

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mitomicina medac 2 mg polvo para solución intravesical y para solución inyectable EFG
Mitomicina medac 10 mg polvo para solución intravesical y para solución inyectable EFG
Mitomicina medac 20 mg polvo para solución intravesical y para solución inyectable EFG
Mitomicina medac 40 mg polvo para solución intravesical y para solución inyectable EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de Mitomicina medac contiene 2 mg de mitomicina.
Cada vial de Mitomicina medac contiene 10 mg de mitomicina.
Cada vial de Mitomicina medac contiene 20 mg de mitomicina.
Cada vial de Mitomicina medac contiene 40 mg de mitomicina.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable o para solución intravesical.

Torta o polvo de color gris a gris azulado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Mitomicina se emplea en el tratamiento paliativo de neoplasias malignas.

El uso **intravenoso** de mitomicina está indicado como monoquimioterapia, o en quimioterapia citostática combinada en pacientes adultos con:

- carcinoma colorrectal avanzado
- carcinoma gástrico avanzado
- carcinoma de mama avanzado y/o metastásico
- carcinoma esofágico avanzado
- carcinoma cervical avanzado
- carcinoma bronquial no microcítico
- carcinoma pancreático avanzado
- tumores avanzados de cabeza y cuello

Además, está indicada la administración **intravesical** de mitomicina para la prevención de recidivas en pacientes adultos con carcinoma superficial de vejiga tras una resección transuretral.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Mitomicina debe ser utilizada exclusivamente por médicos experimentados en este tratamiento si existe una indicación estricta, y con monitorización continua de los parámetros hematológicos. Es esencial que la inyección se administre por vía intravenosa. Si el medicamento es inyectado perivasalmente, produce una necrosis extendida en el área afectada.

Salvo prescripción en otro sentido, mitomicina se administra del siguiente modo:

Administración intravenosa

En la monoquimioterapia citostática, mitomicina habitualmente se administra por vía intravenosa en forma de bolo.

Las dosis recomendadas son 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 3 – 6 semanas, en función del esquema terapéutico utilizado.

En terapia combinada, la dosis es considerablemente menor. Debido al riesgo de mielotoxicidad acumulada, no debe producirse una desviación de los protocolos de tratamiento probados sin una razón específica.

Administración intravesical

Hay diversos regímenes de administración intravesical de mitomicina, que varían en la dosis de mitomicina empleada, la frecuencia de instilación y la duración del tratamiento.

Salvo especificación en sentido contrario, la dosis es de 40 mg de mitomicina, instilada en la vejiga una vez por semana. También pueden utilizarse regímenes con instilaciones cada 2 semanas, cada mes o cada tres meses.

El especialista debe decidir el régimen, la frecuencia y la duración del tratamiento óptimos en función de cada paciente individual.

El pH urinario debe ser superior a pH 6.

Poblaciones especiales

Se debe reducir la dosis en pacientes que han sido sometidos a una prolongada terapia citostática previa, en casos de mielosupresión o en pacientes de edad avanzada.

Son insuficientes los datos de estudios clínicos disponibles con respecto al uso de mitomicina en pacientes de ≤ 65 años de edad.

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

No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática debido a la inexistencia de datos sobre seguridad y eficacia en este grupo de pacientes.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de mitomicina en niños.

No hay datos disponibles.

Forma de administración

Mitomicina debe administrarse mediante inyección o perfusión en un vaso sanguíneo (vía intravenosa), o por instilación intravesical tras su disolución. Se puede realizar un uso parcial.

Precauciones que deberán tomarse antes de manipular o administrar el medicamento

- Mitomicina medac no debe emplearse mezclado con otros inyectables.
- Otras soluciones inyectables o para perfusión deberán administrarse por separado.
- Es esencial que la inyección se administre por intravenosamente.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

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

En terapia sistémica

Pancitopenia, trombocitopenia o leucopenia aislada, diátesis hemorrágica e infecciones agudas son contraindicaciones absolutas.

Las alteraciones restrictivas u obstructivas de la ventilación pulmonar, disfunción renal, disfunción hepática y/o un estado general de salud deficiente son contraindicaciones relativas. La conexión temporal con radioterapia u otro citostático puede ser una contraindicación adicional.

Terapia intravesical

Perforación de la pared vesical

Cistitis

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debido a los efectos tóxicos de la mitomicina sobre la médula ósea, otras modalidades de terapia mielotóxica (en particular otros citostáticos, radiación) deben administrarse con particular precaución a fin de minimizar el riesgo de mielosupresión acumulativa.

Es esencial que la inyección se administre por vía intravenosa. Si se inyecta el medicamento en forma perivascular, se produce una necrosis extendida en el área comprometida. Para evitar la necrosis se aplican las siguientes recomendaciones:

- Inyectar siempre en las grandes venas de los brazos.
- No inyectar directamente en forma intravenosa, sino en la vía de una perfusión administrada en forma correcta y segura.
- Antes de retirar la cánula tras la administración venosa central, irrigar durante varios minutos utilizando la perfusión para quitar todo resto de mitomicina.

Si se produce extravasación, se recomienda la aplicación tópica inmediata de dimetil sulfoxido (DMSO 99 %), repetida cada 4 – 8 horas, así como el uso de compresas frías secas. Se debe consultar a un cirujano (plástico) en un estadio temprano (dentro de las 72 horas). Una inyección sistémica de 200 mg de vitamina B6 puede ser de cierta utilidad para promover el crecimiento de los tejidos dañados.

El tratamiento a largo plazo puede provocar toxicidad acumulada en la médula ósea. Puede que la supresión medular solo se manifieste con retardo; se expresa más fuertemente tras 4 – 6 semanas, se acumula tras el uso prolongado y en consecuencia a menudo requiere un ajuste individual de la dosis.

Los pacientes ancianos a menudo presentan una reducción de la función fisiológica, depresión medular, que puede ser prolongada; en consecuencia, la mitomicina debe administrarse con especial precaución en esta población, monitorizando cuidadosamente el estado del paciente.

La mitomicina es una sustancia mutágena y potencialmente carcinógena en los seres humanos. Debe evitarse el contacto con la piel y las mucosas.

En caso de síntomas pulmonares que no pueden atribuirse a la patología subyacente, se deberá suspender el tratamiento de inmediato. La toxicidad pulmonar puede ser tratada correctamente con esteroides.

El tratamiento también deberá suspenderse de inmediato si hay síntomas de hemólisis o indicaciones de disfunción renal (nefrotoxicidad). La ocurrencia de un síndrome urémico hemolítico (SUH: insuficiencia renal irreversible, anemia hemolítica microangiopática [síndrome AHMA] y trombocitopenia) por lo general es fatal.

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

Nuevos descubrimientos sugieren que un ensayo terapéutico puede ser apropiado para la eliminación de complejos inmunes que parecen jugar un papel significativo en el inicio de los síntomas por medio de la proteína A estafilocócica.

Se ha comunicado la ocurrencia de leucemia aguda (en ciertos casos tras una fase preleucémica) y síndrome mielodisplásico en los pacientes tratados conjuntamente con otros agentes antineoplásicos.

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

Antes del inicio del tratamiento

- Recuento sanguíneo completo
- Pruebas de función pulmonar si se presume una disfunción pulmonar preexistente
- Pruebas de función renal para excluir insuficiencia renal
- Pruebas de función hepática para excluir insuficiencia hepática

Durante el tratamiento

- Control regular de los recuentos sanguíneos
- Vigilancia estrecha de la función renal

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Son posibles las interacciones mielotóxicas con otras modalidades de tratamiento mielotóxicas (especialmente otros medicamentos citotóxicos, radiación).

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

Se ha notificado un aumento en el riesgo de síndrome urémico hemolítico en pacientes que recibían mitomicina y 5-fluorouracilo o tamoxifeno en forma concomitante.

En experimentos con animales, el clorhidrato de piridoxina (vitamina B6) provocó la pérdida de efecto de la mitomicina.

No deben administrarse inyecciones de vacunas vivas en conexión con el tratamiento con mitomicina, ya que podría provocar un aumento del riesgo de infección por la vacuna viva.

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Mitomicina es genotóxica, y puede afectar negativamente al desarrollo del embrión. No debe utilizarse mitomicina durante el embarazo. Si el tratamiento de una paciente embarazada es vital, deberá proporcionarse consejo médico sobre el riesgo de efectos nocivos para el niño asociado con el tratamiento.

Lactancia

Mitomicina se excreta en la leche materna. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento (ver sección 4.3).

Fertilidad

Las mujeres no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento con mitomicina. En caso de producirse un embarazo durante el tratamiento, deberá proveerse asesoramiento genético. Las pacientes sexualmente maduras deberán tomar medidas anticonceptivas o practicar la abstinencia sexual durante la quimioterapia y los 6 meses posteriores.

Mitomicina es genotóxica. En consecuencia, se aconseja a los hombres tratados con mitomicina no procrear durante el tratamiento y los 6 meses posteriores, y procurar asesoramiento sobre conservación de espermatozoides antes de comenzar el tratamiento, debido a la posibilidad de infertilidad irreversible provocada por la terapia con mitomicina.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Incluso cuando se utilizan conforme a las instrucciones, estos medicamentos pueden provocar náuseas y vómitos, y en consecuencia prolongar los tiempos de reacción en un grado tal que la capacidad de conducir un vehículo motorizado u operar máquinas se ve afectada. Esto se aplica aún más en combinación con alcohol.

4.8 Reacciones adversas

A continuación se enumeran las reacciones adversas, clasificadas por órgano o sistema y por frecuencia. Las frecuencias se definen como:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$) o de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas más frecuentes de la mitomicina administrada sistémicamente son síntomas gastrointestinales, como náuseas y vómitos, y mielosupresión con leucopenia y generalmente trombocitopenia dominante. La mielosupresión se presenta en hasta un 65% de los pacientes. Como el efecto con el uso prolongado es acumulativo, la mielosupresión a menudo es limitante de la dosis.

En hasta un 10% de los pacientes, debe esperarse toxicidad orgánica grave en la forma de neumonía intersticial o nefrotoxicidad.

La mitomicina es potencialmente hepatotóxica.

Trastornos hematológicos y del sistema linfático	<u>Muy frecuentes</u> Mielosupresión, leucopenia trombocitopenia <u>Raras</u> Infección potencialmente fatal, sepsis, anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico	<u>Muy raras</u> Reacción alérgica grave
Trastornos cardíacos	<u>Raras</u> Insuficiencia cardíaca tras un tratamiento previo con antraciclinas
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Frecuentes</u> Neumonía intersticial, disnea, tos, falta de aire <u>Raras</u> Hipertensión pulmonar, enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP)

Trastornos gastrointestinales	<p><u>Muy frecuentes</u> Náuseas, vómitos</p> <p><u>Poco frecuentes</u> Mucositis, estomatitis, diarrea, anorexia</p>
Trastornos hepatobiliares	<p><u>Raras</u> Disfunción hepática, aumento de transaminasas, ictericia, enfermedad venooclusiva hepática (EVOH)</p>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<p><u>Frecuentes</u> Exantema, erupción cutánea alérgica, dermatitis de contacto, eritema palmo-plantar</p> <p><u>Poco frecuentes</u> Alopecia</p> <p><u>Raras</u> Exantema generalizado</p>
Trastornos renales y urinarios	<p><u>Frecuentes</u> Disfunción renal, aumento de creatinina sérica, glomerulopatía, nefrotoxicidad</p> <p><u>Raras</u> Síndrome urémico hemolítico (SUH) (habitualmente fatal), anemia hemolítica microangiopática (síndrome de AHMA)</p>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<p><u>Frecuentes</u> <i>En caso de extravasación:</i> Celulitis, necrosis tisular</p> <p><u>Poco frecuentes</u> Fiebre</p>

Posibles reacciones adversas en caso de terapia intravesical

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

Si efectivamente se produce cistitis, debe administrarse tratamiento sintomático con analgésicos y antiinflamatorios locales. En la mayoría de los casos puede continuarse la terapia con mitomicina, de ser necesario con una dosis reducida. Se han comunicado casos aislados de cistitis alérgica (eosinofílica), que requirieron la suspensión del tratamiento.

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 del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaRAM.es>.

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis debe esperarse mielotoxicidad severa o incluso mieloptisis, cuyos efectos clínicos plenos solo aparecen tras aproximadamente dos semanas.

El periodo hasta que el número de leucocitos desciende a su menor valor puede extenderse a 4 semanas. En consecuencia, si se presume una sobredosis también deberá hacerse un control hematológico riguroso y prolongado.

No obstante, hasta el momento no se ha comunicado ningún caso de sobredosis por administración intravesical de mitomicina.

Como no se dispone de antídotos efectivos, se debe tener la mayor precaución en cada administración.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, antibióticos citotóxicos y sustancias relacionadas, otros antibióticos citotóxicos, código ATC: L01DC03.

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

Mitomicina es un antibiótico con efecto antineoplásico, aislado de *Streptomyces caespitosus*. Se presenta en una forma inactiva. La activación a agente alquilante trifuncional tiene lugar rápidamente, ya fuera a pH fisiológico en presencia de NADPH en suero o bien en forma intracelular en virtualmente todas las células del organismo, a excepción del cerebro, ya que mitomicina no supera la barrera hematoencefálica. Los tres radicales alquilantes derivan todos de un grupo quinona, un grupo aziridina y un grupo uretano. El mecanismo de acción se basa principalmente en la alquilación del ADN (y en menor medida el ARN), con la correspondiente inhibición de la síntesis de ADN. El grado de daño del ADN se correlaciona con el efecto clínico, y es menor en células resistentes que en células sensibles. Al igual que con otros agentes alquilantes, las células proliferantes son afectadas en mayor medida que las que se encuentran en la fase quiescente (G0) del ciclo celular. Además, se liberan radicales libres de peróxido, particularmente en el caso de dosis más elevadas, lo que da lugar a rupturas del ADN. La liberación de radicales de peróxido se asocia con el patrón de reacciones adversas específicas por órgano.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras 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, entre 40 y 50 minutos. El nivel sérico decae en forma biexponencial, marcadamente en los primeros 45 minutos y luego más lentamente.

Transcurridas aproximadamente 3 horas, los niveles séricos por lo general están por debajo del límite de detección. La metabolización y eliminación tienen lugar principalmente en el hígado. Conforme a ello, se han encontrado concentraciones elevadas de mitomicina en la vesícula biliar. La excreción renal solo juega un papel menor con respecto a la eliminación.

Durante la terapia intravesical mitomicina únicamente se absorbe en dosis insignificantes. No obstante, no puede excluirse por completo un efecto sistémico.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios en animales, la mitomicina tiene un efecto tóxico sobre todos los tejidos proliferantes, en particular sobre las células de la médula ósea y la mucosa gastrointestinal, y se inhibe la espermatogénesis. Mitomicina tiene propiedades mutágenas, carcinógenas y teratógenas, que pueden demostrarse en modelos experimentales apropiados.

Si se inyecta fuera de la vena, o en el caso de extravasación a los tejidos circundantes, mitomicina provoca necrosis severa.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Urea

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

Mitomicina medac, viales con 2 mg (10 mg, 20 mg, 40 mg) de mitomicina

2 años

Después de la reconstitución el medicamento debe utilizarse inmediatamente.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar el vial en el embalaje exterior para proteger el contenido de la luz.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Mitomicina medac 2 mg:

Envases de 1, 5 y 10 viales de vidrio transparente (tipo I) de 6 ml, con tapón de goma bromobutílica revestido de fluoropolímero y sello de aluminio de tipo "flip-off".

Mitomicina medac 10 mg:

Envases de 1, 5 y 10 viales de vidrio transparente (tipo I) de 10 ml, con tapón de goma bromobutílica revestido de fluoropolímero y sello de aluminio de tipo "flip-off".

Mitomicina medac 20 mg:

Envases de 1, 5 y 10 viales de vidrio transparente (tipo I) de 20 ml, con tapón de goma bromobutílica revestido de fluoropolímero y sello de aluminio de tipo "flip-off".

Mitomicina medac 40 mg:

Envases de 1, 5 y 10 viales de vidrio transparente (tipo I) de 50 ml, con tapón de goma bromobutílica revestido de fluoropolímero y sello de aluminio de tipo "flip-off".

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Reconstitución de la solución inyectable o para perfusión lista para usar

Mitomicina 2 mg:

Disolver el contenido de un vial de 2 mg de Mitomicina medac en 2 ml de agua para inyectables, invirtiendo el vial.

Si el polvo no se disuelve de inmediato, dejar reposar a temperatura ambiente hasta que se haya disuelto por completo. El contenido del vial deberá disolverse hasta formar una solución límpida de color azul-violáceo en un plazo de 2 minutos.

Mitomicina 10 mg:

Disolver el contenido de un vial de 10 mg de Mitomicina medac en 10 ml de agua para inyectables, invirtiendo el vial.

Si el polvo no se disuelve de inmediato, dejar reposar a temperatura ambiente hasta que se haya disuelto por completo. El contenido del vial deberá disolverse hasta formar una solución límpida de color azul-violáceo en un plazo de 2 minutos.

Mitomicina 20 mg:

Disolver el contenido de un vial de 20 mg de Mitomicina medac en 20 ml de agua para inyectables, invirtiendo el vial.

Si el polvo no se disuelve de inmediato, dejar reposar a temperatura ambiente hasta que se haya disuelto por completo. El contenido del vial deberá disolverse hasta formar una solución límpida de color azul-violáceo en un plazo de 2 minutos.

Reconstitución de la solución para vía intravesical lista para usar

Mitomicina 2 mg:

Disolver el contenido de 10 – 20 viales de Mitomicina medac 2 mg (equivalente a 20 - 40 mg de mitomicina) en 20 - 40 ml de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9 %. El contenido del vial deberá disolverse hasta formar una solución límpida de color azul-violáceo en un plazo de 2 minutos.

Mitomicina 10 mg:

Disolver el contenido de 2 – 4 viales de Mitomicina medac 10 mg (equivalente a 20-40 mg de mitomicina) en 20-40 ml de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9 %. El contenido del vial deberá disolverse hasta formar una solución límpida de color azul-violáceo en un plazo de 2 minutos.

Mitomicina 20 mg:

Disolver el contenido de 1-2 viales de Mitomicina medac 20 mg (equivalente a 20 - 40 mg de mitomicina) en 20 - 40 ml de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9 %. El contenido del vial deberá disolverse hasta formar una solución límpida de color azul-violáceo en un plazo de 2 minutos.

Mitomicina 40 mg:

Disolver el contenido de un vial de Mitomicina medac 40 mg (equivalente a 40 mg de mitomicina) en 40 ml de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9 %. El contenido del vial deberá disolverse hasta formar una solución límpida de color azul-violáceo en un plazo de 2 minutos.

Solo deberán utilizarse soluciones límpidas.

El contenido de los viales está previsto exclusivamente para un solo uso/una sola administración.

La solución no utilizada deberá desecharse.

Proteger la solución reconstituida de la luz.

Mitomicina medac no debe emplearse mezclado con otros inyectables. Las otras soluciones inyectables o para perfusión deberán administrarse por separado.

Donde sea pertinente, es esencial la inyección intravascular, evitando la extravasación.

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Alemania
Tel.: +49 4103 8006-0
Fax: +49 4103 8006-100

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Enero 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2016