

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mitomycine Accord 40 mg, poeder voor oplossing voor injectie/infusie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 40 mg mitomycine. Na reconstitutie bevat 1 ml 0,5 mg mitomycine. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

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

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

#### 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 perivascuair wordt toegediend, treedt uitgebreide necrose in het betreffende gebied op.

Tenzij anders wordt voorgeschreven, wordt mitomycine als volgt gedoseerd:

##### *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/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte, elke 3 tot 4 weken 8 tot 12 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte of elke 1 tot 6 weken 5 tot 10 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte, afhankelijk van het gebruikte behandelingschema.

Een dosering hoger dan 20 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte brengt meer toxische verschijnselen met zich mee zonder therapeutische voordelen. De maximale cumulatieve dosis mitomycine is 60 mg/m<sup>2</sup>.

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

#### *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.

#### *Ouderen*

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 in de leeftijd van 0 tot 17 jaar zijn niet vastgesteld.

#### Wijze van toediening

Mitomycine is bedoeld voor intraveneuze injectie of infusie na te zijn opgelost. Gedeeltelijk gebruik van de inhoud van de injectieflacon is mogelijk.

Voor instructies voor de reconstitutie van het geneesmiddel vóór de toediening, zie rubriek 6.6.

Mitomycine Accord 40 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie mag niet worden gereconstitueerd in water, ongeacht de wijze van toediening (Mitomycine Accord 40 mg is alleen intraveneus toe te dienen).

#### Opmerkingen

- 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.

#### **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 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.

#### 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 perivascuair 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 canule 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 het gebied onmiddellijk te infiltreren met een natriumwaterstofcarbonaatoplossing (concentratie 8,4%), gevolgd door een injectie met 4 mg dexamethason. Een systemische injectie van 200 mg vitamine B6 is mogelijk van enige waarde 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 die mogelijk langdurig kan zijn. Daarom is bijzondere voorzichtigheid geboden bij het toedienen van mitomycine bij deze patiëntengroep en moet de lichamelijke toestand van hen nauwgezet in de gaten worden gehouden.

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

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 ook onmiddellijk te worden gestaakt indien er symptomen optreden van hemolyse of bij aanwijzingen voor nierdisfunctie (nefrotoxiciteit).

Bij doseringen van  $> 30$  mg mitomycine/m<sup>2</sup> 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 proteïne A.

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

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 te vaccineren (zie rubriek 4.5).

Aanbevolen controleonderzoeken 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 dierproeven leidde pyridoxinehydrochloride (vitamine B<sub>6</sub>) tot verlies van werkzaamheid van mitomycine.

Tijdens behandeling met mitomycine dienen geen injecties van vaccins met levend virus te worden uitgevoerd (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 ontwikkeling van een embryo. Mitomycine mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap. In geval van een zwaarwegende 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 eerst 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 geslachtsgemeenschap 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

Zelfs 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/orgaanklassen 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.

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>Ze</u> er vaak Beenmergsuppressie, leukopenie, trombocytopenie <u>Z</u> elden Levensbedreigende infectie, sepsis, hemolytische anemie
Immuunsysteemaandoeningen	<u>Z</u> eer zelden Ernstige allergische reactie
Hartaandoeningen	<u>Z</u> elden Hartfalen na eerdere behandeling met antracyclines
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	<u>V</u> aak Interstitiële pneumonie, dyspneu, hoesten, kortademigheid <u>Z</u> elden Pulmonale hypertensie, pulmonale veno-

	occlusieve ziekte (PVOD)
Maagdarmstelselaandoeningen	<u>Zeer vaak</u> Misselijkheid, braken <u>Soms</u> Mucositis, stomatitis, diarree, anorexie
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, palmoplantair erytheem <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-syndroom)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<u>Vaak</u> Na extravasatie: Cellulitis, weefselnecrose <u>Soms</u> 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](http://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.

## 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 (G<sub>0</sub>-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 orgaanspecifieke patroon van bijwerkingen.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na de intraveneuze toediening van 10 tot 20 mg/m<sup>2</sup> mitomycine is een maximumplasmapijgel van 0,4 tot 3,2 mcg/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.

### 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 welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

## 6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon: 3 jaar

Het gereconstitueerde product moet onmiddellijk worden gebruikt.

De inhoud van de injectieflacons is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik. Ongebruikte oplossingen moet worden weggegooid.

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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 100 ml injectieflacon van amberkleurig glas (type I) met broombutylrubberen stop en koningsblauwe aluminium zegel.

De injectieflacon van 40 mg wordt verpakt in doosjes met 1 of 5 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Mitomycine Accord 40 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie mag niet worden gereconstitueerd in water.

De inhoud van de injectieflacon van 40 mg moet worden gereconstitueerd met 80 ml fysiologische zoutoplossing of 20% glucoseoplossing.

De inhoud van de injectieflacon van 40 mg kan niet worden gereconstitueerd tot een concentratie van 1 mg/ml. Als deze concentratie vereist is, moeten andere producten worden gebruikt.

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

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

## **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**

RVG 119217

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 oktober 2017

Datum van laatste verlenging: 14 juli 2022

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 18 maart 2022