

Valmisteyhteenveto

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mitomycin Substipharm 20 mg, jauhe ja liuotin liuosta varten, virtsarakkoon

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vaikuttava aine: mitomysiini

Yksi injektiopullo Mitomycin Substipharm -kuiva-ainetta sisältää 20 mg mitomysiiniä. Pakkauksen sisältämää liuotinta käyttäen käyttövalmiiksi saatettu valmiste sisältää 1 mg/ml mitomysiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe ja liuotin liuosta varten, virtsarakkoon

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Anto virtsarakkoon: pinnallisen virtsarakkosyövän uusiutumisen ehkäisyyn transuretraaliresektion jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Anto virtsarakkoon

Intravesikaalisessa hoidossa virtsarakkoon instilloidaan viikoittain 20 - 40 mg mitomysiiniä, mikä vastaa 1 - 2 Mitomycin Substipharm 20 mg injektiopulloa liuotettuna 20 - 40 ml:aan natriumkloridiliuosta 9 mg/ml (0,9 %). Intravesikaalisessa annossa virtsan pH-arvon on oltava yli 6. Vaihtoehtoinen hoitosuositus uusiutuvien pinnallisten virtsarakkokasvainten ehkäisyyn on 4-10 mg (0,06-0,15 mg/kg) instilloituna virtsarakkoon virtsaputkikatetrin kautta 1 tai 3 kertaa viikossa.

Erityisväestöryhmät

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

Mitomysiinin käytöstä 65 vuotta täyttäneille potilaille ei ole riittävästi kliinisiä 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 tehokkuutta ja turvallisuutta lapsille ei ole varmistettu.

Antotapa

Liutuksen jälkeen mitomysiini on tarkoitettu annettavaksi instillaationa virtsarakkoon. Käyttövalmiin liuksen käyttö vain osittain on mahdollista.

Käyttövalmiin intravesikaalisen liuksen valmistaminen

1 - 2 Mitomycin Substipharm 20 mg injektiopullon sisältö (joka vastaa 20 – 40 mg mitomysiiniä) liuotetaan 20 – 40 ml:aan natriumkloridiliuosta (0,9 %).

Jos käytetään Mitomycin Substipharm 20 mg –instillaatiotarvikepakkausta, on noudatettava sen omia käyttöohjeita. Pussissa olevaa 0,9 % natriumkloridiliuosta käytetään liuksen saattamiseen käyttövalmiiksi.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Imetys

Intravesikaalinen hoito

Virtsarakon seinämän puhkeaminen on absoluuttinen vasta-aihe.

Kystiitti on suhteellinen vasta-aihe.

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 luuytimen kumulatiiviseen toksisuuteen. Luuydinsuppressio voi ilmetä viiveellä ja olla voimakkaimmillaan 4-6 viikon jälkeen, akkumuloitua pitkittyneen käytön jälkeen ja vaatii siksi annoksen yksilöllistä säätöä.

Läikkäillä potilailla fysiologiset toiminnot ovat heikentyneet ja luuydinlama viivästynyt. Näille potilaille mitomysiiniä on annettava erityistä varovaisuutta noudattaen ja potilaiden tilaa tarkasti seuraten.

Ihmisillä 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. Keuhkotoksisuutta voidaan hoitaa hyvin steroideilla.

Hoito tulee lopettaa välittömästi myös silloin, kun potilaalla ilmenee hemolyysin oireita tai merkkejä munuaisten toimintahäiriöistä (nefrotoksisuus).

Mikroangiopaattista hemolyyttistä anemiaa on havaittu > 30 mg mitomysiiniannoksilla/m² kehon pinta-alaa kohti. Munuaisten toiminnan tiivis seuranta on suositeltavaa.

Uudet tutkimuslöydökset viittaavat siihen, että hoitokokeilu voi olla sopiva poistamaan immuunikomplekseja, joilla näyttää olevan merkittävä tehtävä stafylokokkiproteiini A:n aiheuttamien oireiden käynnistymisessä.

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

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen pussissa olevan liuotuksen kanssa tämä lääkevalmiste, Mitomycin Substipharm 20 mg, sisältää 3,08 mmol (70,8 mg) natriumia /20 ml liuosta. Otettava huomioon potilailla, joiden on rajoitettava natriumin saantia ruokavaliossaan.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Yhteiskäyttö vinka-alkaloidien tai bleomysiinin kanssa saattaa voimistaa keuhkotoksisuutta.

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

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

Mitomysiinihoidon aikana ei saa antaa eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita.

Mitomysiini saattaa voimistaa Adriamycinin (doksorubisiini) sydäntoksisuutta.

4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Mitomysiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tietoja. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mitomysiinillä on mutageeninen, teratogeeninen ja karsinogeeninen vaikutus ja se saattaa häiritä alkionkehitystä. Mitomysiiniä ei saa käyttää raskauden aikana. Mikäli raskaana olevan potilaan hoito on elintärkeää, on tehtävä konsultaatio jossa selvitetään hoitoon liittyvien, lapselle haitallisten vaikutusten riski.

Imetys

On oletettavaa, että mitomysiini erittyy rintamaitoon. Mutageenisten, teratogeenisten ja karsinogeenisten vaikutustensa vuoksi mitomysiiniä ei saa käyttää imetyksen aikana, minkä vuoksi Mitomycin Substipharm on vasta-aiheinen imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys / Ehkäisy naisilla ja miehillä

Hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee huolehtia ehkäisystä kemoterapian aikana ja enintään 6 kk sen jälkeen tai pidättäytyä yhdyntästä.

Mitomysiini vaikuttaa haitallisesti perimään. Mitomysiinillä hoidettavia miehiä kehoitetaan olemaan siittämättä lasta hoidon aikana ja enintään 6 kk sen jälkeen sekä tiedustella mahdollisuutta sperman säilyttämiseen ennen hoidon aloittamista, koska mitomysiinihoito saattaa aiheuttaa peruuttamatonta 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 esiintymistiheyden ja elinjärjestelmäluokan mukaisesti.

Esiintymistiheydet ovat seuraavat:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) tai tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä arviointiin)

Mahdolliset haittavaikutukset systeemisen hoidon aikana

Systeemisesti annetun mitomysiinin yleisimmät haittavaikutukset ovat ruoansulatuselimistön oireet

kuten pahoinvointi ja oksentelu, luuydinsuppressio ja leukopenia ja useimmin dominantti trombosytopenia. Luuydinsuppressiota esiintyy jopa 65 prosentilla potilaista.

Jopa 10 %:lla potilaista voidaan odottaa vakavaa elintoksisuutta kuten interstitiaalista keuhkokuumetta tai nefrotoksisuutta.

Mitomysiini saattaa olla maksatoksinen.

Veri ja imukudos	<u>Hyvin yleinen</u> Luuydinsuppressio, leukopenia, trombosytopenia <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> Pulmonaarinen hypertensio, <i>keuhkojen veno-okklusiivinen tauti (PVOD)</i>
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 (VOD)
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 (MAHA-oireyhtymä)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<u>Yleinen</u> Ekstravasaaation jälkeen: Selluliitti, kudoksen nekroosi <u>Melko harvinainen</u>

	Kuume
--	-------

Mahdolliset haittavaikutukset intravesikaalisen hoidon aikana

Iho ja ihonalainen kudos	<u>Yleinen</u> Kutina, allerginen ihottuma, kosketusdermatiitti, palmaaris-plantaarinen eryteema <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:</u> nekrotisoiva kystiitti, allerginen (eosinofiilinen) kystiitti, vievän virtsanjohtimen stenoosi, virtsarakon tilavuuden pieneneminen, rakonseinämän kalsifikaatio ja rakonseinämän fibroosi.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä 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 myeloftiisia. 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.

Tehokkaita vasta-aineita ei ole, joten kaikkien antojen aikana on noudatettava erittäin suurta varovaisuutta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Syöpälääkkeet, muut sytotoksiset antibiootit

ATC-koodi: L01DC03

Mitomysiini on antibiootti ja alkyloiva solunsalpaaja.

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 aivoja lukuun ottamatta, koska mitomysiini ei läpäise veri-aivoestettä. Kolme alkyloivaa radikaalia ovat peräisin atsiridiini- ja uretaaniryhmän kinonista. Vaikutusmekanismi perustuu etupäässä DNA:n (vähemmässä määrin RNA:n) alkylaatioon ja DNA-synteesin 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 erittyä vapaita peroksidiradikaaleja, mikä johtaa DNA:n katkeamiseen. Peroksidiradikaalien vapautuminen liittyy haittavaikutusten elinspesifiseen esiintyvyyteen.

5.2 Farmakokineetiikka

Sen jälkeen, kun laskimoon on annettu 10 - 20 mg/m² mitomysiiniä, plasman maksimipitoisuudeksi on mitattu 0,4 - 3,2 mikrog/ml. 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. Systeemistä vaikutusta ei kuitenkaan voida kokonaan sulkea pois.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläimillä mitomysiini on toksista kaikille proliferoiville kudoksille, etenkin luuytimen ja maha-suolikanavan limakalvosoluille ja johtaa spermiogeneesin estymiseen.

Mitomysiinillä on mutageenisia, karsinogeenisiä ja teratogeenisiä vaikutuksia, jotka voidaan osoittaa vastaavissa koeasetelmissä.

Paikallinen toleranssi

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli

36 % vetykloorihappo ja natriumhydroksidi pH:n säätöön

Liuotin liuosta varten, virtsarakkoon:

natriumkloridi ja injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Yhteensopimattomuuksia esiintyy voimakkaasti happamien ja emäksisten aineiden kanssa. Käyttövalmiiksi saatetun mitomysiiniliuoksen optimaalinen pH-arvo on 7,0.

6.3 Kesto aika

Instillaatiotarvikepakkaus: 1 vuosi

Käyttövalmis liuos:

Käytä vain kirkasta liuosta.

Injektioipullojen sisältö on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Käyttövalmiiksi saatetun liuoksen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys huoneenlämmössä ja valolle alttiina on

- 2 tuntia (liuottimena 9 mg/ml natriumkloridiliuos (0,9 %) (virtsarakkoon)

Kaikki käyttövalmiiksi saatetut liuokset on käytettävä välittömästi!

6.4 Säilytys

Pidä alle 25 °C. Pidä injektioipullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttövalmiiksi saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks, kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

1 ruskea lasinen injektioipullo (tyyppi I), 1 PVC-pussi, joka sisältää 20 ml 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta (virtsarakkoon), 1 Tiemann-katetri

4 ruskeaa lasista injektioipulloa (tyyppi I), 4 PVC-pussia, joista jokainen sisältää 20 ml 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta (virtsarakkoon), 4 Tiemann-katetria

5 ruskeaa lasista injektioipulloa (tyyppi I), 5 PVC-pussia, joista jokainen sisältää 20 ml 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta (virtsarakkoon), 5 Tiemann-katetria

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Noudata sytotoksisten lääkevalmisteiden hävittämisestä annettuja varotoimia.

Käyttövalmiiksi saatettu liuos on säilytettävä jääkaapissa valolta suojattuna.

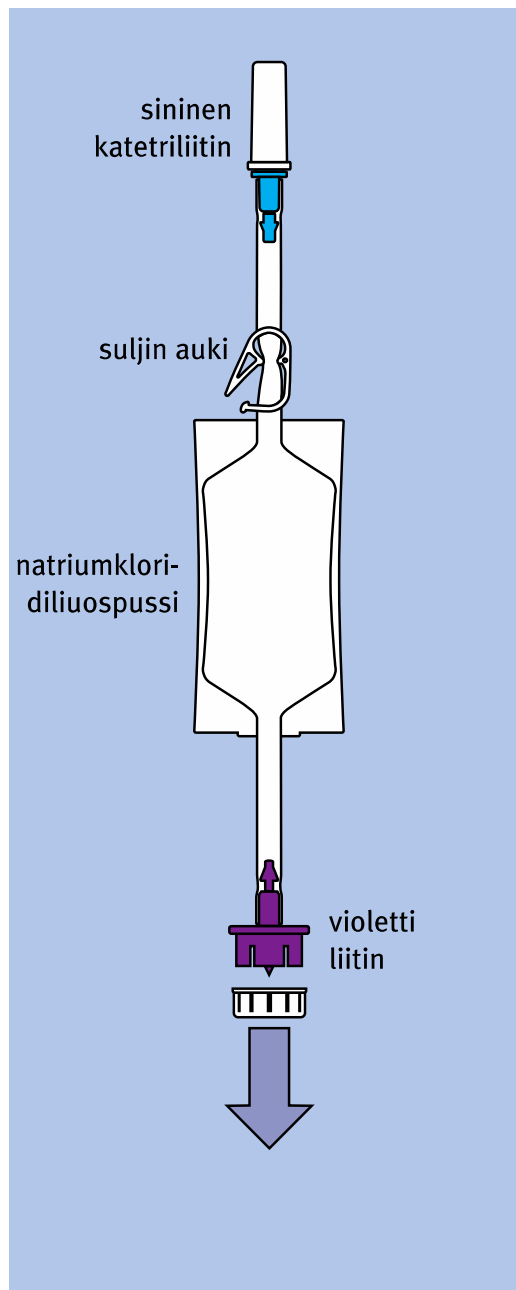
Ennen käyttövalmiiksi saatetun liuoksen käyttöä se on lämmitettävä huoneen- tai kehonlämpöiseksi.

Intravesikaalisen liuoksen liuottimen käyttöohjeet (instillaatiopakkaus)

Poista 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta sisältävä pussi läpinäkyvästä suojakalvostaan.

Natriumkloridipussin alla näkyvän valkoisen sulkimen tulee olla ja pysyä auki.

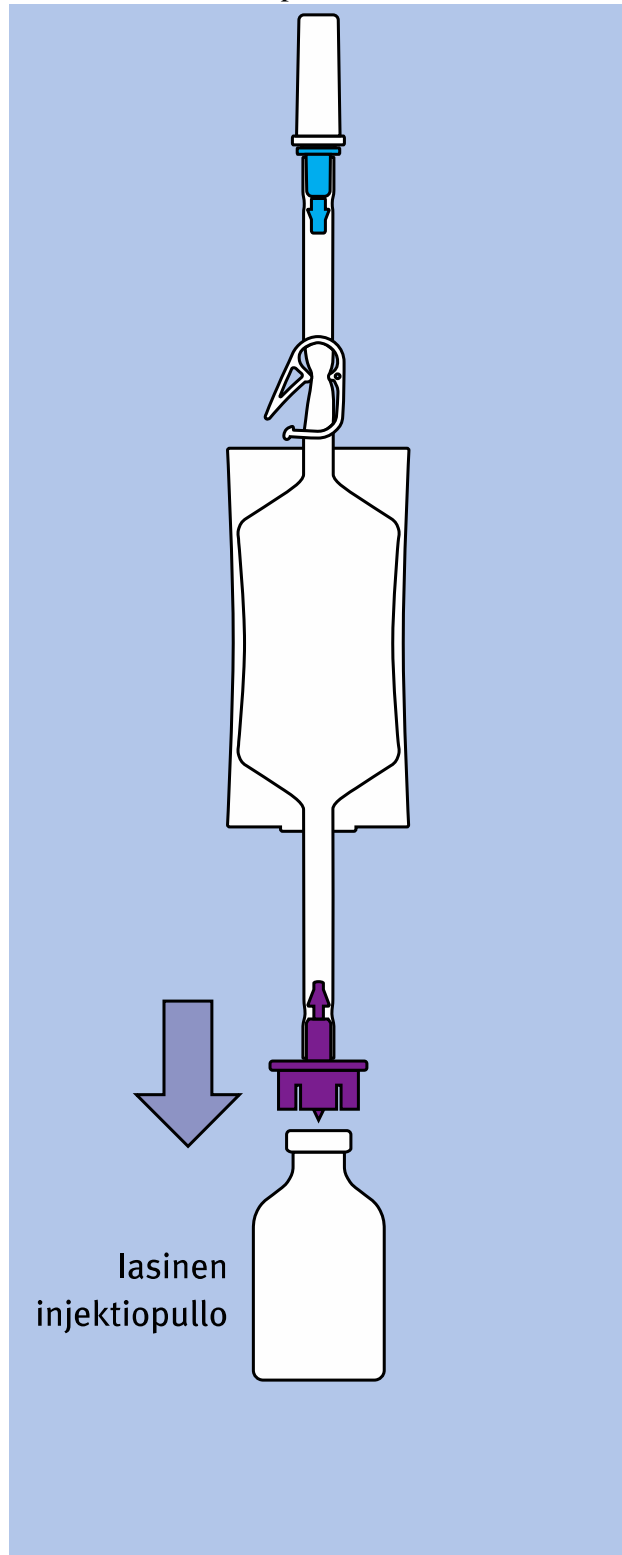
Vedä suojakorkki pois violetin sovittimen päältä. Varmista, että roskapussi on lähettyvillä.



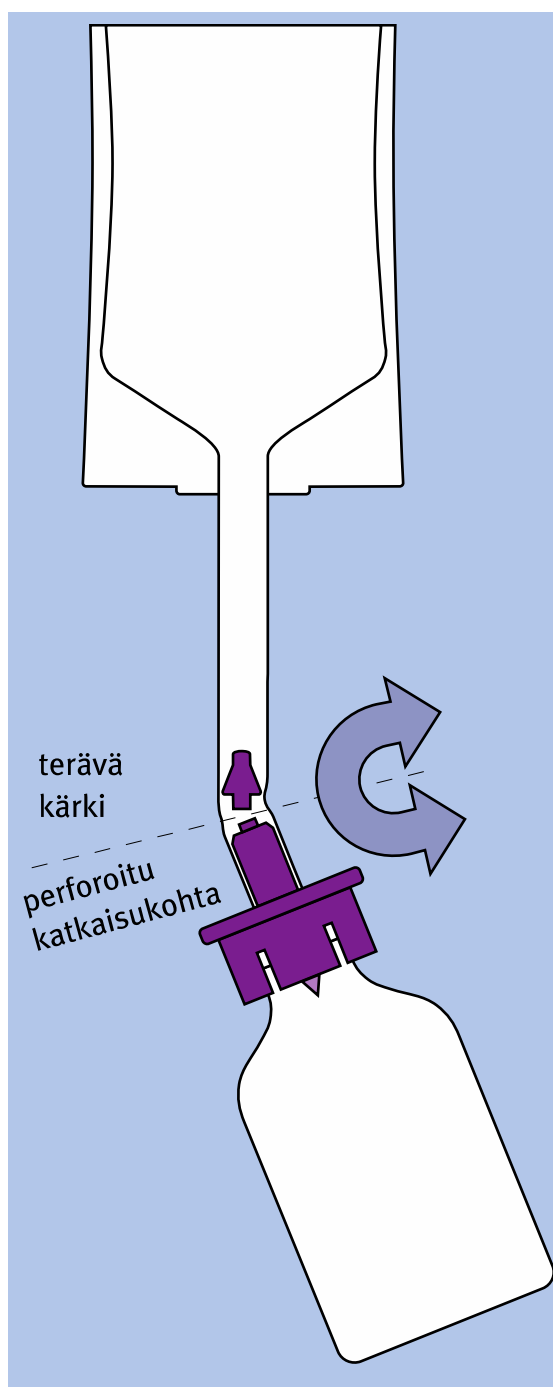
Ota Mitomycin Substipharm -injektiopullo pois kotelosta.

Poista injektiopullon valkoinen korkki.

Työnnä violetti sovitin keski- ja pystysuunnassa kumitulpan päälle ja paina violetti sovitin injektiopullon kumitulppaan, kunnes se lukittuu paikalleen.

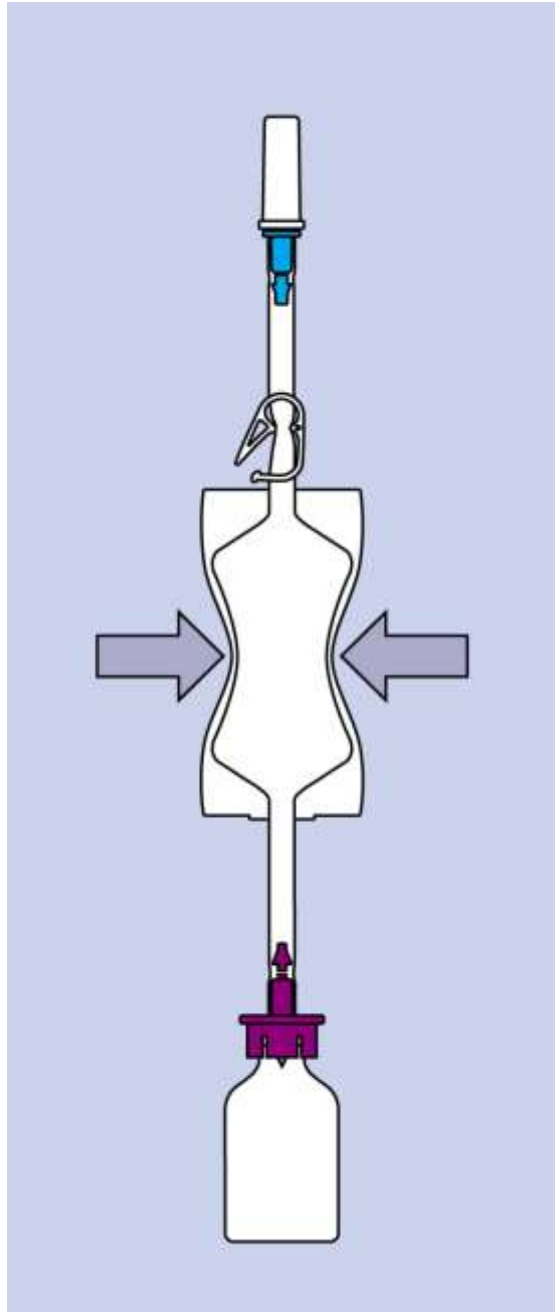


Taivuta putkessa olevaa violettiä sovitinta katkaisukohtastaan taaksepäin ja eteenpäin, kunnes kärki katkeaa ja liitos on avoin.



Pidä liosta sisältävää pussia injektiopullon yläpuolella.

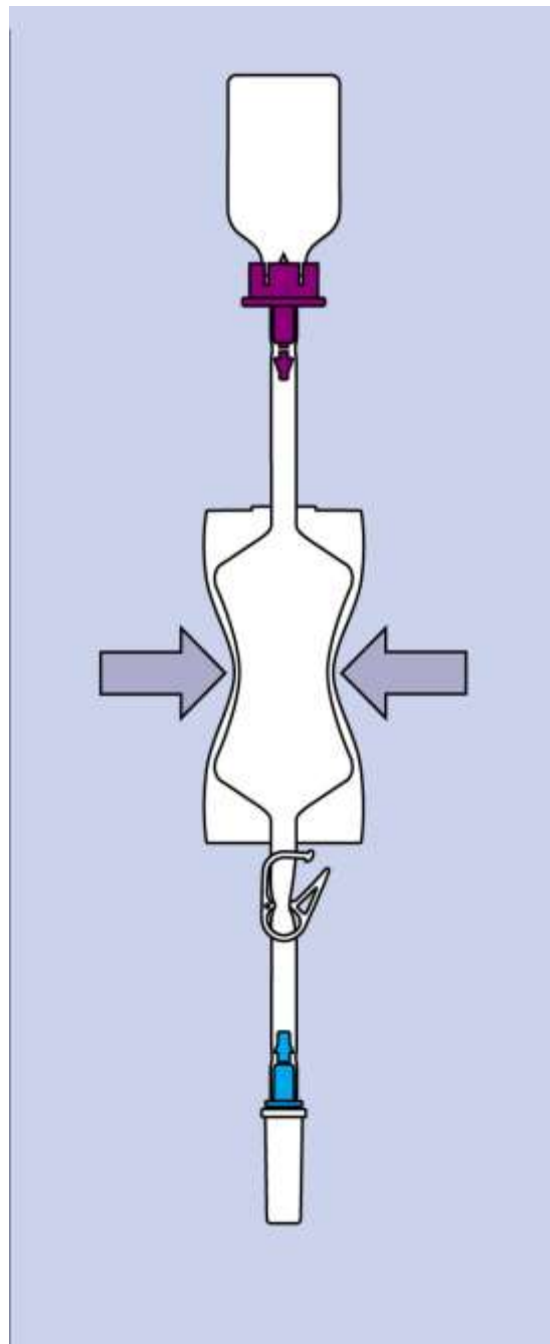
Purista pussia useita kertoja, kunnes liuos on siirtynyt injektiopulloon.



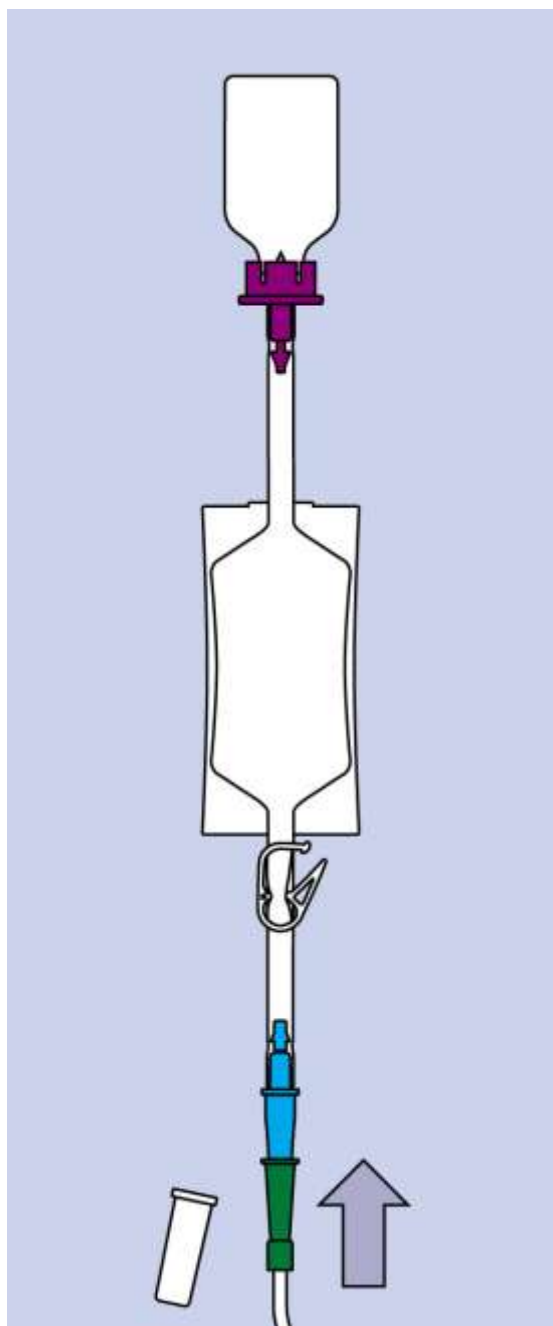
Käännä injektiopullo ylöspäin.

Purista ilma ulos liospussista injektiopulloon: mitomysiiniliuos kerääntyy pussiin.

Toista tämä vaihe kerran tai kaksi tarpeen mukaan. Mitomycin Substipharm -injektiopulloon voi lopuksi jäädä pieni määrä nestettä.



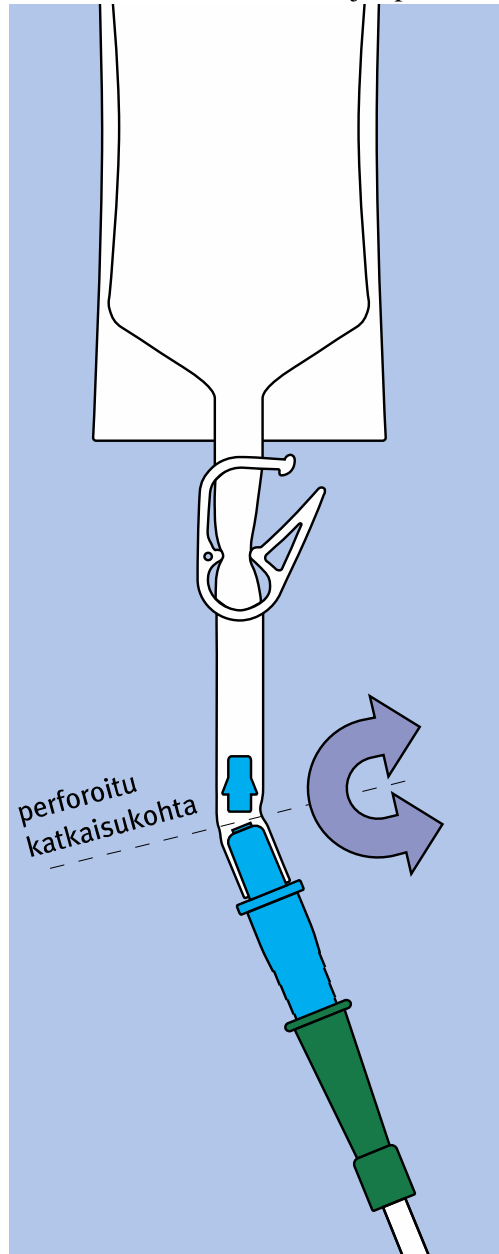
Kun olet vienyt katetrin virtsaputkeen / rakkoon ja haluat aloittaa instillaation, vedä läpinäkyvä korkki pois sinisestä katetrisovittimesta. Työnnä sitten sininen katetrisovitin tiukasti katetrin vihreään liitäntään.



Katkaise sininen katetrisovitin perforoidusta katkaisukohtasta niin, että mitomysiiniliuos voi virrata katetrin läpi virtsarakkoon.

Tihkumisen estämiseksi voit sulkea suljimen instillaation jälkeen.

Heitä kaikki mitomysiinin kanssa kosketuksissa olleet osat jätepussiin.



7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Substipharm
24 Rue Erlanger
75016 Paris
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

29679

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN PÄIVÄMÄÄRÄ

21.03.2014/07.01.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5.8.2019