestiva, a menudo tratada eficazmente con diuréticos y glucósidos cardíacos. Casi todos los pacientes que experimentaron este efecto secundario habían recibido tratamiento previo con Doxorubicina.

Otras reacciones adversas:

Efectos adversos agudos: Fiebre, anorexia, ulcera bucal, náuseas y vómitos. Algunas veces se experimentan náuseas y vómitos inmediatamente después del tratamiento, pero generalmente son leves y de corta duración.

Shock o reacción anafiláctica: Pueden ocurrir, los pacientes deben ser cuidadosamente observados. Si se producen síntomas tales como prurito, erupción cutánea, sofocos, sudoración, disnea y disminución de la presión arterial, se deberán tomar de inmediato las medidas adecuadas.

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración: Cistitis, atrofia de la vejiga, contracción de la vejiga (polaquiuria, disuria), calcinosis, necrosis de la vejiga, perforación de la vejiga y necrosis del pene han sido informados cuando se administra por instilación intravesical. Fibrosis/contracción de la vejiga se ha reportado con la administración intravesical.

Las siguientes reacciones adversas relacionadas con la administración intravenosa también se han reportado: Dolor vascular, flebitis, tromboflebitis, induración o necrosis en el sitio de inyección, dolor, eritema, enrojecimiento, ampollas, erosión ulceración que pueden conducir a la necrosis de la piel/musculo.

Dolor de cabeza, visión borrosa, confusión, somnolencia, síncope, fatiga, edema, tromboflebitis, hematemesis, diarrea y dolor. Estos efectos no parecen estar relacionados con la dosis y no estarían directamente relacionadas con el medicamento. Ellos pueden haber sido debido a los procesos de la enfermedad primaria o metastásica.

Estomatitis y alopecia también se producen con frecuencia.

Las reacciones adversas que se detallan a continuación se clasifican de acuerdo a la frecuencia y Clasificación por Órganos y Sistemas (COS).

Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo al siguiente criterio: Muy frecuente ($\geq 1/10$), Frecuente ($> 1/100$ a $\leq 1/10$), Poco frecuente ($> 1/1.000$ a $\leq 1/100$), Raro ($> 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$), Muy raro ($\leq 1/10.000$) incluyendo casos aislados, Desconocido (no se puede estimar en función de los datos disponibles).

IF-2017-19584669-APN-DERM#ANMAT

TEVA

Desordenes cardiacos:

Raro: Insuficiencia cardiaca (después de la terapia previa con antraciclinas).

Desordenes de la sangre y del sistema linfático:

Muy frecuentes: Mielosupresión (con leucopenia y usualmente trombocitopenia dominante).

Desordenes respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: Neumonitis intersticial.

Desordenes gastrointestinales:

Poco frecuentes: Desordenes de las membranas mucosas (diarrea), estomatitis.

Raro: Nauseas, vómitos, pérdida de apetito.

Desordenes renales y urinarios:

Frecuentes: Nefrotoxicidad (síndrome urémico hemolítico).

Muy raro: Cistitis, calcificación de la vejiga y estenosis de la vejiga (después de la aplicación Intravesical).

Desordenes de la piel y del tejido subcutáneo:

Desconocido: Dermatitis de contacto (eritema palmar, éritema plantar, exantema generalizado) (después de una inyección inadecuada o extravasación).

Desordenes generales y condiciones del sitio de administración:

Muy raro: Reacción en el sitio de instilación (cistitis necrotizante).

Desconocido: Necrosis en el sitio de aplicación (después de una inyección inadecuada o extravasación).

Desordenes hepatobiliares:

Raro: Disfunción hepática, enfermedad hepática venooclusiva.

SOBREDOSIS

Síntomas

En caso de sobredosis, la posibilidad de mielotoxicidad severa y hasta mieloptisis debe tenerse en cuenta. El descubrimiento clínico de estas condiciones pueden tomar aproximadamente 2 semanas; el periodo de valores de leucocitos mas bajo es de 4 semanas. Además en el caso de sospechar sobredosis, aplicar una vigilancia hematológica estricta de los pacientes.

Tratamiento

No se conoce antídoto específico para mitomicina. Los efectos mielosupresores de la mitomicina pueden ser reducidos con la aplicación de vitamina B6.

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 - 2247 / 6666

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

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Handwritten signature: *[Signature]*

Official stamp: **IVAX** (partially visible)

Official stamp: **IF-2017-19584669-APN-DERM#ANMAT**



MODO DE CONSERVACION

Conservar dentro de su envase original, cerrado, junto con su estuche y a temperatura ambiente, a menos 30 °C.

PRESENTACIONES

VETIO 5 mg: Envase conteniendo 1 frasco ampolla + disolvente.

VETIO 20 mg: Envases conteniendo 1 frasco ampolla.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 42.918

IVAX ARGENTINA S.A.

Suipacha 1111 - Piso 18 - (1008) - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

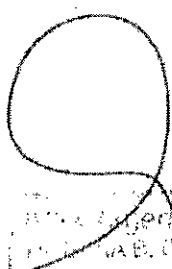

Directora Técnica: Rosana Colombo - Farmacéutica.

Fecha de última revisión: .../.../...

MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO Y ADMINISTRADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCION Y VIGILANCIA MÉDICA Y EN ESTABLECIMIENTO AUTORIZADO, Y NO DEBE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

[Logo]

IVAX ARGENTINA S.A. IVAX ARGENTINA S.A.
 SUIPACHA 1111 - PISO 18 - (1008) - CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES
 FARMACÉUTICA
 Dirección Técnica

IF-2017-19584669-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-19584669-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 8 de Septiembre de 2017

Referencia: 7357-17-4 PROSPECTO VETIO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.09.08 13:11:58 -03'00'

Rosario Vicente
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.09.08 13:11:58 -03'00'