

MAXIMITOM®

Mitomicina C 5 mg y 20 mg

Polvo Liofilizado Inyectable

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ARGENTINA

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

| | | |
|-------------------------------|---------|-----------|
| Cada frasco ampolla contiene: | 5 mg | 20 mg |
| Mitomicina C..... | 5,00 mg | 20,00 mg |
| Manitol..... | 5,74 mg | 114,70 mg |

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antibiótico con efecto quimioterápico antiblástico.

INDICACIONES:

Adenocarcinoma páncreas avanzado o metastásico refractario a otros tratamientos, en tratamiento combinado.
Adenocarcinoma de estómago avanzado o metastásico refractario a otros tratamientos, en tratamiento combinado.
Cáncer de Colon-Recto, en tratamiento combinado. Cáncer de ano.
Cáncer de Esófago en tratamiento previo a la cirugía.
Cáncer de Mama avanzado o metastásico refractario a otros tratamientos, en tratamiento combinado.
Carcinoma avanzado de la cerviz uterina, en combinación con otros tratamientos.
Carcinoma de pulmón no microcítico estadio III irresecable y estadio IV, en combinación con cisplatino.
Cáncer superficial de vejiga no susceptible de resección completa con finalidad terapéutica y en tumores completamente resecados con finalidad adyuvante.
Cáncer de hígado como único agente o en tratamiento combinado, cuando es dado por la vía intrarterial.
Cáncer de cabeza y cuello, como único agente o en tratamiento combinado.
Leucemia mielogénica crónica.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

La Mitomicina C es clasificada como un antibiótico pero no es útil como agente antimicrobiano debido a su toxicidad. La Mitomicina C es no-específica en la fase del ciclo celular, si bien es muy activa en las fases G y S de división celular. Después de la activación enzimática en los tejidos, funciona como un agente alquilante bi o tri-funcional. La Mitomicina C causa combinación cruzada de DNA e inhibe la síntesis de RNA y en menor medida, inhibe también el RNA y la síntesis proteica.

FARMACOCINÉTICA:

Distribución:

No atraviesa la barrera hematoencefálica.

Biotransformación:

Hepática (primariamente); algo en otros tejidos, incluyendo el riñón.

Vida media:

Inicial: 5 a 15 minutos

Terminal: Alrededor de 50 minutos

Eliminación:

Renal (10% inalterado); pequeñas cantidades en bilis y materia fecal.

POSOLÓGIA - MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Administración Intravenosa:

MAXIMITOM® debe administrarse exclusivamente por vía intravenosa, teniendo el cuidado de evitar la extravasación del medicamento. Si hay extravasación, puede producirse celulitis, ulceración y escaras. El polvo liofilizado es de color azul y si no se disuelve inmediatamente, dejar reposar

a temperatura ambiente hasta obtener la solubilización completa y obtener una solución límpida de color azul.

La dosis usual es de 5 a 10 mg/m² en intervalos de 1 a 6 semanas, dependiendo del esquema terapéutico utilizado.

La actividad del producto decae al disminuir el pH de la solución, por eso no deberá mezclarse con soluciones que disminuyan el pH de la misma (ver Estabilidad).

Para administrar agregar 10 ml ó 40 ml de agua estéril para inyección para el frasco ampolla de 5 mg y el de 20 mg respectivamente.

La reconstitución deberá efectuarse mediante técnica aséptica y es mejor utilizar inmediatamente las soluciones resultantes. Si es necesario conservar Mitomicina C reconstituida, debe protegerse de la luz y mantenerse en lugar fresco, no debe estar refrigerado.

Las soluciones así conservadas deben desecharse después de 12 horas si no se han utilizado.

Después de obtener recuperación hematológica completa de cualquier quimioterapia previa, pueden usarse cualquiera de los siguientes planes posológicos con intervalos de 6 a 8 semanas.

Debido a que la inhibición medular es acumulativa, se debe reevaluar completamente a los pacientes después de cada curso terapéutico de Mitomicina C y reducir la dosis si el paciente ha experimentado alguna toxicidad. Se ha comprobado que las dosis mayores de 20 mg/m² no son más eficaces, y por el contrario, son más tóxicas que las dosis más bajas. 1) Se administra una dosis única de 20 mg/m² por vía i.v. mediante conexión al catéter en uso para infusión intravenosa y desecharse el sobrante. 2) Administración intermitente por vía IV: se aplican dosis de 2 mg/m²/día durante 5 días.

Seguir con dos días de descanso sin medicación.

Reanudar con 2 mg/m²/día durante 5 días, completándose así la dosis total inicial de 20 mg/m². La siguiente tabla puede tenerse en cuenta para el ajuste de la posología.

| Medir luego de la dosis previa | | Porcentaje de la dosis a ser administrada |
|--------------------------------|-----------------|---|
| Leucocitos | Plaquetas | |
| > 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% |

No se debe repetir la medicación hasta que el recuento de leucocitos haya retornado a los 3.000/mm³ y las plaquetas a 75.000/mm³.

Cuando se use Mitomicina C en combinación con otros inhibidores de la médula ósea, la dosis debe ajustarse de conformidad.

Si la enfermedad continúa avanzando después de dos cursos terapéuticos de Mitomicina C, la administración de ésta deberá suspenderse porque las probabilidades de respuesta son mínimas.

Tratamiento de tumores superficiales de la vejiga urinaria

En el tratamiento de tumores superficiales de vejiga urinaria la dosis usual es de 10 a 40 mg (0,15-0,6 mg/kg), disueltos en 20-40 ml de agua para inyección, e instilada en la vejiga urinaria a través de un catéter uretral, una o tres veces a la semana, hasta un total de 20 dosis. La dosis debe ser retenida por el paciente durante, al menos, 1 hora.

En este periodo de una hora, el paciente debe girarse cada 15 minutos para asegurar que el producto entra en contacto con todas las áreas del epitelio vesical.

Al vaciar la vejiga, deben adoptarse las oportunas precauciones a fin de evitar la contaminación local en la ingle o zonas genitales.

En la prevención de recidivas de tumores superficiales de vejiga la dosis usual es la equivalente a la potencia de 4 a 10 mg (0,06-0,15 mg/kg) instilada dentro de la vejiga urinaria a través de un catéter uretral una o tres veces por semana.

La dosis debe ajustarse a la edad y condiciones del paciente.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a la Mitomicina C o a cualquiera de los constituyentes del

producto. En pacientes con trombocitopenia, desórdenes de coagulación o incremento en la tendencia al sangrado debido a otras causas. Contraindicado para la administración intravesical en pacientes que hayan presentado una reacción de hipersensibilidad o idiosincrasia a ella en el pasado.

ADVERTENCIAS:

MAXIMITOM® debe administrarse bajo la supervisión de un médico experimentado en quimioterapia citotóxica del cáncer.

Puede producirse ulceración local y celulitis por extravasación tisular durante la inyección intravenosa, por lo que la administración debe ser extremadamente cuidadosa.

En el caso de producirse extravasación tisular después de la inyección intravenosa, se recomienda infiltrar inmediatamente en el área afectada 5 ml de una solución de bicarbonato sódico al 8,4% seguido de una inyección de 4 mg de dexametasona. Puede ser de algún valor la inyección sistémica de 200 mg de vitamina B6 para promover la regeneración de los tejidos dañados.

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

En caso de que este hecho se produjera, debe lavarse varias veces 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 C en el tejido epidérmico.

En caso de contacto con los ojos, éstos deben lavarse varias veces con solución 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.

Este medicamento contiene 9,5 mg de sodio por cada mg de Mitomicina C.

Lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

La supresión de la médula ósea, la trombocitopenia y la leucopenia pueden contribuir a infecciones oportunistas en pacientes comprometidos constituyéndose los mismos en el más severo efecto tóxico de la Mitomicina C.

El síndrome urémico hemolítico, una seria complicación de la quimioterapia, consiste primariamente en una anemia hemolítica microangiopática, anemia, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda y ha sido comunicado en pacientes que reciben Mitomicina C por vía sistémica. Este síndrome puede presentarse en cualquier momento durante la terapia sistémica ya sea con Mitomicina C como agente simple o en combinación con otras drogas citotóxicas. En la mayoría de los casos ocurre en pacientes tratados con dosis del orden de los 60 mg de Mitomicina C. La transfusión de sangre puede agravar los síntomas asociados a este síndrome. La incidencia del síndrome no ha sido definida hasta el momento.

Toxicidad renal:

En un bajo porcentaje de pacientes se ha demostrado un aumento estadístico de la creatinina, aunque ésta no parece estar en relación entre la dosis total administrada a la duración de la terapia.

REACCIONES ADVERSAS:

Efectos adversos agudos:

Fiebre, anorexia, náuseas y vómitos.

Toxicidad - médula ósea: Esta es la más común y grave de las toxicidades que presenta la Mitomicina C. Trombocitopenia y/o leucopenia pueden ocurrir en cualquier momento dentro de las 8 semanas. La recuperación después de la finalización de la terapia ocurrió alrededor de las 10 semanas. Cerca del 25% de los episodios de leucopenia o trombocitopenia no se recuperan. Mitomicina C puede producir mielosupresión acumulativa.

Toxicidad-membranas, mucosas/tegumentos:

Esta ocurre en aproximadamente un 4% de los pacientes tratados con Mitomicina C. Se produce celulitis en el lugar de la inyección, ocasionalmente severa; raramente se comunicaron erupciones.

También pueden ocurrir casos de estomatitis y alopecia en forma frecuente. El problema dermatológico más importante con esta droga es la necrosis y consecuente desprendimiento de los tejidos, que resulta si la droga es extravasada durante la inyección, la extravasación puede ocurrir acompa-

240 mm x 165 mm

ñada o no de una sensación de quemazón o picazón. Igualmente puede producirse aunque haya un retorno adecuado de sangre cuando la aguja de la inyección es aspirada. Han habido casos de eritemas demorados y/o ulceraciones que ocurren tanto en el lugar o distante al mismo de la inyección pudiendo aparecer semanas a meses después de la aplicación de Mitomicina C, inclusive cuando no se observó evidencia de extravasación durante la administración. En algunos casos fueron necesarios injertos de piel.

Toxicidad pulmonar:

Esta se observa con poca frecuencia pero puede ser severa y atentar contra la vida. Disnea con tos no productiva y evidencia radiográfica de infiltración pulmonar puede ser indicativa de toxicidad pulmonar inducida por Mitomicina C. Si son eliminadas otras etiologías, la terapia por distrés respiratorio del adulto debe ser discontinuada. Se han empleado esteroides como tratamiento de esta toxicidad. También se han comunicado algunos casos de síndrome de Mitomicina C en combinación con otro quimioterápico.

Síndrome urémico hemolítico:

Esta grave complicación de la quimioterapia consiste primariamente de anemia hemolítica microangiopática (hematocrito igual o menor a 25%) trombocitopenia (igual o menor 100.000/mm³) y fallo renal irreversible (con creatinina mayor o igual 1,6 mg/dl). El síndrome ha sido demostrado en pacientes que reciben Mitomicina C i.v. En un 98% de los pacientes con este síndrome se observó hemólisis microangiopática con glóbulos rojos fragmentados. Las transfusiones de los productos sanguíneos pueden exacerbar los síntomas asociados a dicho síndrome.

Otra complicación menos frecuente del síndrome pueden incluir edema pulmonar e hipertensión. Fue comunicada la exacerbación de los síntomas asociada con el síndrome urémico hemolítico en pacientes que recibieron transfusiones de sangre. La mortalidad asociada con este síndrome puede llegar al 52%.

El síndrome puede ocurrir en cualquier momento durante la terapia sistémica con Mitomicina C como un agente único o en combinación con otras drogas citotóxicas.

Consecuentemente los pacientes que reciben 60 mg o más de Mitomicina C deben ser controlados de cerca por anemia inexplicable con células fragmentadas en sangre periféricas, trombocitopenia y disminución de la función renal.

Toxicidad cardíaca:

En ratas se ha informado ocasionalmente insuficiencia cardíaca congestiva aunque los pacientes que experimentaron este efecto colateral habían recibido anteriormente terapia con doxorubicina.

Efectos colaterales no deseables:

Otros efectos colaterales no deseables comunicados durante la terapia con Mitomicina C son cefalea, visión borrosa, confusión, somnolencia, síncope, fatiga, edema, tromboflebitis, hematemesis, diarrea y dolor. Estos aparentemente no están relacionados con la dosis y sin lugar a dudas tampoco con la droga pudiendo haber sido debidos al proceso de la enfermedad primaria o metastásica.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad:

Los cánceres secundarios son efectos potencialmente demorados de muchos agentes antineoplásicos, si bien no es claro si su efecto está relacionado con su acción mutagénica o inmunosupresora. También se desconoce el efecto de la dosis y la duración de la terapia, y el riesgo parece aumentar con el uso prolongado. Si bien la información es limitada, los datos disponibles parecen indicar que el riesgo carcinogénico es máximo con los agentes alquilantes. Mitomicina C es carcinogénica en ratas.

Embarazo/Reproducción:

Fertilidad. La supresión gonadal, que resulta en amenorrea o azoospermia, puede ocurrir en pacientes con terapia antineoplásica, especialmente con los agentes alquilantes. Por lo general, estos efectos aparecen relacionados con la dosis y la duración de la terapia y pueden ser irreversibles. La predicción del grado de insuficiencia funcional testicular u ovárica es complicada por el uso común de combinaciones de varios antineoplásicos, lo que dificulta determinar los efectos de agentes individuales.

Embarazo:

Se ha informado que la Mitomicina C es teratogénica en animales.

Primer trimestre: Por lo común se recomienda que el uso de antineoplásicos, en especial quimioterapia de combinación sea evitado siempre que sea posible, en particular durante el primer trimestre.

Si bien la información es limitada debido a los casos relativamente escasos de administración de antineoplásicos durante el embarazo, se debe considerar el potencial mutagénico, teratogénico y carcinogénico de estas medicaciones. Otros riesgos para el feto incluyen reacciones adversas vistas en adultos.

Por lo general, se recomienda el uso de un anticonceptivo durante la terapia con droga citotóxica.

Lactancia materna:

Si bien se dispone de poca información referente a la excreción de agentes antineoplásicos en leche materna, no se recomienda la lactancia durante la administración de Mitomicina C debido a los riesgos para el niño.

Pediatría:

No se han realizado estudios pertinentes con Mitomicina C en la población pediátrica.

Geriatría:

No se dispone de información específica para geriatría sobre el uso de Mitomicina C en ancianos. Sin embargo, es más probable que los gerontes presenten insuficiencia funcional renal relacionada con la edad, lo que puede requerir cautela en pacientes que son medicados con Mitomicina C.

Dental:

Los efectos depresores sobre médula ósea de la Mitomicina C pueden resultar en un aumento de la incidencia de infección microbiana, demora de la cicatrización y hemorragia gingival. El trabajo dental, siempre que sea posible, debe estar completado previo a la iniciación de la terapia o diferido hasta que los recuentos sanguíneos hayan vuelto a valores normales. Se les debe instruir a los pacientes sobre adecuada higiene oral, incluyendo cautela en el uso de cepillos dentales, seda y escarbadientes. La Mitomicina C también puede causar estomatitis asociada con considerable molestia.

INTERACCIONES:

Las siguientes interacciones de droga han sido seleccionadas en base a su potencial significado clínico.

Las combinaciones que contienen cualquiera de las siguientes medicaciones dependiendo de la cantidad presente, también pueden interactuar con esta medicación.

Medicaciones causantes de discrasias sanguíneas

Los efectos leucopénicos y/o trombocitopénicos de Mitomicina C pueden estar aumentados por terapia concurrente o reciente si estas medicaciones causan los mismos efectos; el ajuste de la dosificación de Mitomicina C, si fuera necesario, debe estar basado en recuentos sanguíneos. Puede ocurrir depresión aditiva de médula ósea; puede ser necesaria la reducción de la dosis si dos o más depresores de médula ósea, incluyendo radiación, son usados en forma concurrente o consecutiva.

Doxorubicina

El uso concurrente puede resultar en aumento de la cardiotoxicidad; se recomienda que el total de la dosis de doxorubicina no exceda los 450 mg por metro cuadrado de superficie corporal.

Vacunas, virus muertos

Debido a que los mecanismos de defensa normales pueden estar suprimidos por la terapia con Mitomicina C, la respuesta de anticuerpos del paciente a la vacuna puede estar reducida. El intervalo entre discontinuación de las medicaciones productoras de inmunosupresión y restauración de la capacidad del paciente a responder a la vacuna depende de la intensidad y el tipo de medicación productora de la inmunosupresión usada, la enfermedad subyacente, y otros factores; los estimados varían entre 3 meses a 1 año.

Vacunas, virus vivos

Debido a que los mecanismos de defensa normales pueden estar suprimidos por la terapia con Mitomicina C, el uso concurrente con una vacuna a virus vivos puede potenciar la replicación de los virus de la vacuna, pueden aumentar los efectos colaterales/adversos de los virus de

la vacuna y/o pueden reducir la respuesta de anticuerpos del paciente a la vacuna; la inmunización de estos pacientes debe ser emprendida solamente con extrema cautela después de la revisión cuidadosa del estado hematológico del paciente y solamente con el conocimiento y consentimiento del médico que maneja la terapia con Mitomicina C.

Estabilidad:

La molécula del principio activo Mitomicina C es una azadina, cuyas reacciones de oxidación e hidrólisis son fuertemente aceleradas por exposición a la luz y en medios de soluciones de pH inferiores al rango 6-8.

1. Sin reconstituir, MAXIMITOM® es estable por lo menos durante dos años a temperatura ambiente. Evitar el calor excesivo (más de 40°C).

2. Después de su reconstitución la solución es física y químicamente estable durante 24 horas protegida de la luz y en lugar fresco sin refrigerar. Usar de inmediato luego de diluida. Las soluciones así conservadas deben desecharse después de 12 horas si no se han utilizado.

Desde el punto de vista de contaminación microbiológica, el producto debe ser usado inmediatamente después de su reconstitución.

SOBREDOSIS:

Puede producirse una agravación de las reacciones adversas consistentes en leucopenia, infecciones, trombocitopenia, toxicidad renal, estomatitis. En tal caso proceder a la suspensión del fármaco y tratamiento sintomático.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247, Hospital A. Posadas: (011) 4654-6658/4658-7777.

CONSERVACIÓN:

Conservar en su envase original al abrigo de la luz y el calor a temperatura ambiente (entre 15°C y 30°C).

La solución reconstituida con agua estéril para inyección es estable durante 24 horas sin refrigerar en lugar fresco y protegida de la luz.

PRESENTACIÓN:

MAXIMITOM® 5 mg: 1 y 5 frascos ampolla.

MAXIMITOM® 20 mg: 1 y 5 frascos ampolla.

Uso Hospitalario: 50 y 100 frascos ampolla para las dos presentaciones de 5 mg y 20 mg.

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

MANTEGER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 42.952.

Directora Técnica: Silvina A. Gosis - Farmacéutica

Elaborado en:

Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469 - B1643AVK - Béccar

Buenos Aires - Argentina