

Valmisteyhteenveto

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mitomycin Substipharm 20 mg, injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten /virtsarakkoon

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vaikuttava aine: mitomysiini

Yksi Mitomycin Substipharm 20 mg injektio-/-infuusiokuiva-ainetta liuosta varten sisältää 20 mg mitomysiiniä. Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen liuottamalla kuiva-aine 40 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä, yksi millilitra injektio-/infusionestettä sisältää 0,5 mg mitomysiiniä. Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen liuottamalla kuiva-aine 20 ml:aan liuotinta, yksi millilitra liuosta virtsarakkoon sisältää 1 mg mitomysiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten, liuos virtsarakkoon

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Mitomysiiniä käytetään kasvainten palliativiseen hoitoon.

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

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

Lisäksi mitomysiiniä annetaan **laskimoon** yhdistelmäsolunsalpaajahoitona seuraavissa tapauksissa:

- ei-pienisolainen 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. On välttämätöntä, että injektio annetaan laskimoon. Jos lääkeainetta annetaan laskimon ulkopuolelle, ympäröivissä kudoksissa ilmenee laajamittaista nekroosia.

Ellei toisin ole määrätty, mitomysiini annostellaan seuraavasti:

Laskimoon

Monoterapiassa mitomysiiniä annetaan tavallisesti laskimoon bolusinjektiona. Suositusannos 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 hoito-ohjelmasta riippuen.

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

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 injektionesteisiin käytettävää vettä tai natriumkloridiliuosta (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 sytostaattihoitoa, 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

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

Käyttövalmiin injektio- tai infuusioliuoksen valmistaminen

Yhden Mitomycin Substipharm 20 mg injektiopullon sisältö liuotetaan 40 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä pyörittelemällä.

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

Laskimoinfuusiota varten Mitomycin Substipharm 20 mg, joka on liuotettu 40 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä, voidaan laimentaa edelleen isotoniseen natriumkloridi-infuusionesteeseen pitoisuuteen 20 - 40 mikrogrammaa mitomysiiniä/ml.

Käyttövalmiin intravesikaalisen liuoksen valmistaminen

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

Huomioitavaa

- Mitomycin Substipharm 20 mg -valmistetta ei saa käyttää sekainjektioissa.
- 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

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 säde- 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 kasvaisi enempää.

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

- Anna injektio aina käsivarren suuriin laskimoihin.
- Älä anna injektiota suoraan laskimoon, vaan mieluummin infuusioletkuun, jossa neste valuu hyvin ja turvallisesti.
- Ennen poistoa keskuslaskimokatetrasta huuhtele kanyylia muutaman minuutin ajan infuusiolla mitomysiini-jäämien poistamiseksi.

Ekstravasaatiotapauksissa suositellaan alueen välitöntä infiltraatiota 8,4 % 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.

Läkkäillä 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.

Suositteluja tutkimuksia ja turvatoimia laskimoon annon yhteydessä:

Ennen hoidon alkua

- Täysi 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 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 trombositopenia. 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, trombositopenia <u>Harvinainen</u> Hengenvaarallinen infektio, sepsis, hemolyyttinen anemia
Immuunijärjestelmä	<u>Hyvin harvinainen</u> Vakava allerginen reaktio
Sydän	<u>Harvinainen</u> Sydämen vajaatoiminta aiemman antrasykliinihoidon jälkeen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<u>Yleinen</u> Interstitiaalinen keuhkokuume, dyspnea, yskä, hengenahdistus <u>Harvinainen</u> 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 kudus	<u>Yleinen</u>

	<p>Eksanteema, allerginen ihottuma, kosketusdermatiitti, palmaaris-plantaarinen eryteema</p> <p><u>Melko harvinainen</u></p> <p>Alopesia</p> <p><u>Harvinainen</u></p> <p>Yleistynyt eksanteema</p>
Munuaiset ja virtsatiet	<p><u>Yleinen</u></p> <p>Munuaisten toimintahäiriö, seerumin kreatiniinin nousu, glomerulopatia, nefrotoksisuus</p> <p><u>Harvinainen</u></p> <p>Hemolyttis-ureeminen oireyhtymä (HUS) (johtaa yleensä kuolemaan), mikroangiopaattis-hemolyttinen anemia (MAHA-oireyhtymä)</p>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<p><u>Yleinen</u></p> <p>Ekstravasaaation jälkeen: Selluliitti, kudoksetneuroosi</p> <p><u>Melko harvinainen</u></p> <p>Kuume</p>

Mahdolliset haittavaikutukset intravesikaalisen hoidon aikana

Iho ja ihonalainen kudos	<p><u>Yleinen</u></p> <p>Kutina, allerginen ihottuma, kosketusdermatiitti, palmaaris-plantaarinen eryteema</p> <p><u>Harvinainen</u></p> <p>Yleistynyt eksanteema</p>
Munuaiset ja virtsatiet	<p><u>Yleinen</u></p> <p>Kystiitti (mahdollisesti hemorraginen), dysuria, nokturia, pollakisuria, hematuria, virtsarakon seinämän paikallinen ärsytys</p> <p><u>Hyvin harvinainen:</u></p> <p>nekrotisoiva kystiitti, allerginen (eosinofiilinen) kystiitti, vievän virtsanjohtimen stenoosi, virtsarakon tilavuuden pieneneminen, rakonseinämän kalsifikaatio ja rakonseinämän fibroosi.</p>

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksissa voidaan odottaa vakavaa myelotoksisuutta tai jopa 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 atsiridiini- ja uretaaniryhmän kinonista. Vaikutusmekanismi perustuu etupäässä DNA:n (vähemmässä määrin RNA:n) alkylaatioon ja DNA-synteesin estoon. DNA-vaurio korreloi kliinisen tehon kanssa ja se on pienempi resistenteissä kuin herkissä soluissa. Muiden alkyloivien aineiden tavoin proliferoivat solut vaurioituvat enemmän kuin solusyklin lepovaiheessa (G0) olevat. Lisäksi etenkin suuremmilla annoksilla erittyy vapaita peroksidiradikaaleja, mikä johtaa DNA:n katkeamisiin. Peroksidiradikaalien vapautuminen liittyy haittavaikutusten elinspesifiseen esiintyvyyteen.

5.2 Farmakokinetiikka

Sen jälkeen, kun laskimoon on annettu 10 - 20 mg/m² mitomysiiniä, plasman maksimipitoisuuksiksi on mitattu 0,4 - 3,2 mikrog/ml. Biologinen puoliintumisaika on lyhyt, 40–50 minuuttia. Seerumipitoisuudet laskevat biekspontiaalisesti: aluksi jyrkästi ensimmäisten 45 minuutin aikana, sen jälkeen hitaammin.

Noin 3 tunnin kuluttua seerumipitoisuudet ovat yleensä laskeneet alle havaitsemisrajan. Mitomysiini hajoaa ja poistuu pääasiassa maksan kautta. Vastaavasti korkeita mitomysiinipitoisuuksia on löydetty sappirakosta. Munuaisilla on vähän merkitystä mitomysiinin poistumiseen.

Intravesikaalisessa hoidossa mitomysiiniä imeytyy mitättömän pieniä määriä. Systeemistä vaikutusta ei kuitenkaan voida kokonaan sulkea pois.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

Paikallinen toleranssi

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli

36 % vetykloorihappo ja natriumhydroksidi pH:n säätöön

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

Injektio-/infuusiokuiva-ainetta liuosta varten tai intravesikaalista käyttöä varten sisältävät injektiopullot: 3 vuotta

Käyttövalmis liuos:

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

Injektiopullojen sisältö on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

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

- 1 tunti (liuottimena injektionesteisiin käytettävä vesi)
- 2 tuntia (liuottimena 9 mg/ml natriumkloridiliuos (0,9 %))

Kaikki käyttövalmiiksi saatetut liuokset on käytettävä välittömästi!

6.4 Säilytys

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

Käyttövalmiiksi saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

1 ruskea lasinen injektiopullo (Ph. Eur., tyyppi I)

5 ruskeaa lasista injektiopulloa (Ph. Eur., tyyppi I)

Kaikkia pakkauskoostia 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.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Substipharm
24 Rue Erlanger
75016 Paris
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

29619

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 till injektions-/infusionsvätska, lösning eller för intravesikal användning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Aktiv substans: mitomycin

1 injektionsflaska Mitomycin Substipharm 20 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning eller för intravesikal användning innehåller 20 mg mitomycin. Efter beredning med 40 ml vatten för injektionsvätskor innehåller 1 ml injektions-/infusionsvätska, lösning 0,5 mg mitomycin. Efter beredning med 20 ml spädningsvätska innehåller 1 ml lösning för intravesikal användning 1 mg mitomycin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning eller för intravesikal användning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Mitomycin används vid palliativ tumörbehandling.

Mitomycin ges **intravenöst** som monokemoterapi eller i kombination med andra cytostatiska medel för att behandla:

- framskriden metastaserande magsäckscancer
- framskriden och/eller metastaserande bröstcancer.

Mitomycin ges även **intravenöst** i kombinationskemoterapi för att behandla:

- icke-småcellig lungcancer
- framskriden bukspottkörtelcancer.

Intravesikal administrering som recidivprofylax av ytlig blåscancer efter transuretral resektion.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Mitomycin ska endast användas på strikt indikation av läkare med erfarenhet av denna typ av behandling och under regelbunden monitorering av hematologiska parametrar. Det är mycket viktigt att injektionen ges intravenöst. Perivaskulär injektion av läkemedlet orsakar omfattande nekros i det berörda området.

Såvida inte annat ordinerats doseras mitomycin enligt följande:

Intravenös administrering

Vid cytostatisk monokemoterapi ges mitomycin normalt intravenöst som en bolusinjektion. Rekommenderad dos är 10-20 mg/m² kroppsytare vid 6:e till 8:e vecka, 8-12 mg/m² kroppsytare vid 3:e till 4:e vecka eller 5-10 mg/m² kroppsytare varje till var 6:e vecka, beroende på vilket behandlingsschema som används.

Vid kombinationsbehandling är dosen avsevärt lägre. På grund av risken för additiv myelotoxicitet får avvikelser från erkända behandlingsprotokoll inte ske utan särskild orsak.

Intravesikal administrering

Vid intravesikal behandling instilleras 20-40 mg mitomycin, motsvarande 1-2 injektionsflaskor med Mitomycin Substipharm 20 mg i 20-40 ml vatten för injektionsvätskor eller 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.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för mitomycin för barn har inte fastställts.

Administreringssätt

Mitomycin är avsett för intravenös injektion eller infusion, eller för intravesikal instillation efter att det lösts upp. Partiell användning är tillämplig.

Beredning av bruksfärdig injektions- eller infusionsvätska, lösning

Innehållet i en injektionsflaska med Mitomycin Substipharm 20 mg löses upp i 40 ml vatten för injektionsvätskor genom att flaskan snurras runt.

Skaka kraftigt i minst 3 minuter tills den rekonstituerade lösningen blir klar och fri från partiklar. För intravenös infusion kan lösningen med Mitomycin Substipharm som är upplöst i 40 ml vatten för injektionsvätskor, spädas ytterligare med isoton natriumklorid, infusionsvätska ner till en koncentration på 20-40 mikrogram mitomycin/ml.

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 vatten för injektionsvätskor eller natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %).

Anmärkningar

- Mitomycin Substipharm 20 mg får inte användas i blandade injektioner.
- Andra injektions- eller infusionslösningar måste administreras separat.
- Det är mycket viktigt att injektionen ges intravenöst.

4.3 Kontraindikationer

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

Systemisk behandling

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

Restriktiva eller obstruktiva störningar av lungventilation, njurfunktion, leverfunktion och/eller ett dåligt allmäntillstånd är relativa kontraindikationer. Samtidig behandling med radioterapi eller andra cytostatika kan vara ytterligare en kontraindikation.

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.

Det är mycket viktigt att injektionen ges intravenöst. Perivaskulär injektion av läkemedlet orsakar omfattande nekros i det berörda området. För att undvika nekros gäller följande rekommendationer:

- Ge alltid injektionen i en stor ven i armen.
- Injicera inte rakt in i en ven, utan via en kateter till en fungerande och säker pågående intravenös infusion.
- Innan kanylen tas bort efter administrering via en central venkateter ska den spolas igenom i några minuter med infusionsvätskan för att avlägsna mitomycinrester.

Vid extravasering bör området omedelbart infiltreras med 8,4% natriumvätekarbonatlösning följt av en injektion med 4 mg dexametason. En systemisk injektion av 200 mg vitamin B₆ kan till viss del främja återväxt av skadad vävnad.

Långtidsbehandling kan leda till kumulativ benmärgstoxicitet. Benmargshämning 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.

Rekommenderade återbesök och säkerhetsåtgärder vid intravenös administrering:

Före behandlingsstart

- Fullständig blodstatus
- Lungfunktionstest vid misstanke om preexisterande lungdysfunktion
- Njurfunktionstest för att utesluta njurinsufficiens
- Leverfunktionstest för att utesluta leverinsufficiens.

Under behandling

- Regelbundna kontroller av blodvärde
- Noggrann övervakning av njurfunktion

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 organotoxicitet 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
Njurar 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 (möjligen 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 alkylnerande medel.

Mitomycin är ett antibiotikum som isolerats från *Streptomyces caespitosus* och med cellhämmande effekt. Det finns i inaktiv form. Aktivering till ett trifunktionellt alkylnerande 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 alkylnerande radikalerna härrör från en kinon-, en aziridin-, respektive en uretangerupp. 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 alkylnerande medel drabbas profilerande celler av mer skada än de som 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.

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

3 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

- 1 timme med vatten för injektionsvätskor
- 2 timmar med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %)

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 (Ph. Eur, typ I)

Förpackning med 5 bärnstensfärgade injektionsflaskor av glas (Ph. Eur, typ I)

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.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Substipharm
24 rue Erlanger
75016 Paris
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

29619

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE

21.03.2014/07.01.2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

09/06/2023.