

Valmisteyhteenveto

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mitomycin Accord 20 mg injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten / virtsarakkoon

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 20 mg mitomysiiniä.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten tai virtsarakkoon
Sini-violetti kakku tai jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Mitomysiiniä käytetään kasvainten palliativiseen hoitoon.

Mitomysiiniä annetaan **laskimoon** joko ainoana solunsalpaajana tai yhdistettynä muuhun solunsalpaajahoitoon seuraavissa tapauksissa:

- pitkälle edennyt metastasoitunut mahasyöpä
- pitkälle edennyt ja/tai metastasoitunut rintasyöpä.

Mitomysiiniä annetaan **laskimoon** yhdistelmäsolunsalpaajahoitona seuraavissa tapauksissa:

- ei-pienisoluinen keuhkoputken syöpä
- pitkälle edennyt haimasyöpä.

Anto virtsarakkoon: pinnallisen virtsarakkosyövän uusiutumisen ehkäisyyn transuretraaliresektion jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Mitomysiiniä saavat käyttää vain tähän hoitomuotoon perehtyneet lääkärit, jos käyttö on ehdottoman välttämätöntä. Veriarvoja on seurattava jatkuvasti. Injektio on ehdottomasti annettava laskimoon. Jos lääkeainetta annetaan laskimon ulkopuolelle, ympäröivissä kudoksissa ilmenee laajamittaista nekroosia.

Ellei lääkäri toisin määrää, mitomysiini annostellaan seuraavasti:

Anto laskimoon

Solunsalpaajahoidossa yksinään käytettynä mitomysiini annetaan tavallisesti bolusinjektiona laskimoon. Suositeltu annos on 10–20 mg/m² kehon pinta-alaa kohti 6–8 viikon välein, 8–12 mg/m² kehon pinta-alaa kohti 3–4 viikon välein tai 5–10 mg/m² kehon pinta-alaa kohti 1–6 viikon välein hoitosuunnitelmasta riippuen.

Suuremmalla annoksella kuin 20 mg/m² on enemmän toksisia vaikutuksia kuin hoitohyötyjä. Mitomysiinin kumulatiivinen enimmäisannos on 60 mg/m².

Yhdistelmähoidossa annos on huomattavasti pienempi. Myelotoksisuusriskin suurenemisen vuoksi hyväksytyistä hoito-ohjelmista ei voida poiketa ilman erityistä syytä.

Anto virtsarakkoon

Intravesikaalisessa hoidossa virtsarakkoon instilloidaan viikoittain 20–40 mg mitomysiiniä sekoitettuna 20–40 ml:aan fosfaattipuskuria (pH 7,4) tai natriumkloridiliuosta (0,9 %). Hoitajakso on 8–12 viikkoa. Intravesikaalisessa annossa virtsan pH-arvon on oltava yli 6. Vaihtoehtoinen annossuositus uusiutuvien pinnallisten virtsarakkokasvainten ehkäisyyn on 4–10 mg (0,06–0,15 mg/kg) instilloituna virtsarakkoon virtsaputkikatettrin kautta 1 tai 3 kertaa viikossa. Liuoksen pitäisi pysyä virtsarakossa 1–2 tuntia.

Erityisryhmät

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

Iäkkäät potilaat

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 teho- ja turvallisuustietoja ei ole.

Pediatriset potilaat

Mitomysiinin turvallisuutta ja tehoa 0–17 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Antotapa

Liutuksen jälkeen mitomysiini on tarkoitettu annettavaksi laskimoinjektiona tai -infuusiona tai instillaationa virtsarakkoon. Käyttövalmiin liuoksen käyttö vain osittain myös mahdollista.

Käyttökuntoon saatetun liuoksen valmistelu, ks. kohta 6.6.

Mitomycin Accord 20 mg injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten / virtsarakkoon -valmistetta ei saa saattaa käyttökuntoon liuottamalla se veteen antotavasta (eli laskimoon tai virtsarakkoon) huolimatta.

Huomautuksia

- Mitomycin Accord -valmistetta ei saa sekoittaa muiden injektioiden kanssa.
- Muut injektio- tai infuusionesteet on annettava erikseen.
- Injektio on ehdottomasti annettava laskimoon.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Imetys (ks. kohta 4.6).

Systeeminen hoito

Pansytopenia tai pelkkä leukopenia/trombopenia, verenvuototaipumus ja akuutit infektiot ovat absoluuttisia vasta-aiheita.

Keuhkokuuleetusta vähentävät tai heikentävät häiriöt, heikentynyt munuaisten toiminta, heikentynyt maksan toiminta ja/tai heikko yleisterveydentila ovat suhteellisia vasta-aiheita. Ajallinen yhteys sädehoitoon tai muuhun sytostaattihoitoon voi myös olla vasta-aihe.

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 suurenisi enempää.

Injektio on ehdottomasti annettava laskimoon. Jos lääkeainetta annetaan laskimon ulkopuolelle, ympäröivissä kudoksissa ilmenee laajamittaista nekroosia. Nekroosin välttämiseksi annetaan seuraavat suositukset:

- Injektio annetaan aina käsivarren suuriin laskimoihin.
- Injektiota ei anneta suoraan laskimoon, vaan mieluummin infuusiokuun, jossa neste valuu hyvin ja turvallisesti.
- Ennen poistoa keskuslaskimokatetrin kanyyliä huuhdellaan muutaman minuutin ajan infuusiolla mitomysiiniinjäämien poistamiseksi.

Ekstravasatiotapauksissa suositellaan alueen välitöntä infiltraatiota 8,4-prosenttisella natriumbikarbonaattiliuoksella, minkä jälkeen annetaan injektiona 4 mg deksametasonia. 200 mg:n systeemisestä B₆-vitamiini-injektioista saattaa olla hyötyä vaurioituneiden kudosten uudelleenkasvulle.

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.

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

Eryistä varovaisuutta vaaditaan mahdollisen infektioaudin ilmetessä tai pahetessa ja jos potilaalla on vuototaipumus.

Ihmisillä mitomysiini on mutageeninen ja mahdollisesti karsinogeeninen. Aineen joutumista iholle ja limakalvoille on vältettävä.

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, kun mitomysiiniannos on ollut > 30 mg/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.

Eläviä viruksia sisältävien rokotteiden (esim. keltakuumerokote) antaminen potilaille, joilla on heikentynyt immunokompetenssi (kuten on mitomysiinihoidon aikana), suurentaa infektioiden ja muiden haittavaikutusten, kuten etenevän ja yleistyneen lehmärokon, riskiä. Siksi eläviä viruksia sisältäviä rokotteita ei saa antaa hoidon aikana. Eläviä viruksia sisältävien rokotteiden annossa on oltava varovainen solunsalpaajahoidon lopettamisen jälkeenkin, eikä niitä saa antaa ennemmin kuin 3 kuukauden kuluttua viimeisen solunsalpaaja-annoksen antamisesta (ks. kohta 4.5).

Suositteluja tutkimuksia ja turvatoimia laskimoon annon yhteydessä:

Ennen hoidon aloitusta

- Täydellinen verenkuvaa
- Keuhkojen toimintatutkimus, jos epäillään aiempaa keuhkojen toimintahäiriötä
- Munuaisten toimintatutkimus vajaatoiminnan poissulkemiseksi
- Maksan toimintatutkimus vajaatoiminnan poissulkemiseksi

Hoidon aikana

- Säännölliset verikokeet
- Munuaisten toiminnan tiivis seuranta

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 suurenemista on ilmoitettu, kun potilaat ovat saaneet mitomysiinin kanssa samanaikaisesti fluorourasiilia tai tamoksifeenia.

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

Mitomysiinihoidon aikana ei saa antaa eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita (ks. kohta 4.4).

Mitomysiini saattaa voimistaa Adriamycinin (doksorubisiini) sydäntoksisuutta

4.6 Hedelmällisyys, 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. Imettävien potilaiden on lopetettava imetys ennen mitomysiinihoidon aloittamista.

Hedelmällisyys / ehkäisy naisilla ja miehillä

Hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee huolehtia ehkäisystä kemoterapian aikana ja 6 kuukautta sen jälkeen tai pidättäytyä yhdynnästä.

Mitomysiini vaikuttaa haitallisesti perimään. Mitomysiinihoitoa saavia miehiä kehoitetaan olemaan siittämättä lasta hoidon aikana ja 6 kuukautta 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 elinjärjestelmäluokan ja esiintyvyyden mukaan. Esiintyvyys on määritetty seuraavalla tavalla:

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 ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa 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 %:lla 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> Vaikea 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, keuhkojen veno-okklusivinen tauti (PVOD)
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen

	Pahoinvointi, oksentelu <u>Melko harvinainen</u> Mukosiitti, stomatiitti, ripuli, anoreksia
Maksa ja sappi	<u>Harvinainen</u> Maksan toimintahäiriö, transaminaasiarvojen kohoaminen, keltaisuus, maksan veno-okklusivinen sairaus (VOD)
Iho ja ihonalainen kudus	<u>Yleinen</u> Eksanteema, allerginen ihottuma, kosketusdermatiitti, käsi-jalkaoireyhtymä (erythrodysaesthesia palmoplantaris) <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, kudusnekroosi <u>Melko harvinainen</u> Kuume

Mahdolliset haittavaikutukset intravesikaalisen hoidon aikana

Iho ja ihonalainen kudus	<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-haittatasapainon 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
FI-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.

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 miltei kaikissa elimistön soluissa aivoja lukuun ottamatta, koska mitomysiini ei läpäise veri-aivoestettä. Kolme alkyloivaa radikaalia ovat peräisin kinoni-, atsiridiini- ja uretaaniryhmästä. 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 erittyy vapaita peroksidiradikaaleja, mikä johtaa DNA:n katkeamisiin. Peroksidiradikaalien vapautuminen liittyy haittavaikutusten elinspesifiseen esiintyvyyteen.

5.2 Farmakokineetiikka

Sen jälkeen kun laskimoon on annettu 10–20 mg/m² mitomysiiniä, plasmasta määritetyt enimmäispitoisuudet ovat olleet 0,4–3,2 mikrog/ml. Mitomysiinin biologinen puoliintumisaika on

lyhyt, 40–50 minuuttia. Pitoisuudet seerumissa laskevat kaksivaiheisesti, aluksi jyrkästi ensimmäisten 45 minuutin aikana ja hitaammin sen jälkeen.

Noin kolmen tunnin kuluttua lääkkeen pitoisuudet seerumissa ovat tavallisesti alle havaitsemisrajan. Mitomysiini metaboloituu ja eliminoiduu ensisijaisesti maksassa, ja niinpä korkeita mitomysiinipitoisuuksia on todettu sappirakossa. Munuaispuhdistumalla on vain vähäinen merkitys mitomysiinin eliminaation kannalta.

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 mahasuolikanavan 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 E421

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektiopullo: 2 vuotta.

Käyttökuntoon saatettu valmiste on käytettävä välittömästi.

Injektiopullon sisältö on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Käyttämätön liuos on hävitettävä.

6.4 Säilytys

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskootti)

Mitomycin Accord on ruskeassa lasisessa tyypin I injektiopullossa, jossa on bromobutyylimisuljin ja alumiinisinetti.

20 mg:n injektiopullot on pakattu pahvikoteloihin, joissa on 1 tai 5 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Laskimoon:

Mitomycin Accord 20 mg -valmistetta ei saa saattaa käyttökuntoon liuottamalla se veteen.

Injektiopullon sisältö on saatettava käyttökuntoon liuottamalla se 0,9 % natriumkloridiliuokseen tai 20-prosenttiseen glukoosiliuokseen seuraavassa suhteessa:

20 ml natriumkloridi- tai glukoosiliuosta / 20 mg mitomysiiniä

Liutos-/laimennusneste	Pitoisuus	pH-alue	Osmolaliliteetti
0,9 % natriumkloridiliuos	1,0 mg/ml (liutos) 0,1 mg/ml (laimennus)	4,5–7,5	Noin 290 mOsm/kg
20 % glukoosiliuos	1,0 mg/ml (liutos) 0,1 mg/ml (laimennus)	3,5–7,0	Noin 1100 mOsm/kg

Intravesikaalinen anto:

Mitomycin Accord 20 mg -valmistetta ei saa saattaa käyttökuntoon liuottamalla veteen.

Injektiopullon sisältö on saatettava käyttökuntoon liuottamalla se 0,9 % natriumkloridiliuokseen tai fosfaattipuskuriin (pH 7,4) seuraavassa suhteessa:

20 ml natriumkloridiliuosta tai fosfaattipuskuria / 20 mg mitomysiiniä

Liutos-/laimennusneste	Pitoisuus	pH-alue	Osmolaliliteetti
0,9 % natriumkloridiliuos	1,0 mg/ml	4,5–7,5	Noin 290 mOsm/kg
Fosfaattipuskuri pH 7,4	1,0 mg/ml	6,0–8,5	Noin 185 mOsm/kg

Raskaana oleva terveydenhuoltohenkilöstö ei saa käsitellä ja/tai antaa lääkevalmistetta. Mitomycin Accord -valmistetta ei saa päästää kosketuksiin ihon kanssa. Jos näin käy, iho on pestävä useaan otteeseen 8,4-prosenttisella natriumbikarbonaattiliuoksella, ja sen jälkeen saippualla ja vedellä. Käsivoiteita ja ihoa pehmittäviä aineita ei pidä käyttää, sillä ne voivat edistää lääkkeen tunkeutumista orvaskesikudokseen.

Jos lääkettä joutuu silmään, silmä on huuhdeltava useaan otteeseen suolaliuoksella. Silmää on sen jälkeen tarkkailtava usean päivän ajan sarveiskalvovaurion varalta. Tarvittaessa aloitetaan asianmukainen hoito.

Käyttökuntoon saatettu liuos on kirkas sini-violetti liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Jäte on hävitettävä sytotoksisia aineita koskevien sairaalan vakiokäytäntöjen ja vaarallisen jätteen hävittämistä koskevan lainsäädännön mukaan.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

MTnr: 32042

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 08.04.2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15.12.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.2.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mitomycin Accord 20 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning / intravesikal användning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 20 mg mitomycin.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning eller intravesikal användning
Blålila kaka eller pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Mitomycin används för palliativ behandling av tumörer.

Mitomycin administreras **intravenöst** antingen som enskild kemoterapi eller i kombination med annan kemoterapiregim i följande fall:

- avancerad, metastaserad magcancer
- avancerad och/eller metastaserad bröstcancer.

Mitomycin administreras **intravenöst** som kombinationskemoterapi i följande fall:

- icke-småcellig bronkialcancer
- cancer i bukspottkörteln i avancerat stadium.

Administrering i urinblåsan: för att förhindra återfall av yttlig urinblåsecancer efter transuretral resektion.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Mitomycin ska endast användas om det är absolut nödvändigt, och av läkare med erfarenhet av denna typ av behandling. Blodvärdena ska fortgående följas. Injektionen ska ovillkorligen ges intravenöst. Om läkemedlet administreras utanför venen uppstår omfattande nekros i den omgivande vävnaden.

Om inte läkaren ordinerar annat ska mitomycin doseras enligt följande:

Intravenöst

När mitomycin används som enskild kemoterapi ges det vanligtvis som en intravenös bolusinjektion. Den rekommenderade dosen är 10–20 mg/m² kroppsytta med 6–8 veckors mellanrum, 8–12 mg/m² kroppsytta med 3–4 veckors mellanrum eller 5–10 mg/m² kroppsytta med 1–6 veckors mellanrum beroende på behandlingsplanen.

Doser större än 20 mg/m² har flera toxiska effekter än terapeutiska fördelar. Den maximala kumulativa dosen mitomycin är 60 mg/m².

Vid kombinationsbehandling är dosen betydligt lägre. På grund av den ökade risken för myelotoxicitet kan inte godkända behandlingsregimer avvika från utan särskild orsak.

Administrering i urinblåsan

Vid intravesikal behandling instilleras 20–40 mg mitomycin blandat med 20–40 ml fosfatbuffert (pH 7,4) eller natriumkloridlösning (0,9 %) varje vecka. Behandlingsperioden är 8–12 veckor. Vid intravesikal administrering ska urinets pH vara över 6.

En alternativ dosrekommendation för att förbygga återkommande urinblåstumörer är 4–10 mg (0,06–0,15 mg/kg) instillerat i urinblåsan genom en urinrörskateter 1 eller 3 gånger per vecka. Lösningen bör förbli i urinblåsan i 1–2 timmar.

Särskilda populationer

Dosen ska reduceras hos patienter som har fått omfattande cytostatikabehandling, vid fall av myelosuppression eller hos äldre patienter.

Äldre patienter

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

Produkten får inte användas till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3).

Produkten rekommenderas inte till patienter med nedsatt leverfunktion på grund av brist på data gällande effekt och säkerhet hos denna patientpopulation.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för mitomycin för barn i åldern 0–17 år har inte fastställts.

Administreringssätt

Efter beredning är mitomycin avsett att ges som intravenös injektion eller infusion eller som instillation i urinblåsan. Endast delvis användning av den beredda lösningen är möjligt.

För beredning av den rekonstituerade lösningen, se avsnitt 6.6.

Mitomycin Accord 20 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning / intravesikal användning får inte beredas med vatten, oavsett administreringssätt (intravenöst eller i urinblåsan).

Anmärkningar

- Mitomycin Accord får inte blandas med andra injektioner.
- Andra injektions- eller infusionsvätskor ska ges separat.
- Injektionen ska ovillkorligen ges intravenöst.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Amning (se avsnitt 4.6).

Systemisk behandling

Pancytopeni eller enbart leukopeni/trombopeni, blödningsbenägenhet och akuta infektioner är absoluta kontraindikationer.

Störningar som minskar eller försämrar ventilationen, nedsatt njurfunktion, nedsatt leverfunktion och/eller dåligt allmäntillstånd är relativa kontraindikationer. Tidsmässigt samband med strålbehandling eller annan cytostatikabehandling kan också vara en kontraindikation.

Intravesikal behandling

Blåsväggsperforation är en absolut kontraindikation.

Cystit är en relativ kontraindikation.

4.4 Varningar och försiktighet

Eftersom mitomycin har benmärgstoxiska effekter ska andra myelotoxiska behandlingsmetoder (speciellt andra cytostatika och strålbehandling) användas med försiktighet för att undvika en ökad risk för myelosuppression.

Injektionen ska ovillkorligen ges intravenöst. Om läkemedlet administreras utanför venen uppstår omfattande nekros i den omgivande vävnaden. För att undvika nekros ges följande rekommendationer:

- Injektionerna ska alltid ges i de stora venerna i armen.
- Injektionen ska inte ges direkt i en ven utan hellre i en infusions slang där vätskan rinner väl och säkert.
- Innan kanylen avlägsnas från den centrala venkatetern ska den sköljas under några minuter genom infusion för att avlägsna kvarvarande mitomycin.

Vid fall av extravasation rekommenderas omedelbar infiltration av området med 8,4 % natriumbikarbonatlösning följt av en injektion av 4 mg dexametason. En systemisk vitamin B₆-injektion på 200 mg kan vara fördelaktig för återväxt av skadade vävnader.

Långvarig behandling kan leda till kumulativ benmärgstoxicitet. Benmärgssuppression kan uppträda försenad och vara som kraftigast efter 4–6 veckor, ackumuleras efter långvarig användning och kräver därför individuell dosjustering.

Hos äldre patienter är de fysiologiska funktionerna försämrade och benmärgssuppressionen försenad. Mitomycin ska därför administreras med särskild försiktighet till denna population, och med noggrann övervakning av patientens tillstånd.

Särskild försiktighet krävs då möjliga infektioner uppträder eller försämras och om patienten har en tendens att blöda.

Hos människan är mitomycin mutagen och potentiellt karcinogen. Kontakt med hud och slemhinnor bör undvikas.

Behandlingen ska avbrytas omedelbart om patienten utvecklar lungsymtom som inte kan hänföras till den bakomliggande sjukdomen. Lungtoxicitet kan behandlas väl med steroider.

Behandlingen ska avbrytas omedelbart även då patienten utvecklar symtom på hemolys eller tecken på nedsatt njurfunktion (nefrotoxicitet).

Vid intravenösa doser på > 30 mg mitomycin/m² kroppsytan har mikroangiopatisk hemolytisk anemi observerats. Noggrann övervakning av njurfunktionen rekommenderas.

Nya fynd tyder på att ett terapeutiskt försök kan vara lämpligt för att avlägsna immunkomplex som verkar spela en viktig roll vid symtomdebuten orsakad av stafylokockprotein A.

Akut leukemi (i vissa fall efter den preleukemiska fasen) och myelodysplastiskt syndrom har rapporterats hos patienter som samtidigt behandlats med andra cancerläkemedel.

Administrering av levande virusvacciner (t.ex. vaccin mot gula febern) till patienter med nedsatt immunkompetens (som under mitomycinbehandling) ökar risken för infektioner och andra biverkningar, såsom risken för progressiva och utbredda fall av kokoppor. Därför får inte vacciner som innehåller levande virus ges under behandlingen. Vacciner med levande virus ska administreras med försiktighet även efter avslutad kemoterapibehandling, och de får inte ges tidigare än 3 månader efter den sista dosen kemoterapi (se avsnitt 4.5).

Rekommenderade undersökningar och försiktighetsåtgärder i samband med intravenös administrering:

Innan behandlingen inleds

- Fullständig blodbild
- Lungfunktionsundersökning vid misstanke om tidigare lungdysfunktion
- Njurfunktionsstest för att utesluta funktionsnedsättning
- Leverfunktionsstest för att utesluta funktionsnedsättning

Under behandlingen

- Regelbundna blodprov
- Noggrann övervakning av njurfunktionen

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Myelotoxiska interaktioner med andra benmärgstoxiska behandlingsmetoder (speciellt andra cytotoxiska läkemedel och strålning) är möjliga.

En kombination med vinkaalkaloider eller bleomycin kan förstärka lungtoxiciteten.

En ökad risk för hemolytiskt-uremiskt syndrom har rapporterats hos patienter som fått fluoruracil eller tamoxifen samtidigt med mitomycin.

I djurstudier resulterade pyridoxinhydroklorid (vitamin B₆) i förlust av mitomycins effekt.

Inga vacciner som innehåller levande patogener får ges under mitomycinbehandlingen (se avsnitt 4.4).

Adriamycins (doxorubicin) hjärttoxicitet kan förstärkas av mitomycin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användningen av mitomycin hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Mitomycin har mutagen, teratogen och karcinogen effekt och kan därför skada embryoutvecklingen. Mitomycin får inte användas under graviditet. Om behandlingen av en gravid patient är livsviktig bör en konsultation göras för att fastställa risken för behandlingsrelaterade negativa effekter på barnet.

Amning

Mitomycin kan antas utsöndras i bröstmjolk. På grund av de mutagena, teratogena och karcinogena effekterna får mitomycin inte användas under amning. Ammande patienter måste avsluta amningen innan behandlingen med mitomycin inleds.

Fertilitet/prevention hos kvinnor och män

Fertila kvinnor måste använda effektiva preventivmedel eller avstå från samlag under kemoterapin och i 6 månader därefter.

Mitomycin har negativa effekter på arvsmassan. Män som behandlas med mitomycin avråds från att avla barn under behandlingen och i 6 månader därefter, samt att söka rådgivning angående bevarande av sperma innan behandlingen påbörjas, eftersom mitomycinbehandlingen kan orsaka irreversibel infertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Även om det används i enlighet med anvisningarna kan detta läkemedel orsaka illamående och kräkningar och därmed försämra reaktionstiderna i sådan utsträckning att förmågan att framföra fordon och använda maskiner försämras. Förmågan att framföra fordon och använda maskiner minskar i ännu högre grad vid konsumtion av alkohol.

4.8 Biverkningar

Biverkningar anges nedan efter organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande:

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).

Möjliga biverkningar under den systemiska behandlingen

De vanligaste biverkningarna med systemiskt mitomycin är gastrointestinala symtom som illamående och kräkningar, benmärgssuppression och leukopeni och oftast dominerande trombocytopeni. Benmärgssuppression förekommer hos upp till 65 % av patienterna.

Upp till 10 % av patienterna kan förväntas uppleva allvarlig organtoxicitet såsom interstitiell pneumoni eller nefrotoxicitet.

Mitomycin kan vara levertoxiskt.

Blodet och lymfsystemet	<u>Mycket vanliga</u> Benmärgssuppression, 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 hypertension, pulmonell venocklusiv sjukdom (PVOD)
Magtarmkanalen	<u>Mycket vanliga</u> Illamående, kräkningar

	<p><u>Mindre vanliga</u> Mukosit, stomatit, diarré, anorexi</p>
Lever och gallvägar	<p><u>Sällsynta</u> Nedsatt leverfunktion, förhöjda transaminasnivåer, gulsot, venocklusiv leversjukdom (VOD)</p>
Hud och subkutan vävnad	<p><u>Vanliga</u> Exantem, allergiska hudutslag, kontaktdermatit, hand- och fotsyndrom (<i>erythrodysaesthesia palmoplantaris</i>) <u>Mindre vanliga</u> Alopeci <u>Sällsynta</u> Generaliserat exantem</p>
Njurar och urinvägar	<p><u>Vanliga</u> Nedsatt njurfunktion, förhöjd kreatininnivå i serum, glomerulopati, nefrotoxicitet <u>Sällsynta</u> Hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS) (vanligtvis dödligt), mikroangiopatisk hemolytisk anemi (MAHA-syndrom)</p>
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	<p><u>Vanliga</u> Efter extravasation: cellulit, vävnadsnekros <u>Mindre vanliga</u> Fever</p>

Möjliga biverkningar under den intravesikala behandlingen

Hud och subkutan vävnad	<p><u>Vanliga</u> Klåda, allergiska hudutslag, kontaktdermatit, palmoplantart erytem <u>Sällsynta</u> Generaliserat exantem</p>
Njurar och urinvägar	<p><u>Vanliga</u> Cystit (eventuellt hemorragisk), dysuri, nokturi, pollakisuri, hematuri, lokal irritation i blåsväggen <u>Mycket sällsynta</u> Nekrotiserande cystit, allergisk (eosinofil) cystit, stenosis i efferenta urinvägar, minskad blåskapacitet, förkalkning av blåsväggen och fibros i blåsväggen</p>

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

Vid överdosering kan allvarig myelotoxicitet eller till och med myelofitis förväntas. Fullt utvecklad klinisk effekt syns endast efter ca 2 veckor.

Tiden tills antalet leukocyter sjunkit till lägsta värdet kan vara 4 veckor. Långvarig noggrann hematologisk övervakning krävs vid misstanke om överdosering.

Eftersom det inte finns någon effektiv antidot ska yttersta försiktighet iakttas vid varje administrering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, övriga cytotoxiska antibiotika
ATC-kod: L01DC03

Mitomycin är ett antibiotikum och ett alkyliserande cytostatiskt medel.

Mitomycin är ett antibiotikum med antineoplastisk effekt som isolerats från en stam *Streptomyces caespitosus*. I läkemedlet är det i en inaktiv form. Aktiveringen till ett trifunktionellt alkyliseringsmedel sker snabbt, antingen vid fysiologiskt pH i närvaro av NADPH i serum, eller intracellulärt i praktiskt taget alla celler i kroppen med undantag för hjärnan, eftersom mitomycin inte passerar blod-hjärnbarriären. De tre alkyliserande radikalerna härrör sig från en kinon-, en aziridin- och en uretångrupp. Verkningsmekanismen baseras främst på en alkylering av DNA (i mindre utsträckning av RNA) och en hämning av DNA-syntesen. Graden av DNA-skada korrelerar med den kliniska effekten och är lägre i resistenta celler än i känsliga celler. Liksom med andra alkyliserande medel, skadas prolifererande celler i större utsträckning än de som befinner sig i cellcykelns vilofas (G₀). Dessutom frigörs fria peroxidradikaler, särskilt vid högre doser, vilket resulterar i DNA-brott. Frisättningen av peroxidradikaler åtföljs av organspecifika biverkningsmönster.

5.3 Farmakokinetiska egenskaper

Efter intravenös administrering av 10–20 mg/m² mitomycin har den maximala plasmakoncentrationen uppmätts vara 0,4–3,2 mikrog/ml. Mitomycinets biologiska halveringstid är kort, 40–50 minuter. Serumnivån sjunker biexponentiellt; brant inom de första 45 minuterna och därefter långsammare.

Efter ca 3 timmar ligger läkemedlets serumnivåer vanligtvis under detektionsgränsen. Mitomycinets metabolism och eliminering sker främst i levern och följaktligen har höga koncentrationer av mitomycin hittats i gallblåsan. Renal utsöndring spelar endast en mindre roll med avseende på mitomycinets eliminering.

Vid intravesikal behandling absorberas mitomycin i väldigt små mängder. Trots det kan en systemisk effekt inte helt uteslutas.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I djurförsök har mitomycin en toxisk effekt på alla prolifererande vävnader, särskilt celler i benmärg och gastrointestinal slemhinna, och även spermatogenesisen hämmas.

Mitomycin har mutagena, karcinogena och teratogena egenskaper, vilket kan visas i lämpliga experimentella modeller.

Lokal tolerans

Vid injektion utanför en ven eller extravasation i omgivande vävnad orsakar mitomycin svår nekros.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol E421

6.3 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska: 2 år.

Efter beredning ska läkemedlet användas omedelbart.

Innehållet i injektionsflaskan är endast avsett för engångsbruk. Oanvänd lösning ska kasseras.

6.5 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Mitomycin Accord tillhandahålls i en brun injektionsflaska av glas av typ I och försedd med brombutylgummipropp och aluminiumförsegling.

Injektionsflaskorna med 20 mg är förpackade i kartonger med 1 eller 5 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Intravenöst:

Mitomycin Accord 20 mg får inte beredas genom att lösas upp i vatten.

Innehållet i injektionsflaskan ska beredas genom att lösas upp i 0,9 % natriumkloridlösning eller 20 % glukoslösning i följande proportioner:

20 ml natriumklorid eller glukoslösning / 20 mg mitomycin

Lösnings-/spädningsvätska	Koncentration	pH-område	Osmolalitet
0,9 % natriumkloridlösning	1,0 mg/ml, (lösning) 0,1 mg/ml (spädning)	4,5–7,5	Cirka 290 mOsm/kg
20 % glukoslösning	1,0 mg/ml, (lösning) 0,1 mg/ml (spädning)	3,5–7,0	Cirka 1 100 mOsm/kg

Intravesikal dosering:

Mitomycin Accord 20 mg får inte beredas genom att lösas upp i vatten.

Innehållet i injektionsflaskan ska beredas genom att lösas upp i 0,9 % natriumkloridlösning eller fosfatbuffert (pH 7,4) i följande proportioner:

20 ml natriumklorid eller fosfatbuffert / 20 mg mitomycin

Lösnings-/spädningsvätska	Koncentration	pH-område	Osmolalitet
0,9 % natriumkloridlösning	1,0 mg/ml	4,5–7,5	Cirka 290 mOsm/kg
Fosfatbuffert pH 7,4	1,0 mg/ml	6,0–8,5	Cirka 185 mOsm/kg

Gravid hälso- och sjukvårdspersonal får inte hantera och/eller administrera läkemedlet. Mitomycin Accord får inte komma i kontakt med huden. Om så sker ska huden tvättas flera gånger med 8,4 % natriumbikarbonatlösning och sedan med tvål och vatten. Handkrämer och mjukgörande medel ska inte användas eftersom de kan främja penetreringen av epidermis.

Om läkemedlet hamnar i ögat ska ögat spolas flera gånger med koksaltlösning. Ögat ska sedan observeras under flera dagar för skador på hornhinnan. Sätt vid behov in lämplig behandling.

Beredd lösning är en klar blålila lösning utan synliga partiklar.
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Avfall måste kasseras i enlighet med sjukhusets standardpraxis för cellgifter och lagstiftningen om kassering av farligt avfall.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr: 32042

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 08.04.2016

Datum för den senaste förnyelsen: 15.12.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

8.2.2022