

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE:

MITOMICINA ACCORD 10 mg, polvere per soluzione iniettabile/infusione o uso endovescicale.

MITOMICINA ACCORD 20 mg polvere per soluzione iniettabile/infusione o uso endovescicale.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene mitomicina 10 mg o 20 mg.
Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile/infusione o uso endovescicale.
Polvere e sedimento compatto blu-violetto.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Mitomicina è utilizzata nella terapia palliativa del tumore.

Mitomicina è somministrata per via **endovenosa** come mono chemioterapia o nella chemioterapia citostatica combinata in caso di:

- carcinoma dello stomaco metastatico in fase avanzata
- cancro al seno in fase avanzata e/o metastatico

Inoltre, mitomicina è somministrata per via **endovenosa** nella chemioterapia combinata in caso di:

- carcinoma bronchiale non a piccole cellule
- carcinoma pancreatico in fase avanzata

Somministrazione **endovescicale** per la prevenzione di recidiva nel carcinoma della superficie della vescica urinaria dopo resezione transuretrale.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Mitomicina deve essere usata solo da medici esperti in questa terapia poiché c'è un'indicazione ristretta e con monitoraggio costante dei parametri ematologici. È essenziale che l'iniezione avvenga per via endovenosa. Se il farmaco è iniettato a livello perivasale si verifica un'estesa necrosi nell'area interessata.

Salvo diversa prescrizione medica, mitomicina viene dosata nel modo seguente:

Somministrazione endovenosa

Nella monochemioterapia citostatica mitomicina è generalmente somministrata per via endovenosa come iniezione in bolo. Il dosaggio raccomandato è 10-20 mg/m² di superficie corporea ogni 6-8 settimane, 8-12 mg/m² di superficie corporea ogni 3-4 settimane o 5-10 mg/m² di superficie corporea ogni 1-6 settimane, a seconda del regime terapeutico usato.

Una dose maggiore di 20 mg/m² dà più effetti tossici rispetto ai benefici terapeutici.

La dose cumulativa massima di mitomicina è 60 mg/m².

Nella terapia combinata il dosaggio è considerevolmente più basso. A causa del rischio di mielotossicità additiva, i protocolli di trattamento testati non possono essere deviati senza una ragione specifica.

Somministrazione endovesicale

Nella terapia endovesicale, 20-40 mg di mitomicina vengono instillati settimanalmente nella vescica in 20-40 ml di tampone fosfato pH 7,4 o cloruro di sodio (0,9%). Il periodo di trattamento è di 8-12 settimane. In caso di somministrazione endovesicale il pH dell'urina deve essere superiore a pH 6.

Il dosaggio alternativo raccomandato nella prevenzione di tumori superficiali della vescica ricorrenti è di 4-10 mg (0,06-0,15 mg/kg di peso corporeo) instillato in vescica mediante un catetere uretrale 1 o 3 volte alla settimana. La soluzione deve essere mantenuta nella vescica per 1-2 ore.

Popolazione speciale

Il dosaggio deve essere ridotto in pazienti che sono stati sottoposti a precedente terapia citostatica, in caso di mielosoppressione o in pazienti anziani.

Pazienti anziani

Dagli studi clinici non sono risultati disponibili dati riguardo l'uso di mitomicina in pazienti di età ≥65 anni.

Il prodotto non deve essere usato in pazienti con danno renale (vedere paragrafo 4.3)

Il prodotto non è raccomandato in pazienti con compromissione epatica a causa di dati di efficacia e sicurezza mancanti in questo gruppo di pazienti.

Popolazione pediatrica

Non è stata dimostrata la sicurezza e l'efficacia di mitomicina nei bambini da 0 a 17 anni.

Modo di somministrazione

Mitomicina è indicata per iniezione o infusione endovenosa o instillazione endovesicale dopo dissoluzione. L'utilizzo parziale è applicabile.

Per la preparazione della soluzione ricostituita, vedere paragrafo 6.6.

MITOMICINA ACCORD 10 mg, 20 mg, polvere per soluzione iniettabile/infusione o uso endovesicale non può essere ricostituito in acqua, qualunque sia il modo di somministrazione (ad es. endovenoso o intravesicale).

Note

- MITOMICINA ACCORD non deve essere usata in iniezioni miste.
- Altre soluzioni per iniezione o infusione devono essere somministrate separatamente.
- È essenziale che l'iniezione sia somministrata per via endovenosa.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o a qualsiasi altro eccipiente elencato al paragrafo 6.1.
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6)

Terapia sistemica

Pancitopenia o leucopenia/trombocitopenia isolata, diatesi emorragica ed infezioni acute sono controindicazioni assolute.

Disturbi restrittivi o ostruttivi della ventilazione polmonare, della funzione renale, della funzionalità epatica e/o un cattivo stato di salute generale sono controindicazioni relative. La connessione temporale con radioterapia o con altri citostatici può essere un'ulteriore controindicazione.

Terapia endovesicale

La perforazione della parete della vescica è una controindicazione assoluta. La cistite è una controindicazione relativa.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

A causa degli effetti tossici di mitomicina sul midollo osseo, altre modalità di terapia mielotossica (in particolare altri citostatici, radiazioni) devono essere somministrate con particolare attenzione, al fine di minimizzare il rischio di mielosoppressione additiva.

È essenziale che l'iniezione sia somministrata per via endovenosa. Se il medicinale viene iniettato a livello perivasale nella zona interessata si verifica estesa necrosi. Per evitare la necrosi si applicano le seguenti raccomandazioni:

- Iniettare sempre nelle grandi vene delle braccia.
- Non iniettare direttamente per via endovenosa, ma piuttosto nel tubo di infusione continua ben funzionante e sicuro.
- Prima di rimuovere la cannula dopo somministrazione venosa centrale, lavare per alcuni minuti con l'infusione in modo da rilasciare qualsiasi residuo di mitomicina.

Se si verifica uno stravasamento, si raccomanda di infiltrare immediatamente l'area con una soluzione di bicarbonato di sodio soluzione 8,4%, seguita da una iniezione di 4 mg di desametasone. Una iniezione sistemica di 200 mg di vitamina B6 può essere di qualche valore nel promuovere la ricrescita dei tessuti che sono stati danneggiati.

La terapia a lungo termine può provocare tossicità midollare cumulativa. La soppressione del midollo osseo può manifestarsi solo dopo un ritardo, poiché si esprime più fortemente dopo 4-6 settimane, accumulandosi dopo un uso prolungato e richiedendo spesso un aggiustamento della dose individuale.

I pazienti anziani spesso hanno funzioni fisiologiche ridotte, depressione del midollo osseo, che può essere prolungata, quindi somministrare mitomicina con particolare cautela in questa popolazione, monitorando con attenzione le condizioni del paziente.

È necessaria particolare cautela in caso di possibile insorgenza o aggravamento di malattie infettive e tendenza al sanguinamento.

Mitomicina è una sostanza mutagena e potenzialmente cancerogena nell'uomo. Il contatto con la pelle e le membrane mucose deve essere evitato.

In caso di sintomi polmonari, che non possono essere attribuiti alla malattia di base, la terapia deve essere immediatamente interrotta. La tossicità polmonare può essere ben trattata con steroidi.

La terapia deve essere immediatamente interrotta anche se non ci sono sintomi di emolisi o indicazioni di disfunzione renale (nefrotossicità).

A dosi > di 30 mg di mitomicina/m² di superficie corporea è stata osservata anemia emolitica microangiopatica. Si raccomanda un attento monitoraggio della funzionalità renale.

Nuovi risultati suggeriscono che la sperimentazione terapeutica può essere appropriata per la rimozione di complessi immuni che sembrano giocare un ruolo significativo nella comparsa di sintomi da proteina stafilococcica A.

L'insorgenza di leucemia acuta (in alcuni casi successiva alla fase preleucemica) e della sindrome mielodisplastica è stata segnalata in pazienti trattati contemporaneamente con altri agenti antineoplastici.

L'immunizzazione con vaccini vivi (ad es. vaccinazione per la febbre gialla) aumenta il rischio d'infezione e di altre reazioni avverse, quali vaccinia cangrenosa e vaccinia generalizzata, in pazienti con ridotta immunocompetenza, come durante il trattamento con mitomicina. Di conseguenza, i vaccini vivi non devono essere somministrati durante la terapia. Si raccomanda di usare vaccini vivi con cautela dopo l'interruzione della chemioterapia e comunque non prima di 3 mesi dopo l'ultima dose di chemioterapia (vedere paragrafo 4.5).

In caso di somministrazione endovenosa sono raccomandati controlli e misure di sicurezza:

Prima di iniziare il trattamento

- Conta cellulare completa
- Test di funzionalità polmonare se si sospetta una disfunzione polmonare preesistente
- Test di funzionalità renale in modo da escludere insufficienza renale
- Test di funzionalità epatica in modo da escludere insufficienza epatica

Durante la terapia

- Controlli regolari della conta cellulare
- Stretto monitoraggio della funzionalità renale

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono possibili interazioni mielotossiche con altre modalità di trattamento tossico del midollo osseo (in particolare altri medicinali citotossici, radiazioni).

La combinazione con alcaloidi della vinca o con bleomicina può rafforzare la tossicità polmonare.

Un aumentato rischio di sindrome emolitico-uremica è stata segnalata in pazienti trattati con una somministrazione concomitante di mitomicina e fluorouracile o tamoxifene.

Negli esperimenti sugli animali, piridossina cloridrato (vitamina B6) ha portato alla perdita dell'effetto della mitomicina.

Non devono essere effettuate iniezioni di vaccini nell'ambito di trattamenti con mitomicina (vedere paragrafo 4.4).

La cardiotossicità di Adriamicina (doxorubicina) può essere rafforzata dalla mitomicina.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati riguardo l'uso di mitomicina nelle donne in gravidanza. Studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Mitomicina ha un effetto mutageno, teratogeno e cancerogeno e, pertanto, può compromettere lo sviluppo dell'embrione. Mitomicina non deve essere usata durante la gravidanza. Nel caso di un'indicazione vitale per il trattamento di una paziente in gravidanza, deve essere effettuata una visita medica in riferimento al rischio degli effetti nocivi per il bambino associati al trattamento.

Allattamento

Si ritiene che la mitomicina sia escreta nel latte materno. Per i suoi effetti dimostrati mutageni, teratogeni e cancerogeni, mitomicina non deve essere somministrata durante l'allattamento al seno. Le donne che allattano al seno devono interrompere l'allattamento prima di cominciare il trattamento con mitomicina.

Fertilità/Contracezione negli uomini e nelle donne

Le pazienti sessualmente mature devono adottare misure contraccettive durante la chemioterapia e fino a 6 mesi dopo l'interruzione della chemioterapia o astenersi dall'avere rapporti sessuali.

Mitomicina ha un effetto geneticamente nocivo. Agli uomini in trattamento con mitomicina è consigliato di non procreare durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo e di chiedere consiglio sulla conservazione dello sperma prima dell'inizio della terapia, a causa della possibilità di infertilità irreversibile causata dal trattamento con mitomicina.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Anche quando usato secondo le indicazioni questo medicinale può causare nausea e vomito, quindi, ridurre i tempi di reazione in maniera tale da compromettere la capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Questo vale ancora di più in associazione all'alcol.

4.8. Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono elencati di seguito per classe organico-sistemica e frequenza. Le frequenze sono definite come di seguito:

molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Possibili effetti indesiderati nella terapia sistemica

Gli effetti indesiderati più comuni di mitomicina somministrata per via sistemica sono sintomi gastrointestinali, come nausea e vomito, e depressione

midollare con leucopenia e soprattutto con trombocitopenia dominante. Questa soppressione del midollo osseo si verifica in più del 65% dei pazienti.

In più del 10% dei pazienti deve essere prevista grave tossicità d'organo sotto forma di polmonite interstiziale o nefrotossicità.

Mitomicina è potenzialmente epatotossica:

Patologie del sistema emolinfopoietico	<u>Molto comune</u> Mielosoppressione, leucopenia, trombocitopenia <u>Raro</u> Infezioni pericolose per la vita, sepsi, anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario	<u>Molto raro</u> Reazione allergica grave
Patologie cardiache	<u>Raro</u> Insufficienza cardiaca dopo precedente terapia con antracicline
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<u>Comune</u> Polmonite interstiziale, dispnea, tosse, respiro corto <u>Raro</u> Ipertensione polmonare, malattia veno-occlusiva polmonare(PVOD)
Patologie gastrointestinali	<u>Molto comune</u> Nausea, vomito <u>Non comune</u> Mucosite, stomatite, diarrea, anoressia
Patologie epatobiliari	<u>Raro</u> Disfunzione epatica, transaminasi aumentate, ittero, malattia veno-occlusiva epatica (VOD)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<u>Comune</u> Esantema, eruzione cutanea allergica, dermatite da contatto, eritrodisestesia palmo-plantare (EPP) <u>Non comune</u> Alopecia <u>Raro</u> Esantema generalizzato
Patologie renali e urinarie	<u>Comune</u> Disfunzione renale, aumentata creatinina sierica, glomerulopatia, nefrotossicità <u>Raro</u> Sindrome uremica emolitica(SEU) (in genere fatale), anemia emolitica microangiopatica (sindrome MAHA)

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<u>Comune</u> In seguito allo stravasamento: Cellulite, necrosi tissutale <u>Non comune</u> Febbre
--	--

Possibili effetti indesiderati nella terapia endovesicale

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<u>Comune</u> Prurito, eruzione cutanea allergica, dermatite da contatto, eritema palmo-plantare <u>Raro</u> Esantema generalizzato
Patologie renali e urinarie	<u>Comune</u> Cistite (eventualmente emorragica), disuria, nicturia, pollachisuria, ematuria, irritazione locale della parete vescicale <u>Molto raro</u> cistite necrotizzante, cistite allergica (eosinofilica), stenosi del dotto urinario efferente, capacità vescicale ridotta, calcificazione della parete vescicale e fibrosi della parete vescicale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9. Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio deve essere prevista grave mielotossicità o addirittura mieloftisi con effetto clinico conclamato che appare soltanto dopo circa 2 settimane.

Il periodo durante il quale il numero di leucociti scende al valore più basso può essere di 4 settimane. Se si sospetta sovradosaggio deve essere effettuata stretta sorveglianza ematologica prolungata.

Poiché non sono disponibili antidoti efficaci, è necessario il massimo livello di cautela durante ogni applicazione.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, altri antibiotici citotossici.

Codice ATC: L01DC03

L'antibiotico mitomicina è un medicinale citostatico della categoria agenti alchilanti.

Mitomicina è un antibiotico isolato dallo *Streptomyces caespitosus* con effetto anti-neoplastico. È presente in una forma inattiva. L'attivazione ad agente alchilante trifunzionale è rapida, sia a pH fisiologico in presenza di NADPH nel siero o a livello intracellulare in quasi tutte le cellule del corpo con l'eccezione del cervello, in quanto la mitomicina non supera la barriera emato-encefalica. I 3 radicali alchilanti derivano tutti da un chinone, un'aziridina e un gruppo di uretano. Il meccanismo di azione si basa principalmente sulla alchilazione del DNA (RNA in misura minore) con la corrispondente inibizione della sintesi del DNA. L'entità di danno al DNA è correlata all'effetto clinico ed è minore nelle cellule resistenti rispetto a quelle sensibili. Come con altri agenti alchilanti, le cellule proliferanti sono danneggiate in misura maggiore rispetto a quelle che sono nella fase di riposo del ciclo cellulare (G0). Inoltre, vengono rilasciati radicali liberi perossido, in particolare nel caso di dosi più elevate, che danno luogo a rotture del DNA. Il rilascio di radicali perossido è associato al tipo di effetti collaterali organo specifici.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione endovenosa di 10-20 mg/m² di mitomicina, sono stati misurati livelli plasmatici massimi di 0,4-3,2 µg/ml. L'emivita biologica è breve ed è compresa tra 40 e 50 minuti. Il livello sierico scende in modo bi-esponenziale, dapprima precipitosamente entro i primi 45 minuti e poi più lentamente.

Dopo circa 3 ore i livelli sierici sono generalmente molto più bassi del limite di rilevazione. La sede principale per il metabolismo e l'eliminazione è il fegato. Di conseguenza, alte concentrazioni di mitomicina sono state trovate nella cistifellea. L'escrezione renale svolge un ruolo secondario rispetto all'eliminazione.

Durante la terapia endovesicale mitomicina viene assorbita solo in dosi insignificanti. Tuttavia, un effetto sistemico non può essere completamente escluso.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Negli animali, mitomicina è tossica per tutti i tessuti proliferanti, in particolare per le cellule del midollo osseo e per la mucosa del tratto gastrointestinale, e porta all'inibizione della spermiogenesi.

Mitomicina ha effetti mutageni, cancerogeni e teratogeni che possono essere dimostrati nei sistemi sperimentali corrispondenti.

Tollerabilità locale

Mitomicina provoca grave necrosi nel caso di iniezione paravenosa e di fuoriuscita dai vasi sanguigni nel tessuto circostante.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Mannitolo E421

6.2. Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3. Periodo di validità

Flaconcino non aperto: 2 anni

Il prodotto ricostituito deve essere usato immediatamente.

Il contenuto dei flaconcini è inteso per uso singolo. La soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

MITOMICINA ACCORD è contenuta all'interno di un flaconcino di vetro di tipo I, di colore ambrato, con tappo di gomma bromobutilica e sigillo in alluminio.

I flaconcini da 10 mg e 20 mg sono confezionati in astucci contenenti 1 o 5 flaconcini.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Uso endovenoso:

MITOMICINA ACCORD 10 mg, 20 mg, polvere per soluzione iniettabile/infusione o uso endovescicale non deve essere ricostituito in acqua.

Il contenuto del flaconcino deve essere ricostituito con soluzione salina o glucosio al 20% in un rapporto di:

10 ml per 10 mg di mitomicina.

20 ml per 20 mg di mitomicina.

Fluido di Ricostituzione/Diluizione	Concentrazione	Intervallo pH	Osmolalità
Soluzione salina	1,0mg/mL, (Ricostituzione) 0,1 mg/mL (Diluizione)	4,5 - 7,5	circa 290 mOsm/Kg
Soluzione al 20% di glucosio	1,0mg/mL, (Ricostituzione) 0,1 mg/mL (Diluizione)	3,5 - 7,0	circa 1100 mOsm/Kg

Uso endovescicale:

MITOMICINA ACCORD 10 mg, 20 mg, polvere per soluzione iniettabile/infusione o uso endovescicale non deve essere ricostituito in acqua.

Il contenuto del flaconcino deve essere ricostituito con soluzione salina o tampone fosfato pH 7,4 in un rapporto di:

10 ml per 10 mg di mitomicina

20 ml per 20 mg di mitomicina.

Fluido di Ricostituzione	Concentrazione	Intervallo pH	Osmolalità
Soluzione salina	1,0mg/mL	4,5 - 7,5	circa 290 mOsm/Kg
Tampone fosfato pH 7,4	1,0mg/mL,	6,0 - 8,5	circa 185 mOsm/Kg

Personale sanitario in gravidanza non deve maneggiare e/o somministrare il farmaco. MITOMICINA ACCORD non deve venire a contatto con la pelle. Se questo accade, lavare più volte con una soluzione di bicarbonato di sodio 8,4%, seguita da acqua e sapone. Non devono essere usate creme emollienti per le mani, perché possono facilitare la penetrazione del farmaco nel tessuto epidermico.

In caso di contatto con gli occhi, deve essere risciacquato più volte con soluzione salina. Deve essere poi tenuto in osservazione per diversi giorni per evidenze di danni alla cornea. Se necessario, deve essere istituito un trattamento appropriato.

La soluzione ricostituita è di colore blu-viola chiaro, priva di particelle visibili.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

I rifiuti devono essere distrutti in conformità alle procedure ospedaliere standard pertinenti agli agenti citotossici, e in ottemperanza ai requisiti locali relativi allo smaltimento dei rifiuti pericolosi.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare Limited

Sage House,

319 Pinner Road,

North Harrow, Middlesex, HA1 4HF

Regno Unito

8. NUMERO (I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

043292010 - "10 Mg Polvere Per Soluzione Iniettabile o Per Infusione o Endovescicale " 1 Flaconcino In Vetro

043292022 - "10 Mg Polvere Per Soluzione Iniettabile o Per Infusione o Endovescicale " 5 Flaconcini In Vetro

043292059 - "20 Mg Polvere Per Soluzione Iniettabile o Per Infusione o Endovescicale " 1 Flaconcino In Vetro

043292061 - "20 Mg Polvere Per Soluzione Iniettabile o Per Infusione o Endovescicale " 5 Flaconcini In Vetro

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO