

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mitomycin Substipharm 20 mg, pulver och vätska till intravesikal lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Aktiv substans: mitomycin

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till intravesikal lösning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Intravesikal administrering som recidivprofylax av yttlig blåscancer efter transuretral resektion.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Intravesikal administrering

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

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

Särskilda populationer

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

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

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

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

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för mitomycin för barn har inte fastställts.

Administreringssätt

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

Beredning av bruksfärdig lösning för intravesikal administrering

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

Intravesikal behandling

Perforering av blåsväggen är en absolut kontraindikation.

Cystit är en relativ kontraindikation.

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

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

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

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

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

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

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

Läkemedlet ska med försiktighet administreras intravesikalt på grund av risken för perforation av urinblåsan som kan inträffa omedelbart eller veckor efter instillation av produkten.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

En kombination med vinkaalkaloider eller bleomycin kan förvärra lungtoxicitet.

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

I djurexperiment minskade pyridoxinhydroklorid (vitamin B₆) mitomycins effekt.

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

Hjärttoxiciteten av doxorubicin kan förstärkas av mitomycin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Amning

Det finns belägg för att mitomycin utsöndras i bröstmjolk. På grund av de dokumenterade mutagena, teratogena och carcinogena effekterna får mitomycin inte ges under amning och Mitomycin Substipharma 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 benmärghämning med leukopeni och mestadels dominant trombocytopeni. Sådan benmärghämning förekommer hos upp till 65 % av patienter.

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

Mitomycin är potentiellt levertoxiskt.

Blodet och lymfsystemet	<u>Mycket vanliga</u> Benmärghämning, 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, blåsväggsfibros och perforation av urinblåsan.

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:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytotoxiska antibiotika och närbesläktade substanser

ATC-kod: L01DC03

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

Mitomycin är ett antibiotikum som isolerats från *Streptomyces caespitosus* och med cellhämmande effekt. Det finns i inaktiv form. Aktivering till ett trifunktionellt alkylerande medel sker snabbt,

antigen vid fysiologiskt pH i närvaro av NAHPD i serum eller intracellulärt i praktiskt taget alla celler i kroppen med undantag för cerebrum, eftersom mitomycin inte passerar blod–hjärnbarriären. De tre alkylerande radikalerna härrör från en kinon-, en aziridin-, respektive en uretangupp.

Verkningsmekanismen baseras främst på DNA-alkylering (till en mindre grad RNA-alkylering) med motsvarande hämning i DNA-syntesen. DNA-skadas omfattning korrelerar med den kliniska effekten och är lägre i resistent celler än i känsliga celler. Liksom med andra alkylerande medel drabbas profilerande celler av mer skada än 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-justerings.

Vätska till intravesikal lösning:
natriumklorid och
vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

1 år

Beredd lösning:

Skaka kraftigt i minst 3 minuter tills den rekonstituerade lösningen blir klar och fri från partiklar.

Innehållet i injektionsflaskorna är endast avsett för engångsbruk.

Ej använd lösning måste kasseras.

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

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

Ur mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart. Om produkten inte används omedelbart är användaren ansvarig för förvaringstider och förvaringsförhållanden under användning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

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

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

Beredd lösning ska förvaras mörkt.

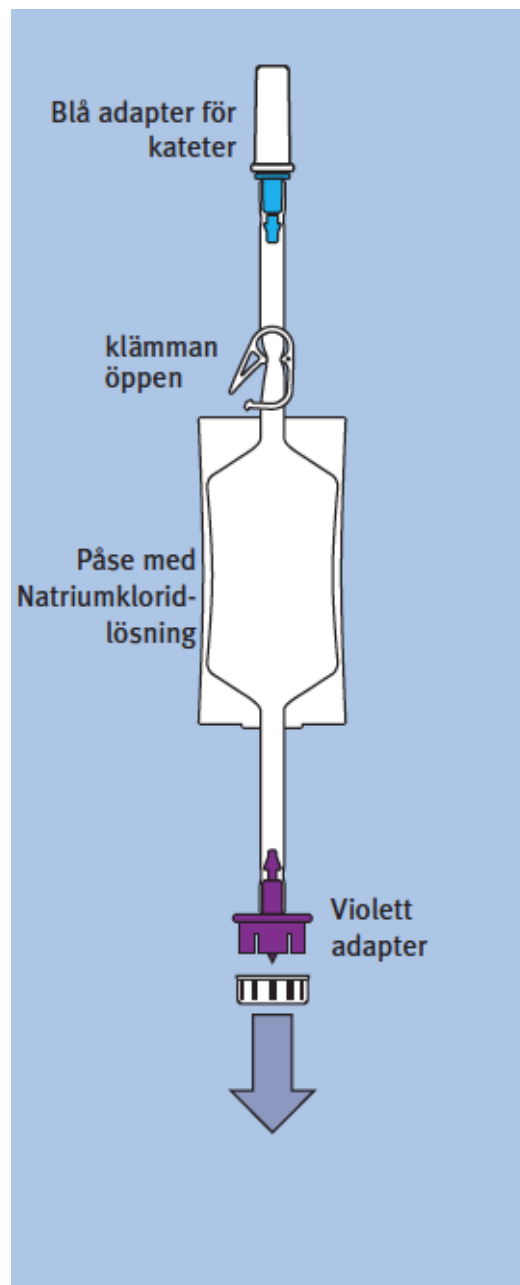
Innan den bruksfärdiga lösningen används ska den värmas upp till rums- eller kroppstemperatur.

Bruksanvisning för vätska till intravesikal lösning (instillationsset)

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

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

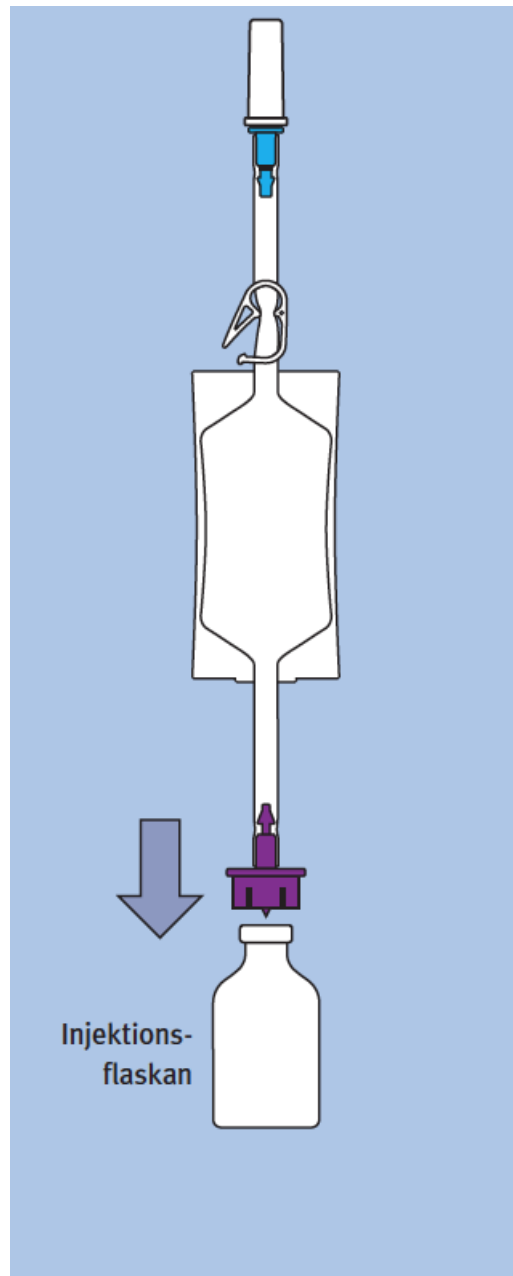
Dra av skyddslocket från den violetta adaptern. Kontrollera att avfallspåsen är lätt tillgänglig.



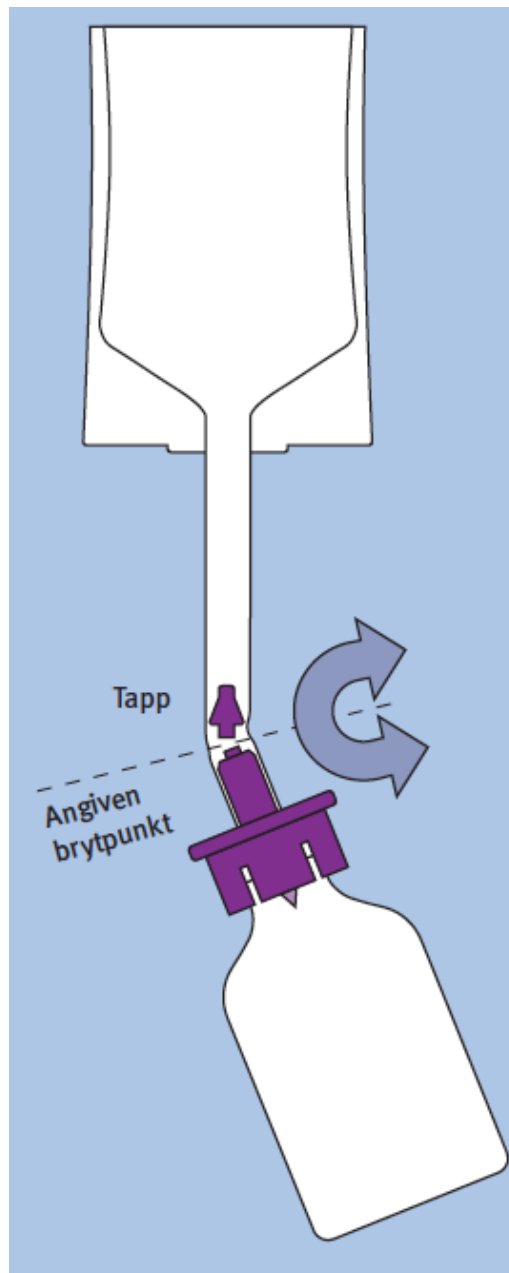
Ta ut Mitomycin Substipharm injektionsflaska ur den kartongen.

Ta av det vita locket från injektionsflaskan.

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

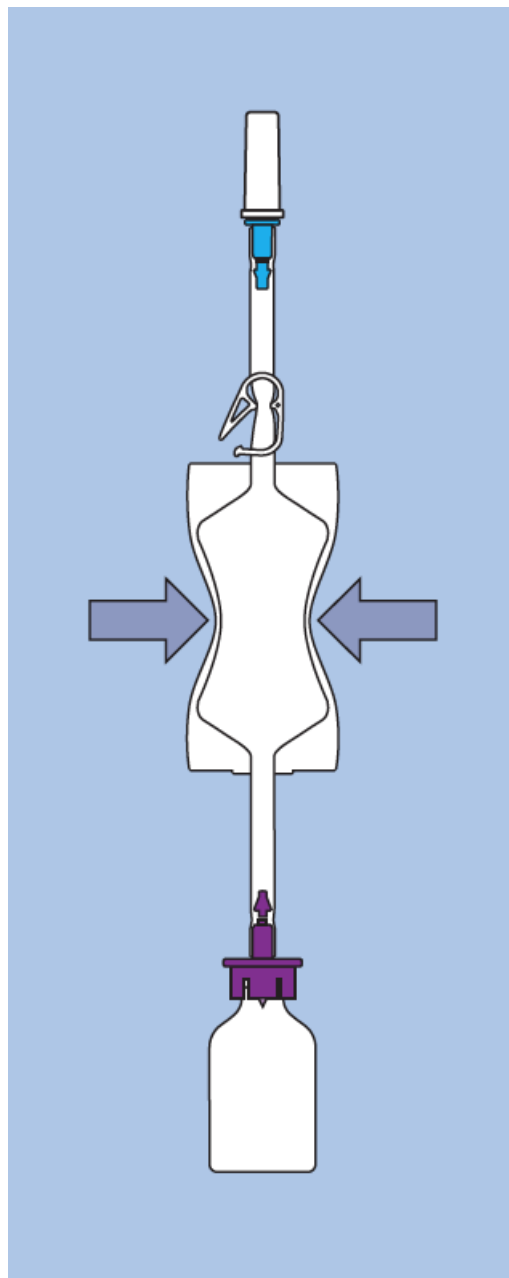


Böj den del av den violetta adaptern som befinner sig i slangen vid den angivna brytpunkten fram och tillbaka tills tappen bryts av och förbindelsen är öppen.



Håll påsen med spädningsvätskan med injektionsflaskan nedåt.

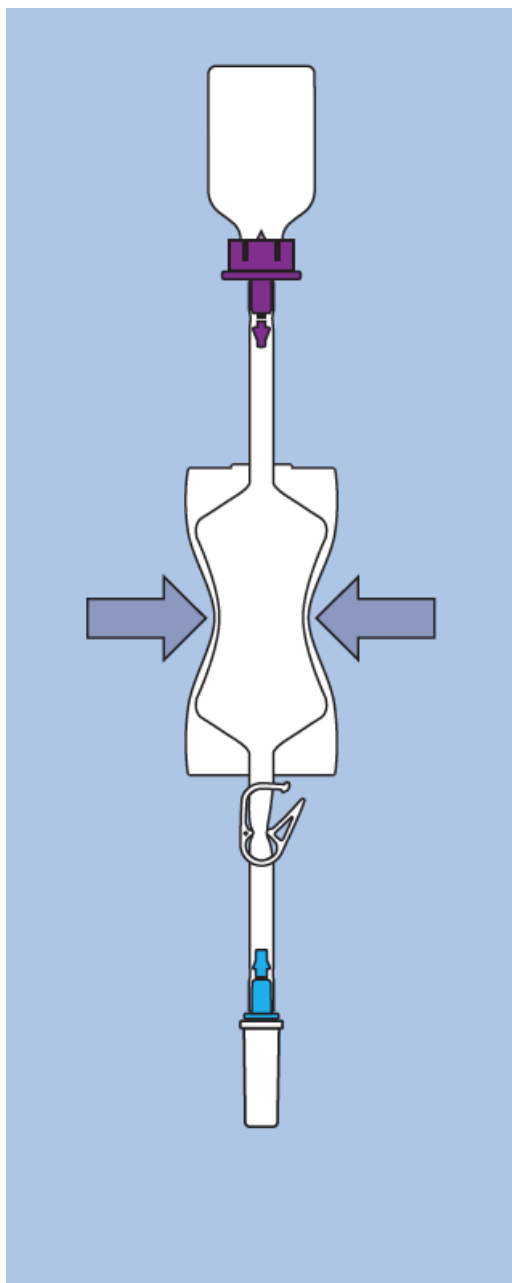
Kläm ihop påsen flera gånger tills vätskan har runnit in i injektionsflaskan.



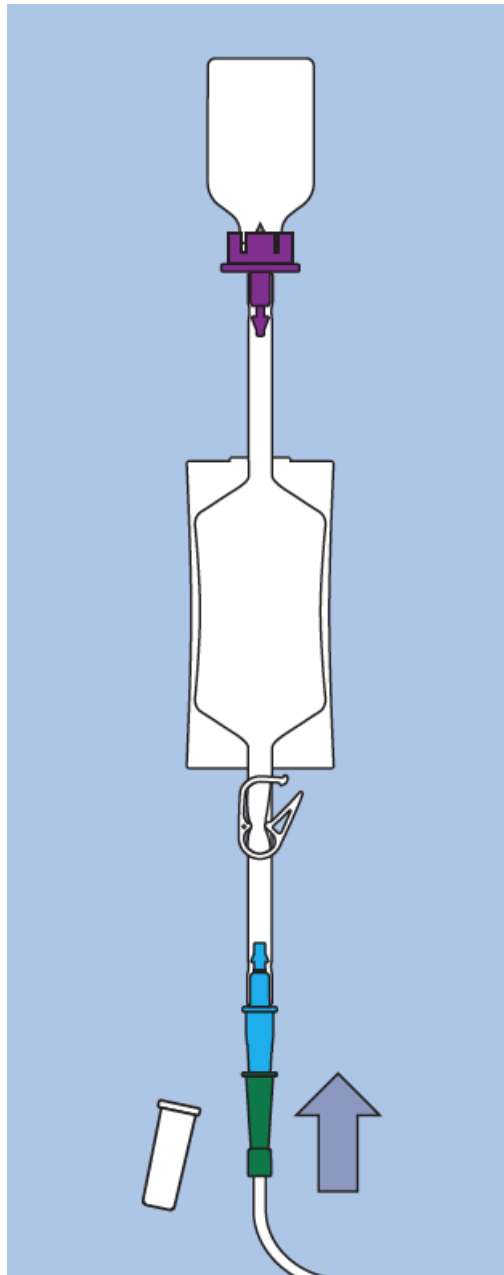
Vänd så att injektionsflaskan är uppåt.

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

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



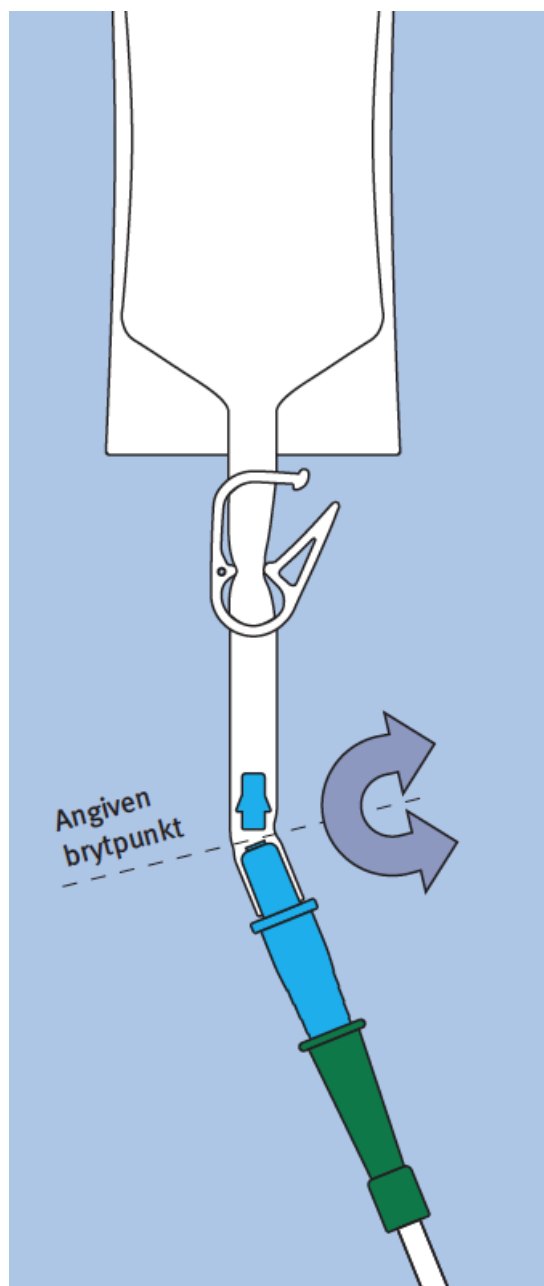
När du har fört in katetern i urinröret/urinblåsan och vill påbörja instillationen, dra av det genomskinliga locket på den blå kateteradaptern. Tryck sedan in den blå kateteradaptern ordentlig i kateterns gröna kopplingsdel.



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

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

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



7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Substipharm
24 rue Erlanger
75016 Paris
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

45895

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE

2013-02-28/2018-01-07

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-11-08