

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mitomycin Accord Healthcare 2 mg poeder voor oplossing voor injectie / infusie of intravesicaal gebruik

Mitomycin Accord Healthcare 10 mg poeder voor oplossing voor injectie / infusie of intravesicaal gebruik

Mitomycin Accord Healthcare 20 mg poeder voor oplossing voor injectie / infusie of intravesicaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 2 mg, 10 mg of 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 koek 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 bij volwassenen met:

- 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 volwassenen met 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, in het geval van intraveneus gebruik, een strikte indicatie zijn en moeten de hematologische parameters tijdens de behandeling voortdurend worden gecontroleerd.

Intraveneuze toediening

Het is essentieel dat de injectie intraveneus wordt toegediend. Indien het geneesmiddel perivasaal wordt geïnjecteerd, treedt uitgebrede necrose op in het betreffende gebied.

Tenzij anders voorgeschreven, wordt mitomycine als volgt gedoseerd:

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

Mitomycin Accord Healthcare 2, 10 en 20 mg 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 injecties (WVI), 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 (alleen geldig voor 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.

Nier- of leverfunctiestoornis

Het product dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een verminderde nierfunctie of leverfunctiestoornis (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 alleen 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 (alleen geldig voor intraveneus gebruik van mitomycine).

Intraveneuze toediening

Voorzorgsmaatregelen die moeten worden genomen vóór het hanteren of toedienen van het geneesmiddel

- Mitomycin Accord Healthcare 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 de optimale pH (urine-pH > 6) en de concentratie van mitomycine te handhaven door de vochtinname vóór, tijdens en na de instillatie te beperken. De blaas moet vóór de instillatie worden gelegeerd. Mitomycine wordt via een katheter onder lage druk in de blaas gebracht. De duur van een individuele instillatie moet 1-2 uur zijn. Gedurende deze periode moet de oplossing voldoende contact hebben met het gehele slijmvliesoppervlak van de blaas. Daarom moet de patiënt zoveel mogelijk worden gemobiliseerd. Na 2 uur moet de patiënt de instillatievloeistof lozen, bij voorkeur in zittende positie.

Zie rubriek 6.6 voor instructies over het reconstitueren van het geneesmiddel vóór toediening.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- 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 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 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.

Bij extravasatie wordt onmiddellijk plaatselijk gebruik van dimethylsulfoxide (DMSO 99%) aanbevolen, te herhalen om de 4-8 uur, evenals het gebruik van droge, koude kompressen. Een (plastisch) chirurg dient in een vroeg stadium (binnen 72 uur) geraadpleegd te worden. Een systemische injectie van 200 mg vitamine B6 kan mogelijk van nut zijn bij het bevorderen van de hergroei van beschadigd weefsel.

Extravasatie na intravesicale toediening

Symptomen van extravasatie na intravesicale toediening van mitomycine kunnen zich direct na de toediening voordoen, of weken of maanden later. Het kan onduidelijk zijn of de extravasatie is ontstaan door een onopgemerkte perforatie, een dunner wordende muscularis propria of doordat het geneesmiddel niet correct is toegediend. De eerste symptomen zijn bekken- of buikpijn die niet reageert op eenvoudige pijnstillers. In de meeste gevallen werd necrose van het (vet)weefsel in de omgeving als gevolg van de extravasatie waargenomen. Ook blaasperforatie of de ontwikkeling van een fistel en/of abces is gemeld (zie rubriek 4.8).

Daarom moeten artsen rekening houden met de mogelijkheid van extravasatie als de patiënt klaagt over bekken- of buikpijn, om ernstige gevolgen te voorkomen.

Algemene hygiëne voor de patiënt na toediening

Het wordt aanbevolen om de handen en het genitale gebied te wassen na het plassen. Dit geldt met name voor de eerste keren plassen na toediening van mitomycine. Mitomycine is een mutagene en potentieel kankerverwekkende stof voor de mens. Contact met de huid en slijmvliezen moet worden vermeden.

Als er blaasontsteking optreedt, moet symptomatische behandeling met lokale ontstekingsremmers en pijnstillers worden gegeven. In de meeste gevallen kan de mitomycinebehandeling worden voortgezet, zo nodig in een verlaagde dosis. Er zijn geïsoleerde gevallen van allergische (eosinofiele) blaasontsteking gemeld waarbij de behandeling moest worden gestaakt (zie rubriek 4.8).

Ouderen

Oudere patiënten hebben vaak een verminderde fysiologische functie en beenmergdepressie, die langdurig kan aanhouden. Daarom moet mitomycine met extra voorzichtigheid worden toegediend aan deze patiëntengroep, terwijl de toestand van de patiënt nauwlettend in de gaten wordt gehouden.

Beenmergtoxiciteit

Vanwege de toxische effecten van mitomycine op het beenmerg, moeten andere myelotoxische therapieën (met name andere cytostatica en bestraling) met bijzondere voorzichtigheid worden toegediend om het risico op additieve myelosuppressie te minimaliseren.

Langdurige therapie kan leiden tot cumulatieve beenmergtoxiciteit. Beenmergsuppressie kan zich pas na enige tijd manifesteren, met de sterkste effecten na 4-6 weken, en neemt toe na langdurig gebruik, waardoor vaak een individuele dosisaanpassing nodig is.

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

Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij mogelijk optreden of verergering van infectieziekten en bloedingsneiging.

In geval van longklachten die niet aan de onderliggende ziekte kunnen worden toegeschreven, dient de behandeling onmiddellijk te worden gestaakt. Longtoxiciteit kan goed worden behandeld met steroïden.

De behandeling dient ook onmiddellijk te worden gestaakt bij symptomen van hemolyse of aanwijzingen voor nierfunctiestoornis (nefrotoxiciteit). Het optreden van een hemolytisch-uremisch syndroom (HUS: irreversibel nierfalen, microangiopathische hemolytische anemie [MAHA-syndroom] en trombocytopenie) is doorgaans fataal.

Bij doses van > 30 mg mitomycine/m² lichaamsoppervlak is microangiopathische hemolytische anemie waargenomen. Nauwlettende controle van de nierfunctie wordt aanbevolen. Tot nu toe zijn er geen gevallen van MAHA waargenomen na intravesicaal gebruik van mitomycine.

Nieuwe bevindingen suggereren dat een therapeutische proef wellicht geschikt is voor het verwijderen van immuuncomplexen die een belangrijke rol lijken te spelen bij het ontstaan van symptomen, door middel van immunoabsorptie met staphylococceproteïne 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-alkaloiden 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 de levende organismen. (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 ($< 1/10.000$), onbekend (kan niet geschat worden met de beschikbare gegevens).

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. Omdat het effect bij langdurig gebruik cumulatief is, is beenmergsuppressie vaak de beperkende factor voor de dosering.

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), inclusief trombotische trombocytopenische purpura (TTP) <u>O</u> nbekend <u>B</u> loedarmoede
------------------------------------	---

Infecties en parasitaire aandoeningen	<u>Zelden</u> Levensbedreigende infectie, sepsis <u>Onbekend</u> Infectie
Immuunsysteemaandoeningen	<u>Zeer zelden</u> Ernstige allergische reactie
Hartaandoeningen	<u>Zelden</u> Hartfalen na eerste behandeling met anthracyclines
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<u>Vaak</u> Interstitiële pneumonie, dyspneu, hoesten, kortademigheid <u>Zelden</u> Pulmonale hypertensie, pulmonale veno-occlusieve ziekte (PVOD)
Maagdarmsstelselaandoeningen	<u>Zeer vaak</u> Misselijkheid, braken <u>Soms</u> Mucositis, stomatitis, diarree, anorexia
Lever- en galaandoeningen	<u>Zelden</u> Leverdisfunctie, verhoogde transaminasen, geelzucht, veno-occlusieve ziekte (VOD) van de lever
Huid- en onderhuidaandoeningen	<u>Vaak</u> Exantheem, allergische huiduitslag, contactdermatitis, 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 een diepe resectie.

De meest voorkomende bijwerkingen van intravesicaal toegediende mitomycine zijn allergische huidreacties in de vorm van lokale 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, perforatie van de blaas. <u>Onbekend</u> <i>In geval van extravasatie:</i> blaasperforatie, (vet)weefselnecrose van het omliggende gebied, blaasfistel, abcessen

Na intravesicale toediening bereiken slechts kleine hoeveelheden mitomycine de systemische circulatie. Desondanks zijn in zeer zeldzame gevallen de volgende systemische bijwerkingen gemeld:

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

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Leukocytopenie, trombocytopenie
Aandoeningen van de luchtwegen, borstkas en mediastinum	Interstitiële longziekte
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid, braken, diarree
Lever- en galaandoeningen	Verhoogde transaminasen
Huid- en onderhuidse weefselaandoeningen	Alopecia
Nier- en urinewegaandoeningen	Nierfunctiestoornis
Algemene aandoeningen en reacties op de toedieningsplaats	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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

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 nu toe zijn er echter geen gevallen van overdosering bij intravesicale toediening van 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 lichaamcellen 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 klein deel van de mitomycine het serum.

Er zijn maximale piekplasmaspiegels van 0,05 µg/ml gemeten 40 minuten na intravesicale toediening van 40 mg mitomycine. Dit ligt ruim onder de serumspiegel van 0,4 µg/ml mitomycine, waarvan bekend is dat deze myelosuppressief werkt. Desondanks kan een systemisch effect niet volledig worden uitgesloten.

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

Distributie

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.

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

Mitomycin Accord Healthcare wordt geleverd in een injectieflacon van amberkleurig glas type I met bromobutylrubberen stop en aluminium zegel.

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Intraveneus gebruik:

Mitomycin Accord Healthcare 2 mg/10 mg/20 mg, 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% glucoseoplossing	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 injecties 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	1,0 mg/ml	4,5 – 7,5	Ongeveer 290

zoutoplossing			mOsm/kg
Fosfaatbuffer pH 7,4	1,0 mg/ml	6,0 – 8,5	Ongeveer 185 mOsm/kg
Water voor injecties	1,0 mg/ml	5,0 – 7,5	5 – 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
3526KV Utrecht
Nederland

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

Mitomycin Accord Healthcare 2 mg: BE489964
Mitomycin Accord Healthcare 10 mg: BE489973
Mitomycin Accord Healthcare 20 mg: BE489928

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 02/03/2016
Datum van verlenging: 14/08/2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 02/2026