

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mitomycine Substipharm 20 mg, Poeder voor oplossing voor injectie of infusie en voor intravesicaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Werkzame stof: mitomycine

1 injectieflacon Mitomycine Substipharm met 20 mg poeder voor oplossing voor injectie of infusie en voor intravesicaal gebruik bevat 20 mg mitomycine. Na reconstitutie met 40 ml water voor injectie bevat 1 ml oplossing voor injectie/infusie 0,5 mg mitomycine. Na reconstitutie met 20 ml oplosmiddel bevat 1 ml oplossing voor intravesicaal gebruik 1 mg mitomycine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie of infusie en voor intravesicaal gebruik

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Mitomycine wordt gebruikt bij palliatieve tumorbehandeling.

Mitomycine wordt **intraveneus** toegediend als monochemotherapie of bij gecombineerde cytostatische chemotherapie in het geval van:

- metastatisch maagcarninoom in een gevorderd stadium
- en/of metastatische borstkanker in een gevorderd stadium

Daarnaast wordt mitomycine **intraveneus** toegediend bij gecombineerde chemotherapie in het geval van:

- niet-kleincellig bronchiaal carcinoom
- pancreascarcinoom in een gevorderd stadium

Intravesicale toediening ter voorkoming van recidief bij oppervlakkig urineblaascarcinoom na transurethrale resectie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Mitomycine dient uitsluitend te worden gebruikt door artsen die ervaring hebben met behandeling met dit middel. Daarnaast moet er een strikte indicatie zijn en moeten de hematologische parameters tijdens de behandeling voortdurend worden gecontroleerd. Het is van essentieel belang dat de injectie intraveneus wordt toegediend. Indien het geneesmiddel perivasculair wordt toegediend, treedt uitgebreide necrose in het betreffende gebied op.

Tenzij anders wordt voorgeschreven, wordt mitomycine als volgt toegediend:

Intraveneuze toediening

Bij cytostatische monochemotherapie wordt mitomycine gewoonlijk intraveneus als bolusinjectie toegediend. De aanbevolen dosering is elke 6 tot 8 weken 10 tot 20 mg/m² lichaamsoppervlakte, elke 3 tot 4 weken 8 tot 12 mg/m² lichaamsoppervlakte of elke 1 tot 6 weken 5 tot 10 mg/m² lichaamsoppervlakte, afhankelijk van het gebruikte behandelingschema.

Bij combinatietherapie is de dosering aanmerkelijk lager. Vanwege het risico van additieve myelotoxiciteit, mag zonder speciale reden niet worden afgeweken van bewezen behandelprotocollen.

Intravesicale toediening

Bij intravesicale behandeling, wordt wekelijks 20 tot 40 mg mitomycine, wat overeenkomt met 1 tot 2 injectieflacons Mitomycine Substipharm 20 mg in 20 tot 40 ml water voor injectie of natriumchlorideoplossing 0,9%, door middel van indruppeling in de blaas gebracht. Bij intravesicale toediening dient de pH van de urine hoger dan pH 6 te zijn.

Een andere mogelijke doseringsaanbeveling bij het voorkomen van recidief van oppervlakkige blaastumor is 1 tot 3 keer per week 4 tot 10 mg (0,06 tot 0,15 mg/kg lichaamsgewicht) door middel van indruppeling in de blaas via een urethrale katheter.

Speciale populatie

De dosering moet worden verlaagd bij patiënten die eerder een zware behandeling hebben gehad met cytostatica, in geval van myelosuppressie of bij oudere patiënten.

Er zijn over het gebruik van mitomycine bij patiënten van 65 jaar en ouder onvoldoende gegevens uit klinische onderzoeken beschikbaar.

Het product dient niet te worden gebruikt bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.3).

Het gebruik van het product wordt afgeraden bij patiënten met een verminderde leverfunctie vanwege het ontbreken van gegevens over de werkzaamheid en veiligheid ervan bij deze groep patiënten.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van mitomycine bij kinderen zijn niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Mitomycine is bedoeld voor intraveneuze injectie of infusie, of voor intravesicale indruppeling na te zijn opgelost. De inhoud van de injectieflacon hoeft niet volledig te worden gebruikt, maar de injectieflacon is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

Bereiding van de oplossing voor injectie of infusie

De inhoud van één injectieflacon Mitomycine Substipharm 20 mg wordt opgelost in 40 ml water voor injectie door de injectieflacon rond te draaien.

Schud krachtig gedurende minstens 3 minuten tot de gereconstitueerde oplossing helder en vrij van partikels wordt.

Voor intraveneuze infusie kan de oplossing van Mitomycine Substipharm 20 mg in 40 ml water voor injectie worden verdund met isotone infusieoplossing van natriumchloride tot een concentratie van 20 tot 40 microgram mitomycine/ml.

Bereiding van de oplossing voor intravesicale toediening

De inhoud van 1 tot 2 injectieflacons Mitomycine Substipharm 20 mg (overeenkomend met 20 tot 40 mg mitomycine) wordt opgelost 20 tot 40 ml water voor injectie of natriumchlorideoplossing 0,9%.

Opmerkingen

- Mitomycine Substipharm 20 mg mag niet worden gebruikt bij gemengde injecties.
- Andere injectie- of infusieoplossingen moeten afzonderlijk worden toegediend.
- Het is van essentieel belang dat de injectie intraveneus wordt toegediend.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van de) in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Geven van borstvoeding

Systemische behandeling

Pancytopenie of geïsoleerde leukopenie/trombocytopenie, hemorragische diathese en acute infecties zijn absolute contra-indicaties.

Restrictieve of obstructieve stoornissen van de pulmonale ventilatie, nierfunctie, leverfunctie en/of een slechte algemene gezondheid zijn relatieve contra-indicaties. Gelijktijdige behandeling met radiotherapie of andere cytostatica kan een verdere contra-indicatie zijn.

Intravesicale behandeling

Perforatie van de blaaswand is een absolute contra-indicatie.

Cystitis is een relatieve contra-indicatie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Vanwege de toxische effecten van mitomycine op het beenmerg, moeten andere myelotoxische behandelmethoden (met name andere cytostatica, bestraling) met bijzondere voorzichtigheid worden toegediend om het risico van additieve myelosuppressie tot een minimum te beperken.

Het is van essentieel belang dat de injectie intraveneus wordt toegediend. Indien het geneesmiddel perivasculair wordt toegediend, treedt uitgebreide necrose in het betreffende gebied op. Om necrose te voorkomen, gelden de volgende aanbevelingen:

- Injecteer altijd in grote aders in de armen.
- Injecteer niet rechtstreeks in een ader, maar via een goed en veilig lopend infuus.

- Spoel de katheter na centrale veneuze toediening gedurende enkele minuten door met behulp van het infuus alvorens die te verwijderen om eventueel achtergebleven mitomycine weg te spoelen.

Indien extravasatie optreedt, wordt aangeraden om het gebied onmiddellijk te infiltreren met een natriumbicarbonaatoplossing (concentratie 8,4%), gevolgd door een injectie met 4 mg dexamethason. Een systemische injectie van 200 mg vitamine B6 heeft mogelijk enig nut bij het stimuleren van het weer aangroeien van weefsels die zijn beschadigd.

Langdurige behandeling heeft mogelijk cumulatieve beenmergtoxiciteit tot gevolg. Beenmergsuppressie manifesteert zich mogelijk vertraagd en uit zich het sterkst na 4 tot 6 weken. Accumulatie treedt op na langdurig gebruik en daarom moet de dosering vaak individueel worden aangepast.

Oudere patiënten hebben vaak verminderde fysiologische functies, onderdrukte beenmergfunctie en mogelijk langdurig. Daarom is bijzondere voorzichtigheid geboden bij het toedienen van mitomycine bij deze patiënten en moet de lichamelijke toestand van hen nauwgezet in de gaten worden gehouden.

Mitomycine is een mutagene en potentieel carcinogene stof bij mensen. Contact met huid en slijmvliezen moet voorkomen worden.

Bij pulmonale symptomen die niet kunnen worden toegeschreven aan de onderliggende ziekte dient de behandeling onmiddellijk te worden gestaakt. Pulmonale toxiciteit is goed behandelbaar met steroïden.

De behandeling dient onmiddellijk te worden gestaakt indien er symptomen optreden van hemolyse of bij aanwijzingen voor nier disfunctie (nefrotoxiciteit).

Bij doseringen van > 30 mg mitomycine/m² lichaamsoppervlakte is microangiopathische hemolytische anemie waargenomen. Aanbevolen wordt om de nierfunctie nauwlettend te controleren.

Nieuwe bevindingen wijzen erop dat een behandelonderzoek mogelijk geschikt is voor de verwijdering van immuuncomplexen die een significante rol lijken te spelen bij het ontstaan van symptomen door middel van stafylococcal protein A.

Optreden van acute leukemie (in sommige gevallen na een preleukemische fase) en dat van myelodysplastisch syndroom zijn gemeld bij de patiënten die gelijktijdig met andere antineoplastische middelen werden behandeld.

Dit geneesmiddel moet voorzichtig via de intravesicale weg worden toegediend vanwege het risico op blaasperforatie. Dit kan onmiddellijk voorkomen of enkele weken na intravesicale toediening van het product.

Aanbevolen onderzoeken en veiligheidsmaatregelen bij intraveneuze toediening:

Vóór aanvang van de behandeling

- Volledige bloedtelling
- Longfunctietest indien pre-existente longdisfunctie wordt vermoed
- Nierfunctietest om nierinsufficiëntie uit te sluiten
- Leverfunctietest om leverinsufficiëntie uit te sluiten

Tijdens de behandeling

- Regelmatige bloedtellingen uitvoeren

- Nierfunctie nauwgezet in de gaten houden

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Myelotoxische interacties met andere behandelmethoden die toxisch zijn voor het beenmerg (vooral andere cytotoxische geneesmiddelen, bestraling) zijn mogelijk.

Combinatie met vinca-alkaloïden of bleomycine versterkt mogelijk de pulmonale toxiciteit.

Een verhoogd risico van hemolytisch-uremisch syndroom is gemeld bij patiënten bij wie gelijktijdig mitomycine en fluorouracil of tamoxifen werd toegediend.

Bij dierexperimenten leidde pyridoxinehydrochloride (vitamine B₆) tot verlies van werkzaamheid van mitomycine.

Tijdens behandeling met mitomycine dienen geen injecties met levende vaccins te worden uitgevoerd.

De cardiotoxiciteit van adriamycine (doxorubicine) wordt mogelijk versterkt door mitomycine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van mitomycine bij zwangere vrouwen. Uit onderzoek bij dieren vertoont mitomycine reproductiviteitstoxiciteit (zie rubriek 5.3). Mitomycine heeft een mutageen, teratogeen en carcinogeen effect en vertraagt daardoor mogelijk de groei van een embryo. Mitomycine dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap. In geval van een vitale indicatie voor de behandeling van een zwangere patiënt dient een medisch consult plaats te vinden over het risico van de met de behandeling samenhangende schadelijke effecten op het kind.

Borstvoeding

Gesuggereerd wordt dat mitomycine in de moedermelk terechtkomt. Vanwege de bewezen mutagene, teratogene en carcinogene effecten ervan, mag mitomycine niet worden toegediend aan een patiënt die borstvoeding geeft. Het geven van borstvoeding is daarom een contra-indicatie voor Mitomycine Substipharm (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid/anticonceptie bij vrouwen en mannen

Vrouwelijke patiënten van seksueel volwassen leeftijd dienen tijdens en tot 6 maanden na afloop van chemotherapie anticonceptieve maatregelen te nemen of geen seksuele gemeenschap te hebben.

Mitomycine heeft een schadelijk effect op de genen. Mannen die worden behandeld met mitomycine wordt daarom aangeraden om tijdens de behandeling en tot 6 maanden daarna geen kind te verwekken, en om advies in te winnen over het laten opslaan van hun sperma voorafgaand aan het begin van de behandeling vanwege de mogelijkheid van irreversibele onvruchtbaarheid door behandeling met mitomycine.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Ook als het wordt gebruikt volgens de aanwijzingen kan dit geneesmiddel misselijkheid en braken veroorzaken, waardoor de alertheid wordt aangetast. Hierdoor worden de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen verminderd. Dit geldt in nog sterkere mate als er daarnaast alcohol wordt gebruikt.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen worden hieronder opgesomd naar systeem/orgaanklasse en mate van voorkomen. Voor de mate van voorkomen worden de volgende categorieën gebruikt:

zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Mogelijke bijwerkingen bij systemische behandeling

De meest voorkomende bijwerkingen van systemisch toegediend mitomycine zijn maagdarmsstelselsymptomen als misselijkheid en braken, en beenmergsuppressie met leukopenie en, vaker, trombocytopenie. Beenmergsuppressie treedt op bij maximaal 65% van de patiënten.

Bij maximaal 10% van de patiënten moet ernstige orgaan toxiciteit in de vorm van interstitiële pneumonie of nefrotoxiciteit worden verwacht.

Mitomycine is potentieel hepatotoxisch.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<u>Zeer vaak</u> Beenmergsuppressie, leukopenie, trombocytopenie <u>Zelden</u> Levensbedreigende infectie, sepsis, hemolytische anemie
Immuunsysteemaandoeningen	<u>Zeer zelden</u> Ernstige allergische reactie
Hartaandoeningen	<u>Zelden</u> Hartfalen na eerste behandeling met anthracyclines
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<u>Vaak</u> Interstitiële pneumonie, dyspneu, hoesten, kortademigheid <u>Zelden</u> Pulmonale hypertensie, pulmonale veno-occlusieve ziekte (PVOD)
Maagdarmsstelselaandoeningen	<u>Zeer vaak</u> Misselijkheid, braken <u>Soms</u> Mucositis, stomatitis, diarree, anorexia
Lever- en galaandoeningen	<u>Zelden</u>

	Leverdisfunctie, verhoogde transaminasen, geelzucht, veno-occlusieve ziekte (VOD) van de lever
Huid- en onderhuidaandoeningen	<u>Vaak</u> Exantheem, allergische huiduitslag, contactdermatitis, acraal erytheem <u>Soms</u> Alopecia <u>Zelden</u> Gegeneraliseerd exantheem
Nier- en urinewegaandoeningen	<u>Vaak</u> Nierdisfunctie, toename van serumcreatinine, glomerulopathie, nefrotoxiciteit <u>Zelden</u> Hemolytisch-uremisch syndroom (HUS) (vaak fataal), microangiopathische hemolytische anemie (MAHA)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<u>Vaak</u> Na extravasatie: cellulitis, weefselnecrose <u>Soms</u> Koorts

Mogelijke bijwerkingen bij intravesicale behandeling

Huid- en onderhuidaandoeningen	<u>Vaak</u> Pruritus, allergische huiduitslag, contactdermatitis, acraal erytheem <u>Zelden</u> Gegeneraliseerd exantheem
Nier- en urinewegaandoeningen	<u>Vaak</u> Cystitis (mogelijk hemorragisch), dysurie, nocturie, pollakisurie, hematurie, plaatselijke irritatie van de blaaswand <u>Zeer zelden</u> Necrotiserende cystitis, allergische (eosinofiele) cystitis, stenose van de afvoerende urinewegen, afname van de blaascapaciteit, blaaswandverkalking, blaaswandfibrose en blaasperforatie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

In geval van overdosering moeten ernstige myelotoxiciteit of zelfs myelophthisis worden verwacht, die pas na ongeveer 2 weken volledig klinisch manifest is.

De periode totdat het aantal leukocyten tot de laagste waarde daalt, bedraagt mogelijk 4 weken. Daarom moet bij het vermoeden van overdosering tevens langdurige nauwgezette hematologische controle plaatsvinden.

Daar er geen werkzame antidota beschikbaar zijn, is de grootste voorzichtigheid geboden bij elk gebruik.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Cytotoxische antibiotica en verwante stoffen
ATC-code: L01DC03

Het antibioticum mitomycine is een cytostatisch geneesmiddel uit de groep alkylerende middelen.

Mitomycine is een uit de *Streptomyces caespitosus* geïsoleerd antibioticum met anti-neoplastisch effect. Het is aanwezig in een inactieve vorm. De activering tot een trifunctioneel alkylarend middel verloopt snel, hetzij bij fysiologische pH in aanwezigheid van NADPH in serum, hetzij intracellulair in vrijwel alle lichaamscellen met uitzondering van die van het cerebrum, omdat mitomycine de bloed-hersenbarrière niet passeert. De 3 alkylerende radicalen komen uit een quinone-, een aziridine- en een urethaangroep. Het werkingsmechanisme is hoofdzakelijk gebaseerd op de alkylering van DNA (in mindere mate ook RNA) met de daarmee verband houdende remming van DNA-synthese. De mate van beschadiging van het DNA correleert met het klinische effect en is minder bij resistente dan bij gevoelige cellen. Zoals ook bij andere alkylerende middelen het geval is, worden prolifererende cellen in grotere mate beschadigd dan die zich in de rustfase (G₀-fase) van de celcyclus bevinden. Daarnaast worden vrije peroxideradicalen vrijgemaakt, vooral bij hogere doses, wat DNA-breuken tot gevolg heeft. De vrijmaking van peroxideradicalen houdt verband met het orgaan specifieke patroon van bijwerkingen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na de intraveneuze toediening van 10 tot 20 mg/m² mitomycine is een maximumplasmaspiegel van 0,4 tot 3,2 µg/ml gemeten. De biologische halfwaardetijd is kort en ligt tussen 40 en 50 minuten. De serumspiegel daalt bi-exponentieel, aanvankelijk scherp binnen de eerste 45 minuten en vervolgens langzamer.

Na ongeveer 3 uur ligt de serumspiegel gewoonlijk onder de meetbare grens. Het middel wordt voornamelijk gemetaboliseerd en geëlimineerd in de lever. Bijgevolg zijn hogere concentraties

mitomycine in de galblaas aangetroffen. Renale excretie speelt slechts een kleine rol met betrekking tot de eliminatie.

Tijdens intravesicale behandeling wordt mitomycine uitsluitend in niet-significante hoeveelheden geabsorbeerd. Een systemisch effect kan niettemin niet volledig worden uitgesloten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij dieren is mitomycine toxisch voor alle prolifererende weefsels, vooral de cellen van het beenmerg en het slijmvlies van het maagdarkanaal, wat remming van spermiogenese tot gevolg heeft.

Mitomycine heeft mutagene, carcinogene en teratogene effecten, die kunnen worden aangetoond bij corresponderende experimentele systemen.

Plaatselijke tolerantie

Mitomycine veroorzaakt ernstige necrose bij paraveneuze injectie of weglekken uit het bloedvat in weefsel daaromheen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol,
36% hydrochloridezuur en natriumhydroxide voor pH-aanpassing

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Gevallen van onverenigbaarheid treden op bij sterk zure of alkalische stoffen. De optimale pH-waarde van gebruiksklaar mitomycine is 7,0.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Gereconstitueerde oplossing:

Schud krachtig gedurende minstens 3 minuten tot de gereconstitueerde oplossing helder en vrij van partikels wordt.

De inhoud van de injectieflacon is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik.

Ongebruikte oplossing moet worden weggegooid.

De chemische en fysische stabiliteit van een gereconstitueerde oplossing is bij kamertemperatuur en tijdens blootstelling aan licht:

- 1 uur met water voor injectie
- 2 uur met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing

Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijd en de bewaarcondities tijdens gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C. De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities na reconstitutie van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met 1 amberkleurige glazen injectieflacon (Ph.Eur., type I)

Verpakking met 5 amberkleurige glazen injectieflacons (Ph.Eur., type I)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bijzondere voorzorgsmaatregelen voor de bereiding en het weggooien van ongebruikte cytotoxische geneesmiddelen dienen in acht te worden genomen.

De gereconstitueerde oplossing dient uit het licht te worden bewaard.

Voordat de oplossing wordt gebruikt, dient deze op kamer- of lichaamstemperatuur te worden gebracht.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Substipharm
24 Rue Erlanger
75016 Paris
Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mitomycine Substipharm 20 mg, Poeder voor oplossing voor injectie of infusie en voor intravesicaal gebruik: RVG 109336

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 februari 2014

Datum van laatste verlenging: 7 februari 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.8, 6.3, 6.6: 15 oktober 2024.