

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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 agglomérat de couleur grise à gris-bleu.

Solvant : solution incolore limpide.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Mitomycin medac est indiqué en administration **intravésicale** pour la prévention de la récurrence du cancer superficiel de la vessie après résection transurétrale chez les adultes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Mitomycin medac ne doit être administré qu'en cas d'indication absolue, par des médecins expérimentés dans ce traitement.

Mitomycin medac ne doit être administré que par voie intravésicale après reconstitution.

Posologie

Le contenu d'un flacon est nécessaire pour une instillation intravésicale.

Il existe de nombreux schémas posologiques de la mitomycine par voie intravésicale, qui varient par la dose de mitomycine utilisée, la fréquence d'instillation et la durée de traitement.

Sauf spécification contraire, la dose est de 40 mg de mitomycine instillée dans la vessie une fois par semaine. Des schémas consistant en instillations toutes les 2 semaines, une fois par mois ou tous les 3 mois peuvent également être utilisés.

Le spécialiste doit déterminer le schéma, la fréquence et la durée de traitement optimaux pour chaque patient.

Populations particulières

Sujets âgés

Il n'existe pas de données suffisantes issues des études cliniques concernant l'utilisation de la mitomycine chez les patients âgés de 65 ans et plus.

Insuffisance rénale ou hépatique

Le médicament doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Mitomycin medac chez les enfants n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Après dissolution, Mitomycin medac ne doit être administré qu'en instillation intravésicale.

Il est recommandé d'utiliser ce médicament à son pH optimal (pH urinaire > 6) et de maintenir la concentration de mitomycine en réduisant les apports hydriques avant, pendant et après l'instillation. La vessie doit être vidée avant l'instillation. La mitomycine est introduite dans la vessie à l'aide d'une sonde et à faible pression. La durée de chaque instillation doit être de une à deux heure(s). Pendant cette période, la solution doit être suffisamment en contact avec toute la surface de la muqueuse vésicale. Par conséquent, le patient doit être mobilisé le plus possible. Après deux heures, le patient doit uriner pour éliminer la solution instillée, de préférence en position assise.

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 (aux) substance(s) active(s) 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 cas de survenue d'une cystite, un traitement symptomatique par des anti-inflammatoires locaux et des antalgiques doit être administré. Dans la plupart des cas, le traitement par la mitomycine peut être poursuivi, en réduisant la dose si nécessaire. Des cas isolés de cystite allergique (éosinophilique) ayant nécessité l'arrêt du traitement ont été rapportés (voir rubrique 4.8).

Extravasation consécutive à l'administration intravésicale

Des symptômes d'extravasation consécutive à l'administration intravésicale de mitomycine peuvent apparaître immédiatement après l'administration, ou plusieurs semaines ou mois plus tard. Il n'a pas toujours été clairement établi si l'extravasation était le résultat d'une perforation passée inaperçue, d'un amincissement de la couche musculaire ou d'une administration incorrecte du médicament.

Les premiers symptômes prennent la forme de douleurs pelviennes ou abdominales réfractaires à une analgésie simple. Une nécrose des tissus (adipeux) dans la région environnante a été observée dans la plupart des cas à la suite de l'extravasation. Une perforation vésicale ou la formation d'une fistule et/ou d'un abcès ont également été rapportées (voir rubrique 4.8).

Par conséquent, face à un patient se plaignant de douleurs pelviennes ou abdominales, les médecins devront envisager l'éventualité d'une extravasation afin d'éviter des conséquences graves.

Mesures d'hygiène générales pour le patient

Le lavage des mains et de la zone génitale est recommandé après la miction, tout particulièrement lors des premières mictions après l'administration de la mitomycine.

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

Toxicité pour la moelle osseuse

En raison des effets toxiques de la mitomycine sur la moelle osseuse, les autres modalités de traitement myélotoxique (en particulier autres cytostatiques, radiothérapie) doivent être administrées avec des précautions particulières afin de minimiser le risque de myélosuppression additive.

Un traitement au long cours peut provoquer une toxicité médullaire cumulative. L'aplasie médullaire peut ne se manifester qu'avec retard, en étant la plus sévère après 4 à 6 semaines, en se cumulant après un traitement prolongé et en nécessitant donc souvent une adaptation individuelle de la dose.

Le développement d'une leucémie aiguë (dans certains cas après une phase préleucémique) et d'un syndrome myélodysplasique a été rapporté chez des patients recevant un traitement concomitant par mitomycine et par d'autres agents antinéoplasiques par voie intraveineuse.

En cas de symptômes pulmonaires qui ne peuvent pas être imputés à la maladie sous-jacente, le traitement doit être arrêté immédiatement. La toxicité pulmonaire peut être traitée efficacement par des corticoïdes.

Le traitement doit également être arrêté immédiatement en présence de symptômes d'hémolyse ou de signes de dysfonctionnement rénal (néphrotoxicité). La survenue d'un syndrome hémolytique et urémique (SHU : insuffisance rénale irréversible, anémie hémolytique microangiopathique [syndrome AHMA] et thrombopénie) est souvent fatale.

Des cas d'anémie hémolytique microangiopathique ont été observés aux doses intraveineuses de mitomycine supérieures à 30 mg/m² de surface corporelle. Une surveillance étroite de la fonction rénale est recommandée. Jusqu'à présent, il n'a pas été observé de cas de syndrome AHMA après l'administration intravésicale de mitomycine.

De nouvelles données permettent de penser qu'un essai de traitement par une méthode d'immunoabsorption avec des colonnes contenant la protéine A staphylococcique pour éliminer les complexes immuns qui semblent jouer un rôle significatif dans l'apparition des symptômes peut être approprié.

Sujets âgés

Les patients âgés présentent souvent une diminution des fonctions physiologiques et une aplasie médullaire qui peut être prolongée ; par conséquent, la mitomycine doit être administrée avec des précautions particulières dans cette population, tout en surveillant étroitement l'état du patient.

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

Interactions possibles en cas de traitement systémique

Des interactions myélotoxiques avec d'autres modalités de traitement entraînant une toxicité médullaire (en particulier autres médicaments cytotoxiques, radiothérapie) sont possibles.

La toxicité pulmonaire peut être augmentée en cas d'association avec les vinca-alcaloïdes ou avec la bléomycine.

Un risque accru de syndrome hémolytique et urémique a été rapporté chez les patients recevant un traitement concomitant par mitomycine par voie intraveineuse et 5-fluorouracile ou tamoxifène.

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

Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés lors du traitement par la mitomycine, car cela pourrait entraîner un risque accru d'infection par le vaccin vivant.

La mitomycine peut augmenter la cardiotoxicité de la doxorubicine.

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 des effets mutagènes, tératogènes et cancérogènes et peut donc altérer le développement embryonnaire.

Les femmes doivent éviter une grossesse pendant le traitement par la mitomycine. En cas de grossesse pendant le traitement, un conseil génétique doit être dispensé.

Allaitement

Les données semblent indiquer que la mitomycine est excrétée dans le lait maternel. Compte tenu de ses effets mutagènes, tératogènes et cancérogènes démontrés, l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par Mitomycin medac (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace ou pratiquer l'abstinence pendant la chimiothérapie et pendant 6 mois après l'arrêt du traitement.

La mitomycine est génotoxique. Il est donc recommandé aux hommes traités par la mitomycine de ne pas procréer pendant le traitement et pendant 6 mois après la fin du traitement, et de se faire conseiller sur la conservation du sperme avant le début du traitement en raison de la possibilité de stérilité irréversible causée par le traitement par la mitomycine.

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

Même lorsqu'il est utilisé conformément aux instructions, ce médicament peut provoquer des nausées et vomissements et donc entraîner une diminution de la capacité de réaction suffisamment importante pour altérer l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cela est encore plus probable en cas de consommation concomitante d'alcool.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et fréquence. Les fréquences sont définies comme suit :

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

Effets indésirables éventuels en cas de traitement par voie intravésicale

Les effets indésirables peuvent être causés par la solution pour instillation intravésicale ou être secondaires à la résection profonde.

Les effets indésirables les plus fréquents de la mitomycine administrée par voie intravésicale sont des réactions allergiques cutanées sous forme d'exanthème local (par exemple dermatite de contact, également sous forme d'érythème palmo-plantaire) et des cystites.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<u>Fréquent</u> Eruption cutanée allergique, dermatite de contact, érythème palmo-plantaire, prurit <u>Rare</u> Exanthème généralisé
Affections du rein et des voies urinaires	<u>Fréquent</u> Cystite (éventuellement hémorragique), dysurie, nycturie, pollakiurie, hématurie, irritation locale de la paroi vésicale <u>Très rare ou fréquence indéterminée</u> Cystite nécrosante, cystite allergique (éosinophilique), sténose des voies urinaires efférentes, diminution de la capacité vésicale, calcification de la paroi vésicale, fibrose de la paroi vésicale, perforation vésicale <u>Fréquence indéterminée</u> <i>En cas d'extravasation :</i> Perforation vésicale, nécrose des tissus (adipeux) dans la région environnante, fistule vésicale, abcès

Après administration par voie intravésicale, des quantités mineures seulement de mitomycine entrent dans la circulation systémique. Néanmoins, les effets indésirables systémiques suivants ont été rapportés dans de très rares cas :

Effets indésirables systémiques éventuels survenant **très rarement** après une 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	Transaminases augmentées
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 de la mitomycine administrée par voie systémique sont des symptômes gastro-intestinaux tels que nausées et vomissements et une aplasie médullaire avec leucopénie et généralement thrombopénie prédominante. Cette aplasie médullaire survient chez près de 65 % des patients.

Chez près de 10 % des patients, une toxicité organique grave sous forme de pneumopathie interstitielle ou de néphrotoxicité doit être attendue.

La mitomycine est potentiellement hépatotoxique.

Affections hématologiques et du système lymphatique	<u>Très fréquent</u> Aplasie médullaire, leucopénie, thrombopénie <u>Rare</u> Anémie hémolytique, microangiopathie thrombotique (MAT), y compris purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) <u>Fréquence indéterminée</u> Anémie
Infections et infestations	<u>Rare</u> Infection engageant le pronostic vital, sepsis <u>Fréquence indéterminée</u> Infection
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> Pneumopathie interstitielle, dyspnée, toux, essoufflement <u>Rare</u> Hypertension artérielle pulmonaire, maladie veino-occlusive pulmonaire (MVOP)
Affections gastro-intestinales	<u>Très fréquent</u> Nausées, vomissements <u>Peu fréquent</u> Mucite, stomatite, diarrhée, anorexie
Affections hépatobiliaires	<u>Rare</u> Dysfonctionnement hépatique, transaminases augmentées, ictère, maladie veino-occlusive (MVO) hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<u>Fréquent</u> Exanthème, éruption cutanée allergique, dermatite de contact, érythème palmo-plantaire <u>Peu fréquent</u> Alopécie <u>Rare</u> Exanthème généralisé
Affections du rein et des voies urinaires	<u>Fréquent</u> Dysfonctionnement rénal, créatinine sérique augmentée, glomérulopathie, néphrotoxicité <u>Rare</u> Syndrome hémolytique et urémique (SHU) (souvent fatal), anémie hémolytique microangiopathique (syndrome AHMA)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<u>Fréquent</u> Après une 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 (voir détails ci-dessous).

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance
Boîte Postale 97
B-1000 Bruxelles Madou

Site internet : www.afmps.be
e-mail : adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, une myélotoxicité sévère, voire une myélophthisie, sont prévisibles, l'effet clinique manifeste n'apparaissant qu'après environ deux semaines.

Le délai jusqu'au nadir leucocytaire peut être de 4 semaines. Une surveillance étroite et prolongée des paramètres hématologiques s'impose donc en cas de surdosage suspecté.

Jusqu'à présent toutefois, aucun cas de surdosage de mitomycine administrée par voie intravésicale n'a été rapporté.

Comme il n'existe pas d'antidote efficace, les plus grandes précautions doivent être prises lors de chaque administration.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques, antibiotiques cytotoxiques et apparentés, autres antibiotiques cytotoxiques, code ATC : L01DC03.

L'antibiotique mitomycine est un médicament cytostatique du groupe des agents alkylants.

Mécanisme d'action

La mitomycine est un antibiotique ayant un effet antinéoplasique qui est isolée de *Streptomyces caespitosus*. Elle est présente sous forme inactive. L'activation en agent alkylant trifonctionnel a lieu rapidement, soit à 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, puisque la mitomycine ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique. Les trois radicaux alkylants proviennent tous de groupements quinone, aziridine et uréthane. Le mécanisme d'action repose essentiellement sur l'alkylation de l'ADN (et dans une moindre mesure de l'ARN), avec l'inhibition correspondante de la synthèse d'ADN. Le degré de dommage à l'ADN est corrélé à l'effet clinique et est plus faible dans les cellules résistantes que dans les cellules sensibles. Comme avec les autres agents alkylants, les dommages sont plus importants dans les cellules en prolifération que dans celles qui sont dans la phase quiescente (G0) du cycle cellulaire. De plus, en particulier en cas d'utilisation de doses élevées, des radicaux peroxydes libres sont libérés, ce qui entraîne des cassures de l'ADN. La libération de radicaux peroxydes est corrélée au profil spécifique à l'organe des effets indésirables.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration intravésicale, seule une faible proportion de mitomycine atteint le sérum. Des concentrations plasmatiques maximales de 0,05 microgrammes/ml 40 minutes après l'instillation intravésicale de 40 mg de mitomycine ont été mesurées. Cette valeur est très inférieure à la

concentration sérique de mitomycine de 0,4 microgrammes/ml qui est connue pour être myélosuppressive. Néanmoins, un effet systémique ne peut être totalement exclu.

En comparaison, après administration intraveineuse de 10 à 20 mg/m² de mitomycine, des concentrations plasmatiques maximales de 0,4 à 3,2 microgramme/ml ont été mesurées.

Distribution

La demi-vie biologique est courte, de l'ordre de 40 à 50 minutes. La concentration sérique diminue de façon bi-exponentielle, rapidement au cours des 45 premières minutes et plus lentement ensuite. Après environ 3 heures, les concentrations sériques sont généralement inférieures à la limite de détection.

Biotransformation et élimination

Les voies de métabolisme et d'élimination après une administration systémique sont principalement hépatiques. Par conséquent, des concentrations élevées de mitomycine ont été détectées dans la vésicule biliaire. L'excrétion rénale ne contribue que de façon mineure à l'élimination.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études chez l'animal, la mitomycine a un effet toxique sur tous les tissus en prolifération, en particulier sur les cellules de la moelle osseuse et des muqueuses gastro-intestinales et la spermatogenèse est inhibée.

La mitomycine a des propriétés mutagènes, cancérigènes et tératogènes, qui peuvent être mis en évidence dans les modèles expérimentaux appropriés.

En cas d'injection en dehors d'une veine ou d'extravasation dans le tissu environnant, la mitomycine provoque une nécrose sévère.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre pour solution pour administration intravésicale : 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

Mitomycin medac, flacons contenant 40 mg de mitomycine et set d'instillation

1 an

Après reconstitution, le médicament doit être utilisé immédiatement.

6.4 Précautions particulières de conservation

A 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 présenté en flacons en verre transparent (type I) avec bouchon en caoutchouc bromobutyle recouvert de fluoropolymère et capsule de type flip-off en aluminium.

Boîtes contenant 1 flacon (50 ml), 1 poche en PVC contenant 40 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9 %, sondes.

Boîtes contenant 4 flacons (50 ml), 4 poches en PVC contenant 40 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9 %, sondes.

Boîtes contenant 5 flacons (50 ml), 5 poches en PVC contenant 40 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9 %, sondes.

Boîtes contenant 1 flacon (50 ml), 1 poche en PVC contenant 40 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9 %.

Boîtes contenant 4 flacons (50 ml), 4 poches en PVC contenant 40 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9 %.

Boîtes contenant 5 flacons (50 ml), 5 poches en PVC contenant 40 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9 %.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Il convient d'avoir à disposition une sonde à embout conique avant de commencer la reconstitution du médicament.

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

N'utiliser que des solutions limpides.

Le contenu des flacons est à usage unique et les flacons ne doivent être ponctionnés qu'une fois. Toute solution non utilisée doit être éliminée.

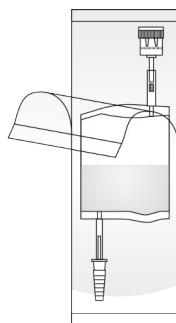
Protéger la solution reconstituée de la lumière.

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

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

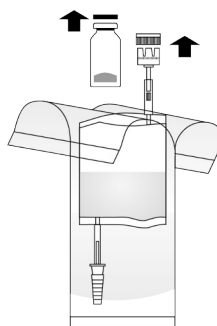
Figures 1 à 8 :

(1)



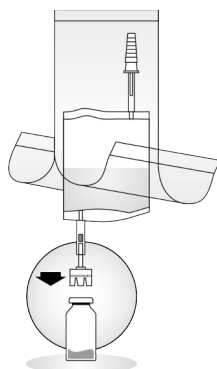
Ouvrir la pellicule de protection, mais ne pas l'enlever complètement ! Cela protégera l'embout du système d'instillation d'une contamination jusqu'à la dernière minute.

(2)



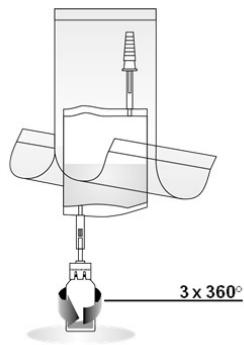
Retirer les opercules du flacon et du système d'instillation. Préparer un sac à déchets.

(3)



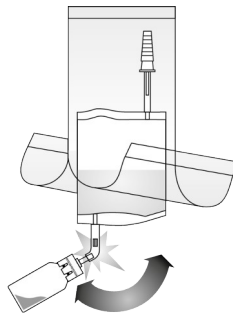
Placer le flacon sur une surface dure (une table, par exemple) et enfoncez fermement l'adaptateur du système d'instillation en appuyant verticalement.

(4)



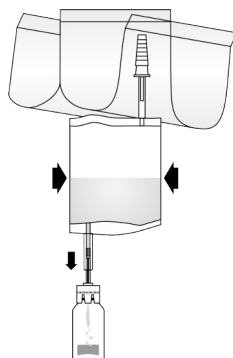
Tourner le flacon complètement trois fois.

(5)



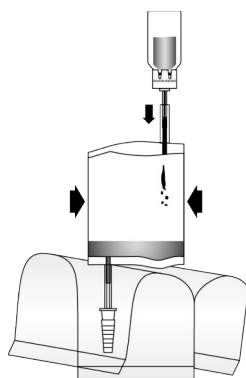
Briser le mécanisme dans le tube de l'adaptateur en le tordant plusieurs fois en arrière et en avant. Cela établit la connexion. Tenir le tube, pas le flacon, pendant ce processus !

(6)



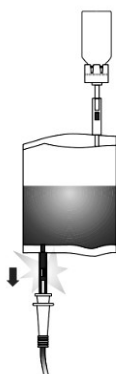
Pomper le liquide dans le flacon, mais ne pas remplir complètement le flacon. Si le liquide ne s'écoule pas, tourner à nouveau le flacon trois fois dans l'autre sens pour garantir que le septum est complètement percé. Répéter cette étape jusqu'à ce que l'écoulement soit possible.

(7)



Retourner tout le système. Pomper l'air à partir du système d'instillation dans le flacon en haut et prélever la solution de mitomycine reconstituée dans le système d'instillation. Ne pas retirer le flacon.

(8)



Tenir le système d'instillation en position verticale. Retirer maintenant complètement la pellicule de protection. Brancher une sonde au système d'instillation. Briser ensuite le mécanisme de fermeture dans la section de la tubulure en le tordant en arrière et en avant et instiller la solution dans la vessie. A la fin de l'instillation, libérer la sonde en pressant pour faire sortir l'air. Continuer à compresser le système d'instillation et le placer dans le sac à déchets avec la sonde.

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

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
BE591600

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE
L'AUTORISATION

Date de première autorisation : {JJ mois AAAA}

Date de dernier renouvellement : {JJ mois AAAA}

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE : 01/2021

Date d'approbation : 11/2021