

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Mitomycin medac 40 mg pulver og væske til intravesikaloppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass Mitomycin medac inneholder 40 mg mitomycin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til intravesikaloppløsning.

Pulver: grått til grå-blått pulver eller pulverkake.

Væske: klar og fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Mitomycin medac er indisert for **intravesikal** administrasjon som profylakse mot tilbakefall hos voksne med overflatisk blærekarzinom etter transuretral reseksjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Mitomycin medac skal administreres av leger med erfaring i denne behandlingsformen, og kun når det er strengt nødvendig.

Mitomycin medac er kun til intravesikal bruk etter rekonstituering.

Dosering

Innholdet i ett hetteglass brukes til én blæreinstillasjon.

Det finnes mange intravesikale mitomycinregimer, med varierende mitomycindoser, instillasjonshyppighet og behandlingsvarighet.

Med mindre nærmere angitt er dosen 40 mg mitomycin, som instilleres en gang ukentlig i blæren. Det kan også brukes regimer hvor instillasjonen skjer hver 2. uke, hver måned eller hver 3. måned. Spesialisten bestemmer det optimale regimet, instillasjonshyppighet og behandlingsvarighet tilpasset den enkelte pasienten.

Spesielle populasjoner

Eldre

Det foreligger ikke tilstrekkelige data fra kliniske studier for bruk av mitomycin hos pasienter i alderen ≥ 65 år.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Legemidlet skal brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Mitomycin medac hos barn har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Mitomycin medac skal kun instilleres intravesikalt etter oppløsning.

Det anbefales at dette legemidlet brukes ved optimal pH (pH i urin > 6), og at konsentrasjonen av mitomycin opprettholdes ved å redusere væskeinntaket før, under og etter instillasjon. Blæren må tømmes med et kateter før instillasjon. Mitomycin innføres i blæren ved hjelp av et kateter og med lavt trykk. Varigheten av en enkelt instillasjon bør være 1–2 timer. I dette tidsrommet må oppløsningen være i tilstrekkelig kontakt med hele slimhinneoverflaten i blæren. Pasienten bør derfor mobiliseres så mye som mulig. Etter 2 timer skal pasienten tømme seg for den instillerte oppløsningen, helst i sittende stilling.

For instruksjoner om rekonstituering og fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor (noen av) hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Amming
- Perforasjon av blæreveggen
- Cystitt

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Eventuell cystitt behandles symptomatisk med lokale antiinflammatoriske midler og analgetika. I de fleste tilfellene kan behandling med mitomycin fortsette, om nødvendig med redusert dose. Det har vært isolerte tilfeller av allergisk (eosinofil) cystitt som krevde seponering av behandling (se pkt. 4.8).

Ekstravasasjon etter intravesikal administrasjon

Symptomer på ekstravasasjon etter intravesikal mitomycinadministrasjon kan være til stede rett etter bruk eller uker eller måneder senere. Det kan være uklart om ekstravasasjonen oppsto som følge av uoppdaget perforasjon, en fortynnet *muscularis propria* eller om legemidlet ikke ble korrekt administrert. De første symptomene opptrer som bekken- eller abdominalsmerter som er refraktær for enkel analgesi. (Fett)vevsnekrose i omkringliggende områder som en konsekvens av ekstravasasjonen, ble observert i de fleste tilfeller. Blæreperforasjon eller utvikling av fistel og/eller abscess har også blitt rapportert (se pkt. 4.8).

Leger bør derfor vurdre muligheten for at ekstravasasjon har oppstått dersom pasienten klager på bekken- eller abdominalsmerter, for å forhindre alvorlige konsekvenser.

Generell hygiene for pasienten

Det anbefales å vaske hender og genitalområde etter vannlating. Dette gjelder spesielt de første vannlatinger etter administrasjon av mitomycin.

Mitomycin er en substans som er mutagent og potensielt karsinogent for mennesker. Kontakt med hud og slimhinner skal unngås.

Benmargstoksitet

På grunn av mitomycins toksiske effekt på benmargen må andre behandlingsmodaliteter som virker hemmende på benmargen (spesielt andre cytostatika og strålingsbehandling) administreres med særlig forsiktighet for å minimere risikoen på ytterligere benmargssuppresjon.

Langvarig terapi kan resultere i kumulativ benmargstoksisitet. Benmargssuppresjon blir først synlig etter en forsinkelse, sterkest etter 4–6 uker, og akkumuleres etter lengre bruk og krever derfor ofte en individuell dosejustering.

Forekomst av akutt leukemi (i noen tilfeller etter en preleukemisk fase) og myelodysplastisk syndrom er rapportert hos pasienter som samtidig fikk intravenøs behandling med mitomycin og andre antineoplastiske midler.

Når det oppstår pulmonale symptomer som ikke kan tilskrives underliggende sykdom skal behandlingen seponeres umiddelbart. Pulmonal toksisitet kan behandles på en god måte med steroider.

Behandlingen skal også seponeres umiddelbart ved symptomer på hemolyse eller tegn på nyresvikt (nefrotoksisitet). Forekomst av hemolytisk-uremisk syndrom (irreversibel nyresvikt [HUS], mikroangiopatisk hemolytisk anemi [MAHA-syndrom] og trombocytopeni) er vanligvis fatalt.

Det er observert mikroangiopatisk hemolytisk anemi ved intravenøse doser > 30 mg mitomycin/m² kroppsoverflate. Nøye overvåking av nyrefunksjonen anbefales. Ingen tilfeller av MAHA er observert hittil etter intravesikal bruk av mitomycin.

Nye funn tyder på at en terapeutisk prøveperiode kan være hensiktsmessig for å fjerne immunkomplekser, som ser ut til å spille en stor rolle når symptomer oppstår for første gang, ved hjelp av immunadsorpsjon med stafylokokkprotein A-kolonner.

Eldre

Eldre pasienter har ofte redusert fysiologisk funksjon og benmargssuppresjon, som kan ha et forlenget forløp, og hos denne populasjonen må mitomycin derfor administreres med særlig forsiktighet mens pasientens tilstand overvåkes nøye.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Mulig interaksjon under systemisk behandling

Myelotoksiske interaksjoner med andre behandlingsmodaliteter som er benmargstoksiske (spesielt andre cytotoksiske legemidler og strålingsbehandling) er mulig.

Kombinasjon med vinka-alkaloider eller bleomycin kan forsterke pulmonal toksisitet.

En økt risiko for hemolytisk-uremisk syndrom er blitt rapportert hos pasienter som fikk intravenøs mitomycin samtidig med 5-fluorouracil eller tamoksifen.

I dyrestudier resulterte pyridoksinhydroklorid (vitamin B₆) i nedsatt effekt av mitomycin.

Det bør ikke gis injeksjoner med levende vaksiner i sammenheng med mitomycinbehandling, fordi dette kan føre til en økt risiko for infeksjon med den levende vaksinen.

Kardiotoksisiteten til doksorubicin kan forsterkes av mitomycin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av mitomycin hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Mitomycin har mutagen, teratogen og karsinogen effekt, og kan derfor forårsake misdannelser under forsterutvikling.

Kvinner skal ikke bli gravide under behandling med mitomycin. Ved graviditet under behandling skal genetisk veiledning gis.

Amming

Det antydes at mitomycin skilles ut i morsmelk. På grunn av de påviste mutagene, teratogene og karsinogene effektene skal amming opphøre ved behandling med Mitomycin medac (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon eller være seksuelt avholdne under kjemoterapi og i 6 måneder etterpå.

Mitomycin er gentoksisk. Menn som behandles med mitomycin rådes derfor til ikke å gjøre en kvinne gravid under behandling og opptil 6 måneder etterpå. Menn anbefales også å be om råd angående konservering av sæd før behandlingsstart fordi mitomycinbehandling muligens kan føre til irreversibel sterilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Selv om det brukes i samsvar med instruksene kan dette legemidlet forårsake kvalme og oppkast, og dermed redusere reaksjonstiden såpass at evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner blir svekket. Dette gjelder spesielt hvis alkohol inntas samtidig.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger er listet opp nedenfor etter organklassesystem og frekvens. Frekvensene er definert på følgende måte: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Mulige bivirkninger under intravesikal behandling

Bivirkninger kan oppstå enten på grunn av oppløsningen til intravesikal instillasjon eller etter dyp reseksjon.

De mest vanlige bivirkningene av intravesikal administrering av mitomycin er allergiske hudreaksjoner i form av lokalt eksantern (f.eks. kontaktdermatitt, også i form av palmar- og plantarerytem) og cystitt.

Hud- og underhudssykdommer	<u>Vanlige</u> Allergisk hudutslett, kontaktdermatitt, palmar-/plantarerytem, pruritus <u>Sjeldne</u> Generalisert eksantern
Sykdommer i nyre og urinveier	<u>Vanlige</u> Cystitt (muligens hemoragisk), dysuri, nokturni, pollakiuri, hematuri, lokal irritasjon av blæreveggen <u>Svært sjeldne eller ikke kjent</u> Nekrotiserende cystitt, allergisk (eosinofil) cystitt, stenose av utadførende urinveier, redusert blærekapasitet, forkalkning av blæreveggen, fibrose i blæreveggen, perforasjon av blæren <u>Ikke kjent</u> <i>ved ekstravasasjon:</i> Blæreperforasjon, (fett)vevsnekrose i omkringliggende område, vesikalfistel, abscesser

Etter intravesikal administrering kommer kun små mengder mitomycin i sirkulasjonssystemet. I veldig sjeldne tilfeller har likevel følgende systemiske bivirkninger blitt rapportert:

Mulige systemiske bivirkninger som oppstår **svært sjeldent** etter intravesikal administrering:

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Leukopeni, trombocytopeni
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Interstitiell lungesykdom
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme, oppkast, diaré
Sykdommer i lever og galleveier	Forhøyede transaminaser
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi
Sykdommer i nyre og urinveier	Nyresvikt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Feber

Mulige bivirkninger under systemisk behandling

De mest vanlige bivirkningene av systemisk administrert mitomycin er gastrointestinale symptomer som kvalme og oppkast, og benmargssuppresjon med leukopeni og vanligvis dominant trombocytopeni. Denne benmargssuppresjonen opptrer hos opptil 65 % av pasientene.

Hos opptil 10 % av pasientene må alvorlig organotoksisitet i form av interstitiell pneumoni eller nefrotoksisitet forventes.

Mitomycin er potensielt hepatotoksisk.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<u>Svært vanlige</u> Benmargssuppresjon, leukopeni, trombocytopeni <u>Sjeldne</u> Hemolytisk anemi, trombotisk mikroangiopati (TMA), inkl. trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) <u>Ikke kjent</u> Anemi
Infeksiøse og parasittære sykdommer	<u>Sjeldne</u> Livstruende infeksjon, sepsis <u>Ikke kjent</u> Infeksjon
Forstyrrelser i immunsystemet	<u>Svært sjeldne</u> Alvorlig allergisk reaksjon
Hjertesykdommer	<u>Sjeldne</u> Hjertesvikt etter tidligere terapi med antracykliner
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<u>Vanlige</u> Interstitiell pneumoni, dyspné, hoste, kortpustethet <u>Sjeldne</u> Pulmonal hypertensjon, pulmonal venookklusiv sykdom (PVOD)
Gastrointestinale sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Kvalme, oppkast <u>Mindre vanlige</u> Mukositt, stomatitt, diaré, anoreksi
Sykdommer i lever og galleveier	<u>Sjeldne</u> Leversvikt, forhøyede transaminaseverdier,

	gulsott, venookklusiv sykdom (VOD) i leveren
Hud- og underhudssykdommer	<u>Vanlige</u> Eksantem, allergisk hudutslett, kontaktdermatitt, palmar-/plantarerytem <u>Mindre vanlige</u> Alopesi <u>Sjeldne</u> Generalisert eksantem
Sykdommer i nyre og urinveier	<u>Vanlige</u> Nyresvikt, økt kreatininnivå i serum, glomerulopati, nefrotoksisitet <u>Sjeldne</u> Hemolytisk-uremisk syndrom (HUS) (vanligvis fatalt), mikroangiopatisk hemolytisk anemi (MAHA-syndrom)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<u>Vanlige</u> Etter ekstravasasjon: cellulitter, vevsnekrose <u>Mindre vanlige</u> Feber

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ved overdosering må alvorlig myelotoksisitet eller til og med myeloftise forventes, med full klinisk effekt først etter omtrent 2 uker.

Det kan ta 4 uker til antall leukocytter er på sitt laveste. Langvarig og tett oppfølging av hematologiske parametre er derfor også nødvendig ved mistanke om overdosering.

Til nå er det imidlertid ikke rapportert overdosetilfeller ved intravesikal administrering av mitomycin. Hver administrering må utføres med den største forsiktighet, da det ikke finnes et effektivt antidot.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, cytotoksiske antibiotika og lignende substanser, andre cytotoksiske antibiotika, ATC-kode: L01D C03

Antibiotikumet mitomycin er et cytostatisk legemiddel i gruppen alkyliseringsmidler.

Virkningsmekanisme

Mitomycin er et antibiotikum med antineoplastisk effekt som er isolert fra *Streptomyces caespitosus*. Det foreligger i en inaktiv form. Aktivisering til et trifunksjonelt alkyliseringsmiddel går raskt, enten ved fysiologisk pH ved hjelp av NADPH i serum eller intracellulært i praktisk talt alle celler i kroppen unntatt cerebrum, da mitomycin ikke krysser blod-hjerne-barrieren. De tre alkyliserende radikalene stammer alle fra et kinon, et aziridin og en uretengruppe. Virkningsmekanismen er hovedsakelig basert på DNA-alkylering (i mindre omfang RNA-alkylering), med den tilsvarende hemmingen av DNA-syntese. Graden av DNA-skade står i forhold til den kliniske effekten og er lavere i resistente

celler enn i sensitive celler. Som med andre alkyliserende midler blir prolifererende celler skadet i et større omfang enn de som er i hvilefasen (G0) av cellyklusen. Dessuten frigjøres frie peroksidradikaler, spesielt ved høyere doser, noe som resulterer i DNA-trådbrudd. Frigjøring av peroksidradikaler er forbundet med det organspesifikke mønsteret av bivirkninger.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter intravesikal administrering når kun en liten andel mitomycin serumet. 40 minutter etter intravesikal instillasjon av 40 mg mitomycin er det målt maksimale konsentrasjoner i plasma på 0,05 mikrog/ml. Dette er langt under nivået på 0,4 mikrog/ml mitomycin i serum som er kjent for å være myelosuppressivt. En systemisk effekt kan imidlertid ikke helt utelukkes.

Til sammenligning er det målt maksimale konsentrasjoner i plasma på 0,4–3,2 mikrog/ml etter intravenøs administrering av 10–20 mg/ m² mitomycin.

Distribusjon

Den biologiske halveringstiden er kort: mellom 40 og 50 minutter. Serumkonsentrasjonen faller bioeksponentielt, mye innen de første 45 minuttene, og mindre etterpå.

Etter omtrent 3 timer er serumkonsentrasjonene som regel under deteksjonsgrensen.

Biotransformasjon og eliminasjon

Metabolismen og eliminasjonen skjer hovedsakelig i leveren. Følgelig er det funnet høye konsentrasjoner av mitomycin i galleblæren. Renal ekskresjon spiller kun en mindre rolle som eliminasjonsvei.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I dyrestudier har mitomycin vist en toksisk effekt på alt prolifererende vev, især på cellene i benmargen og gastrointestinale slimhinner, og spermatogenesisen ble hemmet.

Mitomycin har mutagene, karsinogene og teratogene egenskaper, som kan påvises i relevante eksperimentelle modeller.

Mitomycin forårsaker alvorlig nekrose dersom det injiseres utenfor en blodåre, eller ved ekstravasasjon i omkringliggende vev.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Pulver til intravesikaloppløsning: Urea.

Væske til intravesikaloppløsning: Natriumklorid og vann til injeksjonsvæsker.

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Mitomycin medac, hetteglass med 40 mg mitomycin og instillasjonssett

1 år

Etter rekonstituering bør legemidlet brukes umiddelbart.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Mitomycin medac leveres i et klart hetteglass (type I-glass) med gummipropp av bromobutyl som er dekket av fluorplast, og et flip-off-lokk med aluminiumsforsegling.

Pakninger med 1 hetteglass (50 ml), 1 PVC-pose på 40 ml med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning, kateter, koblingsdel.

Pakninger med 4 hetteglass (50 ml), 4 PVC-posere på 40 ml med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning, katetre, koblingsdeler.

Pakninger med 5 hetteglass (50 ml), 5 PVC-posere på 40 ml med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning, katetre, koblingsdeler.

Pakninger med 1 hetteglass (50 ml), 1 PVC-pose på 40 ml med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning.

Pakninger med 4 hetteglass (50 ml), 4 PVC-posere på 40 ml med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning.

Pakninger med 5 hetteglass (50 ml), 5 PVC-posere på 40 ml med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Et kateter (og en koblingsdel [konisk til luerlåsen]) bør være tilgjengelig før rekonstitusjon av legemidlet begynner.

Innholdet i ett hetteglass med Mitomycin medac (tilsvarende 40 mg mitomycin) løses opp i 40 ml steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Innholdet i hetteglasset løses opp slik at det dannes en blå-lilla, klar oppløsning innen 2 minutter.

Kun klare oppløsninger skal brukes.

Innholdet i hetteglassene er kun til engangsbruk/engangsopptrekking. Ikke anvendt oppløsning skal kastes.

Rekonstituert oppløsning skal beskyttes mot lys.

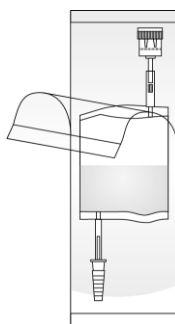
Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Se tilhørende bruksanvisning for mer informasjon om kateteret.

Bruksanvisning for væsken til intravesikaloppløsning (instillasjonssett)

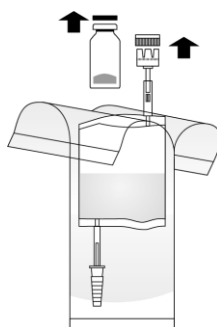
Fig. 1–8:

(1)



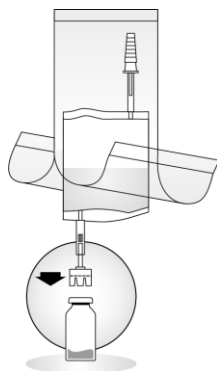
Riv løs beskyttelsesplasten, men ikke ta den helt av! Dette vil beskytte spissen på instillasjonssystemet mot kontaminasjon helt til den skal brukes.

(2)



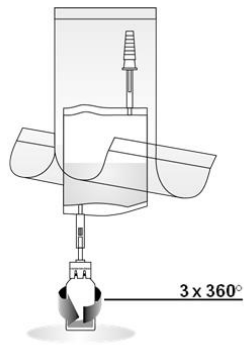
Fjern hettene fra hetteglasset og instillasjonssystemet. Legg ut en avfallspose.

(3)



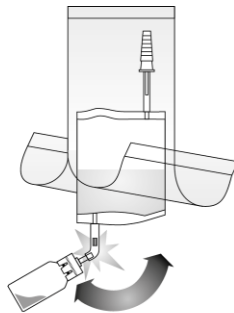
Sett hetteglasset på et fast underlag (f.eks. et bord) og trykk koblingsdelen til hetteglasset på instillasjonssystemet bestemt og rett ned på hetteglasset.

(4)



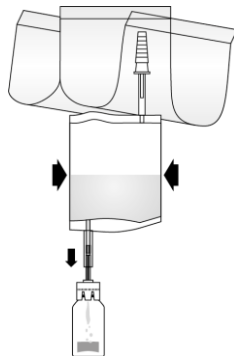
Pass på at du vender hetteglasset fullstendig opp og ned 3 ganger.

(5)



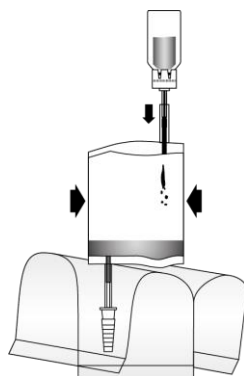
Bryt mekanismen i slangen i koblingsdelen til hetteglasset ved å bøye den frem og tilbake flere ganger. Dette etablerer forbindelsen. Pass på at du holder i slangen – ikke hetteglasset – mens du gjør dette!

(6)



Pump væsken inn i hetteglasset, men ikke fyll hetteglasset helt opp. Hvis gjennomstrømning er forhindret, vender du hetteglasset 3 ganger til i motsatt retning, for å sikre at septum er fullstendig gjennomhullet. Gjenta dette trinnet til du har strømning.

(7)



Vend hele systemet. Pump luft fra instillasjonssystemet inn i hetteglasset øverst og trekk rekonstituert mitomycinoppløsning inn i instillasjonssystemet. Ikke fjern hetteglasset.

(8)



Hold instillasjonssystemet i oppreist stilling. Fjern beskyttelsesplasten fullstendig. Koble et kateter (og en koblingsdel [konisk til luerlåsen]) til instillasjonssystemet. Bryt forseglingsmekanismen i slangedelen ved å bøye den frem og tilbake, og instiller oppløsningen inn i blæren. Frigjør kateteret når instillasjonen er ferdig ved å presse luft igjennom.

Hold instillasjonssystemet klempt sammen og legg det i avfallsposen sammen med kateteret.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Tyskland

tlf.: +49 4103 8006-0

faks: +49 4103 8006-100

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13-9856

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. desember 2015

Dato for siste fornyelse: 28. oktober 2020

10. OPPDATERINGSDATO

16.01.2024
