

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mitomycine Substipharm 20 mg, Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor intravesicaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Werkzame stof: mitomycine

1 injectieflacon Mitomycine Substipharm poeder voor oplossing voor intravesicaal gebruik bevat 20 mg mitomycine. Na reconstitutie met het meegeleverde 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 en oplosmiddel voor oplossing voor intravesicaal gebruik

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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 natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%) (voor intravesicaal gebruik), 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 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 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 natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%) (voor intravesicaal gebruik).

Het gebruik van Mitomycine Substipharm 20 mg verdient de voorkeur. Indien de indruppelset van Mitomycine Substipharm 20 mg wordt gebruikt, moeten de bijbehorende gebruiksinstructies worden gevolgd. De natriumchlorideoplossing 0,9% in het zakje wordt gebruikt voor de bereiding van de gereconstitueerde oplossing.

4.3 Contra-indicaties

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

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.

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.

Het geneesmiddel Mitomycine Substipharm 20 mg na reconstitutie in de zak met daarin het oplosmiddel, bevat 3,08 mmol (70,8 mg) natrium per 20 ml oplossing. Patiënten die een natriumarm dieet volgen, dienen hiermee rekening te 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 vaakst 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 orgaantoxiciteit in de vorm van interstitiële pneumonie of nefrotoxiciteit worden verwacht.

Mitomycine is potentieel hepatotoxisch.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<u>Ze</u> er vaak Beenmergsuppressie, leukopenie, trombocytopenie <u>Z</u> elden Levensbedreigende infectie, sepsis, hemolytische anemie
Immuunsysteemaandoeningen	<u>Ze</u> er zelden Ernstige allergische reactie
Hartaandoeningen	<u>Z</u> elden Hartfalen na eerste behandeling met anthracyclines
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<u>V</u> aak Interstitiële pneumonie, dyspneu, hoesten, kortademigheid <u>Z</u> elden Pulmonale hypertensie, pulmonale veno-occlusieve ziekte (PVOD)
Maagdarmsstelselaandoeningen	<u>Ze</u> er vaak Misselijkheid, braken <u>S</u> oms Mucositis, stomatitis, diarree, anorexie
Lever- en galaandoeningen	<u>Z</u> elden Leverdisfunctie, verhoogde transaminasen, geelzucht, veno-occlusieve ziekte (VOD) van de lever
Huid- en onderhuidaandoeningen	<u>V</u> aak Exantheem, allergische huiduitslag, contactdermatitis, acraal erytheem <u>S</u> oms Alopecia <u>Z</u> elden Gegeneraliseerd exantheem
Nier- en urinewegaandoeningen	<u>V</u> aak Nierdisfunctie, toename van serumcreatinine, glomerulopathie, nefrotoxiciteit <u>Z</u> elden 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 alkylerend 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 peroxidicalen vrijgemaakt, vooral bij hogere doses, wat DNA-breuken tot gevolg heeft. De vrijmaking van peroxidicalen 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 maagdarmkanaal, 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
oplosmiddel voor oplossing voor intravesicaal gebruik:
natriumchloride en
water voor injectie.

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

1 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:

- 2 uur met natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%) (voor intravesicaal gebruik)

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 (type I), 1 PVC-zak (20 ml) met natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%) (voor intravesicaal gebruik), 1 Tiemann-katheter
Verpakking met 4 amberkleurige glazen injectieflacons (type I), 4 PVC-zakjes (20 ml) met natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%) (voor intravesicaal gebruik), 4 Tiemann-katheters
Verpakking met 5 amberkleurige glazen injectieflacons (type I), 5 PVC-zakjes (20 ml) met natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%) (voor intravesicaal gebruik), 5 Tiemann-katheters

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.

Gebruiksaanwijzingen voor het oplosmiddel voor intravesicale oplossing (indruppelset)

Haal de zak met de natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%) (voor intravesicaal gebruik), uit de transparante beschermfolie.

De witte clip onder de zak met de natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%) (voor intravesicaal gebruik), moet open zijn en blijven.

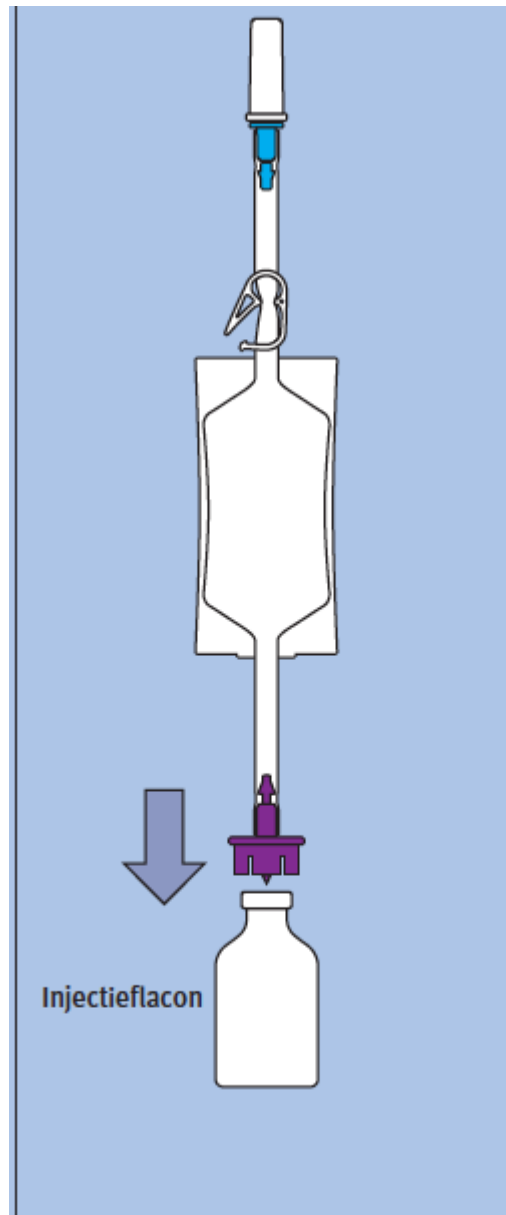
Trek het beschermkapje van het paarse verbindingsstuk. Zorg dat u de afvalzak bij de hand hebt.



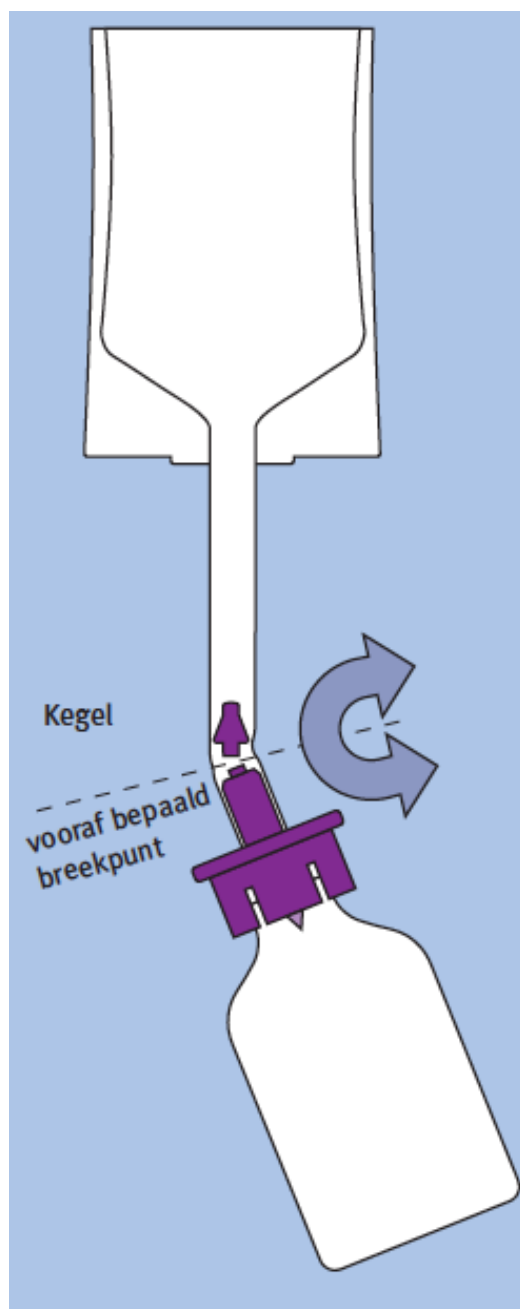
Neem de Mitomycine Substipharm injectieflacon uit de vouwdoos.

Verwijder het witte kapje van de injectieflacon.

Houd het paarse verbindingsstuk verticaal, zet dit midden op de rubberen stop en druk het in de rubberen stop totdat het op zijn plaats vast blijft zitten.

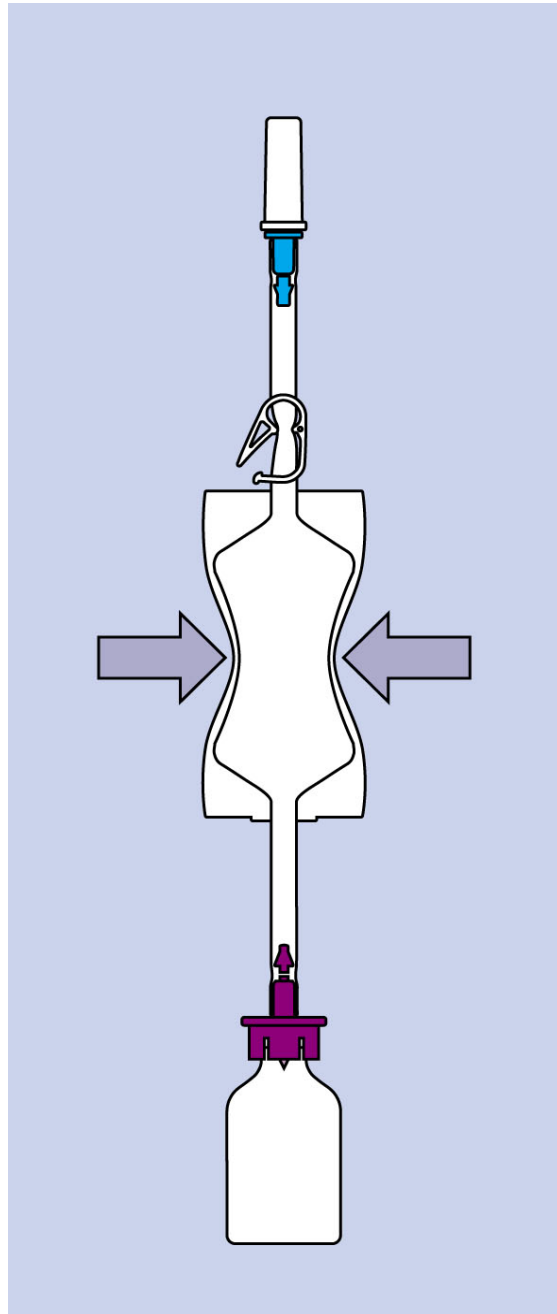


Buig het deel van het paarse verbindingsstuk dat zich in de slang bevindt op het vooraf bepaalde breekpunt heen en weer totdat de conus afbreekt en de verbinding open is.



Houd de zak met daarin het oplosmiddel zo dat de injectieflacon naar beneden wijst.

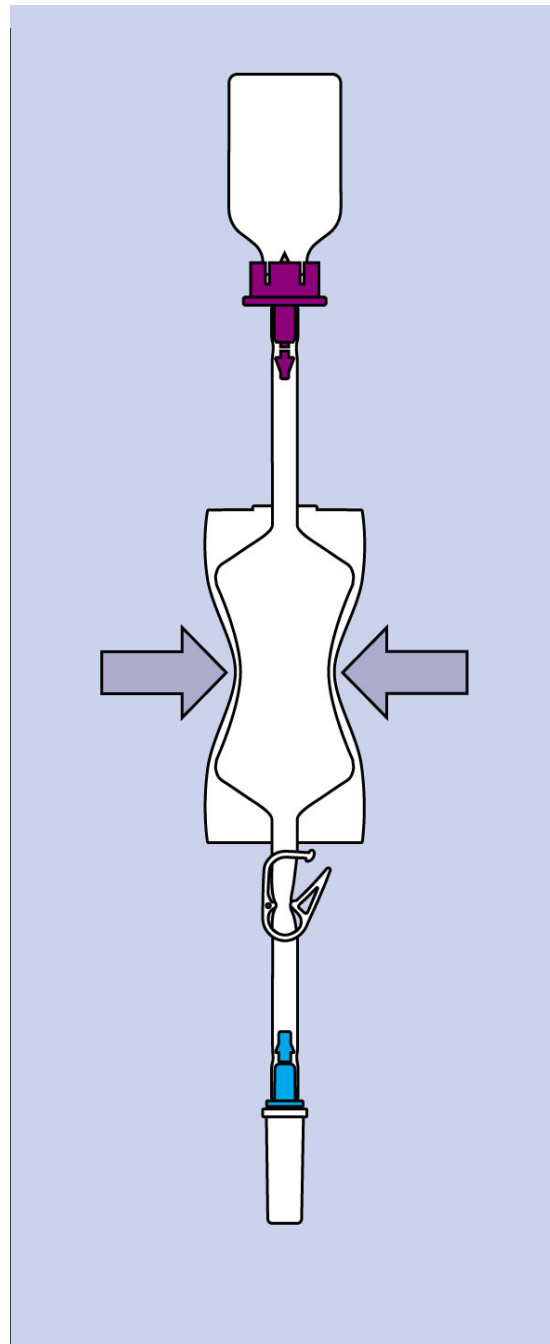
Knijp een aantal keer in de zak totdat het oplosmiddel in de injectieflacon is gestroomd.



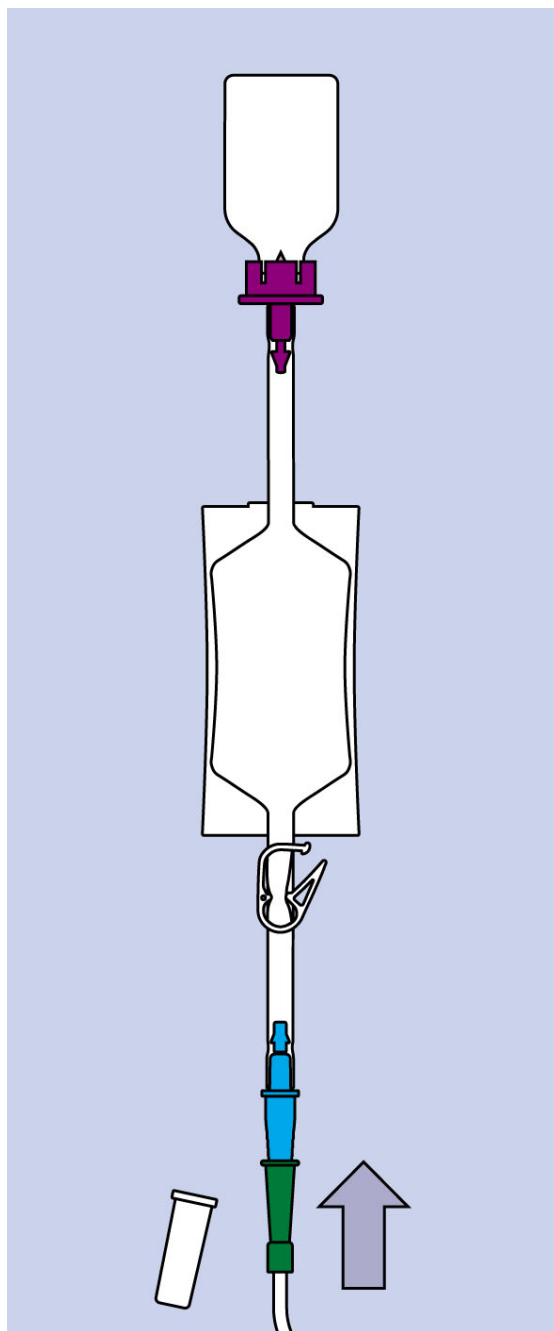
Draai het geheel om, zodat de injectieflacon boven zit.

Druk de lucht uit de zak met oplosmiddel in de injectieflacon: als de druk daalt, verzamelt zich de mitomycine-oplossing in de zak.

Herhaal deze stap een of twee keer indien nodig. Er mag ten slotte een klein restje van de vloeistof in de Mitomycine Substipharm injectieflacon overblijven.



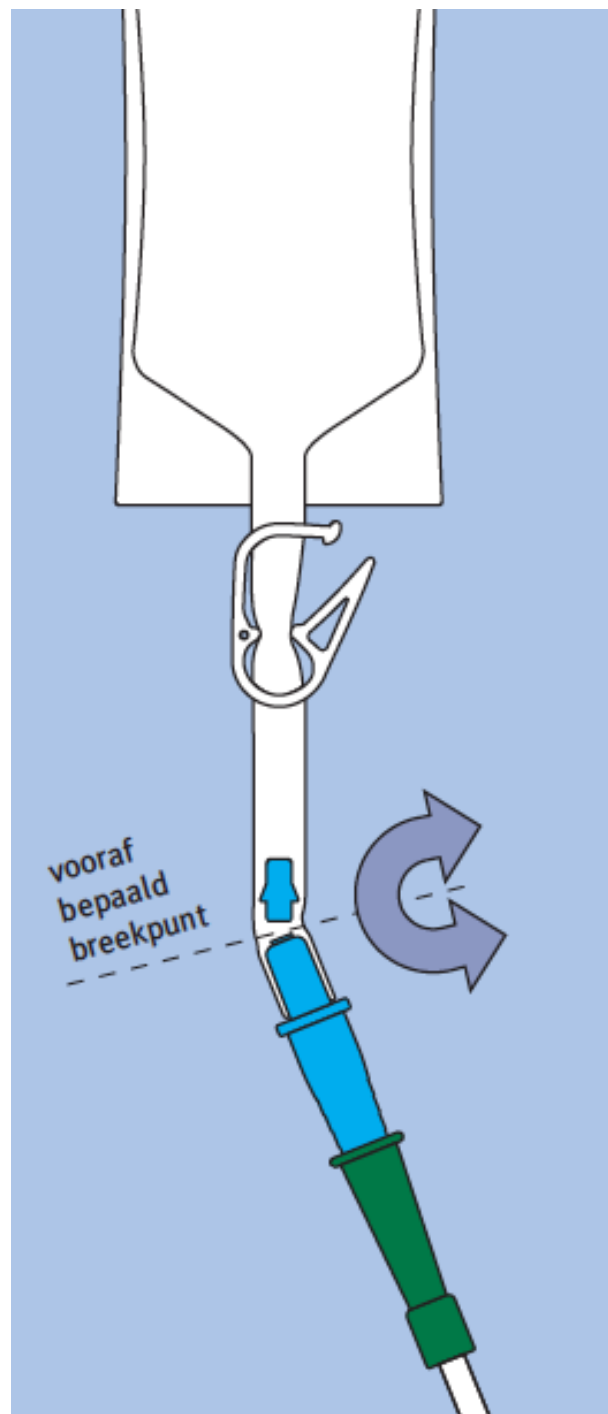
Wanneer u de katheter in de urethra/blaas hebt ingebracht en u wilt graag beginnen met indruppelen, trek dan het transparante kapje van de blauwe katheteradapter. Duw de blauwe katheter vervolgens stevig in het groene hulpstuk van de katheter.



Breek de blauwe katheteradapter in het slanggedeelte af op het vooraf bepaalde breekpunt en wel zodanig dat de mitomycine-oplossing door de katheter de blaas in kan stromen.

U kunt de clip na het indruppelen sluiten om te voorkomen dat de vloeistof blijft druppelen.

Gebruik de afvalzak om alle delen in weg te gooien die in aanraking zijn gekomen met de mitomycine-oplossing. Behandel het afval als speciaal afval.



Substipharm
24 Rue Erlanger
75016 Paris
Frankrijk

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

Mitomycine Substipharm 20 mg, Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor intravesicaal
gebruik: RVG 109591

**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.