

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mitomycin medac, 1 mg/ml, poeder voor oplossing voor injectie/infusie of intravesicaal gebruik

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon Mitomycin medac bevat 2 mg mitomycine.  
Elke injectieflacon Mitomycin medac bevat 10 mg mitomycine.  
Elke injectieflacon Mitomycin medac bevat 20 mg mitomycine.  
Elke injectieflacon Mitomycin medac bevat 40 mg mitomycine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie/infusie of intravesicaal gebruik.

Grijs tot grijsblauw poeder of koekje.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

##### Intraveneus gebruik

Mitomycine wordt gebruikt bij de palliatieve behandeling van tumoren.

**Intraveneus** gebruik van mitomycine is geïndiceerd als monochemotherapie of bij gecombineerde cytostatische chemotherapie bij volwassenen met:

- gevorderd colorectaal carcinoom
- gevorderd maagcancinoom
- gevorderd en/of gemetastaseerd borstcancinoom
- gevorderd oesophaguscancinoom
- gevorderd cervixcancinoom
- niet-kleincellig bronchuscancinoom
- gevorderd pancreascancinoom
- gevorderde tumoren in hoofd en nek

##### Intravesicaal gebruik

Mitomycine is als **intravesicale** toediening geïndiceerd ter voorkoming van recidief bij volwassenen met oppervlakkig urineblaascancinoom na transurethrale resectie.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

Mitomycine mag alleen worden gebruikt door een arts die ervaren is in deze behandeling, enkel wanneer dit strikt aangewezen is en, in geval van intraveneus gebruik, met voortdurende monitoring van de hematologische parameters.

### *Intraveneuze toediening*

Het is van essentieel belang dat de injectie intraveneus wordt toegediend. Als het geneesmiddel buiten een ader wordt toegediend, ontstaat in het desbetreffende gebied uitgebreide necrose.

Tenzij anders voorgeschreven, wordt mitomycine als volgt gedoseerd:

Bij cytostatische monochemotherapie wordt mitomycine doorgaans intraveneus toegediend als een bolusinjectie.

De aanbevolen doses zijn 10 - 20 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte om de 6 – 8 weken, 8 - 12 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte om de 3 – 4 weken of 5 - 10 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte om de 3 – 6 weken, afhankelijk van het behandelingsschema dat wordt gebruikt.

Bij combinatietherapie is de dosis beduidend lager. Wegens het risico op bijkomende myelotoxiciteit mag er zonder specifieke reden niet worden afgeweken van de bewezen behandelprotocollen.

### *Intravesicale toediening*

Er zijn verschillende doseringsregimes voor intravesicale toediening van mitomycine, waarbij de dosis mitomycine die gebruikt wordt, de frequentie van de instillatie en de duur van de behandeling variëren.

Tenzij anders gespecificeerd, bedraagt de dosis mitomycine 40 mg eenmaal per week in de urineblaas geïnstilleerd. Doseringsregimes met instillaties om de 2 weken, elke maand of om de 3 maanden kunnen ook toegepast worden.

De specialist moet voor iedere patiënt afzonderlijk beslissen welk doseringsregime, welke frequentie en welke behandelingsduur het meest geschikt zijn.

### *Speciale populaties*

De dosis moet verlaagd worden bij patiënten die in het verleden uitgebreide cytostatische therapie hebben ondergaan, bij myelosuppressie of bij oudere patiënten (geldt alleen voor intraveneus gebruik van mitomycine).

### *Ouderen*

Er zijn onvoldoende gegevens van klinisch onderzoek beschikbaar met betrekking tot het gebruik van mitomycine bij patiënten  $\geq 65$  jaar.

### *Verminderde nier- of leverfunctie*

Dit geneesmiddel moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie.

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Mitomycin medac bij kinderen zijn niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### Wijze van toediening

Mitomycine is enkel bestemd voor injectie of infusie in een bloedvat (intraveneus gebruik) of voor intravesicale instillatie nadat het is opgelost. Gedeeltelijk gebruik is van toepassing (geldt alleen voor intraveneus gebruik van mitomycine).

### *Intraveneuze toediening*

*Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel*

- Mitomycin medac mag niet in gemengde injecties worden gebruikt.
- Andere oplossingen voor injectie of infusie 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. 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 een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Borstvoeding

### *Systemische therapie*

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

Restrictieve of obstructieve stoornissen van de longventilatie, renale disfunctie, leverdisfunctie en/of een slechte algemene gezondheidstoestand zijn relatieve contra-indicaties. Een temporeel verband met radiotherapie of andere cytostatica kan eveneens een contra-indicatie zijn.

### *Intravesicale therapie*

Perforatie van de blaaswand, cystitis

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Extravasatie na systemische toediening

Het is van essentieel belang dat de injectie intraveneus wordt toegediend. Als het geneesmiddel buiten een ader wordt toegediend, ontstaat in het betreffende gebied uitgebreide necrose. Om necrose te vermijden, gelden de volgende aanbevelingen:

- Injecteer altijd in een grote ader in de armen.
- Injecteer niet rechtstreeks intraveneus, maar eerder in de slang van een veilig, goed lopend infuus.
- Alvorens de canule te verwijderen na centraal veneuze toediening, moet hij gedurende enkele minuten met de infusievloeistof worden doorgespoeld om eventueel resterend mitomycine te verwijderen.

Bij extravasatie moet dimethylsulfoxide (DMSO 99%) onmiddellijk lokaal worden aangebracht en dit moet om de 4 - 8 uur worden herhaald. Ook het gebruik van droge, koude drukverbanden wordt aanbevolen. Een (plastisch) chirurg moet in een vroeg stadium (binnen 72 uur) worden geraadpleegd. Een systemische injectie van 200 mg vitamine B6 kan nuttig zijn om de hergroei van weefsel dat beschadigd is, te bevorderen.

#### 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 na instillatie

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, en een onderdrukte beenmergfunctie, wat lang kan aanhouden. Daarom moet mitomycine met bijzondere voorzichtigheid worden toegediend bij deze patiëntengroep en moet de toestand van de patiënt nauwlettend worden gecontroleerd.

#### *Beenmergtoxiciteit*

Omwille van de toxische effecten van mitomycine op het beenmerg moet de toediening van andere myelotoxische behandelingsvormen (met name andere cytostatica, bestraling) met uiterste voorzichtigheid gebeuren om het risico op bijkomende myelosuppressie tot een minimum te beperken.

Langdurige behandeling kan tot cumulatieve beenmergtoxiciteit leiden. Beenmergsuppressie kan zich vertraagd manifesteren en komt het sterkst tot uiting na 4 - 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.

Bij pulmonale symptomen die niet kunnen worden toegeschreven aan de onderliggende ziekte, moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet. Pulmonale toxiciteit is goed behandelbaar met steroïden.

De behandeling moet tevens onmiddellijk worden stopgezet bij symptomen van hemolyse of bij aanwijzingen voor renale disfunctie (nefrotoxiciteit). Het optreden van een hemolytisch-uremisch syndroom (HUS: irreversibel nierfalen, microangiopathische hemolytische anemie [MAHA-syndroom] en trombocytopenie) is doorgaans fataal.

Bij intraveneuze doseringen van  $> 30$  mg mitomycine/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte is microangiopathische hemolytische anemie waargenomen. Strikte controle van de nierfunctie is aanbevolen. Tot op heden zijn er geen gevallen van MAHA waargenomen na intravesicaal gebruik van mitomycine.

Nieuwe bevindingen suggereren dat een proefbehandeling geschikt kan zijn om immunocomplexen te verwijderen die een belangrijke rol lijken te spelen bij het ontstaan van symptomen door immunoabsorptie met stafylokokkenproteïne A-kolommen.

Aanbevolen controles en veiligheidsmaatregelen bij intraveneuze toediening:

#### *Vóór het begin van de behandeling*

- Volledige bloedtelling
- Longfunctietest bij een vermoeden van reeds bestaande pulmonale disfunctie
- Nierfunctietest om nierinsufficiëntie uit te sluiten
- Leverfunctietest om leverinsufficiëntie uit te sluiten

#### *Tijdens de behandeling*

- Regelmatige controle van de bloedtelling
- Zorgvuldige controle van de nierfunctie

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### Mogelijke interactie bij systemische therapie

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

De combinatie met vinca-alkaloiden of bleomycine kan pulmonale toxiciteit versterken.

Er is een verhoogd risico op hemolytisch-uremisch syndroom gemeld bij patiënten die gelijktijdig met intraveneuze mitomycine en 5-fluoruracil of tamoxifen behandeld worden.

In dieronderzoek resulteerde pyridoxinehydrochloride (vitamine B<sub>6</sub>) in verlies van het effect van mitomycine.

Tijdens de behandeling met mitomycine mogen geen injecties met levende vaccins worden toegediend aangezien dit kan leiden tot een verhoogd risico op infectie door het levende vaccin.

De cardiale toxiciteit van doxorubicine kan door mitomycine versterkt worden.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Mitomycine is genotoxisch en kan een negatieve invloed hebben op de ontwikkeling van een embryo (zie rubriek 5.3). Mitomycine medac mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt. Als behandeling van een zwangere patiënte van vitaal belang is, moet medische counseling worden voorzien in verband met het risico op schadelijke effecten op het kind als gevolg van de behandeling.

#### Borstvoeding

Mitomycine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Omwille van de aangetoonde mutagene, teratogene en carcinogene effecten moet borstvoeding worden gestaakt tijdens behandeling met Mitomycine medac (zie rubriek 4.3).

#### Vruchtbaarheid

Vrouwen mogen niet zwanger worden tijdens behandeling met mitomycine. Indien er toch sprake is van zwangerschap tijdens de behandeling, moet erfelijkheidsvoorlichting worden voorzien. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken of seksuele onthouding toepassen tijdens chemotherapie en gedurende 6 maanden daarna.

Mitomycine is genotoxisch. Mannen die met mitomycine behandeld worden, worden geadviseerd om geen kind te verwekken tijdens de behandeling en gedurende 6 maanden daarna. Voordat zij met de behandeling beginnen, dienen zij tevens advies in te winnen over de bewaring van sperma omwille van de kans op irreversibele onvruchtbaarheid als gevolg van de behandeling met mitomycine.

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

Zelfs wanneer dit geneesmiddel volgens de instructies wordt gebruikt, kan het misselijkheid en braken veroorzaken. Hierdoor kan het de reactietijd in zulke mate beïnvloeden dat dit de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken aantast. Dit is nog meer het geval als tegelijkertijd alcohol wordt geconsumeerd.

#### 4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen worden hieronder volgens systeem/orgaanklasse en frequentie weergegeven. De frequenties worden als volgt gedefinieerd:

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 ( $< 1/10.000$ ) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

##### Mogelijke bijwerkingen van systemische therapie

De meest voorkomende bijwerkingen van systemisch toegediende mitomycine zijn maagdarmsymptomen zoals nausea en braken en beenmergsuppressie met leukopenie en vooral dominante trombocytopenie. De beenmergsuppressie treedt op bij maximaal 65% van de patiënten. Aangezien bij langdurig gebruik het effect cumulatief is, is beenmergsuppressie vaak dosisbeperkend.

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

Mitomycine is mogelijk hepatotoxisch.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<u>Zeer vaak</u> Beenmergsuppressie, leukopenie trombocytopenie <u>Zelden</u> Hemolytische anemie, trombotische microangiopathie (TMA), waaronder trombotische trombocytopenische purpura (TTP) <u>Niet bekend</u> 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 eerdere behandeling met antracyclines
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<u>Vaak</u> Interstitiële pneumonie, dyspneu, hoesten, kortademigheid <u>Zelden</u> Pulmonaire hypertensie, pulmonaire veno- occlusieve ziekte (PVOD)
Maagdarmsstelselaandoeningen	<u>Zeer vaak</u> Nausea, braken <u>Soms</u> Mucositis, stomatitis, diarree, anorexie
Lever- en galaandoeningen	<u>Zelden</u>

	Leverdisfunctie, verhoogde transaminasen, geelzucht, veno-occlusieve leverziekte (VOD)
Huid- en onderhuidaandoeningen	<u>Vaak</u> Exantheem, allergische huiduitslag, contactdermatitis, palmoplantair erytheem <u>Soms</u> Alopecia <u>Zelden</u> Gegeneraliseerd exantheem
Nier- en urinewegaandoeningen	<u>Vaak</u> Renale disfunctie, verhoging 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> <i>Na extravasatie:</i> Cellulitis, weefselnecrose <u>Soms</u> Koorts

#### Mogelijke bijwerkingen van intravesicale therapie

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 hemorrhagisch), dysurie, nocturie, pollakisurie, hematurie, lokale irritatie van de blaaswand <u>Zeer zelden</u> Necrotiserende cystitis, allergische (eosinofiele) cystitis, stenose van de afvoerende urineweg, verminderde blaascapaciteit, blaaswandcalcificatie 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 (zie hieronder voor details).

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten  
Afdeling Vigilantie:

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	----------------------------------

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

#### **4.9 Overdosering**

Bij overdosering moet ernstige myelotoxiciteit of zelfs myelofitose verwacht worden, waarbij het volledige klinische effect pas na ongeveer 2 weken optreedt.

De periode totdat het aantal leukocyten tot de laagste waarde is gedaald, kan 4 weken duren. Bij vermoedelijke overdosering moet daarom langdurige strikte hematologische controle worden uitgevoerd.

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

Aangezien er geen doeltreffend antidotum beschikbaar is, moet elke toediening met uiterste voorzichtigheid gebeuren.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, cytotoxische antibiotica en verwante stoffen, andere cytotoxische antibiotica, ATC-code: L01DC03

Het antibioticum mitomycine is een cytostatisch geneesmiddel dat tot de groep van alkylerende middelen behoort.

#### Werkingsmechanisme

Mitomycine is een antibioticum met een antineoplastisch effect dat geïsoleerd wordt uit *Streptomyces caespitosus*. Het is aanwezig in inactieve vorm. De activering tot een trifunctioneel alkylerend middel verloopt snel, hetzij bij fysiologische pH in de aanwezigheid van NADPH in het serum, hetzij intracellulair in vrijwel alle lichaamscellen met uitzondering van die van het cerebrum, aangezien de

bloed-hersenbarrière niet gepasseerd wordt door mitomycine. De drie alkylerende radicalen komen voort uit een chinon-, een aziridine- en een urethaangroep. Het werkingsmechanisme is voornamelijk gebaseerd op de alkylering van DNA (in mindere mate ook RNA) die gepaard gaat met de remming van DNA-synthese. De mate van beschadiging van het DNA correleert met het klinische effect en is minder bij resistente cellen dan bij gevoelige cellen. Zoals ook bij andere alkylerende middelen het geval is, worden prolifererende cellen in grotere mate beschadigd dan cellen die zich in de rustfase (G<sub>0</sub>) van de celcyclus bevinden. Daarnaast worden ook 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**

### 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 intraveneuze toediening van 10 - 20 mg/m<sup>2</sup> mitomycine, zijn piekplasmaconcentraties van 0,4 - 3,2 µg/ml gemeten.

### Distributie

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

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

### Biotransformatie en eliminatie

Na systemische toepassing wordt het middel voornamelijk gemetaboliseerd en geëlimineerd in de lever. Bijgevolg zijn hoge concentraties mitomycine in de galblaas aangetroffen. Renale excretie speelt slechts een kleine rol bij de eliminatie.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In dieronderzoek heeft mitomycine een toxisch effect op alle prolifererende weefsels, vooral op cellen van het beenmerg en het maagdarmslijmvlies, en de spermatogenese wordt geremd.

Mitomycine heeft mutagene, carcinogene en teratogene eigenschappen, die kunnen worden aangetoond in geëigende experimentele modellen.

Als mitomycine buiten een ader wordt geïnjecteerd of extravasatie naar het omgevende weefsel plaatsvindt, veroorzaakt mitomycine ernstige necrose.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Ureum

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

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

### **6.3 Houdbaarheid**

*Mitomycin medac, injectieflacons met 2 mg (10 mg, 20 mg, 40 mg) mitomycine*  
2 jaar

Het geneesmiddel dient gebruikt te worden onmiddellijk na reconstitutie.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

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

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

#### Mitomycin medac 2 mg

Verpakkingen met 1, 5 en 10 heldere, glazen injectieflacons (type I-glas) van 6 ml met fluoropolymeer-omhulde, bromobutylrubberen stop en een aluminium flip-off kapje

#### Mitomycin medac 10 mg

Verpakkingen met 1, 5 en 10 heldere, glazen injectieflacons (type I-glas) van 10 ml met fluoropolymeer-omhulde, bromobutylrubberen stop en een aluminium flip-off kapje

#### Mitomycin medac 20 mg

Verpakkingen met 1, 5 en 10 heldere, glazen injectieflacons (type I-glas) van 20 ml met fluoropolymeer-omhulde, bromobutylrubberen stop en een aluminium flip-off kapje

#### Mitomycin medac 40 mg

Verpakkingen met 1, 5 en 10 heldere, glazen injectieflacons (type I-glas) van 50 ml met fluoropolymeer-omhulde, bromobutylrubberen stop en een aluminium flip-off kapje

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

#### Reconstitutie van gebruiksklare oplossing voor injectie of infusie

##### *Mitomycine 2 mg*

Los de inhoud van één 2 mg-injectieflacon van Mitomycin medac op in 2 ml water voor injecties door de injectieflacon om te keren.

Als het poeder niet onmiddellijk oplost, laat het dan op kamertemperatuur staan totdat het volledig is opgelost. De inhoud van de injectieflacon moet binnen 2 minuten een blauwpaarse, heldere oplossing vormen.

##### *Mitomycine 10 mg*

Los de inhoud van één 10 mg-injectieflacon van Mitomycin medac op in 10 ml water voor injecties door de injectieflacon om te keren.

Als het poeder niet onmiddellijk oplost, laat het dan op kamertemperatuur staan totdat het volledig is opgelost. De inhoud van de injectieflacon moet binnen 2 minuten een blauwpaarse, heldere oplossing vormen.

##### *Mitomycine 20 mg*

Los de inhoud van één 20 mg-injectieflacon van Mitomycin medac op in 20 ml water voor injecties door de injectieflacon om te keren.

Als het poeder niet onmiddellijk oplost, laat het dan op kamertemperatuur staan totdat het volledig is opgelost. De inhoud van de injectieflacon moet binnen 2 minuten een blauwpaarse, heldere oplossing vormen.

### *Mitomycine 40 mg*

Los de inhoud van één 40 mg-injectieflacon van Mitomycin medac op in 40 ml water voor injecties door de injectieflacon om te keren.

Als het poeder niet onmiddellijk oplost, laat het dan op kamertemperatuur staan totdat het volledig is opgelost. De inhoud van de injectieflacon moet binnen 2 minuten een blauwpaarse, heldere oplossing vormen.

Mitomycin medac mag niet gebruikt worden in gemengde injecties. Andere oplossingen voor injectie of infusie moeten afzonderlijk worden toegediend.

Het is van essentieel belang dat extravasatie wordt vermeden in geval van intraveneuze toediening.

### Restitutie van gebruiksklare oplossing voor intravesicaal gebruik

#### *Mitomycine 2 mg*

Los de inhoud van 10 – 20 injectieflacons van Mitomycin medac 2 mg (overeenkomend met 20 - 40 mg mitomycine) op in 20 - 40 ml steriele natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie. De inhoud van de injectieflacon moet binnen 2 minuten een blauwpaarse, heldere oplossing vormen.

#### *Mitomycine 10 mg*

Los de inhoud van 2 – 4 injectieflacons van Mitomycin medac 10 mg (overeenkomend met 20 - 40 mg mitomycine) op in 20 - 40 ml steriele natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie. De inhoud van de injectieflacon moet binnen 2 minuten een blauwpaarse, heldere oplossing vormen.

#### *Mitomycine 20 mg*

Los de inhoud van 1 – 2 injectieflacons van Mitomycin medac 20 mg (overeenkomend met 20 - 40 mg mitomycine) op in 20 - 40 ml steriele natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie. De inhoud van de injectieflacon moet binnen 2 minuten een blauwpaarse, heldere oplossing vormen.

#### *Mitomycine 40 mg*

Los de inhoud van één injectieflacon van Mitomycin medac 40 mg (overeenkomend met 40 mg mitomycine) op in 40 ml steriele natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie. De inhoud van de injectieflacon moet binnen 2 minuten een blauwpaarse, heldere oplossing vormen.

Alleen heldere oplossingen mogen worden gebruikt.

De inhoud van de injectieflacons is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik/eenmalige toediening. Ongebruikte oplossingen moeten worden afgevoerd.

De gereconstitueerde oplossing tegen licht beschermen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Duitsland  
tel.: +49 4103 8006-0  
fax: +49 4103 8006-100

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

2 mg: BE591555  
10 mg: BE591564  
20 mg: BE591573  
40 mg: BE591582

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 oktober 2021  
Datum van laatste verlenging:

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

Datum van herziening van de tekst: 12/2023  
Datum van goedkeuring van de tekst: 07/2024