

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mitomicina Accord 2 mg polvo para solución intravesical y para solución inyectable EFG

Mitomicina Accord 10 mg polvo para solución intravesical y para solución inyectable EFG

Mitomicina Accord 20 mg polvo para solución intravesical y para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene mitomicina 2, 10, 20 mg.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución intravesical y para solución inyectable

Polvo de color azul-violeta.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Mitomicina se utiliza en el tratamiento paliativo de neoplasias malignas.

Mitomicina se administra **por vía intravenosa** en monoquimioterapia o en poliquimioterapia citostática en caso de:

- Carcinoma gástrico metastásico avanzado
- Cáncer de mama metastásico y/o avanzado

Además, mitomicina se administra **por vía intravenosa** en poliquimioterapia en caso de:

- Carcinoma bronquial no microcítico
- Carcinoma pancreático avanzado

Administración **intravesical** para la prevención de las recidivas en el carcinoma de vejiga superficial tras resección transuretral.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Solo médicos con experiencia en este tratamiento deben utilizar mitomicina si existe una indicación estricta y con monitorización continua de los parámetros hematológicos. Es esencial que la inyección se administre por vía intravenosa. La administración perivascular del medicamento producirá necrosis extensa en el área afectada.

Salvo que se prescriba de otra forma, la mitomicina se administrará con la siguiente pauta:

Administración intravenosa

En monoquimioterapia citostática, la mitomicina suele administrarse por vía intravenosa mediante inyección rápida. La dosis recomendada es de 10-20 mg/m² de superficie corporal cada 6-8 semanas, 8-12 mg/m² de superficie corporal cada 3-4 semanas o 5-10 mg/m² de superficie corporal cada 1-6 semanas, dependiendo de la pauta terapéutica empleada.

Una dosis superior a 20 mg/m² produce más manifestaciones tóxicas y no proporciona ningún beneficio terapéutico. La dosis acumulada máxima de mitomicina es de 60 mg/m².

En el tratamiento combinado, la dosis es considerablemente menor. Debido al riesgo de mielotoxicidad aditiva, no debe producirse una desviación de los protocolos de tratamiento comprobados sin una razón específica.

Administración intravesical

En el tratamiento intravesical, se instilan semanalmente en la vejiga 20-40 mg de mitomicina en 20-40 ml de tampón fosfato a pH 7,4 o de solución de cloruro sódico (al 0,9 %). El periodo de tratamiento es de 8 a 12 semanas. En el caso de la administración intravesical, el pH de la orina debe ser mayor de 6.

En la prevención de tumores de vejiga superficiales recurrentes, la dosis alternativa recomendada es de 4-10 mg (0,06-0,15 mg/kg de peso corporal) instilados en la vejiga mediante una sonda uretral entre 1 y 3 veces a la semana. La solución debe mantenerse en la vejiga durante 1-2 horas.

Población especial

La dosis debe reducirse en los pacientes que hayan recibido tratamiento citostático previo con frecuencia, en caso de mielosupresión o en pacientes de edad avanzada.

Pacientes de edad avanzada

No se dispone de datos suficientes de estudios clínicos sobre el uso de mitomicina en pacientes ≥ 65 años.

El medicamento no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.3).

El medicamento no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática debido a la falta de datos acerca de la eficacia y la seguridad en este grupo de pacientes.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la mitomicina en niños de 0 a 17 años.

Forma de administración

La mitomicina está destinada a la inyección o infusión intravenosa o a la instilación intravesical después de su disolución. Se puede realizar un uso parcial.

Para la preparación de la solución reconstituida, ver sección 6.6.

Mitomicina Accord 2, 10, 20 mg polvo para solución intravesical y para solución inyectable no puede reconstituirse en agua, con independencia de la forma de administración (esto es, intravenosa o intravesical).

Notas

- Mitomicina Accord no debe utilizarse en inyecciones mixtas.
- Otras soluciones inyectables o soluciones para perfusión deben administrarse por separado.
- Es esencial que la inyección se administre por vía intravenosa.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Lactancia (ver sección 4.6).

Tratamiento sistémico

La presencia de pancitopenia o leucopenia/trombocitopenia aislada, diátesis hemorrágica e infecciones agudas constituye una contraindicación absoluta.

Las alteraciones restrictivas u obstructivas a la ventilación pulmonar, la función renal y la función hepática, así como un mal estado general de salud, son contraindicaciones relativas. La coincidencia temporal con la administración de radioterapia u otro citostático puede ser otra contraindicación.

Tratamiento intravesical

La perforación de la pared vesical es una contraindicación absoluta.

La presencia de cistitis es una contraindicación relativa.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debido a los efectos tóxicos de la mitomicina para la médula ósea, debe procederse con especial precaución al administrar otras modalidades de tratamiento mielotóxicos (en particular otros citostáticos y radioterapia) para reducir al mínimo el riesgo de mielosupresión aditiva.

Es esencial que la inyección se administre por vía intravenosa. La administración perivascular del medicamento producirá necrosis extensa en el área afectada. Para evitar la aparición de necrosis, deben seguirse las siguientes recomendaciones:

- Administrar siempre la inyección en venas grandes de los brazos.
- No administrar directamente la inyección en la vena, sino a través de la vía de un equipo de infusión que funcione correctamente y de forma segura.
- Antes de extraer la cánula después de la administración mediante un catéter venoso central, lavarlo durante unos minutos utilizando la infusión para eliminar cualquier residuo de mitomicina.

Si se produce extravasación, se recomienda infiltrar inmediatamente la zona con una solución de bicarbonato sódico al 8,4 % y administrar después una inyección de 4 mg de dexametasona. Una inyección sistémica de 200 mg de vitamina B6 puede ser útil para estimular el crecimiento de tejidos nuevos tras el daño producido a los existentes.

El tratamiento prolongado puede provocar mielotoxicidad acumulada. Es posible que la mielosupresión solo se manifieste después de un periodo de tiempo, que se observe con más fuerza después de 4-6 semanas, y se acumule después del uso prolongado, por lo que a menudo es necesario un ajuste de la dosis individualizado.

Los pacientes de edad avanzada presentan a menudo una reducción de la función fisiológica y mielodepresión, que puede prolongarse, por lo que la administración de mitomicina debe llevarse a cabo con especial precaución en esta población, al tiempo que se vigila detenidamente el estado del paciente.

Debe procederse con especial precaución cuando existe una predisposición a las hemorragias y en caso de la posible presencia o el agravamiento de una enfermedad infecciosa.

La mitomicina es una sustancia con actividad mutagénica y posiblemente carcinogénica en seres humanos. Debe evitarse el contacto con la piel y las mucosas.

En caso de síntomas pulmonares que no puedan atribuirse a la enfermedad subyacente, el tratamiento debe detenerse de inmediato. La toxicidad pulmonar puede tratarse bien con corticosteroides.

El tratamiento también debe interrumpirse inmediatamente si aparecen síntomas de hemólisis o indicios de disfunción renal (nefrotoxicidad).

Con dosis > 30 mg de mitomicina/m² de superficie corporal, se ha observado anemia hemolítica microangiopática. Se recomienda una vigilancia meticulosa de la función renal.

Se dispone de nuevos datos que sugieren que un ensayo terapéutico puede ser adecuado para la eliminación de los inmunocomplejos que aparentemente desempeñan un papel importante en la aparición de síntomas mediante la proteína A estafilocócica.

Se ha notificado la aparición de leucemia aguda (en algunos casos después de la fase preleucémica) y de síndrome mielodisplásico en los pacientes tratados de forma concomitante con otros fármacos antineoplásicos.

La inmunización con vacunas elaboradas con virus vivos (como la vacuna contra la fiebre amarilla) aumenta el riesgo de infección y otras reacciones adversas como vaccinia gangrenosa y vaccinia generalizada, en pacientes con reducción de la inmunocompetencia, como durante el tratamiento con mitomicina. Por lo tanto, las vacunas elaboradas con virus vivos no deben administrarse durante el tratamiento. Se recomienda usar con precaución las vacunas elaboradas con virus vivos después de interrumpir la quimioterapia y vacunar como mínimo tres meses después de haber recibido la última dosis de la quimioterapia (ver sección 4.5).

Controles y medidas de seguridad recomendados en caso de administración intravenosa:

Antes del inicio del tratamiento.

- Hemograma completo
- Pruebas de la función pulmonar si se sospecha de disfunción pulmonar preexistente
- Pruebas de la función renal para descartar insuficiencia renal
- Pruebas de la función hepática para descartar insuficiencia hepática

Durante el tratamiento

- Comprobaciones periódicas del hemograma
- Monitorización meticulosa de la función renal

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Pueden producirse interacciones mielotóxicas con otras modalidades de tratamiento también mielotóxicas (especialmente otros medicamentos citotóxicos, radioterapia).

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

Se ha descrito un aumento del riesgo de síndrome hemolítico urémico en pacientes que reciben de forma concomitante mitomicina y fluorouracilo o tamoxifeno.

En experimentos en animales, el hidrocloreto de piridoxina (vitamina B₆) produjo la pérdida del efecto de la mitomicina.

No deben administrarse vacunas elaboradas con microbios vivos de forma concomitante con el tratamiento con mitomicina (ver sección 4.4).

La cardiotoxicidad de Adriamicina (doxorubicina) puede verse reforzada por la mitomicina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de mitomicina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). La mitomicina tiene un efecto mutagénico, teratogénico y carcinogénico, por lo que puede alterar el desarrollo de un embrión. No debe utilizarse mitomicina durante el embarazo. En caso de que en una paciente embarazada el tratamiento esté indicado para tratar de salvarle la vida, deberá realizarse una interconsulta para determinar el riesgo para el bebé de los efectos perjudiciales que se asocian al tratamiento.

Lactancia

Se ha indicado que la mitomicina se excreta en la leche materna. Debido a sus efectos mutagénicos, teratogénicos y carcinogénicos demostrados, la mitomicina no debe administrarse durante la lactancia. Las mujeres en periodo de lactancia deben interrumpir primero la lactancia antes de iniciar el tratamiento con mitomicina.

Fertilidad / anticoncepción en ambos sexos

Las pacientes que hayan alcanzado la madurez sexual deben utilizar métodos anticonceptivos durante los 6 meses posteriores a la finalización de la quimioterapia o abstenerse de mantener relaciones sexuales.

La mitomicina tiene un efecto perjudicial desde el punto de vista genético. Por eso, se recomienda que los varones en tratamiento con mitomicina no engendren un hijo durante el tratamiento ni hasta transcurridos 6 meses desde su finalización y que soliciten asesoramiento sobre la preservación del esperma antes de iniciar el tratamiento, debido a la posibilidad de que el tratamiento con mitomicina cause infertilidad irreversible.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Estos medicamentos, aun cuando se utilicen según las instrucciones, pueden causar náuseas y vómitos, y como consecuencia pueden reducir los tiempos de reacción en grado tal, que la capacidad para conducir un vehículo de motor o utilizar maquinaria se vea alterada. Lo mismo, pero en grado aún mayor, se aplica en relación con el alcohol.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se indican a continuación, por clase de órgano y sistema y frecuencia. Las frecuencias a continuación se definen como:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Posibles efectos secundarios con el tratamiento sistémico

Los efectos secundarios más frecuentes de mitomicina administrada sistémicamente son síntomas gastrointestinales como náuseas y vómitos y mielosupresión con leucopenia y trombocitopenia principalmente dominante. Esta mielosupresión se produce hasta en el 65 % de los pacientes.

En hasta el 10 % de los pacientes cabe esperar toxicidad orgánica grave en forma de neumonía intersticial o nefrotoxicidad.

La mitomicina es potencialmente hepatotóxica.

| | |
|---|--|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | <u>Muy frecuentes</u> Mielosupresión incluida neutropenia, leucopenia y trombocitopenia <u>Raras</u> Infección potencialmente mortal, sepsis, anemia hemolítica |
| Trastornos del sistema inmunitario | <u>Muy raras</u> Reacción alérgica grave |
| Trastornos cardíacos | <u>Raras</u> Insuficiencia cardíaca después de tratamiento previo con antraciclinas |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | <u>Frecuentes</u> Neumonía intersticial, disnea, tos, dificultad para respirar <u>Raras</u> Hipertensión pulmonar, <i>enfermedad pulmonar venooclusiva (EPVO)</i> |
| Trastornos gastrointestinales | <u>Muy frecuentes</u> Náuseas, vómitos <u>Poco frecuentes</u> Mucositis, estomatitis, diarrea, anorexia |
| Trastornos hepatobiliares | <u>Raras</u> Disfunción hepática, elevación de las transaminasas, ictericia, <i>enfermedad venooclusiva (EVO) hepática</i> |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | <u>Frecuentes</u> Exantema, erupción cutánea alérgica, dermatitis de contacto, eritrodiatesia |

| | |
|---|--|
| | <p>palmoplantar</p> <p><u>Poco frecuentes</u></p> <p>Alopecia</p> <p><u>Raras</u></p> <p>Exantema generalizado</p> |
| Trastornos renales y urinarios | <p><u>Frecuentes</u></p> <p>Disfunción renal, aumento de la creatinina sérica, glomerulopatía, nefrotoxicidad</p> <p><u>Raras</u></p> <p>Síndrome hemolítico urémico (SHU) (por lo general mortal), anemia hemolítica microangiopática (síndrome AHMA)</p> |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | <p><u>Frecuentes</u></p> <p>Después de extravasación: celulitis, necrosis tisular</p> <p><u>Poco frecuentes</u></p> <p>Fiebre</p> |

Posibles efectos secundarios con el tratamiento intravesical

| | |
|---|---|
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | <p><u>Frecuentes</u></p> <p>Prurito, erupción cutánea alérgica, dermatitis de contacto, eritema palmoplantar</p> <p><u>Raras</u></p> <p>Exantema generalizado</p> |
| Trastornos renales y urinarios | <p><u>Frecuentes</u></p> <p>Cistitis (posiblemente hemorrágica), disuria, nicturia, polaquiuria, hematuria, irritación local de la pared vesical</p> <p><u>Muy raras</u></p> <p>Cistitis necrosante, cistitis (eosinofílica) alérgica, estenosis del tracto urinario eferente, reducción de la capacidad vesical, calcificación de la pared vesical y fibrosis de la pared vesical.</p> |

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

En caso de sobredosis cabe esperar mielotoxicidad grave e incluso mieloptisis, cuyo efecto clínico completo solo se observará después de unas 2 semanas.

La cifra de leucocitos puede tardar 4 semanas en volver al valor mínimo. Por lo tanto, si se sospecha sobredosis debe realizarse una vigilancia hematológica meticulosa prolongada.

Como no se dispone de antídotos eficaces, debe procederse con la máxima precaución durante cada aplicación.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agente antineoplásico, otros antibióticos citotóxicos
Código ATC: L01DC03

El antibiótico mitomicina es un medicamento citostático del grupo de los agentes alquilantes.

La mitomicina es un antibiótico aislado a partir de *Streptomyces caespitosus* que tiene un efecto antineoplásico. Está presente en una forma inactiva. La activación en un agente alquilante trifuncional es rápida, tanto a pH fisiológico en presencia de NADPH en suero como intracelularmente en casi todas las células del organismo, con excepción del cerebelo, ya que la mitomicina no atraviesa la barrera hematoencefálica. Los tres radicales alquilantes proceden de una quinona, una aziridina y un grupo uretano. El mecanismo de acción se basa predominantemente en la alquilación del ADN (ARN en menor medida) con la inhibición correspondiente de la síntesis del ADN. Existe una correlación entre el grado del daño en el ADN y el efecto clínico, y es menor en células resistentes que en las sensibles. Al igual que ocurre con otros agentes alquilantes, las células en proliferación tienen un daño mayor que las que se encuentran en fase de reposo (G0) del ciclo celular. Además, se liberan radicales libres de peróxido, especialmente a dosis más altas, lo que conlleva rupturas de ADN. La liberación de radicales de peróxido se asocia al patrón de efectos secundarios específicos para cada órgano.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración intravenosa de 10-20 mg/m² de mitomicina, se han medido niveles plasmáticos máximos de 0,4-3,2 µg/ml. La semivida biológica es corta y está comprendida entre 40 y 50 minutos. El nivel sérico cae biexponencialmente, de forma brusca al principio (en los primeros 45 minutos) y después más lentamente.

Después de unas 3 horas, los niveles séricos suelen estar por debajo del límite de detección. La biotransformación y eliminación se realizan principalmente en el hígado. Como consecuencia, se han detectado concentraciones elevadas de mitomicina en la vesícula biliar. La excreción renal desempeña solo un papel pequeño en la eliminación.

Durante el tratamiento intravesical la mitomicina solo se absorbe en dosis insignificantes. No obstante, no puede descartarse por completo un efecto sistémico.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En animales, la mitomicina es tóxica en todos los tejidos en proliferación, especialmente las células de la médula ósea y la mucosa del tubo digestivo, lo que comporta la inhibición de la espermiogénesis.

La mitomicina tiene efectos mutagénicos, carcinogénicos y teratogénicos que pueden demostrarse en los sistemas experimentales correspondientes.

Tolerabilidad local

La mitomicina causa necrosis grave en caso de inyección paravenosa o extravasación desde el vaso sanguíneo al tejido circundante.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Manitol E421

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

Vial sin abrir: 2 años

El producto reconstituido se debe usar inmediatamente.

El contenido del vial es de un solo uso únicamente. La solución no utilizada debe desecharse.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Mitomicina Accord está contenida en un vial de vidrio de tipo I de color ámbar con un tapón de goma de bromobutilo y precinto de aluminio.

Los viales de 10 mg y de 20 mg están acondicionados en envases que contienen 1 o 5 viales. Los viales de 2 mg están acondicionados en envases que contienen 1, 5 o 10 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Vía intravenosa:

Mitomicina Accord 2, 10, 20 mg polvo para solución intravesical y para solución inyectable no puede reconstituirse en agua.

El contenido del vial debe reconstituirse con una solución salina o glucosada al 20 % en una proporción de:

2 ml para 2 mg de mitomicina.

10 ml para 10 mg de mitomicina.

20 ml para 20 mg de mitomicina.

| Reconstitución/ Líquido para dilución | Concentración | Intervalo de pH | Osmolalidad |
|---|--|-----------------|------------------------|
| Solución salina | 1,0 mg/ml (reconstitución) 0,1 mg/ml (dilución) | 4,5-7,5 | Aprox. 290 mOsm/kg |
| Solución glucosada al 20 % | 1,0 mg/ml (reconstitución) 0,1 mg/ml (dilución) | 3,5-7,0 | Aprox. 1100 mOsm/kg |

Vía intravesical:

Mitomicina Accord 2, 10, 20 mg polvo para solución intravesical y para solución inyectable no puede reconstituirse en agua.

El contenido del vial debe reconstituirse con solución salina o tampón fosfato 7,4 en una proporción de:

2 ml para 2 mg de mitomicina.

10 ml para 10 mg de mitomicina.

20 ml para 20 mg de mitomicina.

| Reconstitución Líquido | Concentración | Intervalo de pH | Osmolalidad |
|----------------------------|---------------|-----------------|-----------------------|
| Solución salina | 1,0 mg/ml | 4,5-7,5 | Aprox. 290 mOsm/kg |
| Tampón fosfato (pH 7,4) | 1,0 mg/ml | 6,0-8,5 | Aprox. 185 mOsm/kg |

Las profesionales sanitarias embarazadas no deben manipular ni administrar el medicamento. No se debe dejar que Mitomicina Accord entre en contacto con la piel. De hacerlo, la piel debe lavarse varias veces con una solución de bicarbonato sódico al 8,4 % y, después, con agua y jabón. No deben utilizarse cremas de manos ni emolientes, dado que pueden favorecer la penetración del fármaco en el tejido epidérmico.

En caso de contacto con los ojos, deben aclararse varias veces con solución salina. Después deben observarse durante varios días por si apareciera daño en la córnea. Si es necesario, debe aplicarse el tratamiento adecuado.

La solución reconstituída es transparente, de color azul-violeta y sin partículas visibles.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Los materiales de desecho se deben destruir de acuerdo con los procedimientos normalizados del hospital aplicables a agentes citotóxicos de acuerdo a la legislación actual en la eliminación de desechos peligrosos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª planta
08039 Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Julio 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2017