

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Mitomicină Accord 40 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon de Mitomicină Accord conține mitomicină 40 mg. După reconstituire, 1 ml soluție conține mitomicină 0,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Pulbere sau pulbere compactă de culoare albastru-violet.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Mitomicina este utilizată în tratamentul paliativ al tumorilor.

Este indicată administrarea **intravenoasă** a mitomicinei ca monoterapie sau în chimioterapia citostatică combinată în cazurile de:

- carcinom gastric avansat
- carcinom mamar avansat și/sau metastazat

De asemenea, mitomicina este indicată pentru administrare **intravenoasă** în chimioterapia citostatică combinată, în cazurile de:

- carcinom bronho-pulmonar fără celule mici
- carcinom pancreatic avansat

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Mitomicina trebuie folosită numai de medici cu experiență în acest tip de terapie, dacă este strict indicat și cu monitorizarea continuă a parametrilor hematologici. Este esențial ca injecția să fie administrată intravenos. Dacă medicamentul este injectat perivascular, în zona respectivă se produce necroză extinsă.

Dacă nu este prescris altfel, dozele de mitomicină sunt după cum urmează:

Administrare intravenoasă

În monoterapie citostatică, mitomicina este administrată de obicei intravenos, ca injecție în bolus. Dozele recomandate sunt de 10 - 20 mg/m² suprafață corporală o dată la 6 - 8 săptămâni, de 8 - 12 mg/m² suprafață corporală o dată la 3 - 4 săptămâni sau de 5 - 10 mg/m² suprafață corporală o dată la 1 - 6 săptămâni, în funcție de schema de tratament folosită.

O doză mai mare de 20 mg/ m² rezultă în manifestări toxice fără beneficii terapeutice. Doza cumulativă maximă de mitomicină este de 60 mg/ m².

În terapia combinată, dozele sunt considerabil mai mici. Datorită riscului de mielotoxicitate aditivă, nu se poate face abatere fără un motiv întemeiat de la protocoalele de tratament cu rezultate dovedite.

Grupuri speciale de pacienți

Doza trebuie redusă la pacienții care au primit anterior terapie extensivă cu citostatice, în caz de mielosupresie sau la pacienții vârstnici.

Vârstnici

Nu există suficiente date provenind din studiile clinice cu privire la utilizarea mitomicinei la pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste.

Medicamentul nu trebuie utilizat la pacienți cu insuficiență renală (vezi pct. 4.3).

Medicamentul nu este recomandat la pacienți cu insuficiență hepatică din cauza lipsei datelor privind eficacitatea și siguranța la acest grup de pacienți.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea mitomicinei la copii cu vârsta între 0 și 17 ani nu au fost stabilite.

Mod de administrare

Mitomicina este destinată pentru injecție sau perfuzie intravenoasă, după dizolvare. Este posibilă utilizarea parțială.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Mitomicină Accord 40 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă nu se va reconstitui în apă, indiferent de modul de administrare (de exemplu, intravenos).

Observații

- Mitomicină Accord nu trebuie utilizat în injecții mixte.
- Alte soluții pentru injecție sau perfuzie trebuie administrate separat.
- Este esențial ca injecția să fie administrată intravenos.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Alăptare (vezi pct. 4.6)

În terapia sistemică

Pancitopenia, leucopenia sau trombopenia izolată, diateza hemoragică și infecțiile acute reprezintă contraindicații absolute.

Disfuncțiile ventilatorii pulmonare restrictive sau obstructive, disfuncția renală, disfuncția hepatică și/sau o stare generală proastă de sănătate reprezintă contraindicații relative. Corelarea temporală cu radioterapia sau administrarea unui alt citostatic poate reprezenta o altă contraindicație.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Din cauza efectelor toxice ale mitomicinei asupra măduvei osoase, alte modalități de tratament mielotoxic (în special cu alte citostatice, radiații) trebuie administrate cu deosebită precauție pentru a reduce la minimum riscul de mielosupresie aditivă.

Este esențial ca injecția să fie administrată intravenos. Dacă medicamentul este injectat perivascular, în zona respectivă se produce necroză extensivă. Pentru evitarea necrozei se recomandă următoarele măsuri:

- Injecția se face întotdeauna în vasele de sânge mari din brațe.
- Nu se injectează direct intravenos, ci de preferință prin tubul unei perfuzii care funcționează bine și în siguranță.
- După administrarea printr-o linie venoasă centrală, înainte de a îndepărta canula, aceasta se curăță cu jet de lichid timp de câteva minute folosind perfuzia pentru a elimina orice rest de mitomicină.

Dacă se produce extravazare, se recomandă folosirea imediată, locală, a soluției de hidrogenocarbonat de sodiu 8,4%, urmată de o injecție cu 4 mg dexametazonă. Administrarea sistemică a unei injecții de 200 mg de vitamina B6 poate ajuta într-o oarecare măsură la regenerarea țesuturilor afectate.

Tratamentul de lungă durată poate avea drept consecință toxicitate cumulată asupra măduvei osoase. Supresia măduvei osoase se poate manifesta doar după un interval de timp, efectele cele mai puternice apărând după 4 – 6 săptămâni, în urma acumulării după utilizarea prelungită și, ca atare, necesită adesea ajustarea individuală a dozei.

Deseori, pacienții vârstnici prezintă funcții fiziologice reduse, depresia măduvei osoase, care poate fi prelungită, așa încât mitomicina trebuie administrată cu deosebită precauție la acest grup, cu monitorizarea atentă a stării pacientului.

Este necesară precauție deosebită la posibila recurență sau agravare a infecțiilor sau a tendinței de sângerare.

Mitomicina este o substanță mutagenă și posibil carcinogenă la om. Trebuie evitat contactul cu pielea și membranele mucoase.

În caz de simptome pulmonare, care nu pot fi atribuite unei alte boli existente, tratamentul trebuie întrerupt imediat. Toxicitatea pulmonară poate fi tratată cu succes folosind steroizi.

De asemenea, tratamentul trebuie întrerupt imediat dacă există simptome de hemoliză sau semne de disfuncție renală (nefrotoxicitate).

La doze > 30 mg de mitomicină/m² suprafață corporală s-a observat anemie hemolitică microangiopatică. Se recomandă monitorizarea atentă a funcției renale.

Noi descoperiri sugerează oportunitatea unui studiu terapeutic pentru îndepărtarea complexelor imune, care par să joace un rol semnificativ în instalarea simptomelor prin intermediul proteinei stafilococice A.

Apariția leucemiei acute (în unele cazuri după faza preleucemică) și a sindromului mielodisplastic au fost raportate la pacienți care au primit concomitent tratament cu alte medicamente antineoplazice.

Imunizarea cu vaccinuri cu virus viu (de exemplu, vaccinarea împotriva febrei galbene) crește riscul de infecție și alte reacții adverse, cum ar fi vaccinia gangrenosum și generalized vaccinia, la pacienții cu imunocompetență redusă, cum ar fi în timpul tratamentului cu mitomicină. Prin urmare, vaccinurile cu virus viu nu trebuie administrate în timpul tratamentului. Se recomandă utilizarea vaccinurilor cu virus viu cu prudență după oprirea chimioterapiei și vaccinarea nu mai devreme de 3 luni de la ultima doză de chimioterapie (vezi pct. 4.5).

Verificări și măsuri de siguranță recomandate în cazul administrării intravenoase:

Înainte de începerea tratamentului

- Hemoleucograma completă
- Verificarea funcției pulmonare pentru a vedea dacă se suspectează o disfuncționalitate pulmonară pre-existentă

- Verificarea funcției renale pentru a exclude insuficiența renală
- Verificarea funcției hepatice pentru a exclude insuficiența hepatică

Pe durata tratamentului

- Monitorizarea regulată a hemoleucogramei
- Monitorizarea atentă a funcției renale

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Sunt posibile interacțiuni mielotoxice cu alte tipuri de tratament cu efect toxic asupra măduvei osoase (în special alte medicamente citotoxice, radiații).

Combinăția cu alcaloizi din vinca sau bleomicină poate potența toxicitatea pulmonară.

S-a raportat un risc crescut de apariție a sindromului uremic hemolitic la pacienți cărora li s-a administrat concomitent mitomicină și 5-fluorouracil sau tamoxifen.

În experimente la animale, administrarea de clorhidrat de piridoxină (vitamina B₆) a avut drept rezultat pierderea efectului mitomicinei.

În timpul tratamentului cu mitomicină nu trebuie administrate injecții cu vaccinuri vii.

Cardiotoxicitatea Adriamycin (doxorubicinei) poate fi potențată de mitomicină.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind utilizarea mitomicinei la femeile gravide. Studiile la animale au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Mitomicina are un efect mutagen, teratogen și carcinogen și, prin urmare, poate afecta dezvoltarea unui embrion. Mitomicina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii. În cazul unei indicații vitale pentru tratamentul unei paciente gravide, trebuie efectuată o consultație medicală cu privire la riscul efectelor nocive asupra copilului, asociate cu tratamentul.

Alăptarea

Se pare că mitomicina este excretată în laptele matern. Datorită efectelor mutagene, teratogene și cancerigene dovedite, mitomicina nu trebuie administrată în timpul alăptării. Femeile care alăptează trebuie mai întâi să întrerupă alăptarea înainte de inițierea tratamentului cu mitomicină.

Fertilitatea/Contracepția la bărbați și femei

Pacientele mature din punct de vedere sexual trebuie să utilizeze măsuri contraceptive sau să practice abstenența sexuală pe durata chimioterapiei și timp de 6 luni după încheierea acesteia.

Mitomicina este genotoxică. Bărbații tratați cu mitomicină sunt sfătuiți să nu conceapă un copil în timpul tratamentului și timp de 6 luni după încheierea acestuia și să solicite consiliere cu privire la conservarea spermei înainte de începerea tratamentului, deoarece există posibilitatea apariției infertilității ireversibile cauzate de terapia cu mitomicină.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Chiar și atunci când sunt utilizate potrivit instrucțiunilor, aceste medicamente pot produce greață și vărsături și ca atare prelungeste timpul de reacție în așa măsură încât este afectată capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Aceasta se întâmplă mai pregnant în condițiile consumului de alcool etilic.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență.

Frecvențele de mai jos sunt definite ca:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1,000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ și $< 1/1,000$), foarte rare ($< 1/10,000$) sau cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Reacții adverse posibile în timpul terapiei sistemice

Cele mai frecvente reacții adverse ale mitomicinei administrate sistemic sunt simptomele gastro-intestinale, cum ar fi greață și vărsături și supresia măduvei osoase cu leucopenie și predominant cu trombocitopenie. Această supresie a măduvei osoase apare la până la 65% dintre pacienți.

La cel mult 10% dintre pacienți este de așteptat toxicitate gravă asupra organelor sub formă de pneumonie interstițială sau nefrotoxicitate.

Mitomicina are potențial hepatotoxic.

Tulburări hematologice și limfatice	<u>Foarte frecvente</u> Supresia măduvei osoase, leucopenie, trombocitopenie <u>Rare</u> Infecții cu risc vital, septicemie, anemie hemolitică
Tulburări ale sistemului imunitar	<u>Foarte rare</u> Reacție alergică severă
Tulburări cardiace	<u>Rare</u> Insuficiență cardiacă după terapie anterioară cu antraciline
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	<u>Frecvente</u> Pneumonie interstițială, dispnee, tuse, dificultăți de respirație <u>Rare</u> Hipertensiune arterială pulmonară, boală pulmonară veno-ocluzivă (BPVO)
Tulburări gastro-intestinale	<u>Foarte frecvente</u> Greață, vărsături <u>Mai puțin frecvente</u> Mucozită, stomatită, diaree, anorexie
Tulburări hepatobiliare	<u>Rare</u> Disfuncție hepatică, creștere a transaminazelor, icter, boală hepatică veno-ocluzivă (BHVO)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<u>Frecvente</u> Exantem, erupție cutanată alergică, dermatită de contact, eritem palmoplantar <u>Mai puțin frecvente</u> Alopecie <u>Rare</u> Exantem generalizat
Tulburări renale și ale căilor urinare	<u>Frecvente</u> Disfuncție renală, creșterea creatininei serice, glomerulopatie, nefrotoxicitate <u>Rare</u> Sindrom hemolitic uremic (SHU) (adesea letal), anemie hemolitică microangiopatică (sindrom AHMA)

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<u>Frecvente</u> <i>În caz de extravazare:</i> Celulită, necroză tisulară <u>Mai puțin frecvente</u> Febră
--	--

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
 Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
 București 011478- RO
 e-mail: adr@anm.ro
 Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, este de așteptat mielotoxicitate severă sau chiar mielofiză, efectul clinic complet apărând doar după aproximativ 2 săptămâni.

Intervalul de timp până când numărul de leucocite scade până la cea mai redusă valoare poate fi de 4 săptămâni. Ca atare, trebuie realizată monitorizarea hematologică atentă, prelungită, și în cazul în care se suspectează supradozajul.

Deoarece nu există niciun antidot eficient, trebuie exercitată extremă prudență la fiecare administrare.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, alte antibiotice citotoxice, codul ATC: L01DC03

Antibioticul mitomicină este un medicament citostatic din grupul agenților alchilanți.

Mitomicina este un antibiotic cu efect antineoplasic, izolat din *Streptomyces caespitosus*, și care se prezintă sub formă inactivă. Activarea ca agent alchilant trifuncțional are loc rapid, fie la pH-ul fiziologic în prezența NADPH-ului seric, fie intracelular, practic în toate celulele din corp cu excepția creierului, deoarece mitomicina nu poate depăși bariera sânge-creier. Toți cei trei radicali alchilanți provin din grupele chinone, aziridine și uretan. Mecanismul de acțiune se bazează cu precădere pe alchilarea ADN-ului (într-o măsură mai mică a ARN-ului), cu inhibarea corespunzătoare a sintezei ADN-ului. Gradul de afectare a ADN-ului este corelat cu efectul clinic și este mai redus în celulele mai rezistente decât în cele sensibile. Ca și în cazul celorlalți agenți alchilanți, celulele proliferative sunt mai afectate decât cele aflate în faza de repaus (G0) a ciclului celular. În plus, se eliberează radicali liberi de peroxid în special atunci când se utilizează doze mai mari, ceea ce duce la ruperi ale ADN-ului. Eliberarea de radicali de peroxid este asociată cu reacțiile adverse specifice fiecărui organ.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

În urma administrării intravenoase a 10 - 20 mg/m² de mitomicină, au fost măsurate valori maxime ale concentrației plasmaticе, de 0,4 - 3,2 μg/ml. Timpul de înjumătățire biologică este scurt, între 40 și 50 de minute. Nivelul concentrației serice scade biexponențial, accentuat în primele 45 de minute și mai încet ulterior.

După aproximativ 3 ore, nivelul concentrației serice este de obicei sub limita de detecție. Metabolizarea și eliminarea au loc în principal la nivelul ficatului. Ca atare, au fost descoperite concentrații mari de mitomicină în vezica biliară. Excreția renală are un rol minor în eliminare.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile la animale, mitomicina a avut un efect toxic asupra tuturor țesuturilor proliferative, în special asupra celulelor măduvei osoase și ale mucoasei gastro-intestinale, iar spermatogeneza a fost inhibată.

Mitomicina are proprietăți mutagene, carcinogene și teratogene, care pot fi demonstrate în cadrul unor modele experimentale adecvate.

Toleranța locală

Dacă este injectată în exteriorul unei vene sau în caz de extravazare în țesutul înconjurător, mitomicina produce necroză severă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E 421)

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Înainte de deschiderea flaconului: 3 ani

Medicamentul reconstituit trebuie utilizat imediat.

Conținutul flacoanelor este destinat unei singure utilizări. Soluția neutilizată trebuie aruncată.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condițiile de păstrare a medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Mitomicină Accord este condiționat în flacon de sticlă tip I de culoare brună de 100 ml cu dop de cauciuc bromobutilic și sigiliu din aluminiu albastru regal.

Flaconul de 40 mg este ambalat în cutii cu 1 sau 5 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și ale instrucțiuni de manipulare

Mitomicină Accord 40 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă nu se va reconstitui în apă. Conținutul flaconului de 40 mg trebuie reconstituit cu 80 ml ser fiziologic sau soluție de glucoză 20%.

Conținutul flaconului de 40 mg nu poate fi reconstituit la o concentrație de 1 mg/ml. Dacă această concentrație este necesară, trebuie utilizat alt medicament.

Lichid pentru reconstituire/diluare	Concentrație	Interval pH	Osmolalitate
Ser fiziologic	0,5 mg/ml, (reconstituire) 0,1 mg/ml (diluare)	4,5 – 7,5	Aprox. 290 mOsm/Kg
Soluție de glucoză 20%	0,5 mg/ml, (reconstituire) 0,1 mg/ml (diluare)	3,5 – 7,0	Aprox. 1100 mOsm/Kg

Personalul medical care poartă o sarcină nu trebuie să se ocupe de și/sau să administreze medicamentul. Mitomicină Accord nu trebuie să intre în contact cu pielea. Dacă se întâmplă asta, trebuie spălată cu bicarbonat de sodiu 8,4%, urmat de apă și săpun. Nu trebuie utilizate creme de mâini sau emolienți, deoarece pot ajuta la penetrarea medicamentului în țesutul epidermic.

În caz de contact cu ochiul, acesta ar trebui să fie clătit de mai multe ori cu ser fiziologic. Apoi trebuie ținut sub observație mai multe zile pentru semne de leziuni corneene. Dacă este necesar, trebuie instituit tratament adecvat.

Soluția reconstituită este limpede, de culoare albastru-violet, lipsită de particule vizibile.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7, 02-677 Warszawa
Polonia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14679/2022/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări – Noiembrie 2017
Data reînnoirii autorizației – Septembrie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2022