

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Mitomycin medac, 40 mg, poudre et solvant pour solution intravésicale

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de Mitomycin medac contient 40 mg de mitomycine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution intravésicale

Poudre : poudre ou poudre agglomérée de couleur grise ou gris-bleue.

Solvant : solution limpide et incolore

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Mitomycin medac est indiqué en administration **intravésicale** pour la prévention des rechutes dans le cancer superficiel de la vessie après une résection transurétrale chez des patients adultes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Mitomycin medac ne doit être administré qu'en cas d'indication stricte et uniquement par des médecins ayant l'expérience de ce traitement.

Mitomycin medac est destiné à une utilisation par voie intravésicale après reconstitution.

Posologie

Il existe de nombreux schémas posologiques pour la mitomycine administrée par voie intravésicale en fonction de la dose utilisée, de la fréquence d'instillation et de la durée du traitement.

Sauf mention contraire, la posologie est de 40 mg de mitomycine une fois par semaine en cas d'instillation intravésicale. Il est possible d'utiliser des schémas comportant des instillations toutes les 2 semaines, une fois par mois ou une fois par trimestre.

Le spécialiste doit établir la posologie, la fréquence et la durée du traitement optimales en fonction des caractéristiques individuelles de chaque patient.

Le pH des urines doit être supérieur à pH 6.

Populations particulières

La posologie doit être réduite chez les patients qui ont subi un traitement intensif antérieur par cytostatiques, en cas de myélosuppression ou chez les patients âgés.

En ce qui concerne l'utilisation de la mitomycine chez les patients âgés de 65 ans ou plus, les données issues des études cliniques sont insuffisantes

Le produit ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.3).

Le produit est déconseillé chez les insuffisants hépatiques en raison du manque de données sur son efficacité et sa tolérance chez ce groupe de patients.

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de la mitomycine chez les enfants n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Mitomycin medac est destiné à une instillation intravésicale après avoir été dissout.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Allaitement

Perforation de la paroi vésicale

Cystite

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En raison des effets toxiques de la mitomycine sur la moelle osseuse, les autres modalités thérapeutiques myélotoxiques (en particulier, les autres cytostatiques, la radiothérapie) doivent être administrées avec une prudence particulière afin de minimiser le risque de myélosuppression additive.

Un traitement à long terme peut entraîner une toxicité cumulée au niveau de la moelle osseuse. La myélosuppression peut ne se manifester qu'après un certain délai et atteindre une expression maximale après 4 à 6 semaines de traitement.

Ainsi, après une utilisation prolongée, cela conduit à un effet cumulé qui nécessite souvent un ajustement posologique au cas par cas.

Chez les personnes âgées, la mitomycine doit être administrée avec prudence et sous étroite surveillance, car ces patients présentent souvent une diminution des fonctions physiologiques et

une myélodépression qui peut être prolongée.

La mitomycine est une substance mutagène et potentiellement carcinogène chez l'homme. Tout contact avec la peau et les muqueuses doit être évité.

En cas de symptômes pulmonaires, qui ne peuvent pas être attribués à la pathologie sous-jacente, le traitement doit être immédiatement arrêté. La toxicité pulmonaire peut être traitée de manière satisfaisante avec des corticoïdes.

Le traitement doit aussi être immédiatement interrompu en cas de symptômes d'hémolyse ou de signes indiquant un dysfonctionnement rénal (néphrotoxicité). La survenue d'un syndrome hémolytique et urémique (SHU : insuffisance rénale irréversible, anémie hémolytique microangiopathique [syndrome AHMA] et thrombopénie) a habituellement une issue fatale.

Aux doses de mitomycine supérieures à 30 mg/m² de surface corporelle, il a été observé une anémie hémolytique microangiopathique. Une étroite surveillance de la fonction rénale est recommandée.

De récentes données suggèrent qu'il serait approprié de réaliser un essai thérapeutique pour évaluer l'élimination des complexes immuns à l'aide d'une protéine A staphylococcique, car ces complexes semblent jouer un rôle dans l'apparition des symptômes.

La survenue d'une leucémie aiguë (dans certains cas, après une phase préleucémique) et d'un syndrome myélodysplasique a été rapportée chez les patients traités de façon concomitante par d'autres médicaments antinéoplasiques.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interaction éventuelle en cas de traitement systémique

Des interactions avec d'autres modalités thérapeutiques myélotoxiques (en particulier d'autres médicaments cytotoxiques, la radiothérapie) sont possibles.

L'association avec les vinca-alcaloïdes ou la bléomycine peut augmenter la toxicité pulmonaire.

Un risque accru de syndrome hémolytique et urémique a été rapporté chez les patients recevant une administration concomitante de mitomycine et de 5-fluorouracile ou de tamoxifène.

Dans les expériences réalisées chez l'animal, le chlorhydrate de pyridoxine (vitamine B6) a entraîné une perte d'effet de la mitomycine.

Aucune injection de vaccins vivants ne doit être réalisée en association avec le traitement par mitomycine, car cela peut entraîner un risque accru d'infection par le vaccin vivant.

La cardiotoxicité de l'adriamycine (doxorubicine) peut être majorée par la mitomycine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la mitomycine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). La mitomycine a un effet mutagène, tératogène et carcinogène et peut par conséquent nuire au développement de l'embryon.

Les femmes ne doivent pas devenir enceintes pendant un traitement par mitomycine. En cas de survenue d'une grossesse pendant le traitement, un conseil génétique doit être assuré.

Allaitement

Les données suggèrent que la mitomycine est excrétée dans le lait maternel. En raison des effets mutagènes, tératogènes et carcinogènes prouvés, l'allaitement doit être arrêté pendant un traitement par mitomycine (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Les patients en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception ou bien s'abstenir de tout rapport sexuel, pendant la chimiothérapie et jusqu'à 6 mois après la fin du traitement.

La mitomycine est génotoxique. Par conséquent, il est conseillé aux hommes qui sont traités par mitomycine de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après la fin de celui-ci et de demander conseil pour une conservation de sperme avant le début du traitement, en raison de la possibilité d'une stérilité irréversible due au traitement par mitomycine.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Même s'il est utilisé conformément aux instructions, ce médicament peut provoquer des nausées et des vomissements et par conséquent réduire les temps de réaction dans une mesure telle que cela peut avoir des effets sur l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. Ceci s'applique encore plus en cas de prise concomitante d'alcool.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables énumérés ci-dessous sont classés par classe de système d'organe et par fréquence. Les fréquences ci-dessous sont définies de la manière suivante :

Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) ou fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Effets indésirables éventuels en cas de traitement intravésical

Les effets indésirables peuvent être dus soit à la solution pour instillation intravésicale soit à une résection profonde.

Les effets indésirables les plus fréquents de l'administration intravésicale de mitomycine sont des réactions cutanées allergiques se manifestant sous la forme d'un exanthème localisé (par ex. dermatite de contact, se manifestant également sous la forme d'un érythème palmoplantaire) et une cystite.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<u>Fréquent</u> Éruption cutanée allergique, dermatite de contact, érythème
---	--

	palmoplantaire, prurit <u>Rare</u> Exanthème généralisé
Affections du rein et des voies urinaires	<u>Fréquent</u> Cystite (éventuellement hémorragique), dysurie, nycturie, pollakiurie, hématurie, irritation localisée de la paroi vésicale <u>Rare</u> Cystite nécrosante, cystite allergique (éosinophile), sténose des voies urinaires efférentes, réduction de la capacité de la vessie, calcification de la paroi vésicale, fibrose de la paroi vésicale, perforation vésicale

En cas de cystite, un traitement symptomatique par anti-inflammatoires locaux et analgésiques doit être administré. Dans la plupart des cas, le traitement par mitomycine peut être poursuivi, si nécessaire à dose réduite. Des cas isolés de cystite allergique (éosinophile) ayant nécessité une interruption du traitement ont été rapportés.

Après administration intravésicale, seules de très faibles quantités de mitomycine atteignent la circulation systémique. Néanmoins, dans de très rares cas, il a été rapporté les effets indésirables systémiques suivants :

Éventuels effets indésirables systémiques apparaissant **très rarement** après administration intravésicale

Affections hématologiques et du système lymphatique	Leucopénie, thrombopénie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Pneumopathie interstitielle
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements, diarrhée
Affections hépatobiliaires	Augmentation des transaminases
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie
Affections du rein et des voies urinaires	Dysfonctionnement rénal
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre

Effets indésirables éventuels en cas de traitement systémique

Les effets indésirables les plus fréquents d'une administration systémique de mitomycine sont des symptômes gastro-intestinaux tels que nausées et vomissements ainsi qu'une myéлоdépression accompagnée d'une leucopénie et principalement d'une thrombopénie. Cette myéлоdépression affecte jusqu'à 65 % des patients.

Jusqu'à 10 % des patients doivent s'attendre à une toxicité organique grave se manifestant sous la forme d'une pneumopathie interstitielle ou d'une néphrotoxicité.

La mitomycine est potentiellement hépatotoxique.

Affections hématologiques et du système lymphatique	<u>Très fréquent</u> Myéлоsuppression, leucopénie, thrombopénie <u>Rare</u> Infection potentiellement mortelle, septicémie, anémie hémolytique
Affections du système immunitaire	<u>Très rare</u> Réaction allergique sévère

Affections cardiaques	<u>Rare</u> Insuffisance cardiaque après un traitement antérieur par anthracyclines
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	<u>Fréquent</u> Pneumonie interstitielle, dyspnée, toux, essoufflement <u>Rare</u> Hypertension pulmonaire, maladie veino-occlusive pulmonaire (MVOP)
Affections gastro-intestinales	<u>Très fréquent</u> Nausées, vomissements <u>Peu fréquent</u> Mucosité, stomatite, diarrhée, anorexie
Affections hépatobiliaires	<u>Rare</u> Dysfonctionnement hépatique, augmentation des transaminases, ictère, maladie veino-occlusive (MVO) du foie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<u>Fréquent</u> Exanthème, éruption cutanée allergique, dermatite de contact, érythème palmoplantaire <u>Peu fréquent</u> Alopécie <u>Rare</u> Exanthème généralisé
Affections du rein et des voies urinaires	<u>Fréquent</u> Dysfonctionnement rénal, augmentation du taux de créatinine sérique, glomérulopathie, néphrotoxicité <u>Rare</u> Syndrome hémolytique et urémique (SHU) (ayant fréquemment une issue fatale), anémie hémolytique microangiopathique (syndrome AHMA)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<u>Fréquent</u> Après extravasation : cellulite, nécrose tissulaire <u>Peu fréquent</u> Fièvre

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk
E-mail: dkma@dkma.dk

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, il faut s'attendre à une myélotoxicité sévère ou même à une myélodysplasie, dont l'effet clinique complet ne se manifeste généralement qu'après 2 semaines environ.

Le nombre de leucocytes peut atteindre un nadir après un délai de 4 semaines. Une surveillance hématologique attentive et prolongée doit donc être appliquée en cas de suspicion de surdosage.

Néanmoins, jusqu'à présent, aucun cas de surdosage n'a été rapporté lors de l'administration intravésicale de la mitomycine.

Comme il n'existe aucun antidote efficace, la plus grande prudence s'impose à chaque administration de ce médicament.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments antinéoplasiques, antibiotiques cytotoxiques et substances apparentées, autres antibiotiques cytotoxiques.

Code ATC : L01 DC03

La mitomycine est un antibiotique à effet cytostatique appartenant à la famille des agents alkylants.

La mitomycine est un antibiotique à effet antinéoplasique qui est isolé à partir d'une souche de *Streptomyces caespitosus*. Elle est disponible sous forme inactive. L'activation en agent alkylant trifonctionnel est rapide, soit à un pH physiologique en présence de NADPH dans le sérum, soit au niveau intracellulaire dans pratiquement toutes les cellules de l'organisme, à l'exception du cerveau car la mitomycine ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique. Les trois radicaux alkylants dérivent tous d'un groupe quinone, aziridine et uréthane. Le mécanisme d'action repose principalement sur l'alkylation de l'ADN (et de l'ARN dans une moindre mesure) ayant pour conséquence une inhibition de la synthèse de l'ADN. Le degré d'altération de l'ADN est corrélé à l'effet clinique et est plus faible dans les cellules résistantes que dans les cellules sensibles.

Comme avec d'autres agents alkylants, les cellules en cours de prolifération sont endommagées de manière plus importante que celles qui se trouvent en phase de repos (G0) du cycle cellulaire. En outre, des radicaux libres de peroxyde sont libérés, en particulier en cas d'administration de fortes doses, ce qui entraîne des cassures au niveau de l'ADN. La libération de radicaux libres de peroxyde est associée à un profil d'effets indésirables organo-spécifiques.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration intraveineuse de 10 à 20 mg/m² de mitomycine, les pics de concentrations plasmatiques mesurés étaient de 0,4 à 3,2 µg/mL. La demi-vie biologique est courte en étant comprise entre 40 et 50 minutes. La concentration plasmatique diminue de manière bi-exponentielle, avec une phase de diminution très rapide au cours des 45 premières minutes, puis une phase plus lente. Après environ 3 heures, les concentrations sériques sont généralement inférieures au seuil de détection.

La mitomycine est principalement métabolisée et éliminée par le foie. En effet, des concentrations élevées ont été retrouvées dans la vésicule biliaire. L'excrétion rénale ne joue qu'un rôle mineur dans l'élimination de la mitomycine.

Durant un traitement intravésical, le taux d'absorption de la mitomycine n'est pas significatif.

Néanmoins, un effet systémique ne peut pas être totalement exclu.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études réalisées chez l'animal, la mitomycine a un effet toxique sur tous les tissus en prolifération, en particulier au niveau des cellules de la moelle osseuse et de la muqueuse gastro-intestinale. En outre, elle entraîne une inhibition de la spermatogenèse.

La mitomycine a des effets mutagènes, carcinogènes et tératogènes, qui peuvent être démontrés dans des modèles expérimentaux appropriés.

En cas d'injection en dehors d'une veine ou d'extravasation dans les tissus avoisinants, la mitomycine provoque une nécrose sévère.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste d'excipients

Poudre pour solution à usage intravésical : urée

Solvant pour solution intravésicale : chlorure de sodium et eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacons *Mitomycin medac de 40 mg de mitomycine et set d'instillation* :
1 an.

Après reconstitution le produit doit être utilisé immédiatement.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Mitomycin medac est contenu dans des flacons en verre transparent (type I) muni d'un bouchon en caoutchouc bromobutyle à revêtement en fluoropolymère et d'un opercule en aluminium. Boîte d'1 flacon (50 mL), 1 poche PVC bag de 40 mL contenant une solution de chlorure de

sodium à 0,9 %, des cathéters

Boîtes de 4 flacons (50 mL), 4 poches PVC de 40 mL contenant une solution de chlorure de sodium à 0,9 %, des cathéters

Boîtes de 5 flacons (50 mL), 5 poches PVC de 40 mL contenant une solution de chlorure de sodium à 0,9 %, des cathéters

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Dissoudre le contenu d'un flacon de Mitomycin medac (équivalent à 40 mg de mitomycine) dans 40 mL de solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 %. Le contenu du flacon doit se dissoudre pour former en 2 minutes une solution limpide de couleur bleu-violette.

Seules les solutions limpides peuvent être utilisées.

Le contenu des flacons est destiné à un usage unique /une instillation unique. Toute solution non utilisée doit être jetée.

Tenir la solution reconstituée à l'abri de la lumière.

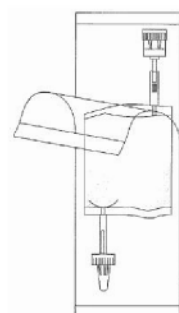
Mitomycin medac ne doit pas être utilisé en étant mélangé à d'autres produits injectables. Les autres solutions injectables ou de perfusion doivent être administrées séparément.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

Mode d'emploi du solvant pour solution intravésicale (set d'instillation)

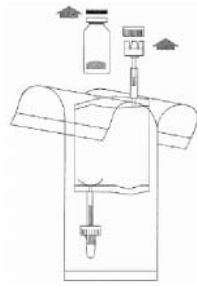
Fig. 1 – 7 :

(1)



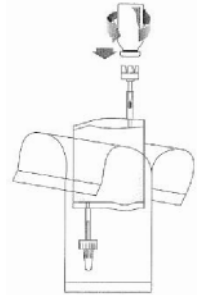
Déchirer la poche de protection mais ne pas la retirer complètement ! Ceci protégera l'extrémité du système d'instillation de toute contamination jusqu'à la dernière minute.

(2)



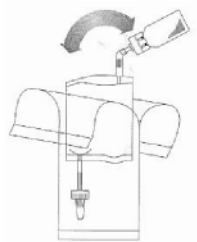
Enlever les opercules du flacon et du système d'instillation. Placer à portée de main le sac pour l'élimination des déchets.

(3)



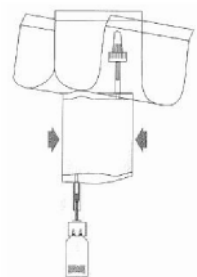
En tenant le flacon verticalement, bien l'enfoncer sur l'adaptateur du système d'instillation et tourner une ou deux fois.

(4)



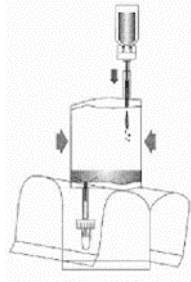
En tenant le tube (et non le flacon) fermement en position verticale, rompre la valve supérieure en la recourbant vers l'arrière et l'avant.

(5)



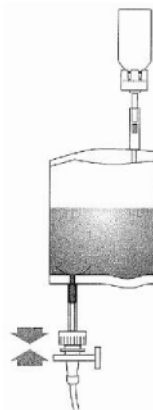
Pomper le liquide dans le flacon mais ne pas remplir complètement le flacon.

(6)



Renverser l'ensemble du système. Maintenir le flacon en haut et pomper de l'air. Aspirer la mitomycine dissoute dans le système d'instillation. Ne pas retirer le flacon.

(7)



Tenir le système d'instillation verticalement. Maintenant, retirer complètement la poche de protection. Connecter le cathéter au système. Rompre le mécanisme de fermeture dans le segment du tube en le recourbant vers l'arrière et l'avant et instiller la solution. À la fin de l'instillation, détacher le cathéter en poussant de l'air à travers. Continuer à comprimer la poche de solvant et la placer avec le cathéter dans le sac à déchets.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Allemagne

Tél. : +49 4103 8006-0
Fax : +49 4103 8006-100

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

53379

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE

L'AUTORISATION

28/06/1985 (poudre pour solution intravésicale et pour solution injectable)

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

01/08/2016
