

MODELO DE BULA DO PRODUTO MITOCIN 5 mg INJETÁVEL

BRISTOL-MYERS SQUIBB

MITOCIN

mitomicina C

5 mg

pó liofilizado para solução injetável

APRESENTAÇÃO

MITOCIN é apresentado em embalagem com 1 frasco-ampola.

USO PEDIÁTRICO OU ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém 5 mg de mitomicina C sob a forma de pó liofilizado e, como ingrediente inativo, manitol.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Por este produto ser de uso restrito a hospital ou ambulatório especializado, ter emprego específico em neoplasias malignas e ser manipulado apenas por pessoal treinado, o item **INFORMAÇÕES AO PACIENTE** não consta da bula, uma vez que estas serão fornecidas pelo médico conforme necessário.

Armazenamento

Armazenar o produto em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz. Evitar calor excessivo (acima de 40°C).

Prazo de Validade

Ao adquirir o medicamento, confira sempre o prazo de validade impresso na embalagem externa do produto.

NUNCA USE MEDICAMENTO COM PRAZO DE VALIDADE VENCIDO.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

DESCRIÇÃO

MITOCIN (mitomicina e/ou mitomicina C) é um antibiótico isolado do caldo de *Streptomyces caespitosus*, que apresenta atividade antitumoral.

Componente inativo: manitol.

FARMACOLOGIA

A mitomicina inibe seletivamente a síntese do ácido desoxirribonucléico (DNA). Com concentrações elevadas da droga, as sínteses do RNA celular e de proteínas também são inibidas.

A mitomicina é rapidamente eliminada do soro, após administração intravenosa. A mitomicina é amplamente distribuída, mas não parece atravessar a barreira hematoencefálica. Após injeção

intravenosa de 30, 20 ou 10 mg de mitomicina, os picos de concentração sérica foram de 2,4, 1,7 e 0,52 µg/ml, respectivamente. A meia-vida sérica após injeção de 30 mg em "bólus" é de 17 minutos. Seu "clearance" faz-se principalmente por metabolismo no fígado, porém este também se processa em outros tecidos. Segundo se acredita, a taxa de "clearance" é inversamente proporcional ao pico de concentração sérica, em virtude da saturação das vias de degradação.

Aproximadamente 10% da dose de mitomicina é excretada inalterada na urina. Como as vias metabólicas são saturadas com doses relativamente baixas, o percentual da dose excretada na urina aumenta com a elevação da dose administrada.

Em crianças, a excreção de mitomicina administrada por via intravenosa dá-se de forma semelhante. A mitomicina não é apreciavelmente absorvida a partir da bexiga após administração intravesical.

INDICAÇÕES

MITOCIN é útil no tratamento do adenocarcinoma do estômago ou pâncreas, em combinações comprovadas com outros agentes quimioterápicos aprovados, e ainda como tratamento paliativo quando outras modalidades tenham falhado.

MITOCIN, como agente único, é indicado para o tratamento tópico do carcinoma superficial de células de transição da bexiga urinária (sem invasão além da lâmina própria).

MITOCIN não é recomendado como substituto de cirurgia e/ou radioterapia apropriadas.

CONTRA-INDICAÇÕES

MITOCIN é contra-indicado a pacientes que tenham demonstrado anteriormente hipersensibilidade ou reação idiossincrática à droga ou a qualquer outro componente de sua formulação. Também é contra-indicado a pacientes com trombocitopenia, distúrbios de coagulação ou que apresentem tendência aumentada à hemorragia devida a outras causas.

ADVERTÊNCIAS/PRECAUÇÕES

MITOCIN deve ser administrado sob a supervisão de um médico qualificado e com experiência no uso de agentes quimioterápicos do câncer. A conduta apropriada no tratamento e em complicações somente é possível quando se faz um diagnóstico adequado e os recursos de tratamento estejam prontamente disponíveis.

O uso de **MITOCIN** resulta em alta incidência de depressão medular, particularmente trombocitopenia e leucopenia. A trombocitopenia pode levar à hemorragia e a leucopenia contribui para o aparecimento de infecções em paciente já comprometido (vide **eventos adversos**). Houve relatos de óbitos em decorrência de septicemia como resultado de leucopenia.

Pode ser necessário ajuste de dose de acordo com o NADIR. Portanto, os exames a seguir devem ser obtidos repetidamente durante o tratamento e por pelo menos 8 semanas após o seu término: contagem de plaquetas, contagem e diferencial de leucócitos e hemoglobina. Quando o número de plaquetas for inferior a 100.000/mm³ ou o de leucócitos for inferior a 4.000/mm³ ou, ainda, ocorrer um declínio progressivo em qualquer um dos dois, será indicação para a suspensão da terapia até que a contagem sanguínea se recupere acima destes níveis.

A síndrome hemolítica urêmica (SHU) é uma complicação grave da quimioterapia, que consiste principalmente de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiência renal irreversível, tendo sido relatada em pacientes recebendo **MITOCIN** por via sistêmica.

A síndrome pode ocorrer a qualquer momento durante a terapia sistêmica tendo **MITOCIN** como agente único ou em combinação com outros agentes citotóxicos; entretanto, a maioria dos casos ocorre com doses ≥ 60 mg de **MITOCIN**. A transfusão de sangue pode exacerbar os sintomas

associados a esta síndrome. A incidência desta síndrome não foi definida (vide **eventos adversos**).

Os pacientes devem ser alertados sobre a toxicidade potencial desta droga, em particular a depressão medular. Os pacientes deverão ser instruídos sobre a sintomatologia relevante e aconselhados sobre a importância de se notificar prontamente os médicos em caso de desenvolvimento destes sintomas.

Os pacientes que estejam em tratamento com **MITOCIN** devem ser observados quanto à ocorrência de toxicidade renal. **MITOCIN** não deve ser administrado a pacientes com taxa de creatinina sérica superior a 1,7 mg/dl (150 µmol/l).

Falta de ar aguda e broncoespasmo grave foram relatados após administração de alcalóides da vinca em pacientes que tenham recebido **MITOCIN** prévia ou simultaneamente. O início da angústia respiratória aguda tem ocorrido em minutos ou horas após a injeção de alcalóide da vinca. O número total de doses tem variado consideravelmente para cada droga. Broncodilatadores, corticosteróides e/ou oxigênio produziram alívio sintomático (vide **EVENTOS ADVERSOS**).

Poucos casos de síndrome de angústia respiratória em adultos têm sido relatados em pacientes recebendo **MITOCIN** em combinação com outros agentes quimioterápicos, mantidos a concentrações de fio₂ maiores do que 50%, perioperatoriamente. Portanto, deve-se ter cautela e usar somente o oxigênio suficiente para fornecer saturação arterial adequada, uma vez que o oxigênio por si só pode ser tóxico para os pulmões.

Especial atenção deve ser dada ao equilíbrio de fluidos, devendo-se evitar a super-hidratação. Relatos de fibrose/contração da bexiga após administração intravesical, dos quais raros casos necessitaram de cistectomia, têm sido observados no período de pós-comercialização.

Gravidez

A segurança do uso de **MITOCIN** durante a gravidez não está estabelecido. Têm-se observado alterações teratogênicas em estudos com animais. O efeito de **MITOCIN** sobre a fertilidade é desconhecido.

Lactação

Não se sabe se a mitomicina é excretada no leite humano. Como muitas drogas são excretadas no leite, recomenda-se que as mulheres em tratamento com a mitomicina não amamentem, por causa do potencial da droga em provocar reações adversas graves nos lactentes.

EVENTOS ADVERSOS

Hematológicos

A mielodepressão foi a toxicidade mais comum e mais séria observada, ocorrendo em 64,4% de 937 pacientes durante os estudos clínicos. A trombocitopenia e/ou leucopenia podem ocorrer a qualquer momento dentro de 8 semanas após o início do tratamento, com um tempo médio de 4 semanas. A recuperação após o término da terapia ocorre dentro de 10 semanas. Cerca de 25% dos episódios de leucopenia ou trombocitopenia não se resolveram. **MITOCIN** produz mielodepressão cumulativa.

Pele e Membranas Mucosas

Tem-se relatado celulite no local da injeção e pode ser ocasionalmente grave. O evento dermatológico mais importante é necrose e conseqüente morte do tecido, fato que acontece quando a droga extravasa durante a injeção. O extravasamento pode ocorrer com ou sem sensação concomitante de queimação ou ardor e, ainda, se houver retorno sangüíneo adequado quando a agulha da injeção for aspirada. Tem-se observado o aparecimento retardado de eritema e/ou ulceração tanto no local da injeção como à distância, semanas a meses após a administração da droga, mesmo quando não forem observadas evidências óbvias de extravasamento por ocasião da administração. Em alguns casos, tem sido necessário enxerto de pele.

Estomatite e alopecia também ocorrem freqüentemente. Erupções cutâneas foram raramente

relatadas.

Renais

Cerca de 2% de 1.281 pacientes nos estudos clínicos apresentaram aumento estatisticamente significativo de creatinina. Parece não haver relação entre a dose total administrada ou a duração da terapia e o grau de insuficiência renal.

Síndrome Hemolítica Urêmica (SHU)

Esta complicação grave da quimioterapia, que consiste principalmente de anemia hemolítica microangiopática (hematócrito \leq 25%), trombocitopenia (\leq 100.000/mm³), e tem-se relatado falência renal irreversível (creatinina sérica \geq 1,6 mg/dl ou 140 μ mol/l) em pacientes recebendo **MITOCIN** por via sistêmica. Hemólise microangiopática com eritrócitos fragmentados vista em esfregaços de sangue periférico ocorre em 98% dos pacientes com esta síndrome.

Outras complicações menos freqüentes da síndrome podem incluir edema pulmonar (65%), anormalidades neurológicas (16%) e hipertensão. Relata-se exacerbação dos sintomas associados com a shu em alguns pacientes recebendo transfusões de produtos do sangue. A incidência da síndrome não foi definida. Associa-se alta taxa de mortalidade (52%) com esta síndrome (vide **ADVERTÊNCIAS/PRECAUÇÕES**).

A síndrome pode ocorrer a qualquer momento durante a terapia sistêmica com **MITOCIN**, como agente único ou em combinação com outras drogas citotóxicas. Menos freqüentemente, a shu tem sido relatada em pacientes recebendo combinações de drogas citotóxicas que não incluem **MITOCIN**. De 83 pacientes estudados, 72 desenvolveram a síndrome com doses totais que excederam 60 mg de **MITOCIN**. Conseqüentemente, pacientes recebendo doses \geq 60 mg de **MITOCIN** devem ser acompanhados de perto na ocorrência de anemia inexplicada, com células fragmentadas em esfregaços de sangue periférico, trombocitopenia e função renal diminuída.

Pulmonares

Eventos pulmonares ocorrem infreqüentemente, mas a toxicidade pode ser grave e com risco de vida. Dispneia com tosse não produtiva e evidência radiográfica de infiltrados pulmonares podem ser indicativos de toxicidade pulmonar induzida por **MITOCIN**. Se outras etiologias forem descartadas, a terapia com a droga deverá ser descontinuada.

Empregam-se corticosteróides no tratamento desta toxicidade, mas seu valor terapêutico não foi determinado.

Poucos casos de síndrome de angústia respiratória em adultos são relatados em pacientes recebendo **MITOCIN** em combinação com outros agentes quimioterápicos e mantidos a concentrações de FIO₂ maiores do que 50% perioperatoriamente (vide **ADVERTÊNCIAS/PRECAUÇÕES**).

Cardíacos

Freqüentemente de forma rara, insuficiência cardíaca congestiva, que responde à terapia convencional. Quase todos os pacientes que apresentaram esse efeito colateral haviam recebido tratamento prévio com a doxorrubicina.

Efeitos adversos agudos Causados por MITOCIN

Febre, anorexia, náuseas e vômitos. Estes ocorreram em cerca de 14% de 1.281 pacientes nos estudos clínicos.

Outros Eventos Adversos Registrados Durante a Terapia com MITOCIN

Cefaléia, visão turva, confusão mental, sonolência, síncope, fadiga, astenia, indisposição, edema, tromboflebite, hematêmese, diarreia e dor. Estes não pareciam estar relacionados com a dose e não ficou esclarecido se estavam relacionados com a droga ou com processos primários ou metastáticos da doença.

Administração Intravesical

Irritação geniturinária, incluindo disúria, cistite, noctúria, freqüência de micção aumentada, hematúria

e outros sintomas de irritação local, erupções e prurido nas mãos e na área genital. Têm-se apresentados relatos de fibrose/contração da bexiga após administração intravesical. Dos casos observados, foram raros os que necessitaram de cistectomia, no período de pós comercialização. (vide **ADVERTÊNCIAS/PRECAUÇÕES**).

POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

MITOCIN deve ser administrado com cuidado para se evitar o extravasamento do composto. Caso isso ocorrer, poderá resultar em celulite, ulceração e necrose.

Reconstituição

Para reconstituir o produto, adicionar 10 ml de água estéril para injeção ao frasco-ampola (5 mg) a fim de resultar em uma concentração de 0,5 mg/ml. Agitar para dissolver. Se **MITOCIN** não se dissolver imediatamente, manter o produto à temperatura ambiente até a obtenção da solução.

Devem-se considerar os procedimentos quanto à manipulação e ao descarte das drogas anticâncer. Já foram publicados vários guias sobre este assunto ¹⁻⁷.

Administração Intravenosa

Após a recuperação hematológica completa de qualquer quimioterapia anterior, pode-se administrar 20 mg/m² intravenosamente em dose única mediante um cateter intravenoso, em intervalos de 6 a 8 semanas. Em virtude da mielodepressão cumulativa, os pacientes devem ser completamente reavaliados após cada ciclo de **MITOCIN** e a dose deverá ser reduzida se o produto apresentar qualquer toxicidade (vide Guia para Ajuste de Dose). Doses superiores a 20 mg/m² não têm se mostrado mais eficazes, além do que são mais tóxicas que as doses menores.

Não se deve administrar outra dose da droga até que a contagem de leucócitos retorne a 4.000/mm³ e de plaquetas a 100.000/mm³. Sugere-se o seguinte esquema como guia para ajuste da dose:

NADIR APÓS A DOSE ANTERIOR		PORCENTAGEM DA DOSE ANTERIOR A SER ADMINISTRADA (%)
LEUCÓCITOS (/mm ³)	PLAQUETAS (/mm ³)	
> 4.000	> 100.000	100
3.000-3.999	75.000-99.999	100
2.000-2.999	25.000-74.999	70
< 2000	< 25.000	50

Quando **MITOCIN** for usado em combinação com outros agentes mielodepressivos, as doses deverão ser ajustadas de acordo. Se a doença continuar a progredir após 2 ciclos de tratamento, a droga deverá ser descontinuada, visto que as chances de resposta são mínimas.

Administração Intravesical

A dose intravesical recomendada é de 20 a 40 mg na concentração de 1 mg/ml de água estéril, por via intravesical, uma vez por semana durante oito semanas. Os pacientes devem abster-se de líquidos por 12 horas antes da terapia. O paciente é cateterizado, a bexiga é drenada e **MITOCIN** é instilado. A solução deve ser mantida por 2 horas. O paciente deve alternar sua posição a cada 15 minutos para permitir uma área de contato máxima.

SUPERDOSAGEM

Não se conhece antídoto específico para a mitomicina. O controle da superdosagem deverá incluir medidas gerais de suporte para manutenção do paciente em qualquer período de toxicidade que possa ocorrer.

ESTABILIDADE

- Quando armazenado à temperatura ambiente (15°C a 30°C) e protegido da luz, **MITOCIN** não reconstituído é estável até a data de validade indicada no cartucho. Evitar calor excessivo (acima de 40°C).
- Quando reconstituído com água estéril para injeção a uma concentração de 0,5 mg/ml, **MITOCIN** é estável por 14 dias, quando refrigerado (2°C a 8°C), ou por 7 dias à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz.
- Quando reconstituído com água estéril para injeção para uma concentração de 1 mg/ml, **MITOCIN** é estável por 7 dias em temperatura ambiente (25°C). Se partículas não dissolvidas aparecerem após a reconstituição, aquecer levemente o frasco-ampola, sob agitação. Soluções de **MITOCIN** em concentração de 1 mg/ml não devem ser guardadas sob refrigeração, diante do risco de ocorrer precipitação.
- Quando diluído em vários líquidos para injeção intravenosa, à temperatura ambiente (15°C a 30°C), para uma concentração de 20 a 40 µg/ml, a estabilidade de **MITOCIN** é a seguinte:

LÍQUIDOS PARA INJEÇÃO I.V.	ESTABILIDADE
Soro glicosado a 5%	3 horas
Soro fisiológico a 0,9%	12 horas
Solução de lactato de sódio p/ injeção	24 horas

- A associação de **MITOCIN** (5 a 15 mg) e heparina (1.000 a 10.000 unidades) em 30 ml de soro fisiológico a 0,9% é estável por 48 horas à temperatura ambiente.

PROCEDIMENTO PARA MANIPULAÇÃO E DESCARTE APROPRIADOS DE DROGAS ANTICÂNCER

1. AMA Council on Scientific Affairs. Guidelines for Handling Parenteral Antineoplastics. JAMA, **252** : 1590-1592, 1985.
2. ASHP Technical Assistance Bulletin on Handling Cytotoxic and Hazardous Drugs. Am.J. Hosp. Pharm., **47** : 1033-1049, 1990.
3. Clinical Oncological Society of Australia : Guidelines and Recommendations for Safe Handling of Antineoplastic Agents. Med. J. Aust., **1** : 426-428, 1983.
4. Jones, R.B. et al. Safe Handling of Chemotherapeutic Agents : A Report from the Mount Sinai Medical Center. CA-A Cancer Journal for Clinicians, **33** : 258-263, 1983.
5. National Study Commission on Cytotoxic Exposure : Recommendations for Handling Cytotoxic Agents, 1987. Disponível com Louis P. Jeffrey, Sc. D., Chairman National Study Commission on Cytotoxic Exposure, Massachusetts College of Pharmacy and Allied Health Sciences, 179 Longwood Avenue, Boston, Massachusetts 02115.
6. Controlling occupational exposure to hazardous drugs. (OSHA WORK PRACTICE GUIDELINES) Am J. Health Syst. Pharm; **53**:1669 – 1685, 1996.
7. U.S. Public Health Service, National Institutes of Health. Recommendations for the Safe Handling of Parenteral Antineoplastic Drugs, 1983, NIH Publication nº 83-2621. À venda pelo Superintendent of Documents, U.S. Government Printing Office, Washington, D.C. 20402

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

nº do lote, data de fabricação e validade: vide cartucho.

Reg. MS – 1.0180.0122

Farm. Bioq. Resp.:
Dra Tathiane Aogui de Souza
CRF-SP nº 26.655

Fabricado por:
Kyowa Hakko Kogyo Co. Ltd.
Shizuoka - Shizuoka - Japão

Embalado por:
Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Sermoneta - Latina - Itália

Importado por:
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A.
Rua Carlos Gomes, 924 - Santo Amaro - São Paulo - SP
CNPJ 56.998.982/0001-07 - Indústria Brasileira

