

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mitomycin medac, 40 mg, jauhe ja liuotin liuosta varten, virtsarakkoon

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopuollo Mitomycin medac –valmistetta sisältää 40 mg mitomysiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe ja liuotin liuosta varten, virtsarakkoon

Jauhe: harmaa tai harmaan sininen jauhe tai kakku.

Liuotin: kirkas ja väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Mitomycin medac on tarkoitettu annettavaksi **virtsarakkoon** aikuisille potilaille pinnallisen virtsarakkosyövän uusiutumisen ehkäisyyn transuretraaliresektion jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Mitomycin medac –valmistetta saa antaa ainoastaan tästä hoidosta kokemusta omaavat lääkärit ja vain jos se on ehdottoman tarpeellista.

Mitomycin medac on tarkoitettu annettavaksi virtsarakkoon käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen.

Annostus

Virtsarakkoon annettavia mitomysiinihoitoja, joissa käytetty mitomysiiniannos, instillaatioiden annon tiheys ja hoidon kesto vaihtelevat, on olemassa useita,

Ellei muuta ole määritetty, mitomysiinin annos on 40 mg mitomysiiniä virtsarakkoon instilloituna kerran viikossa. Voidaan myös käyttää hoitoja, joissa instillaatio tapahtuu joka toinen viikko, kerran kuukaudessa tai kolmen kuukauden välein.

Erikoislääkäriin on päätettävä parhaasta hoidosta, annon tiheydestä ja hoidon pituudesta yksilöllisesti kunkin potilaan kohdalla.

Virtsan pH-arvon on oltava yli 6.

Erityisryhmät

Annosta on pienennettävä potilaille, jotka ovat saaneet mittavaa sytostaattihoidoa, myelosuppressiotapauksissa tai iäkkäille potilaille.

Mitomysiinin käytöstä 65 vuotta täyttäneille potilaille ei ole riittävästi klinisiä tutkimustietoja.

Valmistetta ei saa käyttää munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3).

Valmistetta ei suositella maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, koska tätä potilasryhmää koskevia tehokkuus- ja turvallisuustietoja ei ole.

Pediatriset potilaat

Mitomysiinin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Mitomycin medac on tarkoitettu annettavaksi instillaationa virtsarakkoon liuotuksen jälkeen.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Imetys

Virtsarakon seinämän puhkeaminen

Kystiitti

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Koska mitomysiinillä on toksisia vaikutuksia luuytimeen, muita myelotoksisia hoitomuotoja (erityisesti muita sytostaatteja ja sädehoitoa) on käytettävä varoen, jottei myelosuppression riski kasvaisi enempää.

Pitkäaikainen hoito saattaa johtaa kumulatiiviseen toksisuuteen luuytimelle. Luuydinsuppressio voi ilmetä viiveellä ollen voimakkaimmillaan 4 – 6 viikon jälkeen, kumuloituen pitkittyneen käytön jälkeen ja vaatién siten annoksen yksilöllistä säätöä.

Iäkkäillä potilailla fysiologiset toiminnot ovat usein heikentyneet ja luuydinlaman siten pitkittynyt. Näille potilaille mitomysiiniä on annettava erityistä varovaisuutta noudattaen ja potilaiden tilaa tarkasti seuraten.

Ihmisille mitomysiini on mutageeninen ja mahdollisesti karsinogeeninen. Vältä aineen joutumista iholle ja limakalvoille.

Hoito on lopetettava välittömästi, jos potilaalla ilmenee keuhko-oireita, joita ei voida liittää taustalla olevaan sairauteen. Keuhkotoksisuuden hoidossa voidaan hyvin käyttää steroideja.

Hoito on lopetettava välittömästi myös silloin, kun potilaalla ilmenee hemolyysin oireita tai merkkejä munuaisten toimintahäiriöistä (nefrotoksisuus). Hemolyyttis-ureemisen oireyhtymän (HUS: palautumaton munuaisten vajaatoiminta, mikroangiopaattis-hemolyyttinen anemia ja trombosytopenia) esiintyminen johtaa yleensä kuolemaan.

Mikroangiopaattis-hemolyyttistä anemiamia on havaittu > 30 mg mitomysiiniannoksilla/m² kehon pinta-alaa kohden. Munuaistoiminnan tiivis seuranta on suositeltavaa.

Uudet tutkimuslöydökset viittaavat siihen, että hoitokokeilu käyttämällä stafylokokkiproteiini A:ta saattaa olla sopiva poistamaan immuunikomplekseja, joilla näyttää olevan merkittävä tehtävä oireiden käynnistymisessä.

Samanaikaisesti muilla syöpälääkkeillä hoidetuilla potilailla on raportoitu akuuttia leukemiaa (joissakin tapauksissa preleukeemisen vaiheen jälkeen) ja myelodysplastista oireyhtymää.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Systemiseen hoitoon liittyvät mahdolliset yhteisvaikutukset

Myelotoksiset yhteisvaikutukset muiden luuydintoksisuutta aiheuttavien hoitomuotojen (erityisesti muiden sytotoksisten lääkevalmisteiden ja sädehoidon) kanssa ovat mahdollisia.

Yhteiskäyttö vinka-alkaloidien tai bleomysiinin kanssa saattaa lisätä keuhkotoksisuutta.

Hemolyyttis-ureemisen oireyhtymän riskin kohoamisesta on ilmoitettu potilailla, jotka saavat mitomysiinin kanssa samanaikaisesti 5-fluorourasiilia tai tamoksifeenia.

Eläinkokeissa pyridoksiinihydrokloridi (B6-vitamiini) johti mitomysiinin tehon häviämiseen.

Mitomysiinihoidon aikana ei saa antaa eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita, sillä se saattaa lisätä elävän rokotteen aiheuttamaa infektoriskiä.

Mitomysiini saattaa lisätä doksorubisiinin sydäntoksisuutta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja mitomysiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mitomysiinillä on mutageeninen, teratogeeninen ja karsinogeeninen vaikutus ja se saattaa häiritä alkionkehitystä.

Naiset eivät saa tulla raskaaksi mitomysiinihoidon aikana. Mikäli potilas tulee raskaaksi hoidon aikana, on hänelle tarjottava perinnöllisyysneuvontaa.

Imetys

On oletettavaa, että mitomysiini erittyy rintamaitoon. Todettujen mutageenisten, teratogeenisten ja karsinogeenisten vaikutustensa vuoksi imetys on lopetettava mitomysiinihoidon ajaksi (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Sukukypsien potilaiden on huolehdittava ehkäisystä kemoterapian aikana ja 6 kuukauden ajan sen jälkeen tai pidättäydyttävä yhdynnästä.

Mitomysiini vaikuttaa haitallisesti perimään. Mitomysiinillä hoidettavia miehiä kehoitetaan olemaan siittämättä lasta hoidon aikana ja enintään 6 kk sen jälkeen sekä tiedustelemaan mahdollisuutta sperman säilyttämiseen ennen hoidon aloittamista, koska mitomysiinihoito saattaa aiheuttaa palautumatonta hedelmättömyyttä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ohjeenmukaisesti käytettynäkin nämä lääkevalmisteet saattavat aiheuttaa pahoinvointia ja oksentelua sekä hidastaa reaktiokykyä siinä määrin, että ajokyky ja koneiden käyttökyky heikkenevät. Ajokyky ja koneiden käyttökyky heikkenevät vielä enemmän alkoholin käytön yhteydessä.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on lueteltu alla elinjärjestelmäluokan ja esiintymistiheyden mukaisesti.

Esiintymistiheydet ovat seuraavat:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$),

harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Intravesikaaliseen hoitoon liittyvät mahdolliset haittavaikutukset

Haittavaikutuksia voi syntyä joko intravesikaalisesta instillaationesteestä ja syvän resektion jälkeen.

Virtsarakkoon annetun mitomysiinin aiheuttamia yleisimpiä haittavaikutuksia ovat allergiset ihoreaktiot paikallisen eksanteeman muodossa (esim. kosketusdermatiitti, myös palmaaris-plantaarisen eryteeman muodossa) ja kystiitti.

Iho ja ihonalainen kudος	<u>Yleinen</u> Allerginen ihottuma, kosketusdermatiitti, palmaaris-plantaarinen eryteema, pruritus <u>Harvinainen</u> Yleistynyt eksanteema
Munuaiset ja virtsatiet	<u>Yleinen</u> Kystiitti (mahdollisesti hemorraginen), dysuria, nokturia, pollakisuria, hematuria, virtsarakon seinämän paikallinen ärsytys <u>Hyvin harvinainen tai tuntematon</u> Nekrotisoiva kystiitti, allerginen (eosinofiilinen) kystiitti, virtsateiden ahtauma, virtsarakon tilavuuden pieneneminen, rakon seinämän kalsifikaatio, rakon seinämän fibroosi, rakon perforaatio

Jos kystiittiä esiintyy, on annettava oireenmukaista hoitoa käyttämällä tulehduskipulääkkeitä ja kipulääkkeitä paikallisesti. Useimmissa tapauksissa voidaan jatkaa mitomysiinhoitoa esim. pienemmällä annoksella tarpeen mukaan. Allergisen (eosinofiilisen) kystiitin joitakin tapauksia on ilmoitettu, jolloin hoidon lopettaminen oli välttämätöntä.

Virtsarakkoon annon jälkeen vain vähäisiä määriä mitomysiiniä joutuu systeemiseen verenkiertoon. Seuraavia systeemisiä haittavaikutuksia on kuitenkin ilmoitettu hyvin harvoissa tapauksissa:

Mahdollisia systeemisiä haittavaikutuksia, joita esiintyy **hyvin harvoin** virtsarakkoon annon jälkeen

Veri ja imukudos	Leukosytopenia, trombositopenia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Interstitiaalinen keuhkosairaus
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli
Maksa ja sappi	Transaminaasiarvojen kohoaminen
Iho ja ihonalainen kudος	Alopesia
Munuaiset ja virtsatiet	Munuaisten toimintahäiriö
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume

Systeemiseen hoitoon liittyvät mahdolliset haittavaikutukset

Systeemisesti annetun mitomysiinin yleisimmät haittavaikutukset ovat ruoansulatuselimistön oireet kuten pahoinvointi ja oksentelu, luuydinsuppressio ja leukopenia ja useimmin dominantti trombositopenia. Luuydinsuppressiota esiintyy enintään 65 %:lla potilaista.

Enintään 10 %:lla potilaista on odotettavissa vakavaa elintoksisuutta kuten interstitiaalista keuhkokuumetta tai nefrotoksisuutta.

Mitomysiini saattaa olla maksatoksinen.

Veri ja imukudos	<u>Hyvin yleinen</u> Luuydinsuppressio, leukopenia, trombositopenia
------------------	--

	<u>Harvinainen</u> Hengenvaarallinen infektio, sepsis, hemolyyttinen anemia
Immuunijärjestelmä	<u>Hyvin harvinainen</u> Vakava allerginen reaktio
Sydän	<u>Harvinainen</u> Sydämen vajaatoiminta aiemman antrasykliinihoidon jälkeen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<u>Yleinen</u> Interstitiaalinen keuhkokuume, dyspnea, yskä, hengenahdistus <u>Harvinainen</u> Pulmonaalinen hypertensio, keuhkojen veno-okklusiivinen tauti
Ruoansulatuselimistö	<u>Hyvin yleinen</u> Pahoinvointi, oksentelu <u>Melko harvinainen</u> Mukosiitti, stomatiitti, ripuli, anoreksia
Maksa ja sappi	<u>Harvinainen</u> Maksan toimintahäiriö, transaminaasiarvojen kohoaminen, keltaisuus, maksan veno-okklusiivinen sairaus
Iho ja ihonalainen kudος	<u>Yleinen</u> Eksanteema, allerginen ihottuma, kosketusdermatiitti, palmaaris-plantaarinen eryteema <u>Melko harvinainen</u> Alopesia <u>Harvinainen</u> Yleistynyt eksanteema
Munuaiset ja virtsatiet	<u>Yleinen</u> Munuaisten toimintahäiriö, seerumin kreatiniinin nousu, glomerulopatia, nefrotoksisuus <u>Harvinainen</u> Hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä (HUS) (johtaa yleensä kuolemaan), mikroangiopaattis-hemolyyttinen anemia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<u>Yleinen</u> Ekstravasaation jälkeen: selluliitti, kudoksen nekroosi <u>Melko harvinainen</u> Kuume

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksissa voidaan odottaa vakavaa myelotoksisuutta tai jopa myeloftiisiä. Täysi kliininen vaikutus näkyy vasta noin 2 viikon jälkeen.

Ajanjakso, jonka aikana leukosyyttien määrä laskee matalimpaan arvoonsa, voi olla 4 viikkoa. Mikäli yliannostusta epäillään, potilaan veriarvoja on seurattava tiiviisti pitkän aikaa.

Tähän mennessä ei kuitenkaan ole ilmoitettu yhtään yliannostustapausta mitomysiinin virtsarakkoon annon yhteydessä.

Koska tehokasta vasta-ainetta ei ole saatavissa, jokaisen annon yhteydessä on noudatettava erittäin suurta varovaisuutta

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Syöpälääkkeet, sytotoksiset antibiootit ja niihin liittyvät aineet, muut sytotoksiset antibiootit, ATC-koodi: L01DC03

Mitomysiini, antibiootti, on alkyloivien aineiden ryhmään kuuluva sytostaatti.

Mitomysiini on antibiootti, joka on eristetty *Streptomyces caespitosus* -kannasta, jolla on syöpää tuhoava vaikutus. Lääkevalmisteessa se on inaktiivisessa muodossa. Aktivoituminen kolmitoimiseksi alkyloivaksi aineeksi on nopeaa joko fysiologisessa pH:ssa, kun NADPH:ta on seerumissa tai solun sisällä, tai miltei kaikissa elimistön soluissa aivokudosta lukuun ottamatta, koska mitomysiini ei läpäise veriaivoestettä. Nämä kolme alkyloivaa radikaalia ovat peräisin kinoni-, atsiridiini- ja uretaaniryhmästä. Vaikutusmekanismi perustuu etupäässä DNA:n (vähemmässä määrin RNA:n) alkylaatioon ja DNAsynteesin estoon. DNA-vaurio korreloi kliinisen tehon kanssa ja se on pienempi resistenteissä kuin herkissä soluissa. Muiden alkyloivien aineiden tavoin proliferoivat solut vaurioituvat enemmän kuin solusyklin lepovaiheessa (G0) olevat. Lisäksi etenkin suuremmilla annoksilla erittyy vapaita peroksidiradikaaleja, mikä johtaa DNA:n katkeamisiin. Peroksidiradikaalien vapautuminen liittyy haittavaikutusten elinspesifiseen esiintyvyyteen.

5.2 Farmakokinetiikka

Laskimoon annetun 10 - 20 mg/m² mitomysiinin jälkeisiä 0,4 - 3,2 µg/ml:n plasman huippupitoisuuksia on mitattu. Biologinen puoliintumisaika on lyhyt, 40 - 50 minuuttia. Seerumipitoisuudet laskevat biekspontiaalisesti: aluksi jyrkästi ensimmäisten 45 minuutin aikana, sen jälkeen hitaammin. Noin 3 tunnin kuluttua seerumipitoisuudet ovat yleensä laskeneet alle havaitsemisrajan. Mitomysiini hajoaa ja poistuu pääasiassa maksan kautta. Vastaavasti korkeita mitomysiinipitoisuuksia on löydetty sappirakosta. Munuaisilla on vähän merkitystä mitomysiinin poistumiseen. Intravesikaalisessa hoidossa mitomysiiniä imeytyy mitättömän pieniä määriä. Systemistä vaikutusta ei kuitenkaan voida kokonaan sulkea pois.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläimillä mitomysiini on toksista kaikille proliferoiville kudoksille, etenkin luuytimen ja mahasuolikanavan limakalvosoluille ja johtaa spermiogeneesin estymiseen. Mitomysiinillä on mutageenisia, karsinogeenisiä ja teratogeenisiä vaikutuksia, jotka voidaan osoittaa vastaavissa koeasetelmissä.

Mitomysiini aiheuttaa vaikeaa nekroosia, jos sitä injektoidaan laskimon ulkopuolelle tai jos sitä vuotaa ympäröivään kudokseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Jauhe liuosta varten, virtsarakkoon: urea.

Liutin liuosta varten, virtsarakkoon: natriumkloridi ja vesi injektioita varten.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka on mainittu kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Mitomycin medac –valmisteen injektiopullot, jotka sisältävät 40 mg mitomysiiniä, ja instillaatiopakkaukset
1 vuosi

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen valmiste tulisi käyttää välittömästi.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Mitomycin medac on saatavissa kirkkaasta (tyypin I) lasista valmistetuissa injektiopulloissa, joissa on fluoripolymeerilla pinnoitettu bromobutylikuminen korkki ja alumiininen repäisysinetti.

Pakkaukset sisältävät 1 injektiopullon (50 ml), 1 PVC-pussin sisältäen 40 ml 0,9 % natriumkloridiliuosta, katetrit

Pakkaukset sisältävät 4 injektiopulloa (50 ml), 4 PVC-pussia sisältäen 40 ml 0,9 % natriumkloridiliuosta, katetrit

Pakkaukset sisältävät 5 injektiopulloa (50 ml), 5 PVC-pussia sisältäen 40 ml 0,9 % natriumkloridiliuosta, katetrit

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Liuita yhden Mitomycin medac –valmisteen injektiopullon sisältö (joka vastaa 40 mg mitomysiiniä) 40 ml:aan steriiliä 0,9 %:sta natriumkloridiliuosta. Injektiopullon sisällön täytyy liueta niin, että tuloksena on sinipunainen kirkas liuos 2 minuutin kuluessa.

Vain kirkkaita liuoksia saa käyttää.

Injektiopullojen sisältö on tarkoitettu vain kertakäyttöä varten. Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Suojaa käyttövalmiiksi saatettu liuos valolta.

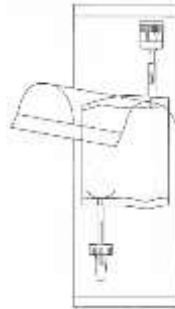
Mitomycin medac –valmistetta ei saa käyttää sekoitettuna muiden injektionesteiden kanssa. Muut injektio- tai infuusionesteet on annettava erikseen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Intravesikaalisen liuoksen luottimen käyttöohjeet (instillaatiopakkaus)

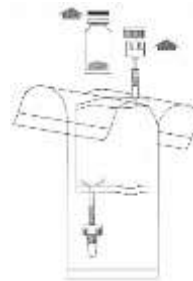
Kuvat 1 – 7:

(1)



Revi suojus auki, mutta älä poista sitä kokonaan! Näin instillaatiojärjestelmän kärki pysyy suojattuna saastumiselta viimeiseen hetkeen saakka.

(2)



Poista korkit injektiopullosta ja instillaatiojärjestelmästä. Varmista, että roskapussi on lähettyvillä.

(3)



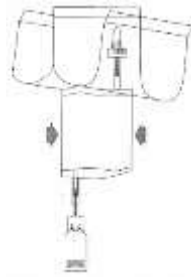
Pidä injektiopulloa pystysuorassa asennossa, paina se tiukasti instillaatiojärjestelmän sovitteeseen ja kierrä kerran tai pari.

(4)



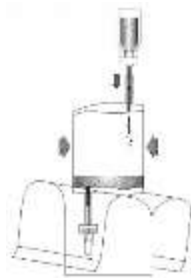
Pidä putki (ei injektiopullo) tiukasti pystysuorassa asennossa, katkaise yläläppä taivuttamalla sitä taaksepäin ja eteenpäin.

(5)



Pumppaa liuos injektiopulloon, mutta älä täytä injektiopulloa täysin.

(6)



Käännä koko järjestelmä ylösalaisin. Pidä injektiopulloa pystyssä ja pumpppaa ilmaa sen sisään. Vedä liuennut mitomysiini instillaatiojärjestelmään. Älä poista injektiopulloa.

(7)



Pidä instillaatiojärjestelmä pystysuorassa asennossa. Poista nyt suojus täysin. Liitä katetri järjestelmään. Riko putkiosan sinetti taivuttamalla sitä taaksepäin ja eteenpäin, ja anna liuoksen virrata. Kun instillaatio on päättynyt, vapauta katetri puristamalla ilma sen läpi. Pidä liuospussi yhteen puristettuna ja siirrä se ja katetri jätepussiin.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksa
Puh: +49 4103 8006-0
Faksi: +49 4103 8006-100

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

31922

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.04.2016