

## Résumé des caractéristiques du produit

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Mitomycin Accord Healthcare 2 mg, poudre pour solution injectable / perfusion ou utilisation intravésicale

Mitomycin Accord Healthcare 10 mg, poudre pour solution injectable / perfusion ou utilisation intravésicale

Mitomycin Accord Healthcare 20 mg, poudre pour solution injectable / perfusion ou utilisation intravésicale

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 2, 10 ou 20 mg de mitomycine.  
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable / perfusion ou utilisation intravésicale.  
Poudre ou poudre agglomérée de couleur bleu-violet.

### 4. DONNÉES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

La mitomycine est utilisée dans le traitement palliatif des tumeurs.

La mitomycine est administrée par voie **intraveineuse** dans le cadre d'une monochimiothérapie ou d'une polychimiothérapie cytostatique chez les adultes avec:

- cancer gastrique métastatique avancé
- cancer du sein avancé et/ou métastatique

Par ailleurs, la mitomycine est administrée par voie **intraveineuse** dans le cadre d'une polychimiothérapie chez les adultes, dans les cas suivants :

- cancer bronchique non à petites cellules
- cancer pancréatique avancé

Administration **intravésicale** pour la prévention des récurrences dans le cancer superficiel de la vessie après une résection transurétrale chez les adultes.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Posologie

La mitomycine doit uniquement être administrée par des médecins ayant l'expérience de ce traitement dans le cas d'une indication stricte et, en cas d'utilisation intraveineuse, sous surveillance continue des paramètres hématologiques. L'injection doit être strictement administrée par voie intraveineuse.

*Administration intraveineuse*

Il est essentiel que l'injection soit administrée par voie intraveineuse. Si le médicament est injecté par voie périvasculaire, une nécrose étendue survient dans la zone concernée.

Sauf indication contraire, la mitomycine est administrée selon la posologie suivante :

Dans la monochimiothérapie cytostatique, la mitomycine est généralement administrée sous forme d'une injection intraveineuse en bolus. La posologie recommandée est de 10 à 20 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle toutes les 6 à 8 semaines, 8 à 12 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle toutes les 3 à 4 semaines ou 5 à 10 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle toutes les 1 à 6 semaines, selon le schéma thérapeutique utilisé.

Mitomycin Accord Healthcare 2, 10, 20 mg, poudre pour solution injectable / perfusion ne peut pas être reconstitué dans de l'eau.

Une dose supérieure à 20 mg/m<sup>2</sup> produit davantage de manifestations toxiques sans offrir de bénéfices thérapeutiques. La dose cumulée maximale de mitomycine est de 60 mg/m<sup>2</sup>.

En cas de polychimiothérapie, la posologie est considérablement réduite. En raison du risque de myélotoxicité cumulée, les protocoles thérapeutiques éprouvés ne peuvent pas être modifiés sans raison particulière.

#### *Administration intravésicale*

En traitement intravésical, instillation de 20 à 40 mg de mitomycine dans 20 à 40 ml d'un tampon phosphate de pH 7,4 ou d'une solution de chlorure de sodium (0,9 %) ou dans de l'eau pour préparations injectables (EPPi), une fois par semaine, dans la vessie. La période de traitement est de 8 à 12 semaines. En cas d'administration intravésicale, le pH de l'urine doit être supérieur à pH 6.

Une autre recommandation posologique dans la prévention des cancers superficiels récidivants de la vessie est de 4 à 10 mg (0,06 à 0,15 mg/kg de poids corporel) instillés dans la vessie au moyen d'une sonde urétrale 1 ou 3 fois par semaine. La solution doit rester dans la vessie pendant 1 à 2 heures.

#### *Populations particulières*

La posologie doit être réduite chez les patients qui ont subi auparavant un traitement cytostatique intensif, en cas de myélosuppression ou chez les patients âgés (valable uniquement pour l'utilisation intraveineuse de la mitomycine).

#### *Patients âgés*

Les données disponibles tirées des études cliniques sont insuffisantes en ce qui concerne l'utilisation de la mitomycine chez les patients âgés de 65 ans ou plus.

#### *Insuffisance rénale ou hépatique*

Ce produit doit être utilisé avec prudence chez les patients insuffisants rénaux et hépatiques (voir rubrique 4.3).

#### *Population pédiatrique*

La sécurité d'emploi et l'efficacité de la mitomycine n'ont pas été déterminées chez les enfants âgés de 0 à 17 ans.

Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

La mitomycine est exclusivement destinée à l'injection ou à la perfusion intraveineuse (usage intraveineux) ou à l'instillation intravésicale après dissolution. Un usage partiel est possible (uniquement valable pour l'usage intraveineux de la mitomycine).

#### Administration par voie intraveineuse

##### *Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament*

- Mitomycin Accord Healthcare ne doit pas être utilisé mélangé à d'autres solutions injectables.

- Les autres solutions injectables ou de perfusion doivent être administrées séparément.
- L'injection doit être strictement administrée par voie intraveineuse.

#### Administration intravésicale

Il est conseillé d'utiliser ce médicament à son pH optimal (pH urinaire > 6) et de maintenir la concentration de mitomycine en réduisant l'apport hydrique 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 basse pression. La durée de chaque instillation est de 1 à 2 heures. Pendant cette période, la solution doit être en contact suffisant avec toute la surface muqueuse de la vessie. Le patient doit donc être mobilisé autant que possible. Après 2 heures, le patient doit uriner la solution instillée, de préférence en position assise.

Pour les instructions de reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

#### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Allaitement (voir rubrique 4.6)

#### *Traitement systémique*

Une pancytopenie, une leucopénie/thrombocytopénie isolée, une diathèse hémorragique et des infections aiguës constituent des contre-indications absolues.

Des troubles ventilatoires pulmonaires restrictifs ou obstructifs de la ventilation pulmonaire, une atteinte du dysfonctionnement rénale, du dysfonctionnement hépatique, et/ou un mauvais état général de santé constituent des contre-indications relatives. Un lien temporel avec une radiothérapie ou un traitement par autres cytostatiques peut constituer une autre contre-indication.

#### *Traitement intravésical*

Une perforation de la paroi vésicale constitue une contre-indication absolue.  
Une cystite est une contre-indication relative.

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### Extravasation suite à une administration systémique

L'injection doit être strictement administrée par voie intraveineuse. L'injection paravasculaire du médicament entraîne une nécrose étendue au niveau de la zone concernée. Pour éviter une nécrose, il convient de respecter les recommandations ci-après :

- Le produit doit toujours être injecté dans l'une des grosses veines du bras.
- Le produit ne doit pas être injecté directement dans la veine, mais plutôt dans la tubulure d'un système de perfusion au débit bien contrôlé.
- Avant de retirer la canule après administration veineuse centrale, rincer celle-ci pendant quelques minutes à l'aide de la solution de perfusion afin de chasser la mitomycine résiduelle.

En cas d'extravasation, l'application topique immédiate de diméthylsulfoxyde (DMSO 99 %), à renouveler toutes les 4 à 8 heures, ainsi que l'application de compresses sèches et froides sont recommandées. Il est conseillé de consulter un chirurgien (plastique) rapidement (dans les 72 heures). Une injection systémique de 200 mg de vitamine B6 peut favoriser la régénération des tissus endommagés.

##### Extravasation après administration intravésicale

Les symptômes d'une extravasation après administration intravésicale de mitomycine peuvent apparaître immédiatement après l'application ou des semaines, voire des mois plus tard. Il peut être difficile de déterminer si l'extravasation est due à une perforation non détectée, à un amincissement de la musculature ou à une mauvaise administration du médicament. Les premiers symptômes se manifestent par des douleurs pelviennes ou abdominales réfractaires aux antalgiques simples. Une nécrose du tissu (adipeux) périvésical, consécutive à l'extravasation, a été observée dans la plupart des cas. Des perforations de la vessie ou le développement d'une fistule et/ou d'un abcès ont également été rapportés (voir section 4.8).

Par conséquent, en cas de douleurs pelviennes ou abdominales chez un patient, les médecins doivent envisager la possibilité d'une extravasation afin de prévenir d'éventuelles complications graves.

#### Hygiène générale du patient après instillation

Il est recommandé de se laver les mains et la région génitale après chaque miction, en particulier lors des premières mictions suivant l'administration de mitomycine. La mitomycine est une substance mutagène et potentiellement cancérigène chez l'homme. Tout contact avec la peau et les muqueuses doit être évité.

En cas de cystite, un traitement symptomatique par anti-inflammatoires et antalgiques locaux doit être instauré. Dans la plupart des cas, le traitement par mitomycine peut être poursuivi, si nécessaire à dose réduite. Des cas isolés de cystite allergique (éosinophilique) ont été rapportés, ayant nécessité l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.8).

#### *Patients âgés*

Chez les patients âgés, les fonctions physiologiques sont souvent réduites et une dépression médullaire peut être prolongée. Il convient donc d'administrer la mitomycine avec une prudence particulière chez cette population et de surveiller étroitement l'état du patient.

#### *Toxicité médullaire*

En raison de la toxicité de la mitomycine sur la moelle osseuse, les autres traitements myélotoxiques (notamment les autres cytostatiques et la radiothérapie) doivent être administrés avec une prudence particulière afin de minimiser le risque de myélosuppression additive.

Un traitement prolongé peut entraîner une toxicité médullaire cumulative. La myélosuppression peut ne se manifester qu'après un certain délai, étant plus marquée après 4 à 6 semaines, s'accumulant lors d'une utilisation prolongée et nécessitant ainsi souvent un ajustement posologique individualisé.

Des cas de leucémie aiguë (dans certains cas après une phase préleucémique) et de syndrome myélodysplasique ont été rapportés chez des patients traités concomitamment par d'autres agents antinéoplasiques.

Une prudence particulière est requise en cas de survenue ou d'aggravation possible d'une maladie infectieuse ou d'une tendance hémorragique.

En cas de symptômes pulmonaires non imputables à la maladie sous-jacente, le traitement doit être immédiatement interrompu. La toxicité pulmonaire peut être efficacement prise en charge par corticothérapie.

Le traitement doit être immédiatement interrompu en cas 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 MAHA] et thrombocytopénie) est généralement fatale.

À des doses de mitomycine supérieures à 30 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle, une anémie hémolytique microangiopathique a été observée. Une surveillance étroite de la fonction rénale est recommandée. Aucun cas de MAHA n'a été observé à ce jour après administration intravésicale de mitomycine.

De nouvelles données suggèrent qu'un essai thérapeutique pourrait être approprié pour l'élimination des complexes immuns, qui semblent jouer un rôle important dans l'apparition des symptômes, par immunoadsorption sur colonnes de protéine A staphylococcique.

L'immunisation avec des vaccins à virus vivants (par ex., le vaccin contre la fièvre jaune) augmente le risque d'infection et d'autres effets indésirables tels que la vaccine nécrotique et la vaccine généralisée, chez les patients qui présentent une immunocompétence réduite, notamment pendant le traitement par la mitomycine. L'administration de vaccins à virus vivants est par conséquent contre-indiquée pendant le traitement. Il est conseillé d'utiliser les vaccins à virus vivants avec prudence après l'arrêt de la chimiothérapie, et d'attendre au moins 3 mois après la dernière dose de chimiothérapie pour administrer le vaccin (voir rubrique 4.6).

Examens de contrôle et mesures de sécurité recommandés en cas d'administration intraveineuse :

#### *Avant le début du traitement*

- Hémogramme complet
- Évaluation de la fonction pulmonaire si l'on soupçonne un dysfonctionnement pulmonaire préexistant.
- Évaluation de la fonction rénale visant à écarter la possibilité d'une insuffisance rénale.
- Évaluation de la fonction hépatique visant à écarter la possibilité d'une insuffisance hépatique

#### *Pendant le traitement*

- Contrôles réguliers des paramètres hématologiques
- Surveillance attentive de la fonction rénale

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

Des interactions avec d'autres modalités de traitement toxiques pour la moelle osseuse (en particulier les 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-urémique a été rapporté chez les patients recevant une administration concomitante de mitomycine et de fluorouracile ou de tamoxifène.

Dans les expériences réalisées chez l'animal, le chlorhydrate de pyridoxine (vitamine B<sub>6</sub>) a entraîné une diminution de l'effet de la mitomycine.

L'administration de vaccins vivants est contre-indiquée pendant le traitement par la mitomycine car cela peut entraîner un risque accru d'infection par le vaccin vivant (voir rubrique 4.6).

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

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### **Grossesse**

Il n'y a aucune donnée sur l'utilisation de la mitomycine chez la femme enceinte. Les études réalisées chez l'animal ont mis à jour une toxicité sur les fonctions de reproduction (voir rubrique 5.3). La mitomycine a un effet mutagène, tératogène et cancérigène et peut par conséquent nuire au développement de l'embryon. L'utilisation de la mitomycine est contre-indiquée pendant la grossesse.

En cas d'indication vitale pour le traitement d'une patiente enceinte, une consultation médicale doit être effectuée en ce qui concerne le risque des effets nocifs du traitement sur l'enfant à naître.

### **Allaitement**

Des indices laissent à penser que la mitomycine est excrétée dans le lait maternel. Étant donné ses effets mutagènes, tératogènes et cancérigènes, la mitomycine ne doit pas être administrée pendant l'allaitement. Les femmes qui allaitent leur enfant doivent interrompre l'allaitement avant de débiter le traitement par la mitomycine.

### **Fertilité/ Contraception chez les hommes et les femmes**

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

La mitomycine a des effets mutagènes. Les hommes qui sont traités par la mitomycine doivent par conséquent être informés de la nécessité de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après la fin de celui-ci et doivent se voir conseiller de se renseigner sur la possibilité de conservation du sperme avant le début du traitement, en raison de la possibilité de stérilité irréversible engendrée par le traitement par la mitomycine.

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

Même s'il est administré en respectant les indications d'utilisation, ce médicament peut occasionner 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. Ces effets peuvent être accentués par la 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 sous 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 ainsi qu'une myélosuppression accompagnée d'une leucopénie et d'une thrombopénie (prédominante). Cette myélosuppression survient chez jusqu'à 65 % des patients. L'effet étant cumulatif en cas d'utilisation prolongée, la suppression de la moelle osseuse est souvent un facteur limitant la dose.

Jusqu'à 10 % des patients peuvent s'attendre à une toxicité organique sévère sous forme de pneumonie interstitielle ou de néphrotoxicité.

La mitomycine est potentiellement hépatotoxique.

Affections hématologiques et du système lymphatique	<u>Très fréquent</u> Myélosuppression, 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 potentiellement mortelle, septicémie <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> 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> Mucite, stomatite, diarrhées, 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, érythrodysesthésie palmo-plantaire  <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) (fréquemment mortel), anémie hémolytique micro-angiopathique (syndrome AHMA)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<u>Fréquent</u> Après extravasation : cellulite, nécrose tissulaire <u>Peu fréquent</u> Fièvre

### **Effets indésirables éventuels sous traitement intravésical**

Des réactions indésirables peuvent survenir suite à l'instillation intravésicale de la solution ou après une résection profonde.

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

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<p><u>Fréquent</u> Prurit, éruption cutanée allergique, dermatite de contact, érythème palmo-plantaire</p> <p><u>Rare</u> Exanthème généralisé</p>
Affections du rein et des voies urinaires	<p><u>Fréquent</u> Cystite (potentiellement hémorragique), dysurie, nocturie, pollakiurie, hématurie, irritation localisée de la paroi de la vessie</p> <p><u>Très rare</u> Cystite nécrosante, cystite allergique (éosinophile) sténose des voies urinaires efférentes, réduction de la capacité de la vessie, calcification de la paroi de la vessie et fibrose de la paroi de la vessie, perforation de la vessie.</p> <p><u>Fréquence indéterminée</u> <i>En cas d'extravasation :</i> perforation vésicale, nécrose du tissu adipeux de la zone environnante, fistule vésicale, abcès</p>

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

Effets indésirables systémiques possibles survenant **très rarement** après administration intravésicale :

Troubles du système sanguin et lymphatique	Leucopénie, thrombocytopénie
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Maladie pulmonaire interstitielle
Troubles gastro-intestinaux	Nausées, vomissements, diarrhée
Troubles hépatobiliaires	Transaminases augmentées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie
Troubles rénaux et urinaires	Dysfonctionnement rénal
Troubles généraux et conditions du site d'administration	Fièvre

Déclaration des effets indésirables suspects

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 :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance :

Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

E-mail : [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

#### **4.9 Surdosage**

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

Cela peut prendre 4 semaines pour que le nadir des leucocytes ne soit atteint. Une surveillance hématologique attentive et prolongée doit être mise en place en cas de suspicion de surdosage.

Étant donné qu'il n'existe aucun antidote efficace pour un surdosage de la mitomycine, une prudence particulière s'impose lors de l'administration de ce médicament.

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

### **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : agent antinéoplasique, autres antibiotiques cytotoxiques

Code ATC : L01DC03

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

La mitomycine est un antibiotique isolé à partir d'une souche de *Streptomyces caespitosus*, qui est doté d'un effet antinéoplasique. Elle est disponible sous forme inactive. L'activation en agent alkylant trifonctionnel est rapide, soit à pH physiologique en présence de NADPH dans le sérum, soit en intracellulaire dans pratiquement toutes les cellules de l'organisme, à l'exception du cerveau, la mitomycine ne franchissant pas la barrière hémato-encéphalique. Les 3 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 l'inhibition de la synthèse de l'ADN. Le degré d'endommagement de 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 cellules en cours de prolifération sont endommagées dans une plus grande mesure 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 des brins d'ADN. La libération de radicaux libres de peroxyde est liée aux effets indésirables spécifiques aux différents organes.

#### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

##### Absorption

Après administration intravésicale, seule une faible proportion de mitomycine atteint le sérum.

Des concentrations plasmatiques maximales de 0,05 µg/mL ont été mesurées 40 minutes après l'instillation intravésicale de 40 mg de mitomycine.

Cette concentration est nettement inférieure au seuil de 0,4 µg/mL de mitomycine sérique, connu pour être myélosuppresseur. Néanmoins, un effet systémique ne peut être totalement exclu.

En comparaison, en suivant l'administration intraveineuse de 10 à 20 mg/m<sup>2</sup> de mitomycine, des concentrations plasmatiques maximales de 0,4 à 3,2 µg/ml ont été mesurées.

#### Distribution

La demi-vie biologique est courte et est comprise entre 40 et 50 minutes. La diminution de la concentration plasmatique est bi-exponentielle, avec une phase initiale rapide de 45 minutes, suivie d'une phase plus lente.

Après environ 3 heures, les concentrations plasmatiques sont généralement inférieures au seuil de détection.

#### Biotransformation et élimination

La mitomycine étant essentiellement métabolisée et éliminée après application systémique par le foie, 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 le 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**

Chez l'animal, la mitomycine a un effet toxique sur tous les tissus en prolifération, en particulier les cellules de la moelle osseuse et de la muqueuse intestinale, et entraîne l'inhibition de la spermatogenèse.

La mitomycine exerce des effets mutagènes, carcinogènes et tératogènes, qui peuvent être démontrés dans les systèmes expérimentaux correspondants.

#### ***Tolérance locale***

Une injection paraveineuse ou le passage extravasculaire de la mitomycine provoque des nécroses sévères dans les tissus avoisinants.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Mannitol (E421)

### **6.2 Incompatibilités**

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

### **6.3 Durée de conservation**

Flacon avant ouverture : 2 ans.

Le produit reconstitué doit être utilisé immédiatement.

Le contenu des flacons est exclusivement destiné à un usage unique. Les solutions non utilisées doivent être éliminées.

#### 6.4 Précautions particulières de conservation

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

#### 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Mitomycine Accord Healthcare est contenu dans un flacon en verre de type I de couleur ambrée, muni d'un bouchon en caoutchouc bromobutyle et d'une capsule en aluminium.

Les flacons de 10 mg et de 20 mg sont emballés dans des boîtes contenant 1 ou 5 flacons. Les flacons de 2 mg sont emballés dans des boîtes contenant 1,5 ou 10 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Voie intraveineuse :

Mitomycin Accord Healthcare 2, 10, 20 mg, poudre pour solution injectable/perfusion ne peut pas être reconstitué dans de l'eau.

Le contenu du flacon doit être reconstitué avec une solution saline ou une solution de glucose à 20 %, dans les rapports suivants :

2 ml pour les 2 mg de mitomycine.

10 ml pour les 10 mg de mitomycine.

20 ml pour les 20 mg de mitomycine.

Liquide de reconstitution / dilution	Concentration	Plage de pH	Osmolalité
Solution saline	1,0 mg/ml (reconstitution) 0,1 mg/ml (dilution)	4,5 – 7,5	Environ 290 mOsm/kg
Solution de glucose à 20 %	1,0 mg/ml (reconstitution) 0,1 mg/ml (dilution)	3,5 – 7,0	Environ 1100 mOsm/kg

Voie intravésicale :

Le contenu du flacon doit être reconstitué avec une solution saline ou un tampon phosphate de pH 7,4 ou de l'eau pour préparations injectables, dans les rapports suivants :

2 ml pour les 2 mg de mitomycine.

10 ml pour les 10 mg de mitomycine.

20 ml pour les 20 mg de mitomycine.

Liquide de reconstitution	Concentration	Plage de pH	Osmolalité
Solution saline	1,0 mg/ml	4,5 – 7,5	Environ 290 mOsm/kg
Tampon phosphate à pH 7,4	1,0 mg/ml	6,0 – 8,5	Environ 185 mOsm/kg

Eau préparations injectables	pour	1,0 mg/ml	5,0 – 7,5	5 à 15 mOsm/kg
------------------------------------	------	-----------	-----------	----------------

Le personnel de santé du sexe féminin ne doit pas manipuler et/ou administrer le médicament pendant la grossesse. Mitomycin Accord Healthcare ne doit pas entrer en contact avec la peau. En cas de contact avec la peau, laver celle-ci à plusieurs reprises avec une solution de bicarbonate de sodium à 8,4 %, puis avec de l'eau et du savon. Ne pas utiliser de crèmes et émoullients pour les mains car ces produits peuvent faciliter la pénétration du médicament dans l'épiderme.

En cas de contact avec les yeux, rincer à plusieurs reprises ces derniers avec une solution saline. Observer ensuite l'œil atteint pendant plusieurs jours afin de déceler tout signe éventuel de lésion cornéenne. Si nécessaire, un traitement approprié doit être instauré.

La solution reconstituée est de couleur bleu-violette transparente et ne comporte aucune particule.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Les déchets doivent être détruits conformément aux procédures classiques hospitalières relatives aux agents cytotoxiques suivant les dispositions législatives en vigueur sur l'élimination des déchets toxiques.

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

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526KV Utrecht  
Pays-Bas

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

Mitomycin Accord Healthcare 2 mg : BE489964  
Mitomycin Accord Healthcare 10 mg : BE489974  
Mitomycin Accord Healthcare 20 mg : BE489982

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 02/03/2016  
Date de renouvellement : 14/08/2020

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation du texte : 02/2026