

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 virtsarakkosityövän 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 liuoksen käyttö vain osittain on mahdollista.

Käyttövalmiin intravesikaalisen liuoksen 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 liuoksen 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.

lääkällä 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 leukemiaa (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 yhdynnästä.

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, hemolyttinen 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 kudos	<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> Hemolyttis-ureeminen oireyhtymä (HUS) (johtaa yleensä kuolemaan), mikroangiopaattis-hemolyttinen anemia (MAHA-oireyhtymä)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<u>Yleinen</u> Ekstravasaaation jälkeen: Selluliitti, kudoksetekroosi <u>Melko harvinainen</u>

	Kuume
--	-------

Mahdolliset haittavaikutukset intravesikaalisen hoidon aikana

Iho ja ihonalainen kudος	<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.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- jakehittämiskeskus Fimea Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksissa voidaan odottaa vakavaa myelotoksisuutta tai jopa myeloftiidsiä. 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 resistentissä kuin herkissä soluissa. Muiden alkyloivien aineiden tavoin proliferoivat solut vaurioituvat enemmän kuin solusyklin lepovaiheessa (G₀) olevat. Lisäksi etenkin suuremmilla annoksilla erittyvä 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. Systemistä 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 spermiogeeniin 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:

Ravista voimakkaasti vähintään 3 minuutin ajan, kunnes käyttövalmiiksi saatettu liuos on kirkasta eikä siinä ole hiukkasia.

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 lääkevalmisteiden säilytys, ks, kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

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.

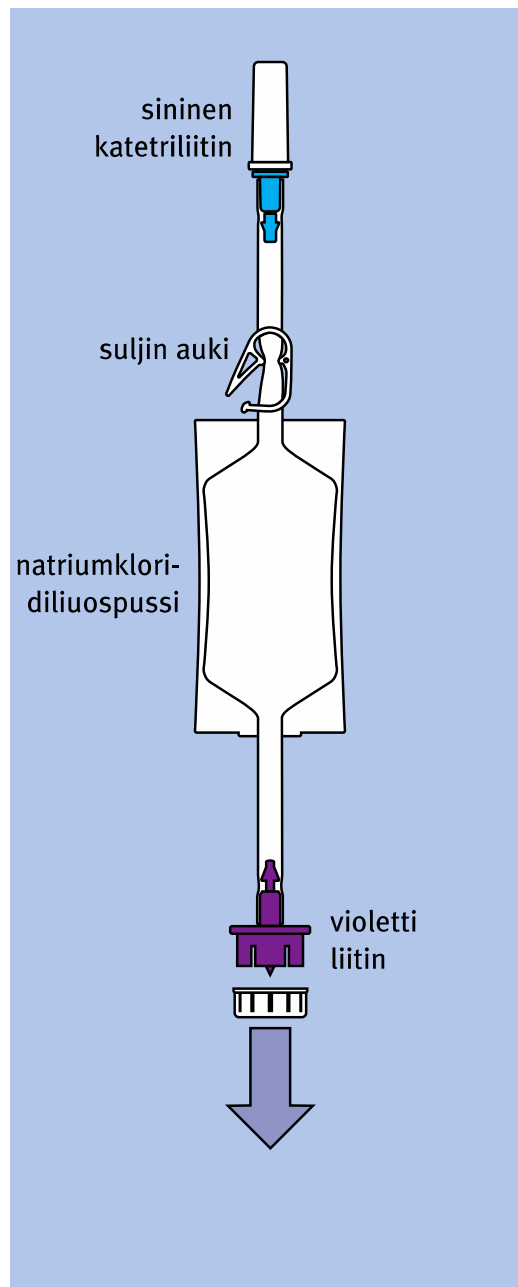
Ennen käyttövalmiiksi saatetun liuoksen käyttöä se on lämmitettävä huoneen- tai kehonlämpöiseksi.

Intravesikaalisen liuoksen liuottimen käyttöohjeet (instillaatiopakkaus)

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

Natriumkloridipussin alla näkyvän valkoisen sulkimen tulee olla ja pysyä auki.

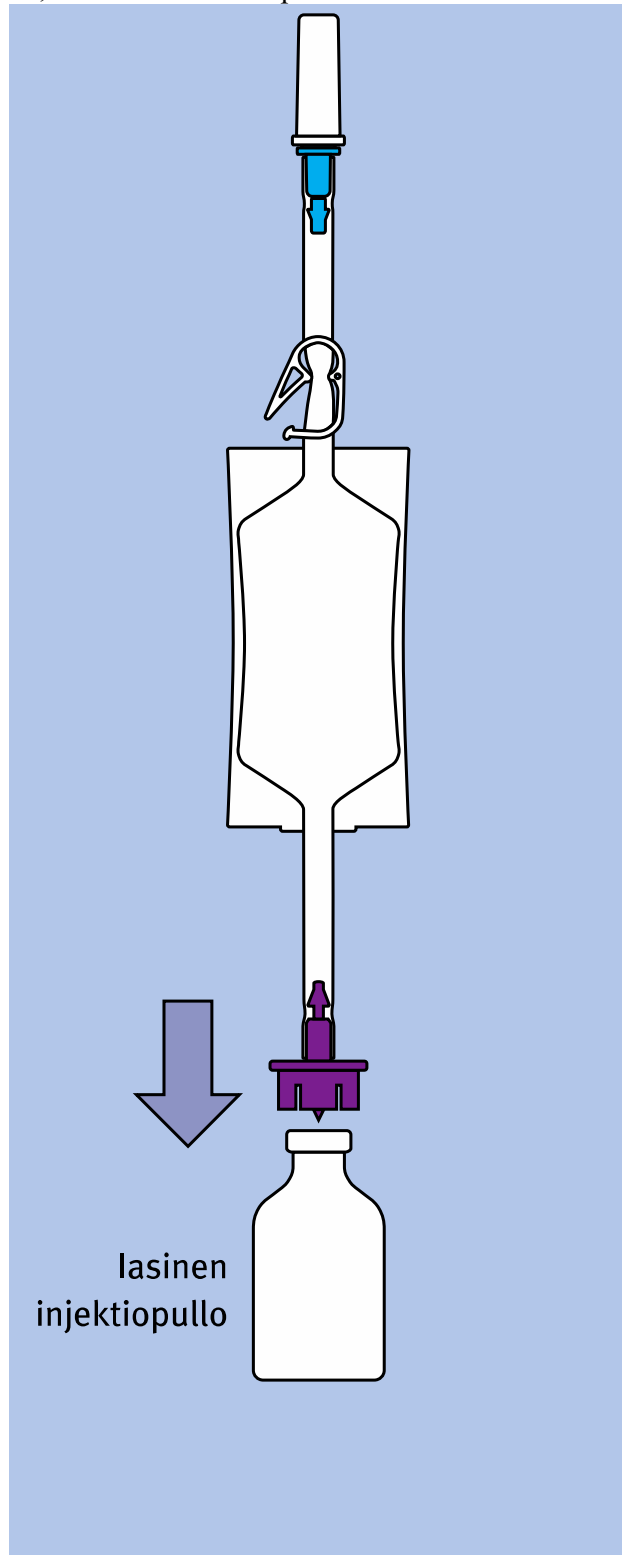
Vedä suojakorkki pois violetin sovittimen päältä. Varmista, että roskapussi on lähettyvillä.



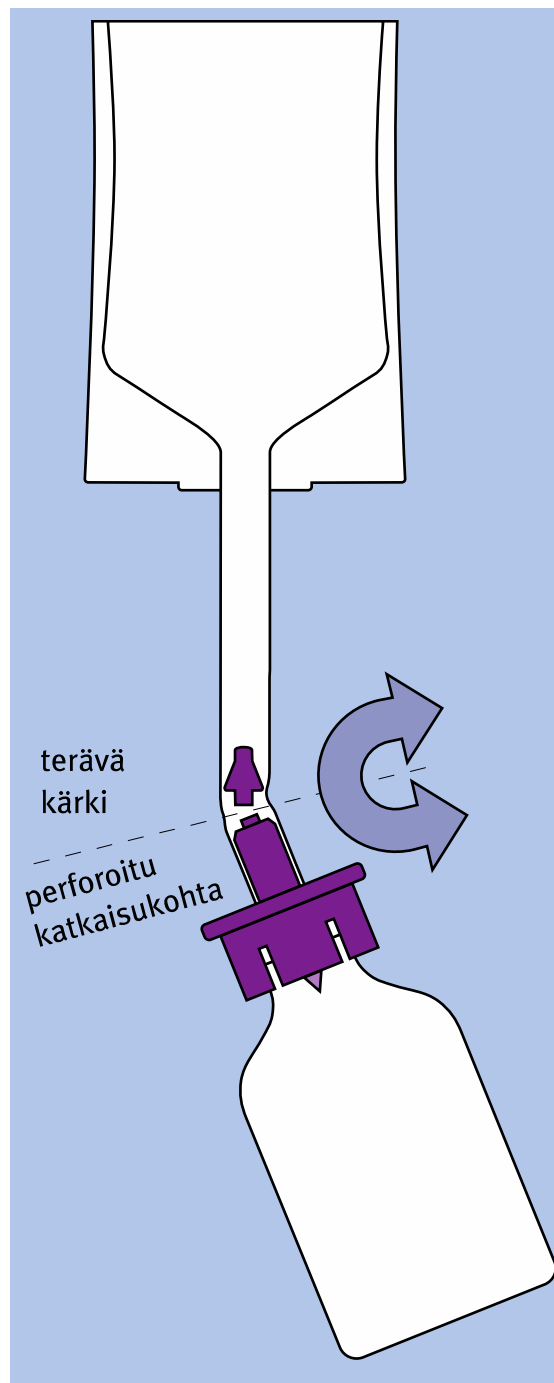
Ota Mitomycin Substipharm -injektiopullo pois kotelosta.

Poista injektiopullon valkoinen korkki.

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

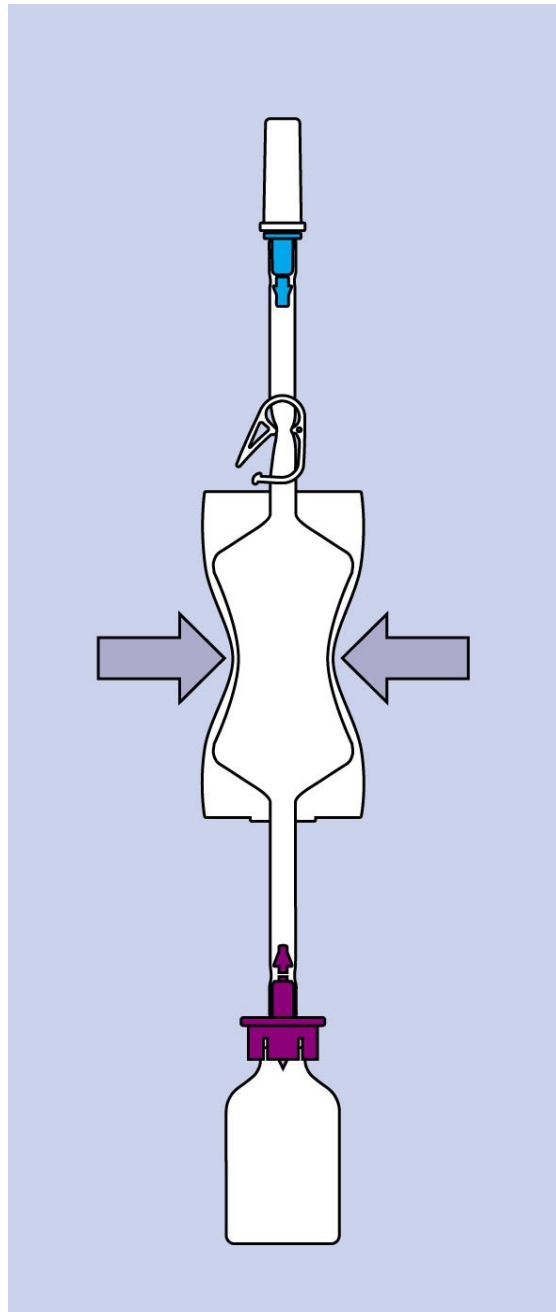


Taivuta putkessa olevaa violettiä sovitinta katkaisukohdastaan taaksepäin ja eteenpäin, kunnes kärki katkeaa ja liitos on avoin.



Pidä liosta sisältävää pussia injektiopullon yläpuolella.

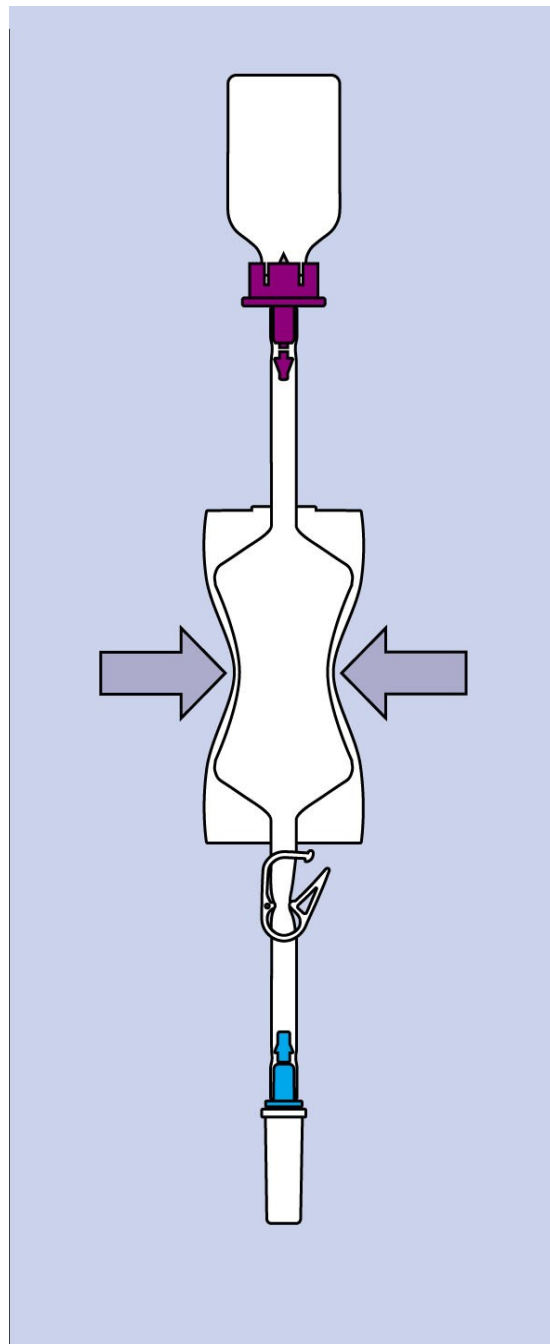
Purista pussia useita kertoja, kunnes liuos on siirtynyt injektiopulloon.



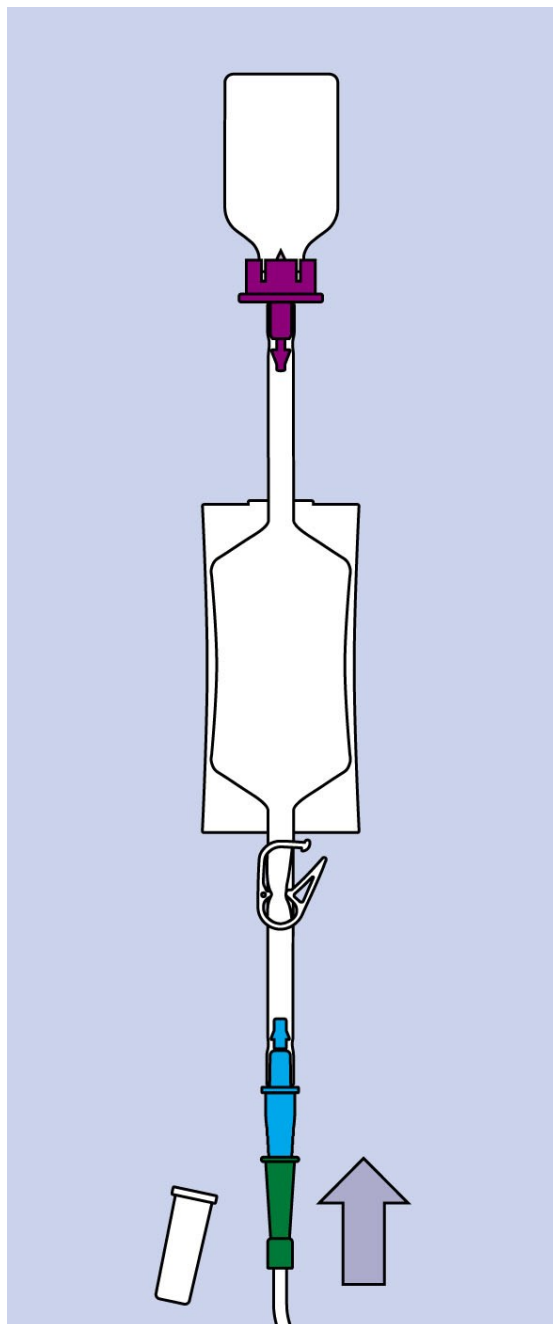
Käännä injektiopullo ylöspäin.

Purista ilma ulos liuospussista injektiopulloon: mitomysiiniliuos kerääntyy pussiin.

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



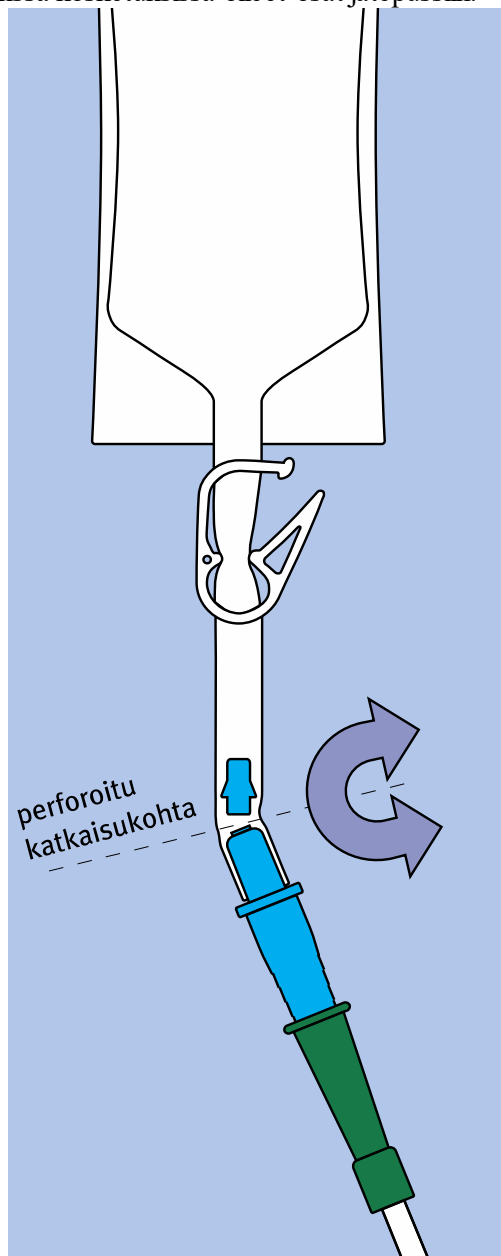
Kun olet vienyt katetrin virtsaputkeen / rakkoon ja haluat aloittaa instillaation, vedä läpinäkyvä korkki pois sinisestä katetrisovittimesta. Työnnä sitten sininen katetrisovitin tiukasti katetrin vihreään liitäntään.



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

Tihkumisen estämiseksi voit sulkea sulkimen instillaation jälkeen.

Heitä kaikki mitomysiinin kanssa kosketuksissa olleet osat jätöpussiin.



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

09/06/2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mitomycin Substipharm 20 mg, pulver och vätska till intravesikal lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Aktiv substans: mitomycin

1 injektionsflaska Mitomycin Substipharm pulver till intravesikal lösning innehåller 20 mg mitomycin. Efter beredning med medföljande spädningsvätska innehåller 1 ml intravesikal lösning 1 mg mitomycin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till intravesikal lösning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Intravesikal administrering som recidivprofylax av yttlig blåscancer efter transuretral resektion.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Intravesikal administrering

Vid intravesikal behandling instilleras 20-40 mg mitomycin, motsvarande 1-2 injektionsflaskor med Mitomycin Substipharm 20 mg i 20-40 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %), i blåsan en gång i veckan. Vid intravesikal administrering ska urinens pH vara högre än 6.

Alternativa doseringsrekommendationer vid recidivprofylax av ytliga blåstumörer är 4-10 mg (0,06-0,15 mg/kg kroppsvikt) som instilleras i blåsan genom en urinkateter en eller tre gånger i veckan.

Särskilda populationer

Dosen måste sänkas till patienter som tidigare genomgått omfattande cytostatikabehandling, om benmärgshämning föreligger samt till äldre patienter.

Det finns begränsade data från kliniska studier avseende användning av mitomycin till patienter ≥ 65 år är otillräckliga.

Läkemedlet ska inte användas till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3).

Läkemedlet rekommenderas inte till patienter med nedsatt leverfunktion då information om effekt och säkerhet för denna patientgrupp saknas.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för mitomycin för barn har inte fastställts.

Administreringssätt

Mitomycin är avsett för intravesikal instillation efter att det lösts upp. Partiell användning är tillämplig.

Beredning av bruksfärdig lösning för intravesikal administrering

Innehållet i 1-2 injektionsflaskor med Mitomycin Substipharm 20 mg (motsvarande 20-40 mg mitomycin) löses upp i 20-40 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %).

Vid användning av instillationssetet måste bruksanvisningen följas. Natriumkloridlösningen 9 mg/ml (0,9 %) i påsen används som spädningsvätska för att bereda lösningen.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Amning

Intravesikal behandling

Perforering av blåsväggen är en absolut kontraindikation.

Cystit är en relativ kontraindikation.

4.4 Varningar och försiktighet

På grund av mitomycins benmärgstoxicitet måste andra myelotoxiska behandlingsmetoder (särskilt andra cytostatika, strålbehandling) användas med särskild försiktighet för att begränsa risken för additiv myelosuppression.

Långtidsbehandling kan leda till kumulativ benmärgstoxicitet. Benmärgshämning kan endast manifesteras efter en fördröjning, starkast uttryckt efter 4-6 veckor och ackumulerande efter långvarig användning varför en individuell dosjustering ofta krävs.

Äldre patienter har ofta nedsatt fysiologisk funktion, nedsatt benmärgsfunktion som kan vara långvarig. Mitomycin ska därför ges med särskild försiktighet till denna patientgrupp och under noggrann övervakning av patientens tillstånd.

Mitomycin är ett mutagen och potentiellt carcinogent ämne för människa. Kontakt med hud och slemhinnor ska undvikas.

Om lungsymtom som inte beror på den bakomliggande sjukdomen uppträder ska behandling omedelbart avbrytas. Lungtoxicitet behandlas lämpligen med steroider.

Behandling ska även omedelbart avbrytas vid symtom på hemolys eller indikationer på njurdysfunktion (njurtoxicitet).

Vid doser på > 30 mg mitomycin/m² kroppsytta har mikroangiopatisk hemolytisk anemi observerats. Njurfunktionen bör övervakas noggrant.

Nya forskningsresultat tyder på att en terapeutisk prövning kan vara lämplig för att avlägsna immunkomplex som verkar ha en viktig uppgift vid symtomdebuten genom stafylokockprotein A. Fall av akut leukemi (i vissa fall efter preleukemisk fas) och myelodysplastisk syndrom har rapporterats hos patienter som fått samtidig behandling med andra cellgifter.

Efter beredning i påsen med spädningsvätska innehåller Mitomycin Substipharm 20 mg 3,08 mmol (70,8 mg) natrium per 20 ml lösning. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Myelotoxiska interaktioner med andra behandlingsmetoder som orsakar benmärgstoxicitet (särskilt andra cytostatika och strålbehandling) är möjliga.

En kombination med vinkaalkaloider eller bleomycin kan förvärra lungtoxicitet.

En ökad risk för hemolytiskt uremiskt syndrom har rapporterats hos patienter som fått behandling med fluorouracil eller tamoxifen tillsammans med mitomycin.

I djurexperiment minskade pyridoxinhydroklorid (vitamin B₆) mitomycins effekt.

Inga injektioner med levande vaccin ska ges under behandling med mitomycin.

Hjärttoxiciteten av doxorubicin kan förstärkas av mitomycin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användningen av mitomycin i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Mitomycin har en mutagen, teratogen och carcinogen effekt och kan därmed påverka fosterutvecklingen. Mitomycin ska inte användas under graviditet. Vid vital indikation för behandling av en gravid patient ska medicinsk rådgivning göras med avseende på risken för skadliga effekter på barnet som är förknippade med behandlingen.

Amning

Det finns belägg för att mitomycin utsöndras i bröstmjolk. På grund av de dokumenterade mutagena, teratogena och carcinogena effekterna får mitomycin inte ges under amning och Mitomycin Substipharm är således kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

Fertilitet/Födelsekontroll hos män och kvinnor

Kvinnor i fertil ålder ska använda preventivmedel under och upp till 6 månader efter avslutad kemoterapi eller avstå från samlag.

Mitomycin har mutagena egenskaper. Män som behandlas med mitomycin råds därför att inte göra någon med barn under och upp till 6 månader efter avslutad behandling, samt att söka rådgivning angående nedfrysning av sperma innan behandlingen påbörjas eftersom mitomycin kan orsaka irreversibel sterilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Även när de används enligt instruktionerna kan dessa läkemedel orsaka illamående och kräkningar och därmed försämra reaktionsförmågan till den grad att förmågan att köra motorfordon eller använda maskiner försämras. Detta gäller i ännu högre grad i samband med alkoholintag.

4.8 Biverkningar

Biverkningar anges nedan enligt organsystem och frekvens. Nedanstående frekvenser definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Eventuella biverkningar vid systemisk behandling

De vanligaste biverkningarna av systemiskt mitomycin är gastrointestinala symtom som illamående och kräkningar samt benmärgshämning med leukopeni och mestadels dominant trombocytopeni. Sådan benmärgshämning förekommer hos upp till 65 % av patienter.

Hos upp till 10 % av patienter är allvarlig organtoxicitet i form av interstitiell pneumoni eller njurtoxicitet ett sannolikt utfall.

Mitomycin är potentiellt levertoxiskt.

Blodet och lymfsystemet	<u>Mycket vanliga</u> Benmärgshämning, leukopeni, trombocytopeni <u>Sällsynta</u> Livshotande infektion, sepsis hemolytisk anemi
Immunsystemet	<u>Mycket sällsynta</u> Allvarlig allergisk reaktion
Hjärtat	<u>Sällsynta</u> Hjärtsvikt efter tidigare behandling med antracykliner
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<u>Vanliga</u> Interstitiell pneumoni, dyspné, hosta, andfåddhet <u>Sällsynta</u> Pulmonell hypertoni, venös ocklusiv lungsjukdom
Magtarmkanalen	<u>Mycket vanliga</u> Illamående, kräkningar <u>Mindre vanliga</u> Mukosit, stomatit, diarré, anorexi
Lever och gallvägar	<u>Sällsynta</u> Leverdysfunktion, förhöjda transaminaser, gulsot, venös ocklusiv sjukdom i levern
Hud och subkutan vävnad	<u>Vanliga</u> Exantem, allergiskt hudutslag, kontaktdermatit, palmar-plantart erytem <u>Mindre vanliga</u> Alopeci <u>Sällsynta</u> Generaliserat exantem
Njuror och urinvägar	<u>Vanliga</u> Njurdysfunktion, förhöjt serumkreatinin, glomerulopati, njurtoxicitet <u>Sällsynta</u> Hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS) (ofta med dödlig utgång) mikroangiopatisk hemolytisk anemi (MAHA-syndrom)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<u>Vanliga</u> <i>Efter extravasering:</i> Cellulit, vävnadsnekros <u>Mindre vanliga</u> Feber

Eventuella biverkningar vid intravesikal behandling

Hud och subkutan vävnad	<u>Vanliga</u> Exantem, allergiskt hudutslag,
-------------------------	--

	kontaktdermatit, palmar-plantart erytem <u>Sällsynta</u> Generaliserat exantem
Njurar och urinvägar	<u>Vanliga</u> Cystit (möjlig hemorragisk), dysuri, nokturi, pollakiuri, hematuri, lokal irritation i blåsväggen <u>Mycket sällsynta</u> nekrotiserande cystit, allergisk (eosinofil) cystit, uretärstenos, minskad blåskapacitet, förkalkning av blåsväggen och blåsväggsfibros.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Svår myelotoxicitet inklusive myelofitis är ett sannolikt utfall av en överdos, men full klinisk manifestation uppträder inte förrän efter omkring 2 veckor.

Det kan ta 4 veckor innan antalet leukocyter sjunker till lägsta nivån. Därför behövs också långvarig och noggrann hematologisk monitorering om överdos misstänks.

Yttersta försiktighet krävs vid varje administrering eftersom det inte finns några effektiva antidoter.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytotoxiska antibiotika och närbesläktade substanser

ATC-kod: L01DC03

Mitomycin är ett cytotoxiskt läkemedel med antibiotisk verkan tillhörande gruppen alkylerande medel.

Mitomycin är ett antibiotikum som isolerats från *Streptomyces caespitosus* och med cellhämmande effekt. Det finns i inaktiv form. Aktivering till ett trifunktionellt alkylerande medel sker snabbt, antingen vid fysiologiskt pH i närvaro av NAHPD i serum eller intracellulärt i praktiskt taget alla celler i kroppen med undantag för cerebrum, eftersom mitomycin inte passerar blod-hjärnbarriären. De tre alkylerande radikalerna härrör från en kinon-, en aziridin-, respektive en uretångrupp.

Verkningsmekanismen baseras främst på DNA-alkylering (till en mindre grad RNA-alkylering) med motsvarande hämning i DNA-syntesen. DNA-skadas omfattning korrelerar med den kliniska effekten och är lägre i resistent celler än i känsliga celler. Liksom med andra alkylerande medel drabbas profilerande celler av mer skada än des om befinner sig i cellcykelns vilofas (G0). Dessutom frigörs fria peroxidradikaler, särskild vid högre doser, vilket orsakar DNA-brott. Frisättningen av peroxidradikaler är förknippad med det organspecifika biverkningsmönstret.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter intravenös administrering av 10-20 mg/m² mitomycin har högsta plasmakoncentrationer på 0,4-3,2 µg/ml uppmätts. Den biologiska halveringstiden är kort och ligger mellan 40 och 50 minuter. Serumkoncentrationen faller biexponentiellt, till en början (inom de första 45 minuterna) snabbt och därefter långsammare.

Efter cirka 3 timmar ligger serumkoncentrationerna vanligtvis under detektionsgränsen. Metabolism och eliminering sker främst i levern. Följaktligen har höga koncentrationer av mitomycin konstaterats i gallblåsan. Utsöndring via njurarna spelar endast en liten roll vad gäller eliminering.

Vid intravesikal behandling absorberas endast försumbara mängder mitomycin. En systemisk effekt kan dock inte helt uteslutas.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I djur har mitomycin en toxisk effekt på alla prolifererande vävnader, särskilt celler i benmärg och gastrointestinal slemhinna, vilket leder till att spermatogenesis hämmas.

Mitomycin har mutagena, karcinogena och teratogena effekter, som kan påvisas i lämpliga experimentella system.

Lokal tolerans

Mitomycin orsakar svår nekros vid paravenös injektion eller läckage från blodkärlen till omgivande vävnad.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

mannitol,
36 % saltsyra och natriumhydroxid för pH-justering.

Vätska till intravesikal lösning:
natriumklorid och
vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Läkemedlet är inkompatibelt med starkt sura eller basiska ämnen. Optimalt pH för bruksfärdig mitomycinlösning är 7,0.

6.3 Hållbarhet

1 år

Beredd lösning:

Skaka kraftigt i minst 3 minuter tills den rekonstituerade lösningen blir klar och fri från partiklar. Innehållet i injektionsflaskorna är endast avsett för engångsbruk. Ej använd lösning måste kasseras.

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid rumstemperatur och exponering för ljus för en beredd lösning är

- 2 timmar med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) (intravesikal användning)

Alla beredda lösningar är avsedda att användas omedelbart!

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackning med 1 bärnstensfärgad injektionsflaska av glas (typ I), 1 PVC-påse med 20 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9%), lösning, 1 Tiemann-kateter

Förpackning med 4 bärnstensfärgade injektionsflaskor av glas (typ I), 4 PVC-påsar med 20 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9%), lösning, 4 Tiemann-katetrar

Förpackning med 5 bärnstensfärgade injektionsflaskor av glas (typ I), 5 PVC-påsar med 20 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9%), lösning, 5 Tiemann-katetrar

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Särskilda anvisningar för beredning samt destruktion av ej använda cytotoxiska läkemedel ska följas.

Beredd lösning ska förvaras mörkt i kylskåp.

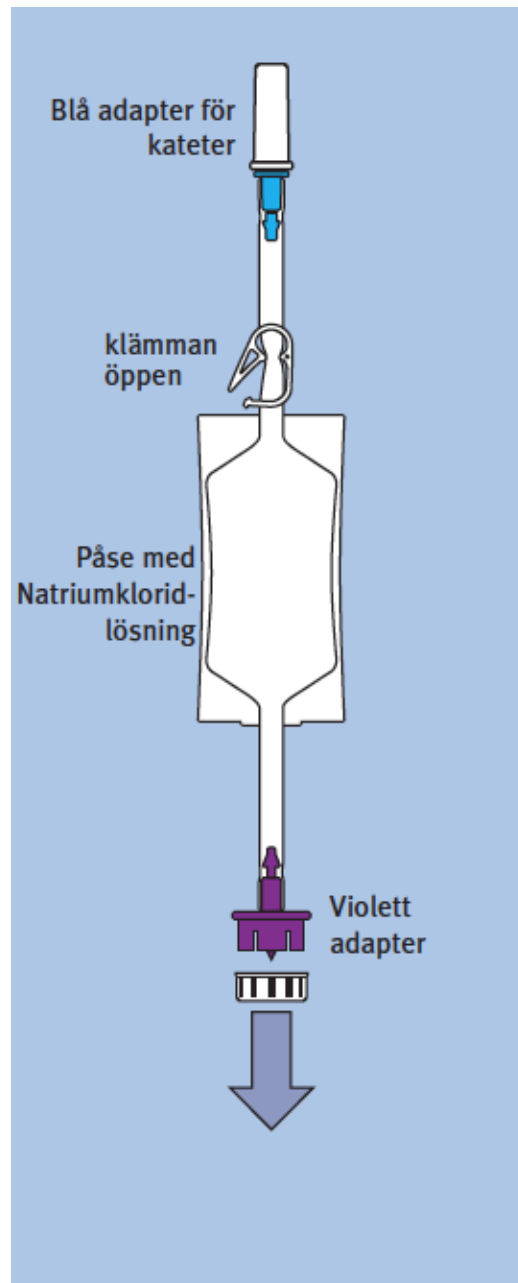
Innan den bruksfärdiga lösningen används ska den värmas upp till rums- eller kroppstemperatur.

Bruksanvisning för vätska till intravesikal lösning (instillationsset)

Ta ut påsen med natriumkloridlösningen 9 mg/ml (0,9%) ur den genomskinliga skyddsfilm.

Den vita klämman under påsen med natriumkloridlösningen 9 mg/ml (0,9%) ska vara och förbli öppen.

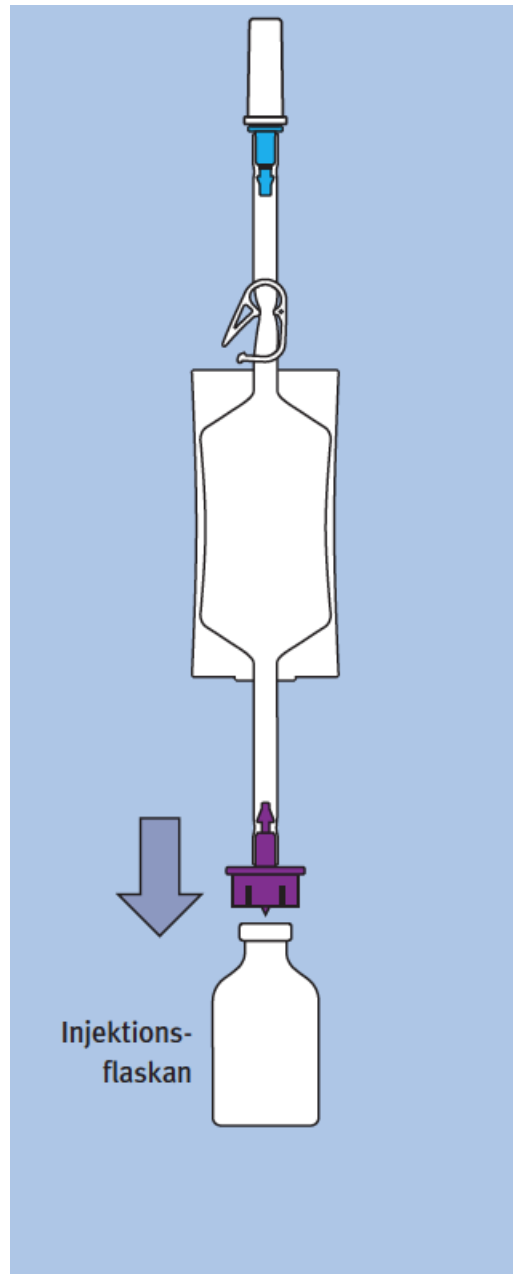
Dra av skyddslocket från den violetta adaptern. Kontrollera att avfallspåsen är lätt tillgänglig.



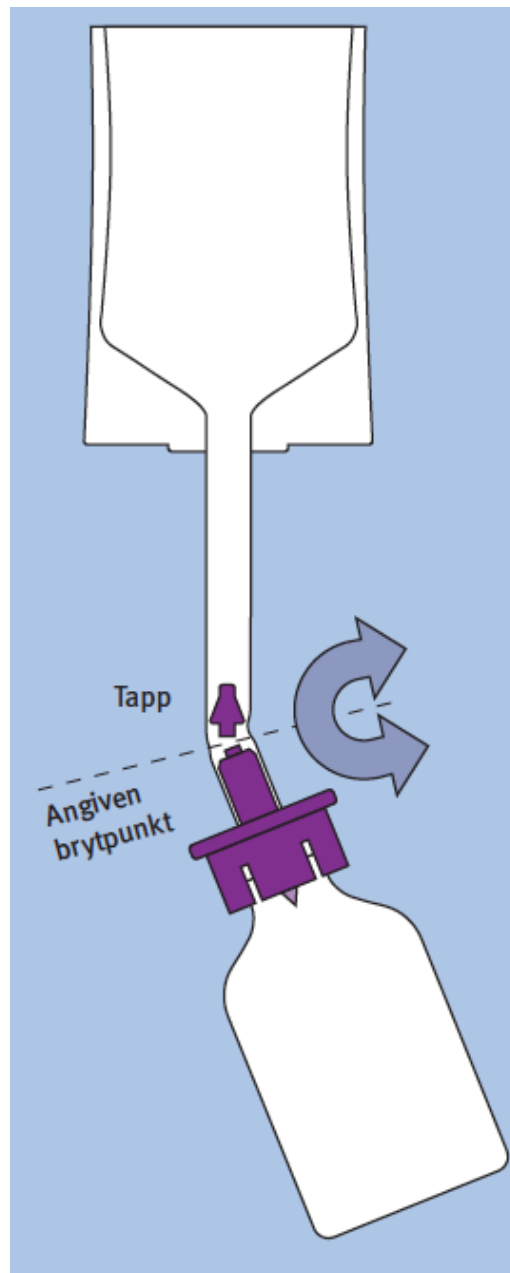
Ta ut Mitomycin Substipharm injektionsflaska ur den kartongen.

Ta av det vita locket från injektionsflaskan.

Placera den violetta adaptern mitt på och rakt över gummiproppen och tryck in den violetta adaptern i gummiproppen på injektionsflaskan tills den klickar på plats.

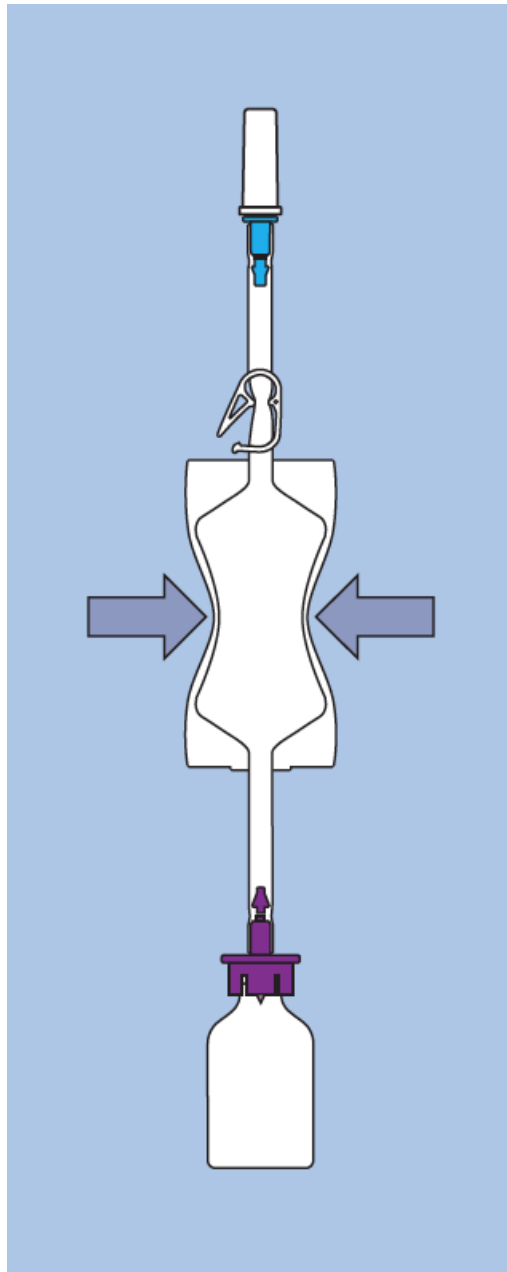


Böj den del av den violetta adaptern som befinner sig i slangen vid den angivna brytpunkten fram och tillbaka tills tappen bryts av och förbindelsen är öppen.



Håll påsen med spädningsvätskan med injektionsflaskan nedåt.

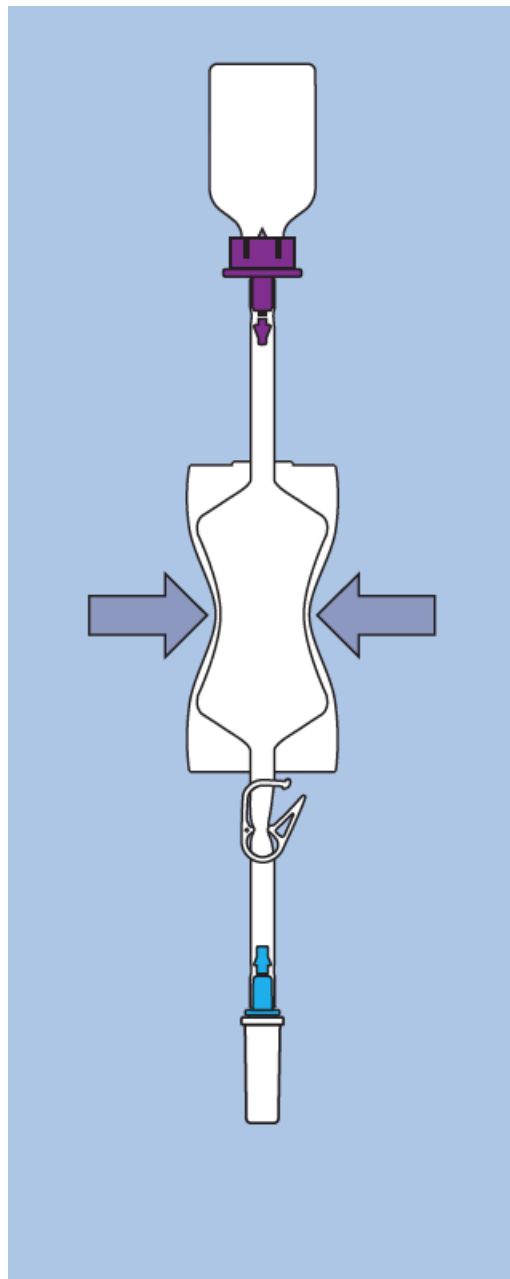
Kläm ihop påsen flera gånger tills vätskan har runnit in i injektionsflaskan.



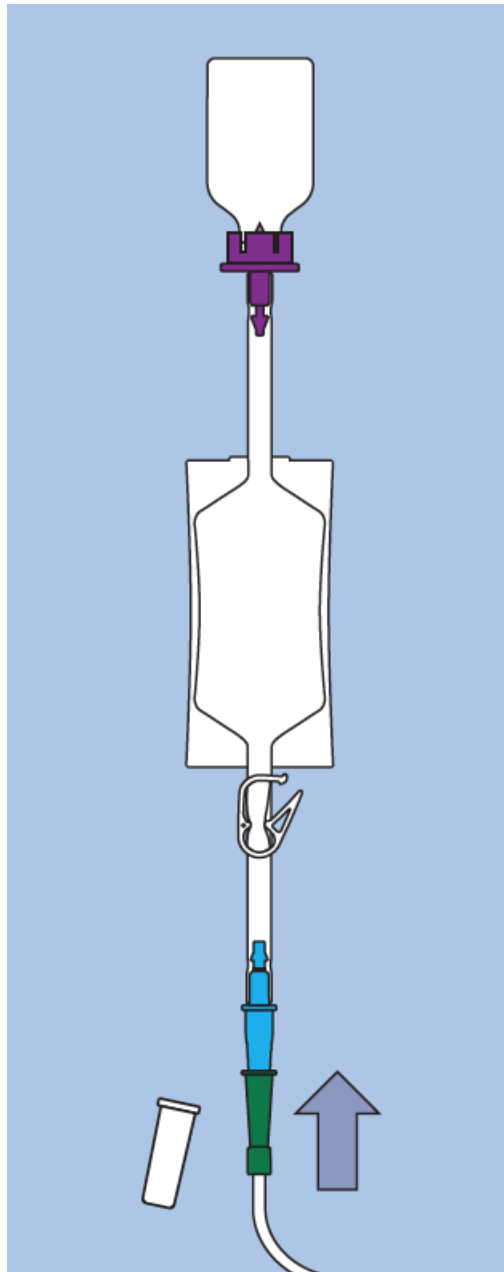
Vänd så att injektionsflaskan är uppåt.

Pressa ut luften från påsen med spädningsvätska in i injektionsflaskan: när trycket sjunker samlas mitomycinlösningen i påsen.

Upprepa det här steget en eller två gånger om så behövs. Det är acceptabelt att en liten mängd residualvätska blir kvar i injektionsflaskan.



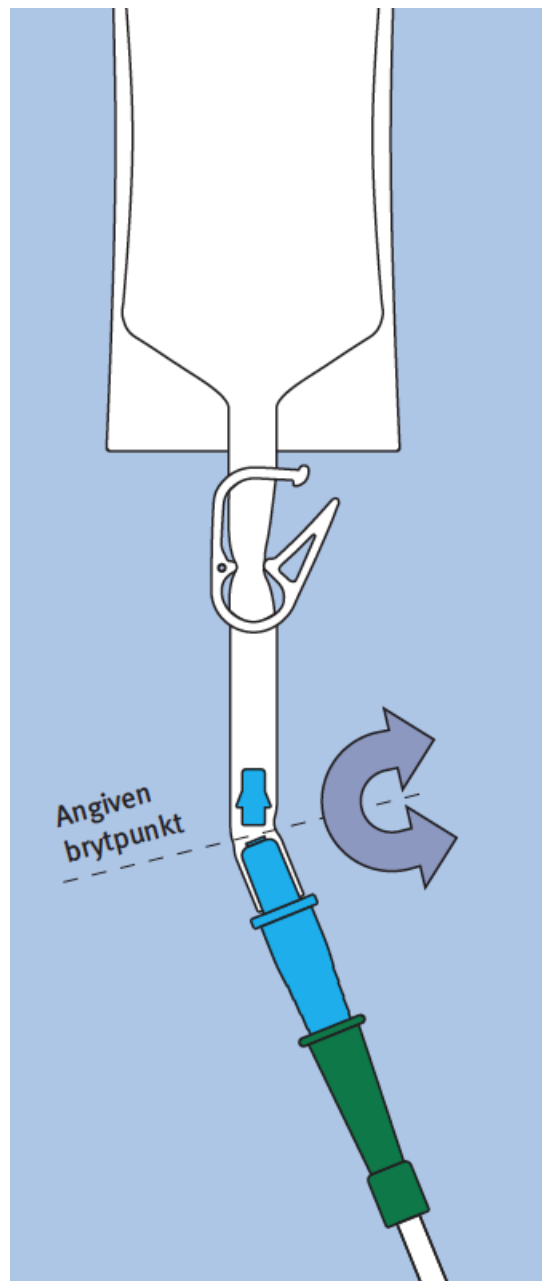
När du har fört in katetern i urinröret/urinblåsan och vill påbörja instillationen, dra av det genomskinliga locket på den blå kateteradaptern. Tryck sedan in den blå kateteradaptern ordentlig i kateterns gröna kopplingsdel.



Bryt av den blå kateteradaptern i slangdelen vid den angivna brytpunkten så att mitomycinlösningen kan flöda igenom katetern till blåsan.

Efter instillation kan du stänga klämman för att förhindra att vätska sipprar ut.

Använd avfallspåsen för att kasta alla delar som har kommit i kontakt med mitomycinlösningen och sortera som farligt avfall.



7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Substipharm
24 rue Erlanger
75016 Paris
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

29679

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE

21.03.2014/07.01.2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

09/06/2023.