

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Mitomicina medac, 40 mg, pó e solvente para solução intravesical

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis de Mitomicina medac contém 40 mg de mitomicina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução intravesical

Pó: Pó ou sólido cinzento a azul acinzentado.

Solvente: Solução límpida e incolor.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Mitomycin medac é indicada para administração intravesical para prevenção da recaída em doentes adultos com casos de carcinoma superficial da bexiga após ressecção transuretral.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Mitomicina medac tem de ser administrado por médicos com experiência nesta terapêutica, se for estritamente indicado.

Mitomicina medac destina-se a administração intravesical, após a reconstituição.

#### Posologia

Existem muitos regimes de administração intravesical para a mitomicina, variando na dose de mitomicina utilizada, na frequência de instilação e na duração da terapêutica.

Exceto especificação em contrário, a posologia de mitomicina é uma dose de 40 mg instilada na bexiga, uma vez por semana. Também podem ser utilizados regimes com instilações quinzenais, mensais ou trimestrais.

O especialista deve escolher o regime ideal, a frequência e a duração da terapêutica consoante o caso de cada doente.

O pH da urina deve ser superior a pH 6.

#### Populações especiais

A dose tem de ser reduzida em doentes submetidos anteriormente a uma terapêutica citostática extensiva, em caso de mielossupressão ou em doentes idosos.

Não existem disponíveis dados suficientes de estudos clínicos relativamente à utilização de mitomicina em doentes  $\geq 65$  anos de idade.

O medicamento não deve ser utilizado em doentes com compromisso renal (ver secção 4.3).

O medicamento não é recomendado em doentes com compromisso hepático, devido à inexistência de dados sobre a eficácia e segurança neste grupo de doentes.

#### População pediátrica

A segurança e a eficácia da mitomicina em crianças não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### Modo de administração

Mitomicina medac destina-se a instilação intravesical após dissolução.

Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

#### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1

Amamentação

Perfuração da parede da bexiga

Cistite

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Devido aos efeitos tóxicos da mitomicina sobre a medula óssea, outras modalidades terapêuticas mielotóxicas (em particular, outros agentes citostáticos, radiação) têm de ser administradas com uma precaução especial para minimizar o risco de mielossupressão aditiva.

Uma terapêutica a longo prazo pode resultar em toxicidade cumulativa na medula óssea. A mielossupressão pode apenas manifestar-se após algum tempo, manifestando-se mais intensamente passadas 4 – 6 semanas, acumulando-se após uma utilização prolongada e, por conseguinte, necessitando frequentemente de um ajuste posológico individual.

Muitas vezes, os doentes idosos têm uma função fisiológica reduzida e mielossupressão, que pode ser prolongada, por isso, a administração de mitomicina nesta população requer uma precaução especial e uma monitorização atenta do estado do doente.

A mitomicina é uma substância mutagénica e potencialmente carcinogénica nos seres humanos. O contacto com a pele e membranas mucosas deve ser evitado.

Em caso de sintomas pulmonares, que não possam ser atribuídos à doença subjacente, a terapêutica deve ser interrompida de imediato. A toxicidade pulmonar pode ser tratada eficazmente com esteroides.

A terapêutica também deve ser interrompida de imediato, se ocorrerem sintomas de hemólise ou indicações de disfunção renal (nefrotoxicidade). A ocorrência de uma síndrome hemolítica-urémica (SHU: insuficiência renal irreversível, anemia hemolítica microangiopática [síndrome AHMA] e trombocitopenia) é frequentemente fatal.

Com doses de > 30 mg de mitomicina/ m<sup>2</sup> de superfície corporal, foi observada anemia hemolítica microangiopática. Recomenda-se uma monitorização atenta da função renal.

Novas conclusões sugerem que um teste terapêutico pode ser adequado para a eliminação de complexos imunes que parecem desempenhar um papel importante no aparecimento de sintomas através da proteína estafilocócica A.

Foi notificada a ocorrência de leucemia aguda (em alguns casos, após a fase pré-leucémica) e síndrome mielodisplásico em doentes tratados concomitantemente com outros agentes antineoplásicos.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

##### Possível interação com a terapêutica sistémica

São possíveis interações mielotóxicas com outras modalidades de tratamento tóxico para a medula óssea (especialmente outros medicamentos citotóxicos, radiação).

A associação com alcaloides de vinca ou bleomicina pode reforçar toxicidade pulmonar.

Foi notificado um risco acrescido da síndrome hemolítica-urémica em doentes submetidos a uma administração concomitante de mitomicina e 5-fluorouracilo ou tamoxifeno.

Em experiências com animais, o cloridrato de piridoxina (vitamina B<sub>6</sub>) provocou a perda de efeito da mitomicina.

Não se deve proceder à inoculação de vacinas “vivas” durante o tratamento com mitomicina, porque os doentes podem correr mais riscos de ser infetados pela vacina “viva”.

A cardiototoxicidade da doxorrubicina pode ser reforçada pela mitomicina.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

Não existem dados sobre a utilização da mitomicina em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). A mitomicina tem um efeito mutagénico, teratogénico e carcinogénico e, por conseguinte, pode comprometer o desenvolvimento de um embrião.

As mulheres não devem engravidar durante o tratamento com mitomicina. No caso de uma gravidez durante o tratamento, deve ser assegurado um aconselhamento com um especialista em Genética.

##### Amamentação

Tudo indica que a mitomicina é excretada no leite materno. Devido aos seus comprovados efeitos mutagénicos, teratogénicos e carcinogénicos, a amamentação tem de ser descontinuada durante o tratamento com mitomicina (ver secção 4.3).

##### Fertilidade

Os doentes com maturidade sexual devem adotar medidas contraceptivas seguras ou praticar abstinência sexual durante a quimioterapia e nos 6 meses seguintes.

A mitomicina é genotóxica. Por conseguinte, os homens tratados com mitomicina são aconselhados a não conceber durante o tratamento e até 6 meses depois, assim como a procurar aconselhamento sobre a conservação do esperma antes do início da terapêutica, devido à possibilidade de infertilidade irreversível causada pela terapêutica com mitomicina.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Mesmo quando utilizados de acordo com as indicações, estes medicamentos podem causar náuseas e vômitos e, por conseguinte, prolongar os tempos de reação ao ponto de comprometer a capacidade de conduzir veículos ou operar máquinas. Isto aplica-se ainda mais em associação com álcool.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis estão listados abaixo por classes de sistemas de órgãos e frequência. Os efeitos indesejáveis são definidos como:

muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ) ou desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

#### Possíveis efeitos secundários com a terapêutica intravesical

Podem ocorrer reações adversas causadas pela solução para instilação intravesical ou depois de uma ressecção profunda.

Os efeitos indesejáveis mais frequentes da mitomicina administrada por via intravesical são reações alérgicas na pele sob a forma de exantema local (por exemplo, dermatite por contacto, também sob a forma de eritema palmar e plantar) e cistite.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<u>Frequentes</u> Erupção cutânea alérgica, dermatite de contacto, eritema palmo-plantar, prurido <u>Raros</u> Exantema generalizado
Doenças renais e urinárias	<u>Frequentes</u> Cistite (possivelmente hemorrágica), disúria, nictúria, polaquiúria, hematúria, irritação local da parede da bexiga <u>Muito raros ou desconhecido</u> Cistite necrotizante, cistite alérgica (eosinofílica), estenose do trato urinário eferente, redução da capacidade da bexiga, calcificação da parede da bexiga, fibrose da parede da bexiga, perfuração da bexiga

Se ocorrer realmente cistite, deve ser administrado um tratamento sistémico com anti-inflamatórios locais e analgésicos. Na maioria dos casos, a terapêutica com mitomicina pode ser continuada, se necessário com uma dose reduzida. Foram notificados casos isolados de cistite alérgica (eosinofílica) que necessitaram da descontinuação da terapêutica.

Após administração intravesical, apenas quantidades mínimas de mitomicina chegam à circulação sistémica. No entanto, em casos muito raros, foram notificados os seguintes efeitos indesejáveis sistémicos:

#### Possíveis efeitos indesejáveis sistémicos considerados muito raros, após administração intravesical

Doenças do sangue e do sistema linfático	Leucocitopenia, trombocitopenia
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Doença pulmonar intersticial
Doenças gastrointestinais	Náuseas, vômitos, diarreia
Afeções hepatobiliares	Aumento das transaminases
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia

Doenças renais e urinárias	Disfunção renal
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Febre

Possíveis efeitos secundários com a terapêutica sistémica

Os efeitos secundários mais frequentes da mitomicina administrada por via sistémica são sintomas gastrointestinais, como náuseas e vômitos, mielossupressão com leucopenia e principalmente trombocitopenia dominante. Esta mielossupressão ocorre em até 65% dos doentes.

Em até 10% dos doentes pode ser esperada toxicidade grave a nível dos órgãos, sob a forma de pneumonia intersticial ou nefrotoxicidade.

A mitomicina é potencialmente hepatotóxica.

Doenças do sangue e do sistema linfático	<u>Muito frequentes</u> Mielossupressão, leucopenia, trombocitopenia <u>Raros</u> Infeção potencialmente fatal, sepsia, anemia hemolítica
Doenças do sistema imunitário	<u>Muito raros</u> Reação alérgica grave
Cardiopatias	<u>Raros</u> Insuficiência cardíaca após terapêutica anterior com antraciclinas
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	<u>Frequentes</u> Pneumonia intersticial, dispneia, tosse, dispneia <u>Raros</u> Hipertensão pulmonar, doença pulmonar veno-oclusiva (DPVO)
Doenças gastrointestinais	<u>Muito frequentes</u> Náuseas, vômitos <u>Pouco frequentes</u> Mucosite, estomatite, diarreia, anorexia
Afeções hepatobiliares	<u>Raros</u> Disfunção hepática, aumento das transaminases, icterícia, doença veno-oclusiva (DVO) do fígado
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<u>Frequentes</u> Exantema, erupção cutânea alérgica, dermatite de contacto, eritema palmo-plantar

	<u>Pouco frequentes</u> Alopecia <u>Raros</u> Exantema generalizado
Doenças renais e urinárias	<u>Frequentes</u> Disfunção renal, aumento na creatinina sérica, glomerulopatia, nefrotoxicidade <u>Raros</u> Síndrome hemolítica urémica (SHU) (frequentemente fatal), anemia hemolítica microangiopática (síndrome AHMA)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	<u>Frequentes</u> Após extravasamento: Celulite, necrose tecidual <u>Pouco frequentes</u> Febre

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: + 351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem, é esperada a ocorrência de mielotoxicidade grave ou até de mieloftise, com o efeito clínico completo a manifestar-se apenas 2 semanas depois, aproximadamente.

O período em que o número de leucócitos cai para o valor mais baixo pode ser de 4 semanas. Por conseguinte, também deve proceder-se a uma atenta monitorização hematológica prolongada, se houver suspeita de uma sobredosagem.

No entanto, até ao momento, não foram notificados quaisquer casos de sobredosagem com a administração intravesical de mitomicina.

Como não existe qualquer antídoto eficaz, recomenda-se a maior precaução em cada administração.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 16.1.6 - Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores. Citotóxicos. Citotóxicos que se intercalam no ADN, código ATC: L01DC03

O antibiótico mitomicina é um fármaco citostático do grupo dos agentes alquilantes.

A mitomicina é um antibiótico com um efeito antineoplásico, que é isolado de *Streptomyces caespitosus*. Está presente numa forma inativa. A ativação para um agente alquilante trifuncional ocorre rapidamente, quer com o pH fisiológico na presença da NADPH no soro ou a nível intracelular, virtualmente em todas as células do corpo, à exceção do cérebro, uma vez que a barreira hematoencefálica não é superada pela mitomicina. Os três radicais alquilantes provêm todos de um grupo de quinonas, aziridinas e uretanos. O mecanismo de ação baseia-se predominantemente na alquilação do ADN (em menor extensão, do ARN), com a correspondente inibição da síntese do ADN. A nível de danos no ADN correlaciona-se com o efeito clínico e é mais baixo nas células resistentes do que nas células sensíveis. Tal como acontece com outros agentes alquilantes, as células proliferantes são danificadas em maior extensão do que as células em fase de repouso (G0) do ciclo celular. Adicionalmente, são libertados radicais livres de peróxido, especialmente quando são utilizadas doses mais elevadas, o que resulta em degradações do ADN. A libertação de radicais de peróxido está associada ao padrão de efeitos secundários específicos dos órgãos.

### 5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após administração intravenosa de 10 - 20 mg/m<sup>2</sup> de mitomicina, foram medidos níveis plasmáticos máximos de 0,4 – 3,2 µg/ml. A semivida biológica é curta, entre 40 a 50 minutos. O nível sério desce biexponencialmente, a pique nos primeiros 45 minutos e mais lentamente depois.

Decorridas 3 horas, aproximadamente, os níveis séricos são geralmente inferiores ao limite de deteção. A principal localização para o metabolismo e eliminação é o fígado. Consequentemente, foram detetadas concentrações elevadas de mitomicina na vesícula biliar. A excreção renal desempenha apenas um papel menor na eliminação.

Durante a terapêutica intravesical, a mitomicina só é absorvida em doses insignificantes. Contudo, não pode ser excluída completamente a hipótese de um efeito sistémico.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos realizados em animais, a mitomicina tem um efeito tóxico sobre todos os tecidos proliferantes, em particular sobre as células da medula óssea e da mucosa gastrointestinal, e a espermatogénese é inibida.

A mitomicina possui propriedades mutagénicas, carcinogénicas e teratogénicas, que podem ser demonstradas em modelos experimentais apropriados.

Se for injetada fora de uma veia, ou em caso de extravasamento para o tecido circundante, a mitomicina causa necrose grave.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Pó para solução intravesical: ureia.

Solvente para solução intravesical: cloreto de sódio e água para preparações injetáveis.

### 6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

### 6.3 Prazo de validade

Mitomicina medac, frascos para injetáveis com 40 mg de mitomicina e sistema de instilação

1 ano

Após reconstituição, o produto deve ser usado imediatamente.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25 °C. Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger o conteúdo da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Mitomicina medac é acondicionado em frascos para injetáveis de vidro transparente (Tipo I) com uma rolha de borracha de bromobutilo com revestimento de fluoropolímero e um selo de alumínio “flip-off”.

Embalagens de 1 frasco para injetáveis (50 ml), 1 saco em PVC de 40 ml com uma solução de cloreto de sódio a 0,9%, cateteres

Embalagens de 4 frascos para injetáveis (50 ml), 4 sacos em PVC de 40 ml com uma solução de cloreto de sódio a 0,9%, cateteres

Embalagens de 5 frascos para injetáveis (50 ml), 5 sacos em PVC de 40 ml com uma solução de cloreto de sódio a 0,9%, cateteres

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Dissolver o conteúdo de um frasco para injetáveis de Mitomicina medac (equivalente a 40 mg de mitomicina) em 40 ml de uma solução estéril de cloreto de sódio a 0,9 %. O conteúdo do frasco para injetáveis tem de ser dissolvido para formar uma solução púrpura azulada límpida em 2 minutos.

Apenas podem ser utilizadas soluções límpidas.

O conteúdo dos frascos para injetáveis destina-se apenas a uma utilização única/entrada única. Qualquer solução não utilizada deve ser descartada.

Proteger a solução reconstituída da luz.

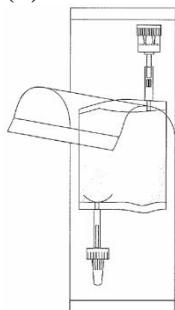
Mitomicina medac não pode ser utilizado em injeções mistas. Outras soluções injetáveis ou para perfusão têm de ser administradas separadamente.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

#### Instruções de utilização para o solvente para solução intravesical (sistema de instilação)

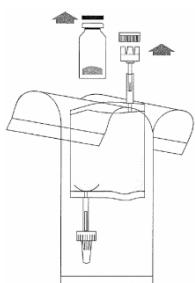
Fig. 1 – 7:

(1)



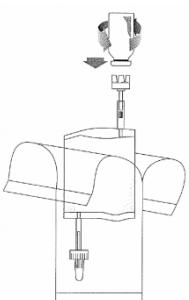
Retire a camada protetora, mas não por completo! Isto manterá a ponta do sistema de instilação protegida de contaminação até ao último instante.

(2)



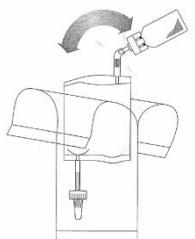
Retire as cápsulas de fecho do frasco para injetáveis e do sistema de instilação. Posicione o saco para eliminação de resíduos, de modo a estar sempre à mão.

(3)



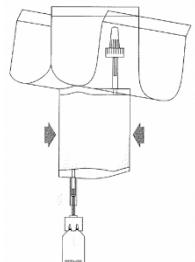
Mantendo o frasco para injetáveis na vertical, pressione-o firmemente contra o adaptador do sistema de instilação e rode uma vez ou duas.

(4)



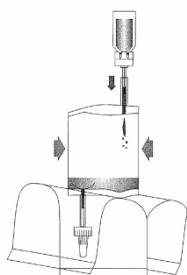
Mantendo o tubo (não o frasco para injetáveis) firmemente na posição vertical, quebre a válvula superior, dobrando-a para a frente e para trás.

(5)



Bombeie o líquido para o frasco para injetáveis, mas não encha completamente o frasco para injetáveis.

(6)



Inverta o sistema completo. Mantenha o frasco para injetáveis para cima e bombeie ar. Extraia a mitomicina dissolvida para o sistema de instilação. Não retire o frasco para injetáveis.

(7)



Mantenha o sistema de instilação na vertical. Agora, retire totalmente a camada protetora. Ligue o cateter ao sistema. Quebre o mecanismo de bloqueio na secção do tubo, dobrando-o para a frente e para trás, e instile a solução. Após a conclusão da instilação, liberte o cateter mediante a compressão do ar. Mantenha o saco do solvente bem comprimido e transfira-o com o cateter para o saco para eliminação de resíduos.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Alemanha  
Tel.: +49 4103 8006-0

APROVADO EM 29-11-2016 INFARMED
---------------------------------------

Fax: +49 4103 8006-100

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

<[A ser completado nacionalmente]>

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO  
DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: {DD de mês de AAAA}

Data da última renovação: {DD de mês de AAAA}

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO