

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE:

MITOMYCIN C 10 mg polvere per soluzione iniettabile

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

MITOMYCIN C 10 mg polvere per soluzione iniettabile

Ogni flacone contiene:

Principio attivo: Mitomicina C 10 mg

Eccipiente con effetti noti: sodio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

La mitomicina C è raccomandata per la terapia di alcuni tipi di neoplasie sia da sola, sia associata con altri farmaci o dopo che il protocollo terapeutico di elezione ha fallito. Il farmaco è stato impiegato con successo nel tentativo di migliorare la sintomatologia soggettiva ed oggettiva di un gran numero di neoplasie, compresi i carcinomi gastrici, pancreatici, uterini e della mammella; l'adenocarcinoma polmonare; la carcinosi peritoneale; i tumori del colon, della vescica, del retto e della cute. Inoltre è stato impiegato con qualche successo nei sarcomi, negli epatocarcinomi, nelle leucemie acute e croniche e nel morbo di Hodgkin.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

Mitomycin C 10 mg può essere impiegato sia per via sistemica (endovenosa) che per uso locale

##### Posologia

La dose deve essere adattata in relazione all'età e alle condizioni generali del paziente.

##### *a) Somministrazione per via sistemica (endovenosa):*

La dose abituale è compresa tra i 4 e i 15 mg/m<sup>2</sup> a intervalli di 1-6 settimane, in relazione anche ad un eventuale impiego in polichemioterapia e alla crasi ematica.

E' spesso richiesta una dose totale di mitomicina C compresa tra 40 e 80 mg/m<sup>2</sup> per ottenere una risposta soddisfacente quando il farmaco è impiegato in mono o in polichemioterapia.

Può essere impiegata una dose superiore se la mitomicina C è impiegata da sola. Il farmaco può anche essere somministrato quotidianamente (1-2 mg/die).

##### *b) Somministrazione locale:*

Infusione intraarteriosa (2-4 mg ogni giorno, oppure 10-30 mg in bolo unico).

Infusione in cavo pleurico e peritoneale (2-10 mg/die).

Infusione endovesicale (vengono instillati in vescica attraverso un catetere uretrale 10-40 mg di mitomicina C una, due o anche tre volte alla settimana o ogni due o quattro settimane, per un totale di 15-20 instillazioni, sia per la terapia dei tumori vescicali che nella profilassi di recidive delle neoplasie vescicali).

##### Modo di somministrazione

Per le iniezioni endovenose il prodotto va disciolto in acqua sterile per preparazioni iniettabili (circa 20 ml).

Se la somministrazione viene effettuata per infusione endovenosa il prodotto può anche essere disciolto in soluzione glucosata al 20%.

### 4.3. Controindicazioni

L'impiego della mitomicina C è controindicato nei pazienti che hanno in precedenza dimostrato ipersensibilità al principio attivo, ad altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico o ad uno qualsiasi degli eccipienti e nei pazienti con trombocitopenia, coagulopatie o un'aumentata tendenza ad emorragia secondaria ad altre cause.

#### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

La mitomicina C deve essere somministrata sotto la supervisione di un medico-chemioterapista. I pazienti devono essere accuratamente controllati durante ogni ciclo terapeutico, facendo particolare attenzione all'emocromo, piastrine incluse, poiché potrebbero verificarsi gravi reazioni avverse come depressione del midollo osseo. Se si osserva qualsiasi anormalità occorre prendere appropriate misure come la riduzione della dose o la sospensione del trattamento.

La mitomicina C va impiegata con grande cautela nei pazienti:

- 1) in mediocri condizioni generali;
- 2) sottoposti a grave intervento chirurgico;
- 3) epato- e nefropatici;
- 4) affetti da mielodepressione (la somministrazione del medicinale potrebbe esacerbare la mielodepressione);
- 5) con infezioni complicate (la somministrazione del medicinale potrebbe aggravare le infezioni dovute a depressione del midollo osseo);
- 6) affetti da varicella (si potrebbero determinare disordini sistemici fatali).

Il prodotto, come del resto la maggior parte dei farmaci antitumorali, ha dimostrato proprietà cancerogena negli animali in particolari condizioni sperimentali.

La comparsa di reazioni di ipersensibilità comporta l'immediata interruzione del trattamento.

L'uso del medicinale nel lungo periodo potrebbe aumentare e protrarre nel tempo le reazioni avverse.

È richiesta speciale precauzione per il possibile manifestarsi o aggravarsi di infezioni o tendenza a emorragie.

Occorre prendere precauzioni a causa del possibile manifestarsi di leucemia acuta o sindrome mielodisplastica (MDS) in pazienti trattati con Mitomycin C 10 mg ed altri agenti antineoplastici.

Mitomycin C 10 mg deve essere somministrata con cautela ai bambini prestando particolare attenzione al manifestarsi di reazioni avverse. In caso di somministrazione a bambini e adulti in età fertile occorre considerare i potenziali effetti del medicinale sulle gonadi.

La iniezione endovenosa di mitomicina C deve essere effettuata con la massima attenzione, particolarmente quando si prepara la soluzione e si scelgono la sede e il metodo dell'iniezione, che va effettuata nel modo più lento possibile poiché in rare occasioni si possono manifestare dolori vascolari e tromboflebite.

L'infusione deve essere effettuata con la maggiore cautela possibile. Se la soluzione di mitomicina C è somministrata fuori vena si può avere indurimento o necrosi nella sede dell'iniezione.

In caso di stravasamento di mitomicina C si raccomanda di infiltrare immediatamente l'area interessata con 5 ml di una soluzione di sodio bicarbonato all'8,4% e con la successiva iniezione di 4 mg di desametasone. Inoltre possono essere somministrati per via parenterale 200 mg di vitamina B<sub>6</sub> così da favorire la rigenerazione dei tessuti danneggiati.

Chi pratica l'iniezione endovenosa di mitomicina C deve evitare che la soluzione venga a contatto con la propria cute.

La somministrazione intrarteriosa può causare disturbi della cute come ulcera, indurimento, dolore, rossore, eritema, vesciche ed erosione della parte coinvolta che può comportare necrosi della cute e necrosi muscolare. Nel caso si manifestino questi sintomi occorre interrompere la somministrazione del medicinale e prendere le opportune precauzioni.

A seguito di somministrazione del medicinale nella arteria epatica possono manifestarsi soprattutto biloma, colangite (anche sclerosante) e necrosi del dotto biliare.

Nella somministrazione nell'arteria epatica, si deve stabilire tramite mezzi di indagine fotografica o altri la localizzazione della parte terminale del catetere e dell'area di distribuzione del medicinale, prestando attenzione alla possibile deviazione del catetere o al modificarsi della quantità di infusione, poiché l'afflusso della soluzione in altri siti, diversi da quelli mirati, può causare ulcera gastroduodenale, emorragie, perforazione, ecc.

Nel caso si sviluppino questi sintomi occorre interrompere la somministrazione del medicinale e prendere opportuni provvedimenti.

Se si osservano segni di polmonite interstiziale o fibrosi polmonare, il trattamento deve essere interrotto e devono essere intraprese misure appropriate.

Poiché la somministrazione intravesicale può causare la contrazione della vescica, sono stati riportati casi di calcinosi, disuria e poliuria, perforazione della vescica, necrosi della vescica e necrosi del pene.

Mitomycin C 10 mg deve essere pertanto iniettata con cautela.

Poiché l'efficacia di Mitomycin C 10 mg può essere ridotta con l'utilizzo di una soluzione per la ricostituzione a basso pH, si raccomanda di utilizzare la soluzione subito dopo la ricostituzione. Inoltre si raccomanda di evitare miscele con altre soluzioni iniettabili a basso pH.

Non utilizzare il farmaco oltre la data di scadenza riportata sulla confezione.

#### **Questo medicinale contiene sodio:**

Questo medicinale contiene 240 mg di sodio per flacone. Da tenere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di sodio

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Farmaci citostatici, CAF, fenilbutazone, fenitoina, pirazolinici = aumento della tossicità della mitomicina C (mielodepressione); adriamicina = aumento della tossicità dell'adriamicina (cardiotossicità); l'inattivazione epatica della mitomicina C è potenziata da: vit. B<sub>2</sub> B<sub>6</sub> C; cisteina, inosina, ATP, NADPH, DPN; sodio iposolfito.

La somministrazione concomitante di mitomicina con agenti antineoplastici alcaloidi della vinca (vindesina solfato etc.) può causare broncospasmo e dispnea. Il meccanismo è sconosciuto.

#### **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

La mitomicina C non deve essere usata durante la gravidanza.

##### Allattamento

La mitomicina C non deve essere usata durante l'allattamento.

##### Fertilità

Non è noto se la mitomicina C possa compromettere la fertilità.

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

L'eventuale insorgenza degli effetti indesiderati descritti nel paragrafo – Effetti indesiderati - può alterare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. In tali casi si consiglia di astenersi dalle attività suindicate.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

La principale manifestazione tossica della mitomicina C è la mielodepressione, particolarmente trombocitopenia e leucopenia. Solitamente la mielodepressione raggiunge il massimo circa quattro settimane dopo il trattamento e l'effetto tossico è cumulativo, con un rischio aumentato dopo ogni ciclo terapeutico.

Il trattamento non dovrebbe essere ripetuto finché la conta leucocitaria non è superiore a 4000/ml e quella piastrinica a 75.000/ml.

Se la neoplasia continua a progredire dopo due cicli terapeutici, il farmaco deve essere sospeso dato che le possibilità di risposta sono in tal caso assai scarse.

Lesioni ulcerative locali e processi infiammatori cellulari possono essere causati dallo stravasamento del farmaco durante l'esecuzione dell'endovenosa: si raccomanda la massima attenzione durante la somministrazione.

Gli eventi avversi correlati al trattamento sono:

Patologie del sistema emolinfopoietico:

mielodepressione, pancitopenia, leucopenia, neutropenia, granulocitopenia, neutropenia febbrile, trombocitopenia, eritropenia, anemia, anemia emolitica, sindrome emolitica uremica, trombosi, porpora trombocitopenica, emorragie.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

malattia polmonare interstiziale, fibrosi polmonare (vedere paragrafo 4.4), broncospasmo, pneumoniti, tosse, ipertensione polmonare e malattia polmonare veno-occlusiva (PVOD).

Patologie gastrointestinali:

nausea, vomito, diarrea, costipazione, disturbi addominali, stomatiti.

Patologie renali e urinarie:

insufficienza renale acuta, disturbi renali, cistiti, ematuria, proteinuria

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

rash, eritema, prurito, alopecia, eritrodisestesia palmare-plantare (PPE).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

anoressia, perdita di peso.

Infezioni ed infestazioni:

infezioni batteriche, virali o fungine a localizzazione varia, da lievi a moderate e di solito reversibili con appropriato trattamento. Sono stati riportati sepsi e shock settico.

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi):

sindrome mielodisplastica, leucemia mieloide acuta, leucemia acuta.

Patologie vascolari:

vampate di calore, ipertensione.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

febbre, raffreddamento, malessere, flebite nel sito di iniezione, edema.

Disturbi del sistema immunitario:

ipersensibilità, shock anafilattico, reazione anafilattoide, eosinofilia, sudorazione, abbassamento della pressione sanguigna, dispnea.

Patologie epatobiliari:

disturbi epatici del sistema parenchimatico, colecistiti e ittero.

**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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9. Sovradosaggio**

Non sono conosciuti casi di iperdosaggio.

Come per tutti i medicinali si consiglia, nel dubbio, la sospensione della terapia.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: altri antibiotici citotossici. Codice ATC: L01DC03

La mitomicina C, antitumorale della classe degli antibiotici (mostra infatti una notevole attività batteriostatica sui batteri Gram positivi e Gram negativi e su alcune specie di virus e rickettsie), viene attivata nei tessuti ad agente alchilante: il farmaco può così inibire la divisione delle cellule tumorali formando con il loro DNA un legame che ne provoca la frammentazione, interferendo inoltre con la biosintesi del DNA stesso.

### **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

#### Assorbimento

*In vivo* la mitomicina C scompare rapidamente dal plasma dopo somministrazione endovenosa.

L'emivita plasmatica dopo un bolo di 30 mg è di 17 minuti.

Gli studi sull'assorbimento della mitomicina C in corso di instillazione endovesicale del farmaco per neoplasie della mucosa vescicale dimostrano l'assenza di un significativo assorbimento sistemico del farmaco anche da vesciche con mucosa lesa.

#### Distribuzione

Dopo l'iniezione endovenosa di 30, 20 e 10 mg si sono riscontrati picchi delle concentrazioni seriche rispettivamente di 2,4; 1,7 e 0,52 mcg/ml.

#### Biotrasformazione

La clearance è imputabile soprattutto al metabolismo epatico, per quanto la mitomicina C possa essere metabolizzata altrettanto bene in altri tessuti, ed è inversamente proporzionale al picco di concentrazione plasmatica, probabilmente a causa della saturazione delle vie metaboliche.

#### Eliminazione

Circa il 10% della dose di mitomicina C somministrata è escreto immodificato nelle urine.

Dal momento che le vie metaboliche sono sature a dosi relativamente basse, la dose percentuale escreta nelle urine è tanto maggiore quanto più elevata è la dose somministrata. Nei bambini, l'escrezione della mitomicina C somministrata endovena ha un comportamento analogo a quello riscontrato negli adulti.

### **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

DL 50: topo i.p. 8,5 mg/kg/die, ratto i.p. 2,5 mg/kg/die, cane e.v. 1 mg/kg/die. La principale manifestazione tossica della mitomicina C è l'ipoplasia midollare, caratterizzata da piastrinopenia e/o leucopenia. L'effetto tossico è cumulativo, con rischio aumentato dopo ogni ciclo terapeutico, il che rende necessario un attento controllo dei globuli bianchi e delle piastrine.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

Cloruro di sodio

### **6.2. Incompatibilità**

Il medicinale non è stabile in soluzioni acide oppure contenenti sostanze con gruppi SH, come cisteina e cistina.

### **6.3. Periodo di validità**

4 anni.

### **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce

Dopo che la mitomicina C è stata posta in soluzione con acqua sterile per preparazioni iniettabili, è preferibile impiegare il farmaco entro 6 ore. Se è necessario conservare la soluzione, questa va mantenuta al riparo dalla luce e ad una temperatura compresa fra 2° e 6° C; in questo modo il prodotto è stabile per un periodo di 6 giorni.

Se aggiunta a liquidi per infusione, la soluzione risultante va impiegata immediatamente.

#### **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Scatola contenente 1 flacone di vetro dosato a 10 mg di mitomicina C.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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

Mitomicina C non deve venire a contatto con la pelle; se ciò dovesse avvenire si raccomanda di lavare la parte, più volte, con una soluzione di bicarbonato di sodio al 8,4%, seguita da lavaggio con acqua e sapone. Non devono essere utilizzate creme per le mani ed emollienti in quanto potrebbero facilitare l'assorbimento del farmaco nel tessuto epidermico.

In caso di contatto con gli occhi, si raccomanda di lavarli ripetutamente con soluzione salina. A causa di evidenze di danni alla cornea si consiglia il monitoraggio per diversi giorni e, se necessario l'avvio di un trattamento appropriato.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Kyowa Kirin Holdings B.V, Bloemlaan 2, 2132NP - Hoofddorp, Netherlands

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

AIC n. 016766026 - "10mg polvere per soluzione iniettabile" 1 Flacone

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

MITOMYCIN C 10 mg polvere per soluzione iniettabile:

Data della prima autorizzazione: Gennaio 1987

Rinnovo dell'autorizzazione: Aprile 2010

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE:

MITOMYCIN C 40 mg polvere per soluzione endovesicale

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flacone contiene:

Principio attivo: Mitomicina C 40 mg

#### Eccipiente con effetti noti:

Ogni flacone contiene 378 mg di sodio (come sodio cloruro)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione endovesicale.

Polvere da blu a viola

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Come agente singolo nel trattamento di tumori superficiali della vescica. Inoltre, è stato dimostrato che instillazioni post-operatorie di MITOMYCIN C 40 mg possono ridurre il tasso di recidiva in pazienti con tumore superficiale della vescica di nuova diagnosi.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Nel trattamento di tumori superficiali della vescica la dose abituale è 20- 40 mg dissolti in 20-40 ml di diluente, instillati nella vescica attraverso un catetere uretrale, una volta a settimana o tre volte a settimana, per un totale di 20 dosi. La dose deve essere trattenuta dal paziente per minimo un'ora. Durante questo periodo di un'ora, si deve ruotare il paziente d ogni 15 minuti per assicurarsi che MITOMYCIN C 40 mg venga a contatto con tutte le aree dell'urotelio vescicale.

Quando la vescica viene svuotata con la minzione, bisogna prestare cautela che non ci sia contaminazione locale dell'inguine e dell'area dei genitali.

Nella prevenzione di tumori superficiali ricorrenti della vescica, sono stati usati diversi dosaggi. Questi includono 20 mg in 20 ml di diluente ogni due settimane e 40 mg in 40 ml di diluente una volta al mese o tre volte al mese. La dose viene instillata nella vescica attraverso un catetere uretrale.

In entrambi i casi, la dose deve essere aggiustata in base all'età e alle condizioni del paziente.

##### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di MITOMYCIN C 40 mg nei bambini non è stata stabilita. Non sono disponibili dati.

### Modo di somministrazione

MITOMYCIN C 40 mg è intesa per uso endovescicale solo dopo dissoluzione.

Per le istruzioni sulla ricostituzione prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3. Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Trombocitopenia, coagulopatie o un'aumentata tendenza ad emorragia secondaria ad altre cause.

### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

MITOMYCIN C 40 mg deve essere somministrata sotto la supervisione di un medico esperto in chemioterapia citotossica.

#### **MITOMYCIN C 40 mg va impiegata con grande cautela nei pazienti:**

- 1) Pazienti con disfunzioni epatiche o renali in quanto le reazioni avverse potrebbero essere aumentate. E' stata segnalata occasionalmente dopo il trattamento grave tossicità renale e pertanto la funzionalità renale deve essere monitorata prima dell'inizio del trattamento e ogni volta dopo ogni ciclo.
- 2) Pazienti con depressione del midollo osseo in quanto la somministrazione del medicinale potrebbe esacerbare la mielodepressione;
- 3) Pazienti con infezioni complicate in quanto la somministrazione del medicinale potrebbe aggravare le infezioni dovute a depressione del midollo osseo;
- 4) Pazienti affetti da varicella in quanto si potrebbero determinare disordini sistemici fatali.

#### **Precauzioni Importanti**

- 1) I pazienti devono essere attentamente monitorati con test di laboratorio frequenti (test ematologici, test della funzionalità del fegato, test della funzionalità renale, etc) prestando particolare attenzione alla conta ematica periferica, inclusa la conta delle piastrine in quanto possono verificarsi reazioni avverse gravi quali la depressione del midollo osseo. Non devono essere somministrate dosi ripetute a meno che la conta dei leucociti sia al di sopra di  $3,0 \times 10^9/L$  e la conta piastrinica  $90 \times 10^9/L$  o più. Il nadir è generalmente circa 4 settimane dopo il trattamento e la tossicità è solitamente cumulativa, con un rischio aumentato dopo ogni ciclo di trattamento. Se si osservano anomalie, devono essere prese misure appropriate quali la riduzione della dose o l'interruzione della somministrazione. In aggiunta, MITOMYCIN C 40 mg deve essere somministrata con cautela in quanto l'uso prolungato del medicinale può aumentare le reazioni avverse, che possono essere prolungate.
- 2) Si richiede speciale precauzione a causa della possibilità di manifestazione o aggravamento di infezioni e tendenza al sanguinamento.
- 3) Deve essere prestata attenzione al possibile manifestarsi di leucemia acuta o sindrome mielodisplatica (MDS) in pazienti trattati con MITOMYCIN C 40 mg in combinazione con altri agenti antineoplastici.
- 4) MITOMYCIN C 40 mg deve essere somministrata con cautela nei bambini, prestando particolare attenzione al manifestarsi di reazione avverse.

#### **Precauzioni durante la somministrazione**

Poiché sono stati riportati casi di calcinosi, contrattura della vescica, cistite associata a disuria, pollachiuria, perforazione della vescica, necrosi della vescica e/o necrosi del pene, in pazienti che ricevevano MITOMYCIN C 40 mg per via endovescicale, il medicinale deve essere pertanto iniettato con cautela. Bisogna esercitare cautela quando MITOMYCIN C 40 mg viene somministrata per via endovescicale in pazienti che sono a rischio di perforazione della vescica (ad es. a seguito di intervento alla vescica) a causa del rischio di stravasamento dalla vescica.



Questo medicinale contiene 378 mg di sodio per flacone, equivalente a 19% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

#### **Popolazione pediatrica**

La sicurezza di MITOMYCIN C 40 mg in lattanti con basso peso alla nascita, neonati, lattanti e bambini non è stata stabilita (vedere **Precauzioni Importanti** 4 e il paragrafo 4.6).

#### **Uso negli anziani**

Dato che i pazienti anziani hanno spesso funzioni fisiologiche ridotte, possono verificarsi depressione del midollo osseo, che può essere prolungata, e disturbi renali. MITOMYCIN C 40 mg deve pertanto essere somministrata con cautela nei pazienti anziani e deve essere effettuato un attento monitoraggio delle condizioni del paziente facendo particolare attenzione alla dose e agli intervalli tra le dosi.

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

MITOMYCIN C 40 mg deve essere somministrata con cautela quando viene somministrata in combinazione con:

- Altri agenti antineoplastici e irradiazione in quanto le reazioni avverse quali depressione del midollo osseo possono essere più pronunciate
- Agenti antineoplastici alcaloidi della vinca quale vindesina solfato in quanto si possono verificare broncospasmo e dispnea

#### **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

MITOMYCIN C 40 mg non è raccomandata durante la gravidanza e in donne potenzialmente fertili che non usano contraccettivi.

##### Allattamento

L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con MITOMYCIN C 40 mg.

Non è noto se Mitomicina C/i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno.

I rischi per i neonati/lattanti non possono essere esclusi.

##### Fertilità

Non è noto se la mitomicina C possa compromettere la fertilità.

Nel caso che la somministrazione di MITOMYCIN C 40 mg è richiesta nei bambini o in pazienti in età fertile, i potenziali effetti sulle gonadi devono essere considerati.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare e usare macchinari.

Sono state riportate stanchezza generalizzata e letargia in rare occasioni. Se avvertono questi sintomi, i pazienti devono essere avvisati di non guidare o usare macchinari.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

E' stata usata la terminologia MedDRA (Medical Dictionary of Regulatory Activities) per la descrizione della classificazione per organi e sistemi e delle reazioni avverse al medicinale.

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per organi e sistemi e secondo la frequenza usando la seguente convenzione:

molto comune	$\geq 1/10$
comune	da $\geq 1/100$ a $< 1/10$
non comune	da $\geq 1/1,000$ a $< 1/100$
raro	da $\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$
molto raro	$< 1/10,000$
non nota	la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

Gli effetti indesiderati più comunemente riportati a seguito della somministrazione endovescicale di MITOMYCIN C 40 mg sono stati irritazione vescicale, ematuria, malessere, cistite, disuria, prurito e rash.

Classificazione per organi e sistemi	Frequenza
<u>Infezioni ed infestazioni</u>	<u>Frequenza: Non nota</u> infezioni batteriche, virali o fungine, sepsi e shock settico
<u>Patologie del sistema emolinfopoietico</u>	<u>Frequenza: Molto raro</u> Trombocitopenia e leucopenia  <u>Frequenza: Non nota</u> Mielodepressione, anemia, neutropenia, pancitopenia, granulocitopenia, eritropenia, eosinofilia
<u>Disturbi del sistema immunitario</u>	<u>Frequenza: Comune</u> Ipersensibilità  <u>Frequenza: Molto raro</u> Reazione anafilattica, shock anafilattico
<u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</u>	<u>Frequenza: non nota</u> Anoressia, perdita di peso
<u>Patologie vascolari</u>	<u>Frequenza: non nota</u> vampate di calore, ipertensione, emorragie
<u>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</u>	<u>Frequenza: Molto raro</u> malattia polmonare interstiziale  <u>Frequenza: non nota</u> Disordini respiratori, fibrosi polmonare, broncospasmo, tosse, edema polmonare
<u>Patologie gastrointestinali</u>	<u>Frequenza: Molto raro</u> Nausea e vomito, diarrea  <u>Frequenza: non nota</u> Costipazione
<u>Patologie epatobiliari</u>	<u>Frequenza: non nota</u> disturbi epatici, ittero
<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u>	<u>Frequenza: Comune</u> rash, prurito, eritrodismetesia palmare-plantare  <u>Frequenza: Molto raro</u> Alopecia  <u>Frequenza: non nota</u>

	Eritema, vescicole, ulcerazioni, necrosi della cute
<u>Patologie renali e urinarie</u>	<p><u>Frequenza: Molto comune</u> Ematuria, irritazione della vescica</p> <p><u>Frequenza: Molto raro</u> Insufficienza renale acuta, disordini renali (inclusi modifiche anomale nei livelli di urea nel sangue [BUN], creatinina, clearance della creatinina), perforazione della vescica, necrosi della vescica</p> <p><u>Frequenza: non nota</u> Contrattura della vescica, minzione urgente, proteinuria</p>
<u>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</u>	<p><u>Frequenza: non nota</u> Necrosi del pene</p>
<u>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</u>	<p><u>Frequenza: Molto comune</u> Malessere</p> <p><u>Frequenza: non nota</u> Piressia (brividi), edema, calcinosi, dolore, debolezza generalizzata, letargia</p>

#### 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9. Sovradosaggio**

Sono stati riportati alcuni casi di sovradosaggio.

Devono essere eseguiti un attento monitoraggio del paziente e un trattamento appropriato.

### **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

#### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: altri antibiotici citotossici. Codice ATC: L01DC03

MITOMYCIN C 40 mg è un antitumorale della classe degli antibiotici (mostra infatti una notevole attività batteriostatica sui batteri Gram positivi e Gram negativi e su alcune specie di virus e rickettsie), che viene attivata nei tessuti ad agente alchilante: il medicinale può così inibire la divisione delle cellule tumorali formando con il loro DNA un legame che ne provoca la frammentazione, interferendo inoltre con la biosintesi del DNA stesso.

#### **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

##### Assorbimento

*In vivo* MITOMYCIN C 40 mg scompare rapidamente dal plasma dopo somministrazione endovenosa. L'emivita plasmatica dopo un bolo di 30 mg è di 17 minuti.

Gli studi sull'assorbimento della mitomicina C in corso di instillazione endovesicale del farmaco per neoplasie della mucosa vescicale dimostrano l'assenza di un significativo assorbimento sistemico del farmaco anche da vesciche con mucosa lesa.

#### Distribuzione

Dopo l'iniezione endovenosa di 30, 20 e 10 mg si sono riscontrati picchi delle concentrazioni seriche rispettivamente di 2,4; 1,7 e 0,52 mcg/ml.

#### Biotrasformazione

La clearance è imputabile soprattutto al metabolismo epatico, per quanto MITOMYCIN C 40 mg possa essere metabolizzata altrettanto bene in altri tessuti, ed è inversamente proporzionale al picco di concentrazione plasmatica, probabilmente a causa della saturazione delle vie metaboliche.

#### Eliminazione

Circa il 10% della dose di MITOMYCIN C 40 mg somministrata è escreto immodificato nelle urine.

Dal momento che le vie metaboliche sono sature a dosi relativamente basse, la dose percentuale escreta nelle urine è tanto maggiore quanto più elevata è la dose somministrata. Nei bambini, l'escrezione della mitomicina C somministrata endovena ha un comportamento analogo a quello riscontrato negli adulti.

### **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

Studi nei topi hanno mostrato la teratogenicità di MITOMYCIN C 40 mg manifestata come inibizione dello sviluppo, palatoschisi, coda ipoplastica, mandibola ipoplastica, ectrodattilia etc.

DL 50: topo i.p. 8,5 mg/kg/die, ratto i.p. 2,5 mg/kg/die, cane e.v. 1 mg/kg/die. La principale manifestazione tossica della mitomicina C è l'ipoplasia midollare, caratterizzata da piastrinopenia e/o leucopenia. L'effetto tossico è cumulativo, con rischio aumentato dopo ogni ciclo terapeutico, il che rende necessario un attento controllo dei globuli bianchi e delle piastrine.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

Cloruro di sodio

### **6.2. Incompatibilità**

Il medicinale non è stabile in soluzioni acide oppure contenenti sostanze con gruppi SH, come cisteina e cistina.

### **6.3. Periodo di validità**

2 anni.

### **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce

Dopo ricostituzione, la soluzione è chimicamente e fisicamente stabile per 24 ore se al riparo dalla luce e non esposta a fonti di calore. Non refrigerare.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, i tempi di conservazione in-use e le condizioni precedenti all'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

#### **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

MITOMYCIN C 40 mg è contenuta in flaconi trasparenti, di vetro Tipo I con un tappo di gomma e una ghiera di alluminio con la parte superiore colorata.

I seguenti colori del tappo sono usati per distinguere i differenti dosaggi del prodotto:

<b>Dosaggio</b>	<b>Misura del flacone</b>	<b>Colore del tappo</b>
10 mg	30 ml	Viola
40 mg	50 ml	Lavanda

Scatola contenente 1 flacone di vetro dosato a 40 mg di mitomicina C.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il contenuto della fiala deve essere ricostituito con acqua per iniezioni o salina, almeno 40 ml per la fiala da 40 mg. Se possibile, evitare di miscelare con soluzioni iniettabili a basso pH.

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

MITOMYCIN C 40 mg non deve venire a contatto con la cute; se ciò dovesse avvenire si raccomanda di lavare accuratamente la parte con sapone e molta acqua. Non devono essere utilizzate creme per le mani ed emollienti in quanto potrebbero facilitare l'assorbimento del farmaco nel tessuto epidermico.

In caso di contatto con gli occhi, si raccomanda di lavarli ripetutamente con soluzione salina. Si raccomanda un monitoraggio di alcuni giorni per rilevare un danno della cornea e se necessario, iniziare il trattamento appropriato.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Kyowa Kirin Holdings B.V., Bloemlaan 2, 2132NP Hoofddorp, Paesi Bassi

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

AIC n. 016766040 - "40mg polvere per soluzione endovesicale" 1 Flacone

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: Novembre 1998

Rinnovo dell'autorizzazione: Aprile 2010

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**