

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MITOMYCINE MEDAC 40 mg, poudre pour solution intravésicale

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Mitomycine 40 mg

Pour un flacon.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution intravésicale.

Poudre de couleur gris à gris-bleu.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Tumeur de la vessie (voir rubrique 4.4).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Le contenu d'un flacon est requis pour une instillation dans la vessie.

Dans le cadre du traitement curatif des tumeurs pTa-pT1 de la vessie, il est préconisé d'administrer 40 mg par semaine pendant 8 semaines (soit 320 mg au total).

Dans la prophylaxie des récurrences après résection transurétrale, une posologie de 40 mg dans 40 ml de solvant par instillation toutes les 2 semaines pendant 6 mois puis 1 fois par mois est actuellement recommandée.

La durée totale ne peut être fixée globalement, celle-ci sera en moyenne de 18 mois et fixée individuellement en fonction de l'évolution de chaque cas.

Populations particulières

Personnes âgées

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.

Insuffisance rénale ou hépatique

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de MITOMYCINE MEDAC 40 mg chez les enfants n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie d'administration

Voie intravésicale.

L'administration de la mitomycine par voie intravésicale doit être effectuée dans les conditions qui sont requises pour la mise en œuvre des endoscopies des voies urinaires.

Le pH urinaire doit être supérieur à 6.

Un changement de coloration de la solution du violet au rose peut indiquer une dénaturation de la molécule. Cette dénaturation peut être observée pour un pH inférieur à 6 ou en présence d'oxydants

et de réducteurs. Pour cette dernière raison, l'utilisation de poche plastique est déconseillée, ainsi que l'association à d'autres médicaments dans le flacon.

Les urines doivent être stériles (examen cytot bactériologique datant de moins de 15 jours ou bandelettes négatives) au moment de l'instillation.

Il est recommandé 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 vidangée avant l'instillation. La mitomycine est introduite dans la vessie à l'aide d'un cathéter et à basse pression. La durée de chaque instillation doit être de 1 à 2 heures. Pendant cette période, la solution doit être en contact suffisant avec toute la surface muqueuse de la vessie. En conséquence, le patient doit être mobilisé autant que possible. Après 2 heures, le patient doit éliminer la solution instillée.

En raison du caractère mutagène de la mitomycine et en l'état actuel des connaissances, les recommandations concernant l'élimination urinaire de la mitomycine sont les suivantes :

Chacune des mictions survenant durant les 6 heures qui suivent l'instillation doit être effectuée en respectant scrupuleusement les conditions ci-dessous :

Afin d'avoir le temps nécessaire pour neutraliser la mitomycine, il faut :

1. AVANT chacune des mictions, ajouter 200 mL d'eau de Javel prête à l'emploi (9°chl, soit 2,6 % de chlore actif) dans les toilettes du lieu d'administration.
2. Uriner en position assise dans les toilettes du lieu d'administration de la mitomycine.
3. Actionner la chasse d'eau après avoir attendu quelques instants (environ 30 secondes).

Cette manipulation sera effectuée pour chacune des mictions survenant durant les 6 heures qui suivent l'instillation. Cette adjonction devra respecter les règles d'utilisation de l'eau de Javel et en particulier ne pas faire de mélange avec un produit acide.

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

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- chez la femme enceinte ou qui allaite (voir rubrique 4.6),
- sondage traumatique (voir rubrique 4.4),
- cystite,
- perforation de la paroi vésicale.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Un passage systémique de la mitomycine ne pouvant être exclu, une toxicité pulmonaire doit être envisagée en cas de dyspnée, de toux sèche et d'hypoxie, et donner lieu à des examens complémentaires.

Chez les patients recevant MITOMYCINE MEDAC par voie intravésicale, le médicament doit être administré avec prudence en raison du risque de calcinose, de contraction vésicale et de cystite accompagnées de dysurie et de pollakiurie, de perforation de la vessie, de nécrose de la vessie et de nécrose du pénis.

Précautions d'emploi

Les instillations précoces sont à éviter dans les cas suivants :

- Hémostase locale mal contrôlée,
- Résection profonde,
- Tumeur étendue.

Patients âgés

Chez les patients âgés, 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.

Extravasation suite à l'administration intravésicale :

Un sondage traumatique de l'urètre, même mineur, expose au passage de la mitomycine dans les tissus périurétraux et au risque de nécrose des corps érectiles, en particulier.

Des symptômes d'extravasation après l'administration intravésicale de la mitomycine peuvent se produire immédiatement après l'application, ou des semaines voire des mois plus tard. On ne sait pas clairement si l'extravasation survient en raison d'une perforation passée inaperçue, une prolapse musculaire amincie, ou si la mitomycine n'a pas été administrée correctement.

Les premiers symptômes se manifestent par des douleurs pelviennes ou abdominales qui sont réfractaires à une simple analgésie. Une nécrose des tissus (adipeux) avoisinants, comme conséquence de l'extravasation, a été observée dans la plupart des cas. Une perforation de la vessie, ou le développement de fistules et/ou abcès ont également été rapportés (voir la rubrique 4.8).

En conséquence, les médecins doivent envisager la possibilité de survenue d'une extravasation si le patient se plaint de douleurs pelviennes ou abdominales, pour prévenir des conséquences graves.

Mesures d'hygiène générales :

Manipuler avec précaution en évitant le contact du produit et des urines avec la peau (voir rubrique 4.2). Effectuer une toilette locale et un lavage soigneux des mains après les premières mictions suivant l'administration de mitomycine.

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

En raison du passage systémique faible de la mitomycine lors des instillations intravésicales (voir rubrique 5.2), les interactions médicamenteuses décrites lors de l'administration intraveineuse de ce produit ne sont pas attendues.

Un traitement myélotoxique doit cependant être administré avec précaution, en raison des effets cumulatifs potentiels. Les agents pulmonaires toxiques, ainsi que les substances connues pour provoquer un syndrome hémolytique et urémique (SHU) peuvent aussi majorer le risque de survenue d'effet indésirable.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Contraception

En raison du risque génotoxique de la mitomycine, une contraception efficace doit être mise en place pendant le traitement:

- chez les femmes en âge de procréer et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement
- chez les hommes ou chez leur partenaire féminine en âge de procréer et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement.

Grossesse

Il y a peu de données sur l'utilisation de la mitomycine au cours de la grossesse. Les données animales ont montré un risque tératogène. La mitomycine est génotoxique et mutagène (voir section 5.3). L'utilisation de la mitomycine chez la femme enceinte est contre-indiquée (voir section 4.3). Par conséquent, MITOMYCINE MEDAC 40 mg, poudre pour solution intravésicale, ne doit pas être administré pendant la grossesse ou chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace (voir section 4.3).

En cas de survenue d'une grossesse pendant le traitement, un conseil spécialisé et notamment génétique doit être assuré.

Allaitement

Il n'y a pas de données relatives au passage de la mitomycine dans le lait maternel. Compte-tenu du caractère génotoxique et mutagène de la mitomycine, l'allaitement est contre-indiqué pendant le traitement par MITOMYCINE MEDAC (voir rubrique 4.3).

Par conséquent, les femmes qui allaitent doivent interrompre l'allaitement pendant le traitement.

Fertilité

En raison d'une possible stérilité irréversible due au traitement par mitomycine (voir section 5.3), un conseil doit être apporté aux hommes avant le début du traitement pour une conservation de sperme.

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 de telle façon que l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines peut être altérée. Ceci s'applique encore plus en cas de prise concomitante d'alcool.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur incidence en utilisant la classification suivante :

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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 la mitomycine administrée par voie intravésicale sont des réactions allergiques de la peau sous la forme de l'exanthème local (par exemple une dermatite de contact, ou un érythème palmo-plantaire), et la cystite.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<u>Fréquent</u> Éruption 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, urétrite, irritation localisée de la paroi vésicale <u>Très rare</u> Cystite (parfois calcifiante pouvant évoluer vers la fibrose), cystite nécrosante, cystite allergique (éosinophiles), sténose du tractus urinaire, diminution de la capacité de la vessie, perforation de la vessie <u>Fréquence indéterminée</u> <i>En cas d'extravasation :</i> Perforation de la vessie, nécrose des tissus (adipeux) avoisinants, fistule vésicale, abcès
Affections des organes de reproduction et du sein	<u>Très rare</u> Nécrose du gland, Nécrose des corps érectiles

En cas de cystite, un traitement symptomatique avec des anti-inflammatoires et analgésiques locaux devrait être accordé. Dans la plupart des cas, le traitement par la mitomycine peut être poursuivi, si nécessaire, à une dose réduite. Des cas isolés de cystite allergique (éosinophiles) ont été signalés ce qui a nécessité l'arrêt du traitement.

Très rares cas de nécrose du gland et des corps érectiles, en règle générale après un sondage traumatique de l'uretère, pouvant entraîner des séquelles uro-génitales (voir rubrique 4.4).

Effets indésirables systémiques possibles très rares survenant suite à une administration intravésicale :

Après administration intravésicale, seules de très faibles quantités de mitomycine atteignent la circulation systémique.

Affections hématologiques et du système lymphatique	Leucopénie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	Réaction allergique systémique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Pneumopathie interstitielle
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements, diarrhées
Affections hépatobiliaires	Elévation des transaminases
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie
Affections du rein et des voies urinaires	Altération de la fonction rénale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

En cas de surdosage, on doit s'attendre à ce que les effets indésirables et le passage systémique soient exagérés, et il faut donc surveiller la fonction rénale et la numération formule sanguine.

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : AUTRE ANTIBIOTIQUE CYTOTOXIQUE, code ATC : L01DC03.

Mécanisme d'action

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 proviennent 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

Absorption

Après administration intravésicale, seule une petite partie de la mitomycine atteint le sérum. Les pics de concentrations plasmatiques mesurés étaient de 0,05 µg/mL 40 minutes après instillation intravésicale de 40 mg de mitomycine. Ceci est bien inférieur au taux de 0,4 µg/mL de mitomycine dans le sérum, qui est connu pour être myélosuppresseur. Néanmoins, un effet systémique ne peut pas être totalement exclu.

Distribution

La demi-vie biologique est courte, entre 40 et 50 minutes. La concentration sérique 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.

Biotransformation et élimination

Suite au passage systémique, la mitomycine est principalement métabolisée et éliminée par le foie. En conséquence, 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.

5.3. Données de sécurité préclinique

MITOMYCINE MEDAC présente un potentiel mutagène *in vitro* et *in vivo*.

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 gastrointestinale. 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. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Urée.

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

2 ans.

Après reconstitution, la solution doit être utilisée immédiatement.

6.4. Précautions particulières de conservation

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.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre en flacon (verre de type I) avec bouchon (en bromobutyl) serti d'une capsule de type flip-off – Boîte de 1 ou 5 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Mode de manipulation

La préparation des solutions de cytotoxiques doit être obligatoirement réalisée par un personnel spécialisé et entraîné ayant une connaissance des médicaments utilisés, dans des conditions assurant la protection de l'environnement et surtout la protection du personnel qui manipule. Elle nécessite un local de préparation réservé à cet usage. Il est interdit de fumer, de manger, de boire dans ce local. Les manipulateurs doivent disposer d'un ensemble de matériel approprié à la manipulation notamment blouses à manches longues, masques de protection, calot, lunettes de protection, gants à usage unique stériles, champs de protection du plan de travail, conteneurs et sacs de collecte des déchets.

Les excréta (les urines) doivent être manipulés avec précaution. Les femmes enceintes doivent être averties et éviter la manipulation des cytotoxiques. Tout contenant cassé doit être traité avec les mêmes précautions et considéré comme un déchet contaminé. L'élimination des déchets contaminés se fait par incinération dans des conteneurs rigides étiquetés à cet effet.

Dissoudre le contenu d'un flacon de MITOMYCINE MEDAC 40 mg (équivalent à 40 mg de mitomycine) dans 40 mL de solution de chlorure de sodium à 0,9 % stérile (concentration finale de MITOMYCINE MEDAC 40 mg : 1 mg/mL). Le contenu du flacon doit se dissoudre pour former une solution claire, bleu-violet, dans les 2 minutes. Agiter jusqu'à ce que la solution devienne limpide.

Seules les solutions limpides peuvent être utilisées.

Le contenu des flacons est à usage unique. La solution inutilisée doit être jetée.

Protéger la solution reconstituée de la lumière.

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

MEDAC GESELLSCHAFT FÜR KLINISCHE SPEZIALPRÄPARATE MBH
THEATERSTR. 6
22880 WEDEL
ALLEMAGNE

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

34009 301 883 3 0 : 40 mg de poudre en flacon (verre). Boîte de 1

34009 301 883 4 7 : 40 mg de poudre en flacon (verre). Boîte de 5

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

13 janvier 2020

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

12/2021

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Prescription initiale hospitalière (6 mois).

PRESCRIPTION INITIALE ET RENOUVELLEMENT RESERVES AUX SPECIALISTES EN
UROLOGIE OU EN ONCOLOGIE MEDICALE.