

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mitomycin-C 40 mg polvo y disolvente para solución intravesical

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 40 mg de mitomicina.

Tras su reconstitución en 40 ml de disolvente, 1 ml de solución contiene 1 mg de mitomicina.

Excipiente con efecto conocido: 377,66 mg (16,43 mmol) de sodio por vial.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución intravesical.

Polvo: polvo cristalino de color azul-púrpura.

Disolvente: solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Prevención de recidivas en pacientes adultos con carcinoma superficial de vejiga tras una resección transuretral.

4.2 Posología y forma de administración

Este medicamento debe administrarse bajo la supervisión de un médico experimentado en quimioterapia citotóxica del cáncer.

Posología

Adultos

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, durante 8-12 semanas. 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.

Otra recomendación alternativa de dosis en la prevención de tumores de vejiga superficiales recurrentes, 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.

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

El pH de la orina debe ser mayor que 6.

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

Poblaciones especiales

Debe reducirse la dosis en pacientes sometidos previamente a intenso tratamiento citostático, 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.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática (ver sección 4.4)

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

Mitomicina es potencialmente nefrotóxica; no se recomienda el uso del medicamento en pacientes con insuficiencia renal.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de este medicamento en niños y adolescentes menores de 18 años.

Forma de administración

Para uso intravesical.

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

Se puede realizar un uso parcial del contenido.

La solución es instilada en la vejiga urinaria a través de un catéter uretral. 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.

4.3 Contraindicaciones

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

Durante el periodo de lactancia (ver sección 4.6).

Perforación de la pared vesical

Cistitis (es una contraindicación relativa).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Mitomicina es una sustancia mutagénica y potencialmente carcinogénica en humanos. Se debe evitar el contacto del medicamento con la piel y las membranas mucosas. La persona que administra la solución de mitomicina debe evitar que el medicamento en polvo o en solución entre en contacto con su piel. En caso de que suceda, 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.

En el caso de mantener relaciones sexuales en el curso de los dos días posteriores a la administración de mitomicina por vía intravesical, es necesario el uso de preservativo, con el objetivo de proteger a la pareja respecto a la posible existencia del producto en el semen o líquido vaginal.

Advertencias y precauciones en el uso sistémico a tener en cuenta dada la absorción variable del medicamento.

Teniendo en cuenta que en el uso intravesical no puede descartarse una mínima absorción, aunque variable, el uso de este medicamento no se recomienda en caso de insuficiencia hepática y/o renal (ver secciones 4.2, 5.2).

Debido a los efectos tóxicos de la mitomicina sobre 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.

El tratamiento prolongado puede provocar mielotoxicidad acumulada. Es posible que la supresión de la médula ósea solo se manifieste después de un retraso, observándose con más fuerza después de 4-6 semanas, y acumulándose 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 depresión de la médula ósea, 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 estrechamente 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.

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). La aparición de un síndrome hemolítico-urémico (SUH: insuficiencia renal irreversible, anemia hemolítica microangiopática [síndrome de MAHA] y trombocitopenia) suele ser mortal.

Con dosis de mitomicina superiores a 30 mg/m² de superficie corporal, se ha observado anemia hemolítica microangiopática. Se recomienda una vigilancia estrecha 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.

Nuevos hallazgos 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.

La aparición de leucemia aguda (en algunos casos después de la fase preleucémica) y síndrome mielodisplásico se ha notificado en los pacientes tratados concomitantemente con otros agentes antineoplásicos.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Posibles interacciones descritas en la terapia sistémica

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

Aunque en el uso intravesical no son de esperar efectos sobre la conducción, no se pueden descartar en casos aislados debido al impredecible grado de absorción (ver sección 5.2).

El uso sistémico de mitomicina puede provocar náuseas y vómitos, y en consecuencia prolongar los tiempos de reacción, afectando la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

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).

Posibles efectos secundarios con el tratamiento intravesical

<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	<u>Frecuentes:</u> Prurito, erupción cutánea alérgica, dermatitis de contacto, eritema palmo-plantar <u>Raras:</u> Exantema generalizado
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	<u>Frecuentes:</u> Cistitis (posiblemente hemorrágica), disuria, nicturia, polaquiuria, irritación local de la pared vesical <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.

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.

Después de la administración vesical, solo pequeñas cantidades de mitomicina llegan a la circulación sistémica. Sin embargo, en casos muy raros los siguientes efectos secundarios han sido reportados:

Posibles efectos secundarios que pueden ocurrir muy raramente tras la administración intravesical

<i>Trastornos de la sangre y el sistema linfático</i>	Leucocitopenia, trombocitopenia
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Enfermedad pulmonar intersticial
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Náuseas, vómitos, diarrea
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Aumento transaminasas
<i>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</i>	Alopecia
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Disfunción renal
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Fiebre

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.

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

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

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 debe esperarse mielotoxicidad grave o incluso mieloptisis, cuyos efectos clínicos plenos solo aparecen tras aproximadamente dos semanas.

El periodo hasta que el número de leucocitos desciende de nuevo a su valor mínimo 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 la 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 fuere 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

Después de su administración intravesical, mitomicina es poco absorbida hacia la sangre, con poca capacidad de penetración por el urotelio. Mediante procedimientos histológicos en corte seriado es posible comprobar como la concentración del fármaco va disminuyendo desde las capas de vejiga más externas, próximas a la mucosa, hasta las más alejadas en la vecindad del sistema vascular. En consecuencia, transcurridas 4 horas de la administración de una dosis terapéutica de mitomicina, su concentración plasmática sigue siendo muy baja, aunque siempre con una gran variabilidad individual.

La absorción es independiente del pH urinario y tampoco se ve modificada por anteriores administraciones del fármaco ni por el hecho que el paciente haya podido sufrir una resección transuretral antes de haber recibido la terapia intravesical.

Una parte importante de la eficacia terapéutica del medicamento proviene de la importancia del urotelio como una barrera limitante de la absorción de mitomicina, permitiendo alcanzar altas concentraciones del fármaco en la mucosa de la vejiga y reduciendo al mínimo la exposición y, consecuentemente, la toxicidad sistémica.

En relación con su presencia en la orina de la vejiga, los análisis farmacocinéticos indican que, después de las 2 horas posteriores a su administración, las cifras varían según su nivel de absorción (siempre escasa), de su metabolización, del volumen residual de orina en el momento de la administración, de la tasa de formación de la misma y del pH.

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, mitomicina tiene un efecto tóxico sobre todos los tejidos en proliferación, 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.

Tolerancia local

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo: Cloruro de sodio.

Disolvente: Agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no es compatible con preparaciones de bajo pH (la estabilidad disminuye a pH inferior a 7).

6.3 Periodo de validez

2 años

Después de su reconstitución, la solución debe usarse en las 2 horas y media siguientes a su preparación.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase con:

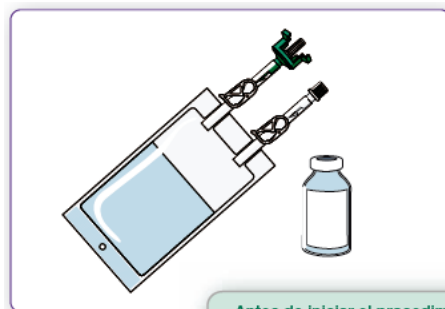
- un vial de vidrio Tipo I, incoloro, con tapón de caucho y cápsula de aluminio,
 - una bolsa de poliolefina con conectores que contiene 40ml de disolvente,
- una bolsa de recogida de residuos citostáticos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

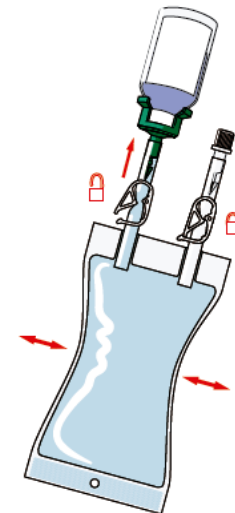
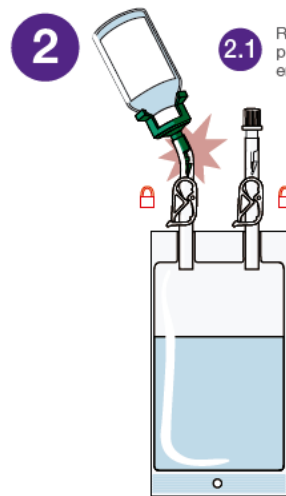
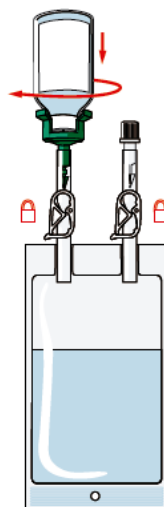
La administración de este medicamento debe ser siempre llevada a cabo por profesionales debidamente formados y en áreas apropiadas. Los equipos y fármacos necesarios para la monitorización deben estar disponibles. Los médicos deben recibir la formación adecuada y estar familiarizados con el diagnóstico y tratamiento de los efectos secundarios, la toxicidad sistémica y otras complicaciones.

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.

Procedimiento de reconstitución



Antes de iniciar el procedimiento debe colocarse el equipo de protección individual (bata, mascarilla y protección ocular). Los guantes inicialmente no estériles, serán sustituidos por estériles tras preparar el campo estéril y el material necesario



Conecte mediante la llave lock

Asegúrese que las pinzas de sujeción estén cerradas antes de desechar sin la bolsa de instilación vesical y el vial

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Inibsa Hospital S.L.U.
Ctra. Sabadell-Granollers, km. 14,5
08185-Lliçà de Val (Barcelona)
Tel.: 93 860 95 00
Fax.: 93 843 96 95
e-mail: info_medica@inibsa.com

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Enero 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2018