

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

MITOMYCIN-C 10 mg Polvo para solución inyectable
MITOMYCIN-C 40 mg Polvo para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene:

MITOMYCIN-C 10 mg Polvo para solución inyectable
Mitomicina....10,0 mg

MITOMYCIN-C 40 mg Polvo para solución inyectable
Mitomicina... 40,0 mg

Excipiente: Cloruro de Sodio (9,5 mg por 1 mg de mitomicina).

Para la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable.

El producto, antes de su reconstitución, es un polvo cristalino, de color azul-púrpura.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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 ano, en tratamiento combinado.

Cáncer de Mama avanzado o metastásico refractario a otros tratamientos, en tratamiento combinado.

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 resecaos con finalidad adyuvante.

Se pone en conocimiento de los profesionales la omisión, de forma expresa, de las indicaciones terapéuticas en el prospecto destinado al paciente.

4.2 Posología y forma de administración

Uso parenteral

Administración intravenosa

La administración intravenosa debe llevarse a cabo lo más lentamente posible y teniendo mucho cuidado para evitar la extravasación.

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

Reducción de las dosis

Se ha descrito mielosupresión acumulativa. Se recomienda evaluar la toxicidad y realizar hemograma de control antes de cada ciclo y reducir la dosis si el paciente ha experimentado algún efecto tóxico moderado-severo.

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.

Pacientes con insuficiencia renal

Antes del tratamiento con Mitomycin-C debe evaluarse la función renal ya que este medicamento está contraindicado (véase 4.3) en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática

Mitomycin-C 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.

Administración en niños

Mitomycin-C no está recomendado en niños debido a la ausencia de experiencia y datos sobre seguridad y eficacia en este grupo de pacientes.

Para las instrucciones de uso y manipulación véase apartado 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o al excipiente. También en casos de trombocitopenia, alteraciones de coagulación y mayor tendencia al sangrado debido a otras causas, y en pacientes con función renal alterada (véase 4.2). La función renal debe ser evaluada antes y después de cada ciclo.

Mitomycin-C no debe administrarse normalmente a pacientes embarazadas o a las madres que están dando el pecho (véase 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

MITOMYCIN-C 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 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 en el tejido epidérmico.

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

Este medicamento contiene 9,5 mg de sodio por cada mg de mitomicina. Lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

MITOMICYN-C se debe administrar con cuidado en pacientes que han recibido otro tratamiento antineoplásico. Se ha descrito la aparición de cardiotoxicidad 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 broncoespasmo. También se ha referido un incremento del riesgo de síndrome hemolítico-urémico en pacientes en los que se administró concomitantemente Fluoruracilo o Tamoxifeno.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Mitomycin está contraindicado (véase 4.3) durante el embarazo. Se han observado cambios teratológicos en los estudios con animales.

Se desconoce el efecto de mitomycin en la fertilidad. Se recomienda a las mujeres en edad fértil que estén recibiendo un tratamiento con mitomicina, la utilización de un método anticonceptivo adecuado.

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.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de MITOMICYN-C 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.

4.8 Reacciones adversas

La frecuencia estimada de las reacciones adversas se ha clasificado de la manera siguiente: *Muy frecuentes* ($\geq 1/10$); *frecuentes* ($\geq 1/100$, $< 1/10$); *poco frecuentes* ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); *raras* ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); *muy raras* ($< 1/10.000$, incluyendo casos aislados).

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/m². Las más características son:

Trastornos del sistema inmunológico:

Frecuentes: fiebre, y prurito.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Frecuentes: alopecia, prurito, necrosis y dolor en el punto de inyección.

Trastornos vasculares:

Frecuente: 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.

Se ha presentado, ocasionalmente, toxicidad renal 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: parestesia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Poco frecuentes o raros ($< 1\%$): hemoptisis, 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: anemia aplásica (64%) a las 2-4 semanas del inicio: trombocitopenia (40%) y leucopenia ($< 4.000/mm^3$) (50%)

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

Puesto que la principal toxicidad de mitomicina es la mielosupresión y, como resultado de ello, trombocitopenia y leucopenia, los pacientes deben monitorizarse durante cada ciclo de tratamiento,

poniendo especial atención al recuento sanguíneo periférico, incluyendo el recuento plaquetario. 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 plaquetario 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.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Pueden producirse ulceración local y celulitis por extravasación tisular 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 letargia.

También se ha notificado Síndrome Urémico Hemolítico: consiste en anemia hemolítica microangiopática (hematocrito $<25\%$), trombocitopenia ($<100.000/\text{mm}^3$), insuficiencia renal irreversible, edema pulmonar e hipertensión, con alta mortalidad (52%).

Otras reacciones comunicadas son: estomatitis, pneumonitis intersticial, fibrosis pulmonar, cefalea, visión borrosa, confusión, somnolencia, síncope, fatiga, hematemesis y diarrea.

4.9 Sobredosis

Después de una sobredosis accidental cabe esperar un incremento de los efectos secundarios más comunes, tales como fiebre, náuseas, vómitos y mielosupresión. En tal caso, deben tomarse las medidas adecuadas para cada situación.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Mitomicina

Clasificación ATC: L01DC03

Mitomicina es un antibiótico antitumoral que se activa en los tejidos, comportándose como un agente alquilante que desorganiza el ácido desoxirribonucleico (ADN) en las células cancerosas, por medio de la formación de complejos con el ADN y también actúa inhibiendo la división celular de las células cancerosas interfiriendo en la biosíntesis del ADN.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

In vivo, mitomicina se elimina rápidamente del plasma después de la administración intravenosa. El tiempo que se requiere para reducir en un 50% la concentración sérica después de una inyección en bolus de 30 mg es de 17 minutos. Después de una inyección intravenosa de 30 mg, 20 mg o 10 mg, las concentraciones plasmáticas máximas fueron, respectivamente, de 2,4 microgramos/ml, 1,7 microgramos/ml y 0,52 microgramos/ml. El aclaramiento se efectúa, principalmente, por metabolización hepática, si bien pueden también participar otros tejidos. La tasa de aclaramiento es inversamente proporcional a la concentración plasmática máxima debido, según se cree, a la saturación de las vías de degradación.

Aproximadamente, el 10% de la dosis de mitomicina se excreta inalterada en la orina. Puesto que las vías metabólicas se saturan a dosis relativamente bajas, el porcentaje de la dosis excretada en orina se

incrementa al aumentar la dosis. En niños, la excreción de mitomicina administrado intravenosamente, es similar a la del adulto.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Existen muchos datos sobre la toxicidad aguda (dosis única) de mitomicina en varias especies animales y, en general, los efectos tóxicos son similares y las DL₅₀ obtenidas se encuentran en un rango que oscila entre 1 mg/kg y 8 mg/kg. Los principales efectos tóxicos afectan a médula ósea y sangre periférica, con implicación de los elementos formes de la sangre.

La administración crónica también origina alteraciones de los parámetros hematológicos y alteraciones orgánicas tales como atrofia esplénica o del timo, atrofia testicular, de la vesícula seminal y de la próstata en los machos, así como de los ovarios en las hembras. También se ha visto que puede originar daño tubular con un escape enzimático de las células y una depleción enzimática.

Muchos estudios revelan que mitomicina posee propiedades genotóxicas, por lo que es un conocido agente mutágeno y clastogénico. Entre otros, mitomicina ha demostrado su positividad en el test de Ames, en los ensayos de aberraciones cromosómicas en ratones, hámsters chinos y linfocitos humanos, en los ensayos de micronúcleos de ratones y linfocitos humanos y en los ensayos de mutación génica y recombinación mitótica en *Drosophila melanogaster*.

Mitomicina tiene actividad carcinogénica en ratones, tras administración subcutánea, y en ratas después de administrarse por vía intraperitoneal o intravenosa. En ratas, ocasiona tumores tanto locales como a distancia. Respecto a datos de carcinogenicidad en humanos, no se han recogido informes de casos o estudios epidemiológicos al respecto.

Mitomicina está contraindicada en pacientes con función renal alterada o trastornos de la coagulación. La función renal debe ser evaluada antes y después de cada ciclo.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio.

6.2 Incompatibilidades

MITOMYCIN-C no es compatible con preparaciones inyectables de bajo pH (la estabilidad disminuye a pH inferior a 7).

6.3 Periodo de validez

MITOMYCIN-C 10 mg Polvo para solución inyectable: Cuatro años

MITOMYCIN-C 40 mg Polvo para solución inyectable: Dos años

Después de su reconstitución la solución debe usarse inmediatamente.

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

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C.

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

MITOMYCIN-C 10 mg: Polvo para solución inyectable:
Envase con 1 vial de 10 mg de Mitomicina C

MITOMYCIN-C 40 mg Polvo para solución inyectable
Envase con 1 vial de 40 mg de Mitomicina C
Envase con 5 viales de 40 mg de Mitomicina C

MITOMYCIN-C 10 mg y 40 mg se trata de un polvo cristalino, de color azul-púrpura, envasado en un vial de vidrio Tipo I, incoloro, con tapón de caucho y cápsula de aluminio.

Los viales se acondicionan en estuches de cartón que contienen 5 viales (según especialidad y formato).

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones de uso/manipulación

La administración de MITOMYCIN-C 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.

Para su reconstitución, debe disolverse el contenido de un vial de 10 mg en al menos 10 ml de agua para inyección o una solución de dextrosa al 20 % y administrarse por inyección intravenosa, y en el caso del vial de 40 mg, debe ser reconstituido con al menos 40 ml de agua para inyección o solución de dextrosa al 20%.

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

El producto, una vez reconstituido, es una solución límpida de color azul-púrpura.

Cuando la solución reconstituida se añade a soluciones para infusión, especialmente si éstas contienen dextrosa, la solución resultante debe usarse inmediatamente.

No requiere precauciones especiales de eliminación. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

INIBSA HOSPITAL, S.L.U.

Ctra. Sabadell a Granollers, km 14,5
08185 Lliçà de Vall – Barcelona, España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

MITOMYCIN-C 10 mg Polvo para solución inyectable N° registro: 57.084
MITOMYCIN-C 40 mg Polvo para solución inyectable N° registro: 68.816

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

MITOMYCIN-C 10 mg: Polvo para solución inyectable:

Fecha de la primera autorización: 04-02-1987

Fecha de la última renovación: 29-11-2002

MITOMYCIN-C 40 mg Polvo para solución inyectable

Fecha de la primera autorización: 24-05-2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio de 2007