

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mitomycine Accord 2 mg, poeder voor oplossing voor injectie / infusie of intravesicaal gebruik
Mitomycine Accord 10 mg, poeder voor oplossing voor injectie / infusie of intravesicaal gebruik
Mitomycine Accord 20 mg, poeder voor oplossing voor injectie / infusie of intravesicaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 2 mg injectieflacon bevat 2 mg mitomycine.
Elke 10 mg injectieflacon bevat 10 mg mitomycine.
Elke 20 mg injectieflacon bevat 20 mg mitomycine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie / infusie of intravesicaal gebruik
Blauw-violette cake of poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Mitomycine wordt gebruikt bij palliatieve tumorbehandeling.

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

- metastatisch maagcarcinoom in een gevorderd stadium
- borstkanker, metastatisch of in een gevorderd stadium

Daarnaast wordt mitomycine **intraveneus** toegediend bij gecombineerde chemotherapie bij volwassenen 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, in het geval van intraveneus gebruik, de hematologische parameters tijdens de behandeling voortdurend worden gecontroleerd.

Intraveneuze toediening

Het is van essentieel belang dat de injectie intraveneus wordt toegediend. Indien het geneesmiddel perivascularair wordt toegediend, treedt uitgebreide necrose in het betreffende gebied op.

Tenzij anders wordt voorgeschreven, wordt mitomycine als volgt toegediend:

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 behandelprogramma.

Mitomycine Accord, poeder voor oplossing voor injectie / infusie mag niet worden gereconstitueerd in water.

Een dosering hoger dan 20 mg/m² lichaamsgewicht brengt meer toxische verschijnselen met zich mee zonder therapeutische voordelen. De maximale cumulatieve dosis mitomycine is 60 mg/m².

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 in 20 tot 40 ml fosfaatbuffer pH 7,4 of natriumchlorideoplossing 0,9%, of Water voor injectie (WFI) door middel van indruppeling in de blaas gebracht. De behandelingsperiode is 8 tot 12 weken. 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. De oplossing moet 1 tot 2 uur in de blaas blijven zitten.

Speciale patiëntengroepen

De dosering moet worden verlaagd bij patiënten die eerder een zware behandeling hebben gehad met cytostatica, in geval van myelosuppressie of bij oudere patiënten (uitsluitend van toepassing bij intraveneus gebruik van mitomycine).

Ouderen

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

Verminderde nier- of leverfunctie

Dit geneesmiddel moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van mitomycine bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 17 jaar zijn niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Mitomycine is uitsluitend bedoeld voor intraveneuze injectie of infusie in een bloedvat (intraveneus gebruik) of voor intravesicale indruppeling na te zijn opgelost. De inhoud van de injectieflacon hoeft niet volledig te worden gebruikt (geldt alleen voor intraveneus gebruik van mitomycine).

Intraveneuze toediening

Voorzorgsmaatregelen voordat dit geneesmiddel wordt gebruikt of toegediend

- Mitomycine Accord 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.

Intravesicale toediening

Het wordt aanbevolen dit geneesmiddel te gebruiken bij een optimale pH (urinaire pH > 6) en de concentratie mitomycine te handhaven door de vochtinname vóór, tijdens en na de instillatie te verminderen. Vóór instillatie moet de blaas worden geledigd met een katheter. Mitomycine wordt in de blaas gebracht via een katheter en onder lage druk. De duur van de individuele instillatie moet 1 - 2 uur bedragen. Gedurende deze periode moet de oplossing voldoende in contact komen met het volledige oppervlak van de blaasmucosa. Daarom moet de patiënt zoveel mogelijk gemobiliseerd worden. Na 2 uur moet de patiënt de oplossing lozen, bij voorkeur in een zittende houding.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof.
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6)

Systemische behandeling

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

Restrictieve of obstructieve stoornissen van de pulmonale ventilatie, nierfunctiestoornis, leverfunctiestoornis 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

Extravasatie na systemische toediening

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 dat te verwijderen om eventueel achtergebleven mitomycine weg te spoelen.

Indien extravasatie optreedt, wordt aangeraden om onmiddellijk dimethylsulfoxide (DMSO 99%) op de huid aan te brengen, iedere 4-8 uur. Daarnaast wordt het gebruik van droge, koude kompressen aanbevolen. In een vroeg stadium (binnen 72 uur) dient een (plastisch) chirurg geraadpleegd te worden. Een systemische injectie van 200 mg vitamine B6 heeft mogelijk enig nut bij het stimuleren van het weer aangroeien van weefsels die zijn beschadigd.

Extravasatie na intravesicale toediening

Symptomen van extravasatie na intravesicale toediening van mitomycine kunnen zich meteen na de toediening of weken of maanden later voordoen. Het kan onduidelijk zijn of de extravasatie zich voordeed als gevolg van een onopgemerkte perforatie, een dunner geworden muscularis propria of omdat het geneesmiddel niet correct is toegediend. De eerste symptomen zijn bekken- of buikpijn die refractair is voor eenvoudige analgesie. In de meeste gevallen is (vet)weefselnecrose in het omringende gebied als gevolg van de extravasatie waargenomen. Ook blaasperforatie of het ontstaan van een fistel en/of abces is gemeld (zie rubriek 4.8).

Om ernstige gevolgen te voorkomen, moeten artsen er bijgevolg rekening mee houden dat de kans bestaat dat extravasatie is opgetreden als de patiënt klachten heeft over bekken- of buikpijn.

Algemene hygiëne voor de patiënt

Het wordt aanbevolen om na mictie de handen en het gebied van de genitaliën te wassen. Dit is met name van toepassing voor de eerste micties na toediening van mitomycine. Mitomycine is een mutagene en mogelijk carcinogene stof voor de mens. Contact met huid en slijmvliezen moet vermeden worden.

Als cystitis optreedt, moet een symptomatische behandeling met lokale anti-inflammatoire middelen en analgetica worden gegeven. In de meeste gevallen kan de behandeling met mitomycine worden voortgezet, zo nodig met een verlaagde dosis. Er zijn meldingen geweest van geïsoleerde gevallen van allergische (eosinofiele) cystitis waarvoor stopzetting van de behandeling noodzakelijk was (zie rubriek 4.8).

Ouderen

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.

Beenmergtoxiciteit

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.

Het ontstaan van acute leukemie (in sommige gevallen na een preleukemische fase) en myelodysplastisch syndroom is gemeld bij patiënten die gelijktijdig intraveneus met mitomycine en andere antineoplastische middelen werden behandeld.

Bijzondere voorzichtigheid is vereist bij mogelijk optreden of verergering van infectieziekte en bloedingsneiging.

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 nierdisfunctie (nefrotoxiciteit). Het optreden van een hemolytisch-uremisch syndroom (HUS: irreversibel nierfalen, microangiopathische hemolytische anemie [MAHA-syndroom] en trombocytopenie) is vaak fataal.

Bij doseringen van > 30 mg mitomycine/m² lichaamsoppervlakte is microangiopathische hemolytische anemie waargenomen. Aanbevolen wordt om de nierfunctie nauwlettend te controleren. Tot op heden zijn er geen gevallen van MAHA waargenomen na intravesicaal gebruik van mitomycine.

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 immunoabsorptie met stafylokokkenproteïne A-kolommen.

Bij patiënten bij wie het immuunsysteem verzwakt is (zoals tijdens de behandeling met mitomycine het geval is), verhoogt immunisatie met vaccins die levend virus bevatten (bv. het gele koorts-vaccin) het risico op infecties en andere bijwerkingen, zoals vaccinia gangrenosa en vaccinia generalisata. Derhalve mogen tijdens de behandeling met mitomycine geen vaccins met levend virus worden toegediend. Het verdient aanbeveling om vaccins met levend virus na beëindiging van de chemotherapie met voorzichtigheid toe te dienen, en ten minste 3 maanden na de laatste dosis chemotherapie (zie rubriek 4.5).

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 aangezien dit kan leiden tot een verhoogd risico op infectie door het levende vaccin (zie rubriek 4.4).

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 experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Mitomycine heeft een mutageen, teratogeen en carcinogeen effect en vertraagt daardoor mogelijk de groei van een embryo. Mitomycine mag niet 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. Vrouwen die borstvoeding geven, moeten met de borstvoeding staken voordat de behandeling met mitomycine wordt ingesteld.

Vruchtbaarheid / anticonceptie bij mannen en vrouwen

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 reactiesnelheid zodanig wordt vertraagd dat de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen verminderd zijn. Dit geldt in nog sterkere mate als er daarnaast alcohol wordt gebruikt.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen worden hieronder aangegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties hieronder zijn gedefinieerd als:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); 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 maagdarmsymptomen als misselijkheid en braken, en beenmergsuppressie met leukopenie en, vaker, trombocytopenie. Beenmergsuppressie treedt op bij maximaal 65% van de patiënten.

Aangezien het effect bij langdurig gebruik cumulatief is, is beenmergdepressie vaak dosislimiterend.

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 Hemolytische anemie, trombotische microangiopathie (TMA), waaronder trombotische trombocytopenische purpura (TTP) <u>N</u> iet bekend Anemie
------------------------------------	--

Infecties en parasitaire aandoeningen	<u>Zelden</u> Levensbedreigende infectie, sepsis <u>Niet bekend</u> Infectie
Immuunsysteemaandoeningen	<u>Zeer zelden</u> Ernstige allergische reactie
Hartaandoeningen	<u>Zelden</u> Hartfalen na eerste behandeling met anthracyclines
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	<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, palmoplantaire erythrodysesthesie (PPE) <u>Soms</u> Haaruitval <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

Bijwerkingen kunnen optreden als gevolg van de oplossing voor intravesicale instillatie of na diepe resectie.

De meest voorkomende bijwerkingen van intravesicale toediening van mitomycine zijn allergische huidreacties in de vorm van lokaal exantheem (bijv. contactdermatitis, ook in de vorm van palmair en plantair erytheem) en cystitis.

Huid- en onderhuidaandoeningen	<u>Vaak</u> Pruritus, allergische huiduitslag, contactdermatitis, palmoplantair 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 en blaaswandfibrose, blaasperforatie <u>Niet bekend</u> <i>In geval van extravasatie:</i> Blaasperforatie, (vet)weefselnecrose van het omringende gebied, blaasfistel, abscessen

Na intravesicale toediening bereiken slechts geringe hoeveelheden mitomycine de systemische circulatie. In zeer zeldzame gevallen zijn echter de volgende systemische bijwerkingen gemeld:

Mogelijke systemische bijwerkingen die **zeer zelden** voorkomen na intravesicale toediening:

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Leukocytopenie, trombocytopenie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Interstitiële longziekte
Maagdarmsstelselaandoeningen	Nausea, braken, diarree
Lever- en galaandoeningen	Transaminasen verhoogd
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia
Nier- en urinewegaandoeningen	Renale disfunctie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Koorts

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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

In geval van overdosering moeten ernstige myelotoxiciteit of zelfs myelofitosis 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.

Tot op heden zijn er echter geen gevallen van overdosering met intravesicaal toegediende mitomycine gemeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastisch middel, overige cytotoxische antibiotica

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 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

Absorptie

Na intravesicale toediening bereikt slechts een kleine hoeveelheid mitomycine het serum. Veertig minuten na intravesicale instillatie van 40 mg mitomycine werd een maximale piekplasmaconcentratie van 0,05 µg/ml gemeten. Dit is ruim onder het niveau van 0,4 µg/ml mitomycine in serum, waarvan bekend is dat het myelosuppressief is. Een systemisch effect kan echter niet volledig worden uitgesloten.

Ter vergelijking, na de intraveneuze toediening van 10 tot 20 mg/m² mitomycine is een maximumplasmaconcentratie van 0,4 tot 3,2 µg/ml gemeten.

Distributie

De biologische halfwaardetijd is kort en ligt tussen 40 en 50 minuten. De serumconcentratie daalt bi-exponentieel, aanvankelijk scherp binnen de eerste 45 minuten en vervolgens langzamer.

Na ongeveer 3 uur ligt de serumconcentratie gewoonlijk onder de meetbare grens.

Biotransformatie en eliminatie

Het middel wordt voornamelijk gemetaboliseerd en geëlimineerd in de lever na systemische toediening. 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.

Lokale 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 (E421)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon: 2 jaar

Het gereconstitueerde product moet onmiddellijk worden gebruikt.

De inhoud van de injectieflacon is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik. Ongebruikte oplossing moet worden weggegooid.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Mitomycine Accord wordt geleverd in een injectieflacon van amberkleurig glas (type I) met broombutylrubberen stop en aluminium zegel.

De injectieflacons van 10 mg en 20 mg worden verpakt in doosjes à 1 of 5 injectieflacons. De injectieflacons van 2 mg worden verpakt in doosjes à 1, 5 of 10 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Voor intraveneus gebruik:

Mitomycine Accord, poeder voor oplossing voor injectie / infusie mag niet worden gereconstitueerd in water.

De inhoud van de injectieflacon moet worden gereconstitueerd met fysiologische zoutoplossing of 20% glucoseoplossing in de volgende verhoudingen:

2 ml voor 2 mg mitomycine.

10 ml voor 10 mg mitomycine.

20 ml voor 20 mg mitomycine.

Vloeistof voor reconstitutie/verduunning	Concentratie	pH-bereik	Osmolaliteit
Fysiologische zoutoplossing	1,0 mg/ml, (reconstitutie) 0,1 mg/ml (verduunning)	4,5 – 7,5	Ongeveer 290 mOsm/kg
20% glucose-oplossing	1,0 mg/ml, (reconstitutie) 0,1 mg/ml (verduunning)	3,5 – 7,0	Ongeveer 1100 mOsm/kg

Intravesicaal gebruik:

De inhoud van de injectieflacon moet worden gereconstitueerd met fysiologische zoutoplossing of fosfaatbuffer 7,4 of water voor injectie in de volgende verhoudingen:

2 ml voor 2 mg mitomycine.

10 ml voor 10 mg mitomycine.

20 ml voor 20 mg mitomycine.

Vloeistof voor reconstitutie	Concentratie	pH-bereik	Osmolaliteit
Fysiologische zoutoplossing	1,0 mg/ml	4,5 – 7,5	Ongeveer 290 mOsm/kg
Fosfaatbuffer pH 7,4	1,0 mg/ml	6,0 – 8,5	Ongeveer 185 mOsm/kg
Water voor injectie	1.0mg/mL	5.0 to 7.5	5 tot 15 mOsm/kg

Zwangere zorgverleners mogen dit geneesmiddel niet hanteren en/of toedienen. Mitomycine Accord mag niet in contact komen met de huid. Als het toch in contact komt met de huid, moet deze verschillende keren met 8,4% natriumbicarbonaatoplossing worden gewassen en daarna met water en zeep. Handcrèmes en verzachtende middelen mogen niet worden gebruikt omdat deze de penetratie van het geneesmiddel in het epidermale weefsel kunnen bevorderen.

Bij contact met de ogen moeten deze verschillende keren met fysiologische zoutoplossing worden gespoeld. Daarna moeten de ogen enkele dagen lang worden gecontroleerd op hoornvliesletsel. Indien nodig moet een geschikte behandeling worden ingesteld.

De gereconstitueerde oplossing is helder blauw-violet en vrij van zichtbare deeltjes.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Afvalmateriaal moet worden vernietigd volgens de standaardprocedures van het ziekenhuis voor cytotoxische middelen in navolging van de geldende wetten met betrekking tot verwijdering van gevaarlijk afval.

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederland

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

Mitomycine Accord 2 mg	RVG 114858
Mitomycine Accord 10 mg	RVG 114861
Mitomycine Accord 20 mg	RVG 114862

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 februari 2016
Datum van laatste verlenging: 15 december 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.1, 4.2, 4.4, 4.5, 4.8, 4.9, 5.2 en 9: 4 februari 2026