

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mitomycin medac, 1 mg/ml, injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten / virtsarakkoon

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo Mitomycin medac –valmistetta sisältää 2 mg mitomysiiniä.
Yksi injektiopullo Mitomycin medac –valmistetta sisältää 10 mg mitomysiiniä.
Yksi injektiopullo Mitomycin medac –valmistetta sisältää 20 mg mitomysiiniä.
Yksi injektiopullo Mitomycin medac –valmistetta sisältää 40 mg mitomysiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten / virtsarakkoon

Harmaa tai harmaan sininen jauhe tai kakku

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Laskimoon

Mitomysiiniä käytetään syövän palliatiiviseen hoitoon.

Laskimoon annettava mitomysiini on tarkoitettu annettavaksi kemoterapiana joko yksin tai yhdistelmähoitona solunsalpaajien kanssa aikuisille, joilla on:

- pitkälle edennyt koolonin ja peräsuolen syöpä
- pitkälle edennyt mahasyöpä
- pitkälle edennyt ja/tai etäpesäkkeinen rintasyöpä
- pitkälle edennyt ruokatorven syöpä
- pitkälle edennyt kohdunkaulan syöpä
- ei-pienisoluihin keuhkoputken syöpä
- pitkälle edennyt haimasyöpä
- pitkälle edenneet pään ja kaulan alueen kasvaimet

Virtsarakkoon

Mitomysiini on tarkoitettu annettavaksi **virtsarakkoon** aikuisille pinnallisen virtsarakkosyövän uusiutumisen ehkäisyyn transuretraaliresektion jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Mitomysiiniä saavat käyttää vain tähän hoitoon perehtyneet lääkärit, jos valmisteen käyttö on selvästi aiheellista. Jos valmiste annetaan laskimoon, jatkuva hematologisten parametrien seuranta on tarpeen.

Anto laskimoon

On olennaisen tärkeää, että injektio annetaan laskimoon, sillä perivaskulaarinen injektio aiheuttaa laaja-alaista paikallista nekroosia.

Ellei lääkäri toisin määrää, mitomysiini annostellaan seuraavasti:

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

Yhdistelmähoidossa annos on huomattavasti pienempi. Additiivisen myelotoksisuuden riskin vuoksi tehokkaaksi todetuista hoitosuunnitelmista ei saa poiketa ilman erityistä syytä.

Anto virtsarakkoon

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

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

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

Erityisryhmät

Annos on pienennettävä potilaille, jotka ovat saaneet mittavaa sytostaattihoidoa, myelosuppressiotapauksissa tai iäkkäille potilaille (koskee vain laskimoon tapahtuvaa mitomysiinin antoa).

Iäkkäät

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

Potilaat, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Lääkevalmistetta tulee käyttää varoen munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Pediatriset potilaat

Mitomycin medac -valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Mitomysiini on tarkoitettu annettavaksi vain injektiona tai infuusiona verisuoneen (laskimoon) tai instillaationa virtsarakkoon liuotuksen jälkeen. Osittainen käyttö on mahdollista (koskee vain laskimoon tapahtuvaa mitomysiinin antoa).

Anto laskimoon

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

- Mitomycin medac -valmistetta ei saa antaa sekoitettuna muiden injektioiden kanssa
- Muut injektio- tai infuusionesteet on annettava erikseen.
- On oleellisen tärkeää, että injektio annetaan laskimoon.

Anto virtsarakkoon

Tätä lääkevalmistetta suositellaan käytettävän sen optimaalisessa pH:ssa (virtsan pH > 6), ja mitomysiinipitoisuutta on suositeltavaa ylläpitää vähentämällä nesteiden nauttimista ennen instillaatiota, sen aikana ja sen jälkeen. Virtsarakko on tyhjennettävä ennen instillaatiota. Mitomysiini viedään virtsarakkoon katetrilla alhaisella paineella. Yksittäisen instillaation keston tulee olla 1–2 tuntia. Tänä aikana liuoksen pitäisi olla riittävässä kosketuksessa virtsarakon koko limakalvopintaan. Tämän vuoksi potilaan tulisi liikkua mahdollisimman paljon. 2 tunnin kuluttua potilaan tulee virtsata instilloitu liuos, mieluiten istuma-asennossa.

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

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Imetys

Systeeminen hoito

Pansytopenia, leukosytopenia tai trombosytopenia yksin, hemorraginen diateesi sekä akuutit infektiot ovat absoluuttisia vasta-aiheita.

Restriktiivinen tai obstruktiivinen keuhkojen toimintahäiriö, heikentynyt munuaisten toiminta, heikentynyt maksan toiminta ja/tai heikentynyt yleiskunto ovat relatiivisia vasta-aiheita. Ajallinen yhteys sädehoitoon tai muuhun solunsalpaajahoitoon saattaa myös olla vasta-aihe.

Virtsarakkoon annettava hoito

Virtsarakon seinämän puhkeaminen, kystiitti

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ekstravasaatio systeemisen annon jälkeen

On olennaisen tärkeää, että injektio annetaan laskimoon. Laskimon viereinen injektio aiheuttaa laaja-alaista paikallista nekroosia. Nekroosin välttämiseksi tulee noudattaa seuraavia suosituksia:

- Anna injektio aina käsivarren suureen laskimoon.
- Älä ruiskuta valmistetta suoraan laskimoon, vaan hyvään, turvallisesti juoksevaan infuusioon.
- Ennen kanyylin poistamista keskuslaskimoon annon jälkeen infuusion annetaan virrata kanyylin läpi muutaman minuutin ajan mahdollisten mitomysiinijäämien poistamiseksi.

Ekstravasaation sattuessa suositellaan käytettäväksi välittömästi paikallisesti dimetyylisulfaoksidia (DMSO 99 %), joka toistetaan 4–8 tunnin välein, sekä kuivia, kylmiä kompressoreita. Kirurgin (plastiikkakirurgin) kanssa on neuvoteltava varhain (72 tunnin kuluessa). Systeemisesti annettu injektio B6-vitamiinia 200 mg saattaa edistää vaurioituneiden kudosten uusiutumista.

Ekstravasaatio virtsarakkoon tapahtuvan annon jälkeen

Mitomysiinin virtsarakkoon tapahtuvan annon jälkeen saattaa ilmetä ekstravasaation oireita heti annon jälkeen tai viikkojen tai kuukausien kuluttua. Voi olla epäselvää, johtuiko ekstravasaatio huomaamatta jääneestä perforaatiosta, ohentuneesta lihaskerroksesta (*muscularis propria*) vai lääkevalmisteen virheellisestä annosta. Ensimmäiset oireet ilmenevät lantion tai vatsan alueen kipuna, jonka vaste tavanomaisille kipulääkkeille on huono. Useimmissa tapauksissa ekstravasaation seurauksena havaittiin (rasva-) kudoksen nekroosia ympäröivällä alueella. Virtarakon perforaatiota tai fistelin ja/tai absessin kehittymistä on myös raportoitu (ks. kohta 4.8). Vakavien seurausten ehkäisemiseksi lääkärin on huomioitava ekstravasaation kehittymisen mahdollisuus, jos potilas valittaa lantion tai vatsan alueen kivusta.

Potilaan yleinen hygienia instillaation jälkeen

Virtsautamisen jälkeen on suositeltavaa pestä kädet ja sukupuolielinten alue. Tämä koskee erityisesti ensimmäisiä virtsaamiskertoja mitomysiinin annon jälkeen. Ihmisille mitomysiini on mutageeninen ja mahdollisesti karsinogeeninen. Vältä aineen joutumista iholle ja limakalvoille.

Jos kystiittiä esiintyy, on annettava oireenmukaista hoitoa käyttämällä tulehduskipulääkkeitä ja kipulääkkeitä paikallisesti. Useimmissa tapauksissa voidaan jatkaa mitomysiinhoitoa esim. pienemmällä annoksella tarpeen mukaan. Allergisen (eosinofiilisen) kystiitin joitakin tapauksia on ilmoitettu, jolloin hoidon lopettaminen oli välttämätöntä (ks. kohta 4.8).

Iäkkäät potilaat

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

Luuydintoksisuus

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

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

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

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

Mikroangiopaattis-hemolyyttistä anemiaa on havaittu laskimoon annetuilla > 30 mg mitomysiiniannoksilla/m² kehon pinta-alaa kohden. Munuaisten toiminnan tiivis seuranta on suositeltavaa. Tähän mennessä MAHA-tapauksia ei ole havaittu mitomysiinin virtsarakonsisäisen käytön jälkeen.

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

Suosittelavat tarkastukset ja turvallisuustoimenpiteet laskimonsisäisen annon yhteydessä:

Ennen hoidon aloittamista

- Täydellinen verenkuva
- Keuhkojen toimintakoe, jos epäillään olemassa olevaa keuhkojen toimintahäiriötä
- Munuaisten toimintakoe munuaisten vajaatoiminnan mahdollisuuden poissulkemiseksi
- Maksan toimintakoe maksan vajaatoiminnan mahdollisuuden poissulkemiseksi

Hoidon aikana

- Veren kuvan säännölliset tarkistukset
- Munuaisten toiminnan tarkka seuranta

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Systeemiseen hoitoon liittyvät mahdolliset yhteisvaikutukset

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

Yhteiskäyttö vinka-alkaloidien tai bleomysiinin kanssa saattaa lisätä keuhkotoksisuutta.

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

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

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

Mitomysiini saattaa lisätä Adriamycinin (doksorubisiinin) sydäntoksisuutta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Mitomysiini on genotoksinen ja se voi vaikuttaa haitallisesti alkionkehitykseen (ks. kohta 5.3). Mitomycin medac -valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana. Jos raskaana olevan potilaan hoito on selvästi tarpeellinen, on potilaalle annettava lääketieteellistä neuvontaa hoitoon liittyvästä, lapseen kohdistuvien haitallisten vaikutusten riskistä.

Imetys

Mitomysiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Todettujen mutageenisten, teratogeenisten ja karsinogeenisten vaikutusten vuoksi imetys on lopetettava Mitomycin medac -hoidon ajaksi (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Naiset eivät saa tulla raskaaksi mitomysiinihoidon aikana. Mikäli potilas tulee raskaaksi hoidon aikana, on hänelle tarjottava perinnöllisyysneuvontaa. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä kemoterapian aikana ja 6 kuukauden ajan sen jälkeen tai pidättäytyttävä yhdynnästä.

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ohjeenmukaisesti käytettynäkin tämä lääkevalmiste saattaa aiheuttaa pahoinvointia ja oksentelua sekä hidastaa reaktiokykyä siinä määrin, että ajokyky ja koneidenkäyttökyky heikkenevät. Ajokyky ja koneidenkäyttökyky heikkenevät vielä enemmän, jos samanaikaisesti käytetään alkoholia.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on lueteltu alla elinjärjestelmäluokan ja esiintymistiheyden mukaisesti. Esiintymistiheydet ovat seuraavat:

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

Systeemiseen hoitoon liittyvät mahdolliset haittavaikutukset

Systeemisesti annetun mitomysiinin yleisimmät haittavaikutukset ovat ruoansulatuselimistön oireet kuten pahoinvointi ja oksentelu, luuydinsuppressio ja leukopenia ja yleensä dominantti trombositopenia. Luuydinsuppressiota esiintyy enintään 65 %:lla potilaista. Koska vaikutus pitkäaikaisessa käytössä on kumulatiivinen, luuydinsuppressio on usein annosta rajoittava.

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

Mitomysiini saattaa olla maksatoksinen.

Veri ja imukudos	<p><u>Hyvin yleinen</u> Luuydinsuppressio, leukopenia, trombositopenia</p> <p><u>Harvinainen</u> Hemolyyttinen anemia, tromboottinen mikroangiopatia (TMA), mukaan lukien tromboottinen trombositopeninen purpura (TTP)</p> <p><u>Tuntematon</u> Anemia</p>
Infektiot	<p><u>Harvinainen</u> Hengenvaarallinen infektio, sepsis</p> <p><u>Tuntematon</u> Infektio</p>
Immuunijärjestelmä	<p><u>Hyvin harvinainen</u> Vakava allerginen reaktio</p>
Sydän	<p><u>Harvinainen</u> Sydämen vajaatoiminta aiemman antrasykliinihoidon jälkeen</p>
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<p><u>Yleinen</u> Interstitiaalinen keuhkokuume, dyspnea, yskä, hengenahdistus</p> <p><u>Harvinainen</u> Pulmonaalinen hypertensio, keuhkojen veno-okklusiivinen tauti (PVOD)</p>
Ruoansulatuselimistö	<p><u>Hyvin yleinen</u> Pahoinvointi, oksentelu</p> <p><u>Melko harvinainen</u> Mukosiitti, stomatiitti, ripuli, anoreksia</p>
Maksa ja sappi	<p><u>Harvinainen</u> Maksan toimintahäiriö, transaminaasiarvojen kohoaminen, keltaisuus, maksan veno-okklusiivinen sairaus (VOD)</p>
Iho ja ihonalainen kudος	<p><u>Yleinen</u> Eksanteema, allerginen ihottuma, kosketusdermatiitti, palmaaris-plantaarinen eryteema</p> <p><u>Melko harvinainen</u> Alopesia</p>

	<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> <i>Ekstravasaation jälkeen:</i> selluliitti, kudosekroosi <u>Melko harvinainen</u> Kuume

Intravesikaaliseen hoitoon liittyvät mahdolliset haittavaikutukset

Haittavaikutuksia voi syntyä joko intravesikaalisesta instillaationesteestä ja syvän resektion jälkeen.

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

Iho ja ihonalainen kudos	<u>Yleinen</u> Pruritus, 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, virtsateiden ahtauma, virtsarakon tilavuuden pieneneminen, rakon seinämän kalsifikaatio ja rakon seinämän fibroosi, rakon perforaatio <u>Tuntematon</u> <i>Ekstravasaatiotapauksissa:</i> Virtsarakon perforaatio, ympäröivän (rasva-) kudoksen nekroosi, virtsarakkofisteli, absessi

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

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

Veri ja imukudos	Leukosytopenia, trombosytopenia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Interstitiaalinen keuhkosairaus
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli
Maksa ja sappi	Transaminaasiarvojen kohoaminen
Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia
Munuaiset ja virtsatiet	Munuaisten toimintahäiriö

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
00034 Fimea

4.9 Yliannostus

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Mitomysiini, antibiootti, on alkyloivien aineiden ryhmään kuuluva sytostaatti.

Vaikutusmekanismi

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Virtsarakkoon antamisen jälkeen vain pieni osa mitomysiiniä saavuttaa seerumin. Plasman enimmäishuippupitoisuus 0,05 µg/ml on mitattu 40 minuuttia sen jälkeen, kun 40 mg mitomysiiniä on instilloitu virtsarakkoon. Tämä on reilusti alle mitomysiinin seerumipitoisuuden 0,4 µg/ml, jonka tiedetään aiheuttavan luuydinlamaa. Systeemistä vaikutusta ei voida kuitenkaan täysin poissulkea.

Vertailun vuoksi laskimoon annetun 10 - 20 mg/m² mitomysiinin jälkeisiä 0,4 - 3,2 µg/ml:n plasman huippupitoisuuksia on mitattu.

Jakautuminen

Biologinen puoliintumisaika on lyhyt, 40 – 50 minuuttia. Seerumipitoisuudet laskevat biekspotentiaalisesti: aluksi jyrkästi ensimmäisten 45 minuutin aikana, sen jälkeen hitaammin. Noin 3 tunnin kuluttua seerumipitoisuudet ovat yleensä laskeneet alle havaitsemisrajan.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Systeemisen käytön jälkeen mitomysiini hajoaa ja poistuu pääasiassa maksan kautta. Vastaavasti korkeita mitomysiinipitoisuuksia on löydetty sappirakosta. Munuaisilla on vähän merkitystä mitomysiinin poistumiseen.

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 koeasetelmissa.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Urea

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

Mitomycin medac – valmistein injektiopullot, jotka sisältävät 2 mg (10 mg, 20 mg, 40 mg) mitomysiiniä
2 vuotta

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen lääkevalmiste tulisi käyttää välittömästi.

6.4 Säilytys

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Mitomycin medac 2 mg

Pakkaukset, jotka sisältävät 1, 5 ja 10 kpl kirkkaasta (tyypin I) lasista valmistettuja 6 ml:n injektiopulloja, joissa on fluoripolymeerilla pinnoitettu bromobutyylidikuminen korkki ja alumiininen repäisysinetti.

Mitomycin medac 10 mg

Pakkaukset, jotka sisältävät 1, 5 ja 10 kpl kirkkaasta (tyypin I) lasista valmistettuja 10 ml:n injektiopulloja, joissa on fluoripolymeerilla pinnoitettu bromobutyylidikuminen korkki ja alumiininen repäisysinetti.

Mitomycin medac 20 mg

Pakkaukset, jotka sisältävät 1, 5 ja 10 kpl kirkkaasta (tyypin I) lasista valmistettuja 20 ml:n injektiopulloja, joissa on fluoripolymeerilla pinnoitettu bromobutyylidikuminen korkki ja alumiininen repäisysinetti.

Mitomycin medac 40 mg

Pakkaukset, jotka sisältävät 1, 5 ja 10 kpl kirkkaasta (tyypin I) lasista valmistettuja 50 ml:n injektiopulloja, joissa on fluoripolymeerilla pinnoitettu bromobutyylidikuminen korkki ja alumiininen repäisysinetti.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Injektio- tai infuusioliuoksen käyttövalmiiksi saattaminen

Mitomysiini 2 mg

Liuota yhden Mitomycin medac –valmisteen 2 mg:n injektiopullon sisältö 2 ml:aan injektioihin käytettävää vettä kääntämällä injektiopullo ylösalaisin.
Jos kuiva-aine ei liukene heti, anna sen seistä huoneenlämpötilassa kunnes se on täysin liuennut.
Injektiopullon sisällön täytyy liueta kunnes muodostuu sinipunainen kirkas liuos 2 minuutin kuluessa.

Mitomysiini 10 mg

Liuota yhden Mitomycin medac –valmisteen 10 mg:n injektiopullon sisältö 10 ml:aan injektioihin käytettävää vettä kääntämällä injektiopullo ylösalaisin.
Jos kuiva-aine ei liukene heti, anna sen seistä huoneenlämpötilassa kunnes se on täysin liuennut.
Injektiopullon sisällön täytyy liueta kunnes muodostuu sinipunainen kirkas liuos 2 minuutin kuluessa.

Mitomysiini 20 mg

Liuota yhden Mitomycin medac –valmisteen 20 mg:n injektiopullon sisältö 20 ml:aan injektioihin käytettävää vettä kääntämällä injektiopullo ylösalaisin.
Jos kuiva-aine ei liukene heti, anna sen seistä huoneenlämpötilassa kunnes se on liuennut.
Injektiopullon sisällön täytyy liueta kunnes muodostuu sinipunainen kirkas liuos 2 minuutin kuluessa.

Mitomycin medac –valmistetta ei saa käyttää sekoitetuissa injektioissa. Muut injektio- tai infuusionesteet on annettava erikseen.

Laskimoon annettaessa on olennaisen tärkeää välttää ekstravasaatiota.

Liuoksen virtsarakkoon käyttövalmiiksi saattaminen

Mitomysiini 2 mg

Liuota Mitomycin medac 2 mg –valmisteen 10 – 20 injektiopullon sisältö (vastaten 20 - 40 mg mitomysiiniä) 20 - 40 ml:aan steriiliä natriumkloridinessettä 9 mg/ml (0,9 %), liuos. Injektiopullon sisällön täytyy liueta niin, että tuloksena on sinipunainen kirkas liuos 2 minuutin kuluessa.

Mitomysiini 10 mg

Liuita Mitomycin medac 10 mg –valmisteen 2 – 4 injektiopullon sisältö (vastaten 20 - 40 mg mitomysiiniä) 20 - 40 ml:aan steriiliä natriumkloridinesettä 9 mg/ml (0,9 %), liuos. Injektiopullon sisällön täytyy liuita niin, että tuloksena on sinipunainen kirkas liuos 2 minuutin kuluessa.

Mitomysiini 20 mg

Liuita Mitomycin medac 20 mg –valmisteen 1 – 2 injektiopullon sisältö (vastaten 20 - 40 mg mitomysiiniä) 20 - 40 ml:aan steriiliä natriumkloridinesettä 9 mg/ml (0,9 %), liuos. Injektiopullon sisällön täytyy liuita niin, että tuloksena on sinipunainen kirkas liuos 2 minuutin kuluessa.

Mitomysiini 40 mg

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

Vain kirkkaita liuoksia saa käyttää.

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

Suojaa käyttövalmiiksi saatettu liuos valolta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

31923

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.12.2019
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28.10.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.02.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Mitomycin medac, 1 mg/ml, pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning / intravesikal användning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska med Mitomycin medac innehåller 2 mg mitomycin.
Varje injektionsflaska med Mitomycin medac innehåller 10 mg mitomycin.
Varje injektionsflaska med Mitomycin medac innehåller 20 mg mitomycin.
Varje injektionsflaska med Mitomycin medac innehåller 40 mg mitomycin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning / intravesikal användning

Grått till gråblått pulver eller kaka.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Intravenös användning

Mitomycin används för palliativ tumörbehandling.

Intravenös användning av mitomycin är avsett för monokemoterapi eller i kombinerad cytostatisk kemoterapi för vuxna med:

- avancerad kolorektalcancer
- avancerad magsäckscancer
- avancerad och/eller metastaserad bröstcancer
- avancerad matstrupscancer
- avancerad livmoderhalscancer
- icke-småcellig bronkialcancer
- avancerad bukspottkörtelcancer
- avancerade tumörer i huvudet och halsen.

Intravesikal användning

Mitomycin är indicerat för **intravesikal** administrering för förebyggande av återfall av ytlig blåscancer efter transuretral resektion hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Mitomycin ska endast användas av läkare med erfarenhet av denna typ av behandling om det finns en strikt indikation och, vid intravenös användning, med kontinuerlig övervakning av hematologiska parametrar.

Intravenös administrering

Det är viktigt att injektionen administreras intravenöst. Om läkemedlet injiceras perivasalt uppstår omfattande nekros i det berörda området.

Om inte annat ordineras, doseras mitomycin enligt följande:

Vid cytostatisk monokemoterapi administreras mitomycin vanligen som en bolusinjektion.

Rekommenderade doser är 10-20 mg/m² kroppsytta var 6-8 vecka, 8-12 mg/m² kroppsytta var 3-4 vecka eller 5-10 mg/m² kroppsytta var 3-6 vecka, beroende på vilket behandlingsschema som används.

Vid kombinationsbehandling är dosen avsevärt lägre. På grund av risken för additiv myelotoxicitet får inte beprövade behandlingsprotokoll frångås utan särskilt skäl.

Intravesikal administrering

Det finns många intravesikala mitomycinregimer, som varierar beträffande dos, instillationsfrekvens och behandlingsduration.

Om inte annat anges, är dosen 40 mg mitomycin som instilleras i blåsan en gång i veckan. Regimer med instillationer varannan vecka, varje månad eller var tredje månad kan också användas.

Specialisten ska besluta om optimal regim, frekvens och behandlingsduration på individuell patientbasis.

Särskilda populationer

Dosen måste sänkas hos patienter som har genomgått omfattande tidigare cytostatikabehandling, vid myelosuppression och hos äldre patienter (gäller endast intravenös användning av mitomycin).

Äldre

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

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Läkemedlet ska användas med försiktighet hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Mitomycin medac för barn har inte fastställts.

Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Mitomycin är endast avsett för injektion eller infusion i ett blodkärl (intravenös användning) eller för intravesikal användning efter beredning. Partiell användning är möjlig (endast vid intravenös användning av mitomycin).

Intravenös administrering

Försiktighetsåtgärder ska vidtas innan läkemedlet hanteras eller administreras

- Mitomycin medac får inte användas i blandade injektioner.
- Andra injektions-/infusionsvätskor, lösningar, måste administreras separat.
- Det är viktigt att injektionen administreras intravenöst.

Intravesikal administrering

Det är tillrådligt att använda detta läkemedel vid dess optimala pH (urin-pH > 6) och att bibehålla koncentrationen av mitomycin genom att begränsa vätskeintaget före, under och efter instillation. Blåsan måste tömmas före instillation. Mitomycin förs in i blåsan med hjälp av en kateter under lågt tryck. En enskild instillation bör ta 1–2 timmar. Under denna period ska lösningen ha adekvat kontakt med hela slemhinnan i blåsan. Därför bör patienten vara så rörlig som möjligt. Efter två timmar ska patienten tömma blåsan på den instillerade lösningen, helst i sittande position.

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

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

Systemisk behandling

Pancytopeni, isolerad leukopeni eller trombocytopeni, hemorragisk diates och akuta infektioner är absoluta kontraindikationer.

Restriktiva eller obstruktiva störningar i lungventilationen, nedsatt njurfunktion, nedsatt leverfunktion och/eller nedsatt allmäntillstånd är relativa kontraindikationer. Tidsmässig närhet till strålbehandling eller andra cytostatika kan vara en ytterligare kontraindikation.

Intravesikal behandling

Blåsväggsperforation, cystit.

4.4 Varningar och försiktighet

Extravasation efter systemisk administrering

Det är viktigt att injektionen administreras intravenöst. Om läkemedlet injiceras perivasalt uppstår omfattande nekros i det berörda området. För att undvika nekros gäller följande rekommendationer:

- Injicera alltid i stora vener i armarna.
- Injicera inte direkt intravenöst utan hellre i slangen till en säker och välfungerande infusion.
- Innan kanylen dras ut efter centralvenös administrering ska den spolas igenom några minuter med infusionen för att frigöra eventuella rester av mitomycin.

Vid extravasation rekommenderas omedelbar topikal användning av dimetylsulfoxid (DMSO 99 %) med upprepning var 4-8 timme liksom användning av torra, kalla kompresser. En (plastik-)kirurg ska konsulteras i ett tidigt stadium (inom 72 timmar). En systemisk injektion av 200 mg vitamin B6 kan vara av visst värde för att främja återväxt av vävnader som har skadats.

Extravasation efter intravesikal administrering

Symtom på extravasation efter intravesikal administrering av mitomycin kan uppträda direkt efter användning eller veckor eller månader senare. Det kan vara oklart om extravasationen inträffade på grund av obemärkt perforation, förtunnad *muscularis propria* eller av att läkemedlet administrerats på fel sätt.

Initiala symtom uppträder som smärta i bäcken eller buk som är refraktär för enkel analgesi. (Fett-)vävnadsnekros i det omgivande området till följd av extravasation observerades i de flesta fall. Blåsp perforation eller utveckling av fistlar och/eller abscess har också rapporterats (se avsnitt 4.8). För att förhindra allvarliga följder ska läkare därför överväga risken att extravasation inträffat om patienten rapporterar besvär med bäckensmärta eller buksmärta.

Allmän patienthygien efter instillation

Det rekommenderas att tvätta händerna och området runt könsorgan efter urinering. Detta gäller särskilt den första urineringen efter administrering av mitomycin. Mitomycin är en mutagen och potentiellt karcinogen substans för människa. Kontakt med hud och slemhinnor ska undvikas.

Om cystit uppstår ska symtomatisk behandling med lokala antiinflammatoriska och analgetiska medel ges. I de flesta fall kan mitomycinbehandlingen fortsätta, vid behov med reducerad dos. Enstaka fall av allergisk (eosinofil) cystit har rapporterats som krävde att behandlingen avbröts (se avsnitt 4.8).

Äldre

Äldre patienter har ofta reducerad fysiologisk funktion och benmärgsdepression som kan vara fördröjd. Administrera därför mitomycin med särskild försiktighet i denna population med noggrann övervakning av patientens tillstånd.

Benmärgstoxicitet

På grund av mitomycins toxiska effekter på benmärgen måste andra myelotoxiska behandlingsmetoder (speciellt andra cytostatika, strålbehandling) användas med särskild försiktighet för att minimera risken för additiv myelosuppression.

Långvarig behandling kan leda till kumulativ benmärgstoxicitet. Benmärgssuppression kan visa sig först efter en fördröjning, är mest uttalad efter 4 – 6 veckor, ackumuleras efter långvarig användning och kräver därför ofta individuell dosjustering.

Förekomst av akut leukemi (i vissa fall efter preleukemisk fas) och myelodysplastiskt syndrom har rapporterats hos patienter som samtidigt behandlats intravenöst med mitomycin och andra antineoplastika.

Vid lungsymtom som inte kan tillskrivas den bakomliggande sjukdomen ska behandlingen omedelbart avbrytas. Lungtoxicitet behandlas lämpligen med steroider.

Behandlingen ska också omedelbart avbrytas vid symtom på hemolys eller indikationer på nedsatt njurfunktion (nefrotoxicitet). Förekomsten av hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS: irreversibel njursvikt, mikroangiopatisk hemolytisk anemi [MAHA-syndrom] och trombocytopeni) är vanligtvis dödlig.

Vid intravenösa doser på > 30 mg mitomycin/m² kroppsytta har mikroangiopatisk hemolytisk anemi observerats. Noggrann övervakning av njurfunktionen rekommenderas. Hittills har inga fall av MAHA observerats efter intravesikal användning av mitomycin.

Nya fynd tyder på att ett terapeutiskt försök kan vara lämpligt för att avlägsna immunkomplex som verkar spela en viktig roll vid symtomdebuten genom immunadsorption med stafylokokprotein A kolumner.

Rekommenderade kontroller och säkerhetsåtgärder vid intravenös administrering:

Före behandlingsstart

- Fullständig blodstatus
- Lungfunktionstest om befintlig lungdysfunktion misstänks
- Njurfunktionstest för att utesluta nedsatt njurfunktion
- Leverfunktionstest för att utesluta nedsatt leverfunktion

Under behandlingen

- Regelbunden övervakning av blodstatus
- Noggrann övervakning av njurfunktion

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Möjlig interaktion vid systemisk behandling

Myelotoxiska interaktioner med andra benmärgstoxiska behandlingsmetoder (speciellt andra cytotoxiska medel 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 en samtidig administrering av intravenöst mitomycin och 5-fluoruracil eller tamoxifen.

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

Inga injektioner med levande vacciner ska ges i samband med mitomycinbehandling, eftersom detta kan resultera i en ökad risk för infektion med det levande vaccinet.

Adriamycins (doxorubicin) hjärttoxicitet kan förstärkas av mitomycin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Mitomycin är gentoxiskt och kan påverka ett embryos utveckling negativt (se avsnitt 5.3). Mitomycin medac ska inte användas under graviditet. Om behandling av en gravid patient är livsviktig ska medicinsk rådgivning ges beträffande risken för skadliga effekter på barnet i samband med behandlingen.

Amning

Mitomycin utsöndras i bröstmjölk. På grund av dess bevisade mutagena, teratogena och karcinogena effekter måste amning avbrytas under behandling med Mitomycin medac (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Kvinnor får inte bli gravida under behandling med mitomycin. I händelse av graviditet under behandling måste genetisk rådgivning ges. Fertila kvinnor måste använda effektiva preventivmedel eller vara sexuellt avhållsamma under kemoterapi och i 6 månader därefter.

Mitomycin är gentoxiskt. Män som behandlas med mitomycin avråds därför från att avla barn under behandling och i 6 månader därefter och söka rådgivning angående bevarande av sperma innan behandling påbörjas på grund av risken för irreversibel infertilitet orsakad av mitomycinbehandling.

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. Detta gäller i ännu högre grad om konsumtion av alkohol sker samtidigt.

4.8 Biverkningar

Biverkningar anges nedan efter organsystem och frekvens. Frekvenserna nedan 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 ($< 1/10\ 000$) eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Möjliga biverkningar vid systemisk behandling

De vanligaste biverkningarna av mitomycin som administreras systemiskt är gastrointestinala symtom, såsom illamående och kräkningar, samt benmargssuppression med leukopeni och vanligen dominerande trombocytopeni. Denna benmargssuppression förekommer hos upp till 65 % av patienterna. Eftersom effekterna vid långvarig användning är kumulativa är benmargssuppression ofta dosbegränsande.

Hos upp till 10 % av patienterna måste allvarlig organtoxicitet i form av interstitiell pneumoni eller nefrotoxicitet förväntas.

Mitomycin är potentiellt hepatotoxiskt.

Blodet och lymfsystemet	<u>Mycket vanliga</u> Benmargssuppression, leukopeni, trombocytopeni <u>Sällsynta</u> Hemolytisk anemi, trombotisk mikroangiopati (TMA), inkl. trombotisk trombocytopen purpura (TTP) <u>Ingen känd frekvens</u> Anemi
Infektioner och infestationer	<u>Sällsynta</u> Livshotande infektion, sepsis <u>Ingen känd frekvens</u> Infektion
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, andfäddhet <u>Sällsynta</u> Pulmonalishypertension, pulmonell venocklusiv sjukdom
Magtarmkanalen	<u>Mycket vanliga</u> Illamående, kräkningar <u>Mindre vanliga</u> Mukosit, stomatit, diarré, anorexi
Lever och gallvägar	<u>Sällsynta</u> Nedsatt leverfunktion, förhöjda transaminasnivåer, gulsot, venocklusiv leversjukdom
Hud och subkutan vävnad	<u>Vanliga</u> Exantem, allergiska hudutslag, kontaktdermatit, palmoplantart erytem <u>Mindre vanliga</u> Alopeci <u>Sällsynta</u> Generaliserat exantem
Njurar och urinvägar	<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)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<u>Vanliga</u> <i>Efter extravasation:</i> cellulit, vävnadsnekros <u>Mindre vanliga</u> Feber

Möjliga biverkningar vid intravesikal behandling

Biverkningar kan vara följden antingen av lösningen för intravesikal instillation eller en djup resektion.

De vanligaste biverkningarna av intravesikalt administrerat mitomycin är allergiska hudreaktioner i form av lokalt exantem (t.ex. kontaktdermatit, även i form av palmoplantart erytem) och cystit.

Hud och subkutan vävnad	<u>Vanliga</u> Klåda, allergiska hudutslag, kontaktdermatit, palmoplantart erytem <u>Sällsynta</u> Generaliserat exantem
Njurar och urinvägar	<u>Vanliga</u> Cystit (eventuellt hemorragisk), dysuri, nokturi, pollakiuri, hematuri, lokal irritation i blåsväggen <u>Mycket sällsynta</u> Nekrotiserande cystit, allergisk (eosinofil) cystit, stenosis i efferenta urinvägar, minskning av blåskapaciteten, förkalkning av blåsväggen och blåsväggsfibros, blåsp perforation <u>Ingen känd frekvens</u> <i>Vid extravasation:</i> Blåsp perforation, (fett-)vävnadsnekros i det omgivande området, urinblåsefistel, abscesser

Efter intravesikal administrering når endast mindre mängder mitomycin den systemiska cirkulationen. Trots det har i mycket sällsynta fall följande systemiska biverkningar rapporterats:

Möjliga systemiska biverkningar som är **mycket sällsynta** efter intravesikal administrering:

Blodet och lymfsystemet	Leukocytopeni, trombocytopeni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Interstitiell lungsjukdom
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar, diarré
Lever och gallvägar	Förhöjda transaminaser
Hud och subkutan vävnad	Alopeci
Njurar och urinvägar	Nedsatt njurfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Feber

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 (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för
läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 Fimea

4.9 Överdoser

Vid överdosering måste svår myelotoxicitet eller till och med myelofitis förväntas, där fullt utvecklad klinisk effekt endast uppnås efter ca 2 veckor.

Tiden tills antalet leukocyter sjunkit till lägsta värdet kan vara 4 veckor. Långvarig noggrann hematologisk övervakning måste därför ske vid misstanke om överdos.

Eftersom det inte finns några effektiva antidoter krävs största försiktighet vid varje användning.

Hittills har dock inga fall av överdosering vid intravesikal administrering rapporterats.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: cytostatiska/cytotoxiska medel, cytotoxiska antibiotika och närbesläktade substanser, övriga cytotoxiska antibiotika, ATC-kod: L01DC03

Antibiotikumet mitomycin är ett cytostatiskt läkemedel från gruppen alkylerande medel.

Verkningsmekanism

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

Verkningsmekanismen baseras främst på DNA (i mindre utsträckning RNA)-alkylering med motsvarande hämning av DNA-syntesen. Graden av DNA-skada korrelerar med den kliniska effekten och är lägre i resistent celler än i känsliga celler. Liksom med andra alkylerande 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.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter intravesikal administrering når bara en liten mängd mitomycin serum. Maximala plasmanivåer på 0,05 µg/ml har uppmätts 40 minuter efter intravesikal instillation av 40 mg mitomycin. Detta är avsevärt lägre än den nivå på 0,4 µg/ml mitomycin i serum som är känd för att vara myelosuppressiv. Trots det kan en systemisk effekt inte helt uteslutas.

Som jämförelse har maximala plasmanivåer på 0,4–3,2 µg/ml uppmätts efter intravenös administrering av 10–20 mg/m² mitomycin.

Distribution

Den biologiska halveringstiden är kort, mellan 40 och 50 minuter. Serumnivån sjunker biexponentiellt, brant inom de första 45 minuterna och därefter långsammare. Efter ca 3 timmar ligger serumnivåerna vanligtvis under detektionsgränsen.

Metabolism och eliminering

Metabolism och eliminering sker främst i levern efter systemisk administrering. Följaktligen har höga koncentrationer av mitomycin hittats i gallblåsan. Renal utsöndring spelar endast en mindre roll med avseende på eliminering.

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.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Urea

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Mitomycin medac, injektionsflaskor med 2 mg, (10 mg, 20 mg, 40 mg) mitomycin
2 år

Efter beredning ska läkemedlet användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Mitomycin medac 2 mg

Förpackningar med 1, 5 och 10 6 ml injektionsflaskor av klarglas (typ I) med fluorpolymerbelagd brombutylgummipropp och en avrivbar aluminiumförsegling.

Mitomycin medac 10 mg

Förpackningar med 1, 5 och 10 10 ml injektionsflaskor av klarglas (typ I) med fluorpolymerbelagd brombutylgummipropp och en avrivbar aluminiumförsegling.

Mitomycin medac 20 mg

Förpackningar med 1, 5 och 10 20 ml injektionsflaskor av klarglas (typ I) med fluorpolymerbelagd brombutylgummipropp och en avrivbar aluminiumförsegling.

Mitomycin medac 40 mg

Förpackningar med 1, 5 och 10 50 ml injektionsflaskor av klarglas (typ I) med fluorpolymerbelagd brombutylgummipropp och en avrivbar aluminiumförsegling.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning av bruksfärdig injektions- eller infusionsvätska, lösning

Mitomycin 2 mg

Lös upp innehållet i en 2 mg injektionsflaska med Mitomycin medac i 2 ml vatten för injektionsvätskor genom att vända injektionsflaskan.

Om pulvret inte löses upp omedelbart, låt det stå i rumstemperatur tills det har lösts helt. Innehållet i en injektionsflaska måste lösas upp och bilda en blålila, klar lösning inom 2 minuter.

Mitomycin 10 mg

Lös upp innehållet i en 10 mg injektionsflaska med Mitomycin medac i 10 ml vatten för injektionsvätskor genom att vända injektionsflaskan.

Om pulvret inte löses upp omedelbart, låt det stå i rumstemperatur tills det har lösts helt. Innehållet i en injektionsflaska måste lösas upp och bilda en blålila, klar lösning inom 2 minuter.

Mitomycin 20 mg

Lös upp innehållet i en 20 mg injektionsflaska med Mitomycin medac i 20 ml vatten för injektionsvätskor genom att vända injektionsflaskan.

Om pulvret inte löses upp omedelbart, låt det stå i rumstemperatur tills det har lösts helt. Innehållet i en injektionsflaska måste lösas upp och bilda en blålila, klar lösning inom 2 minuter.

Mitomycin medac får inte användas i blandade injektioner. Andra injektions-/infusionsvätskor, lösningar, måste administreras separat.

Det är viktigt att extravasation undviks vid intravenös administrering.

Beredning av bruksfärdig lösning för intravesikal användning

Mitomycin 2 mg

Lös upp innehållet i 10-20 injektionsflaskor med Mitomycin medac 2 mg (motsvarande 20–40 mg mitomycin) i 20–40 ml steril 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid, injektionsvätska lösning. Innehållet i injektionsflaskan måste lösas upp och bilda en blålila, klar lösning inom 2 minuter.

Mitomycin 10 mg

Lös upp innehållet i 2-4 injektionsflaskor med Mitomycin medac 10 mg (motsvarande 20-40 mg mitomycin) i 20-40 ml steril 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid, injektionsvätska lösning. Innehållet i injektionsflaskan måste lösas upp och bilda en blålila, klar lösning inom 2 minuter.

Mitomycin 20 mg

Lös upp innehållet i 1-2 injektionsflaskor med Mitomycin medac 20 mg (motsvarande 20-40 mg mitomycin) i 20-40 ml steril 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid, injektionsvätska lösning. Innehållet i injektionsflaskan måste lösas upp och bilda en blålila, klar lösning inom 2 minuter.

Mitomycin 40 mg

Lös upp innehållet i en injektionsflaska med Mitomycin medac 40 mg (motsvarande 40 mg mitomycin) i 40 ml steril 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid, injektionsvätska lösning. Innehållet i injektionsflaskan måste lösas upp och bilda en blålila, klar lösning inom 2 minuter.

Endast klara lösningar får användas.

Innehållet i injektionsflaskorna är endast avsett för engångsbruk/en enda instillation. Ej använd lösning måste kasseras.

Den färdigberedda lösningen är ljuskänslig.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland
tfn: +49 4103 8006-0
fax: +49 4103 8006-100

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

31923

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20 december 2019

Datum för den senaste förnyelsen: 28 oktober 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18 februari 2021