

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mitomycin medac, 40 mg, pulver och vätska till intravesikal lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska med Mitomycin medac innehåller 40 mg mitomycin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till intravesikal lösning

Pulver: grått till gråblått pulver eller kaka.

Spädningsvätska: En klar och färglös lösning.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Mitomycin medac är indicerat för **intravesikal** administrering för förebyggande av återfall av yttlig blåscancer efter transuretral resektion hos vuxna.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Mitomycin medac ska endast användas på strikt indikation av läkare med erfarenhet av denna typ av behandling.

Mitomycin medac är endast avsett för intravesikal användning efter beredning.

#### Dosering

Innehållet i en injektionsflaska är avsett för en instillation i urinblåsa.

Det finns många intravesikala mitomycinregimer, som varierar beträffande dos, instillationsfrekvens och behandlingsduration.

Om inte annat anges, är dosen 40 mg mitomycin som instilleras i blåsan en gång i veckan. Regimer med instillationer varannan vecka, varje månad eller var tredje månad kan också användas.

Specialisten ska besluta om optimal regim, frekvens och behandlingsduration på individuell patientbasis.

#### Särskilda populationer

##### *Äldre*

Tillgängliga data från kliniska studier avseende användning av mitomycin till patienter  $\geq 65$  år är otillräckliga.

### *Nedsatt njur- eller leverfunktion*

Läkemedlet ska användas med försiktighet hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för Mitomycin medac för barn har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

### Administreringsätt

Mitomycin medac är endast avsett för intravesikal användning efter beredning.

Det är tillrådligt att använda detta läkemedel vid dess optimala pH (urin-pH > 6) och att bibehålla koncentrationen av mitomycin genom att begränsa vätskeintaget före, under och efter instillation. Blåsan måste tömmas med hjälp av en kateter före instillation. Mitomycin förs in i blåsan med hjälp av en kateter under lågt tryck. En enskild instillation bör ta 1–2 timmar. Under denna period ska lösningen ha adekvat kontakt med hela slemhinnan i blåsan. Därför bör patienten vara så rörlig som möjligt. Efter två timmar ska patienten tömma blåsan på den instillerade lösningen, helst i sittande position.

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den (de) aktiva substansen (substanserna) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Amning
- Blåsväggsperforation
- Cystit

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Om cystit uppstår ska symtomatisk behandling med lokala antiinflammatoriska och analgetiska medel ges. I de flesta fall kan mitomycinbehandlingen fortsätta, vid behov med reducerad dos. Enstaka fall av allergisk (eosinofil) cystit har rapporterats som krävde att behandlingen avbröts (se avsnitt 4.8).

#### Extravasation efter intravesikal administrering

Symtom på extravasation efter intravesikal administrering av mitomycin kan uppträda direkt efter användning eller veckor eller månader senare. Det kan vara oklart om extravasationen inträffade på grund av obemärkt perforation, förtunnad *muscularis propria* eller av att läkemedlet administrerats på fel sätt.

Initiala symtom uppträder som smärta i bäcken eller buk som är refraktär för enkel analgesi. (Fett-)vävnadsnekros i det omgivande området till följd av extravasation observerades i de flesta fall. Blåsp perforation eller utveckling av fistlar och/eller abscess har också rapporterats (se avsnitt 4.8). För att förhindra allvarliga följder ska läkare därför överväga risken att extravasation inträffat om patienten rapporterar besvär med bäckensmärta eller buksmärta.

#### Allmän patienthygien

Det rekommenderas att tvätta händerna och området runt könsorgan efter urinering. Detta gäller särskilt den första urineringen efter administrering av mitomycin.

Mitomycin är en mutagen och potentiellt karcinogen substans för människa. Kontakt med hud och slemhinnor ska undvikas.

#### *Benmärgstoxicitet*

På grund av mitomycins toxiska effekter på benmärgen måste andra myelotoxiska behandlingsmetoder (speciellt andra cytostatika, strålbehandling) användas med särskild försiktighet för att minimera risken för additiv myelosuppression.

Långvarig behandling kan leda till kumulativ benmärgstoxicitet. Benmärgssuppression kan visa sig först efter en fördröjning, är mest uttalad efter 4 – 6 veckor, ackumuleras efter långvarig användning och kräver därför ofta individuell dosjustering.

Förekomst av akut leukemi (i vissa fall efter preleukemisk fas) och myelodysplastiskt syndrom har rapporterats hos patienter som samtidigt behandlats intravenöst med mitomycin och andra antineoplastika.

Vid lungsymtom som inte kan tillskrivas den bakomliggande sjukdomen ska behandlingen omedelbart avbrytas. Lungtoxicitet behandlas lämpligen med steroider.

Behandlingen ska också omedelbart avbrytas vid symtom på hemolys eller indikationer på nedsatt njurfunktion (nefrotoxicitet). Förekomsten av hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS: irreversibel njursvikt, mikroangiopatisk hemolytisk anemi [MAHA-syndrom] och trombocytopeni) är vanligtvis dödlig.

Vid intravenösa doser på > 30 mg mitomycin/m<sup>2</sup> kroppsytta har mikroangiopatisk hemolytisk anemi observerats. Noggrann övervakning av njurfunktionen rekommenderas. Hittills har inga fall av MAHA observerats efter intravesikal användning av mitomycin.

Nya fynd tyder på att ett terapeutiskt försök kan vara lämpligt för att avlägsna immunkomplex som verkar spela en viktig roll vid symtomdebuten genom immunadsorption med stafylokockprotein A-kolumner.

#### *Äldre*

Äldre patienter har ofta reducerad fysiologisk funktion, benmärgsdepression, som kan vara fördröjd. Administrera därför mitomycin med särskild försiktighet i denna population med noggrann övervakning av patientens tillstånd.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Möjlig interaktion vid systemisk behandling

Myelotoxiska interaktioner med andra benmärgstoxiska behandlingsmetoder (speciellt andra cytotoxiska medel och strålning) är möjliga.

En kombination med vinkaalkaloider eller bleomycin kan förstärka lungtoxiciteten.

En ökad risk för hemolytiskt-uremiskt syndrom har rapporterats hos patienter som fått en samtidig administrering av intravenöst mitomycin och 5-fluoruracil eller tamoxifen.

I djurstudier resulterade pyridoxinhydroklorid (vitamin B<sub>6</sub>) i förlust av mitomycins effekt.

Inga injektioner med levande vacciner ska ges i samband med mitomycinbehandling, eftersom detta kan resultera i en ökad risk för infektion med det levande vaccinet.

Doxorubicins hjärttoxicitet kan förstärkas av mitomycin.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Det finns inga data från användningen av mitomycin hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Mitomycin har mutagen, teratogen och karcinogen effekt och kan därför skada embryoutvecklingen.

Kvinnor får inte bli gravida under behandling med mitomycin. I händelse av graviditet under behandling måste genetisk rådgivning ges.

#### Amning

Data tyder på att mitomycin utsöndras i bröstmjölk. På grund av mitomycins bevisade mutagena, teratogena och karcinogena effekter måste amning avbrytas under behandling med Mitomycin medac (se avsnitt 4.3).

#### Fertilitet

Fertila kvinnor måste använda effektiva preventivmedel eller vara sexuellt avhållsamma under kemoterapi och i 6 månader därefter.

Mitomycin är gentoxiskt. Män som behandlas med mitomycin avråds därför från att avla barn under behandling och i 6 månader därefter och söka rådgivning angående bevarande av sperma innan behandling påbörjas på grund av risken för irreversibel infertilitet orsakad av mitomycinbehandling.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Även om det används i enlighet med anvisningarna kan detta läkemedel orsaka illamående och kräkningar och därmed försämra reaktionstiderna i sådan utsträckning att förmågan att framföra fordon och använda maskiner försämras. Detta gäller i ännu högre grad om konsumtion av alkohol sker samtidigt.

### **4.8 Biverkningar**

Biverkningar anges nedan efter organsystem och frekvens. Frekvenserna nedan definieras som: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 10\ 000$ ) eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

#### Möjliga biverkningar vid intravesikal behandling

Biverkningar kan vara följden antingen av lösningen för intravesikal instillation eller en djup resektion.

De vanligaste biverkningarna av intravesikalt administrerat mitomycin är allergiska hudreaktioner i form av lokalt exantem (t.ex. kontaktdermatit, även i form av palmoplantart erytem) och cystit.

|                         |   |
|-------------------------|---|
| Hud och subkutan vävnad | <u>Vanliga</u><br>Allergiska hudutslag, kontaktdermatit, palmoplantart erytem, klåda<br><u>Sällsynta</u><br>Generaliserat exantem   |
| Njurar och urinvägar    | <u>Vanliga</u><br>Cystit (eventuellt hemorragisk), dysuri, nokturi, pollakiuri, hematuri, lokal irritation i blåsväggen<br><br><u>Mycket sällsynta eller ingen känd frekvens</u><br>Nekrotiserande cystit, allergisk (eosinofil) cystit, stenosis i efferenta urinvägar, minskad blåskapacitet, förkalkning av blåsväggen, blåsp perforation<br><br><u>Ingen känd frekvens</u><br><i>Vid extravasation:</i> |

|  |   |
|--|---|
|  | Blåsp perforation, (fett-)vävnadsnekros i det omgivande området, urinblåsefistel, abscesser |
|--|---|

Efter intravesikal administrering når endast mindre mängder mitomycin den systemiska cirkulationen. Trots det har i mycket sällsynta fall följande systemiska biverkningar rapporterats:

Möjliga systemiska biverkningar som är **mycket sällsynta** efter intravesikal administrering

|   |                                |
|---|--------------------------------|
| Blodet och lymfsystemet                                     | Leukocytopeni, trombocytopeni  |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum                     | Interstitiell lungsjukdom      |
| Magtarmkanalen  | Illamående, kräkningar, diarré |
| Lever och gallvägar   | Förhöjda transaminaser         |
| Hud och subkutan vävnad                                     | Alopeci                        |
| Njurar och urinvägar  | Nedsatt njurfunktion           |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Feber                          |

#### Möjliga biverkningar vid systemisk behandling

De vanligaste biverkningarna av mitomycin som administreras systemiskt är gastrointestinala symtom såsom illamående och kräkningar, samt benmargssuppression med leukopeni och vanligen dominerande trombocytopeni. Denna benmargssuppression förekommer hos upp till 65 % av patienterna.

Hos upp till 10 % av patienterna måste allvarlig organtoxicitet i form av interstitiell pneumoni eller nefrotoxicitet förväntas.

Mitomycin är potentiellt hepatotoxiskt.

|   |   |
|---|---|
| Blodet och lymfsystemet                 | <u>Mycket vanliga</u><br>Benmargssuppression, leukopeni, trombocytopeni<br><u>Sällsynta</u><br>Hemolytisk anemi, trombotisk mikroangiopati (TMA), inkl. trombotisk trombocytopen purpura (TTP)<br><u>Ingen känd frekvens</u><br>Anemi |
| Infektioner och infestationer           | <u>Sällsynta</u><br>Livshotande infektion, sepsis<br><u>Ingen känd frekvens</u><br>Infektion  |
| Immunsystemet                           | <u>Mycket sällsynta</u><br>Allvarlig allergisk reaktion   |
| Hjärtat                                 | <u>Sällsynta</u><br>Hjärtsvikt efter tidigare behandling med antracykliner  |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | <u>Vanliga</u><br>Interstitiell pneumoni, dyspné, hosta, andfåddhet<br><u>Sällsynta</u><br>Pulmonalishypertension, pulmonell venocclusiv sjukdom  |
| Magtarmkanalen                          | <u>Mycket vanliga</u>   |

|   |   |
|---|---|
|   | Illamående, kräkningar<br><u>Mindre vanliga</u><br>Mukosit, stomatit, diarré, anorexi   |
| Lever och gallvägar   | <u>Sällsynta</u><br>Nedsatt leverfunktion, förhöjda transaminasnivåer, gulsot, venocklusiv leversjukdom   |
| Hud och subkutan vävnad                                     | <u>Vanliga</u><br>Exantem, allergiska hudutslag, kontaktdermatit, palmoplantart erytem<br><u>Mindre vanliga</u><br>Alopeci<br><u>Sällsynta</u><br>Generaliserat exantem   |
| Njurar och urinvägar  | <u>Vanliga</u><br>Nedsatt njurfunktion, förhöjd kreatininnivå i serum, glomerulopati, nefrotoxicitet<br><u>Sällsynta</u><br>Hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS) (vanligtvis dödligt), mikroangiopatisk hemolytisk anemi (MAHA-syndrom) |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | <u>Vanliga</u><br>Efter extravasation: cellulit, vävnadsnekros<br><u>Mindre vanliga</u><br>Feber  |

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala  
[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

#### **4.9 Överdoser**

Vid överdosering måste svår myelotoxicitet eller till och med myelofitis förväntas, där fullt utvecklad klinisk effekt endast uppnås efter ca 2 veckor.

Tiden tills antalet leukocyter sjunkit till lägsta värdet kan vara 4 veckor. Långvarig noggrann hematologisk övervakning måste därför ske vid misstanke om överdoser.

Hittills har dock inga fall av överdosering vid intravesikal administrering rapporterats. Eftersom det inte finns någon effektiv antidot ska yttersta försiktighet iakttas vid varje administrering.

### **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

#### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: cytostatiska/cytotoxiska medel, cytotoxiska antibiotika och närbesläktade substanser, övriga cytotoxiska antibiotika, ATC-kod: L01DC03

Antibiotikumet mitomycin är ett cytostatiskt läkemedel från gruppen alkylterande medel.

## Verkningsmekanism

Mitomycin är ett antibiotikum med antineoplastisk effekt som isolerats från *Streptomyces caespitosus*. Det finns i inaktiv form. Aktiveringen till ett trifunktionellt alkyleringsmedel sker snabbt, antingen vid fysiologiskt pH i närvaro av NADPH i serum eller intracellulärt i praktiskt taget alla celler i kroppen med undantag för cerebrum, eftersom blod-hjärnbarriären inte passeras av mitomycin. De tre alkylerande radikalerna härrör alla från en kinon-, en aziridin- och en uretangupp.

Verkningsmekanismen baseras främst på DNA (i mindre utsträckning RNA)-alkylering med motsvarande hämning av DNA-syntesen. Graden av DNA-skada korrelerar med den kliniska effekten och är lägre i resistenta celler än i känsliga celler. Liksom med andra alkylerande medel, skadas prolifererande celler i större utsträckning än de som befinner sig i cellcykelns vilofas (G<sub>0</sub>). Dessutom frigörs fria peroxidradikaler, särskilt vid högre doser, vilket resulterar i DNA-brott. Frisättningen av peroxidradikaler åtföljs av organspecifika biverkningsmönster.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Efter intravesikal administrering når bara en liten mängd mitomycin serum. Maximala plasmanivåer på 0,05 µg/ml har uppmätts 40 minuter efter intravesikal instillation av 40 mg mitomycin. Detta är avsevärt lägre än den nivå på 0,4 µg/ml mitomycin i serum som är känd för att vara myelosuppressiv. Trots det kan en systemisk effekt inte helt uteslutas.

Som jämförelse har maximala plasmanivåer på 0,4–3,2 µg/ml uppmätts efter intravenös administrering av 10–20 mg/m<sup>2</sup> mitomycin.

### Distribution

Den biologiska halveringstiden är kort, mellan 40 och 50 minuter. Serumnivån sjunker biexponentiellt, brant inom de första 45 minuterna och därefter långsammare.

Efter ca 3 timmar ligger serumnivåerna vanligtvis under detektionsgränsen.

### Metabolism och eliminering

Metabolism och eliminering sker främst i levern efter systemisk administrering. Följaktligen har höga koncentrationer av mitomycin hittats i gallblåsan. Renal utsöndring spelar endast en mindre roll med avseende på eliminering.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I djurförsök har mitomycin en toxisk effekt på alla prolifererande vävnader, särskilt celler i benmärg och gastrointestinal slemhinna, och även spermatogenesisen hämmas.

Mitomycin har mutagena, karcinogena och teratogena egenskaper, vilket kan visas i lämpliga experimentella modeller.

Vid injektion utanför en ven eller extravasation i omgivande vävnad orsakar mitomycin svår nekros.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Pulver till lösning för intravesikal användning: urea.

Spädningsvätska till intravesikal lösning: natriumklorid och vatten för injektionsvätskor.

Katetersmörjmedlet innehåller klorhexidindiglukonat.

## 6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

## 6.3 Hållbarhet

*Mitomycin medac, injektionsflaskor med 40 mg mitomycin och instillationssats*  
1 år

Efter beredning ska läkemedlet användas omedelbart.

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Mitomycin medac finns i en injektionsflaska av klarglas (typ I) med fluoropolymerbelagd brombutylgummiplugg och en avrivbar aluminiumförsigling.

Förpackningar med 1 injektionsflaska (50 ml), 1 PVC-påse på 40 ml med 0,9 % natriumkloridlösning, kateter, anslutning.

Förpackningar med 4 injektionsflaskor (50 ml), 4 PVC-påsar på 40 ml med 0,9 % natriumkloridlösning, katetrar, anslutningar.

Förpackningar med 5 injektionsflaskor (50 ml), 5 PVC-påsar på 40 ml med 0,9 % natriumkloridlösning, katetrar, anslutningar.

Förpackningar med 1 injektionsflaska (50 ml), 1 PVC-påse på 40 ml med 0,9 % natriumkloridlösning.

Förpackningar med 4 injektionsflaskor (50 ml), 4 PVC-påsar på 40 ml med 0,9 % natriumkloridlösning.

Förpackningar med 5 injektionsflaskor (50 ml), 5 PVC-påsar på 40 ml med 0,9 % natriumkloridlösning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

En kateter (och en anslutning [konisk för Luer-Lock]) ska finnas till hands innan beredning av läkemedlet påbörjas.

Lös upp innehållet i en injektionsflaska med Mitomycin medac (motsvarande 40 mg mitomycin) i 40 ml steril 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för injektion. Innehållet i injektionsflaskan måste lösas upp och bilda en blålila, klar lösning inom 2 minuter.

Endast klara lösningar får användas.

Innehållet i injektionsflaskorna är endast avsett för engångsbruk/en enda instillation. Ej använd lösning måste kasseras.

Den färdigberedda lösningen är ljuskänslig.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

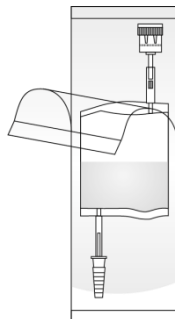
Ytterligare information om katetern finns i den motsvarande bruksanvisningen.



Bruksanvisning för spädningsvätskan till intravesikal lösning (instillationssats)

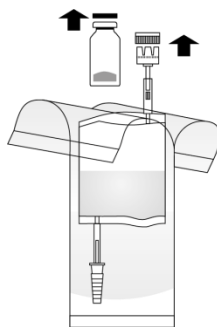
Fig. 1-8:

(1)



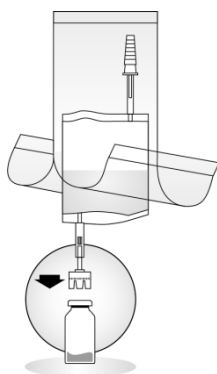
Riv upp skyddet, men ta inte bort det helt! Detta skyddar spetsen på instillationssystemet från kontamination fram till sista stund.

(2)



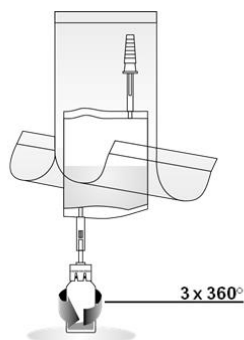
Ta av locken från injektionsflaskan och instillationssystemet. Lägg ut en avfallspåse.

(3)



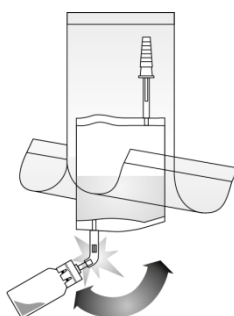
Placera injektionsflaskan på en hård yta (t.ex. ett bord) och tryck med stadig hand instillationssystemets injektionsflaskkoppling rakt på injektionsflaskan.

(4)



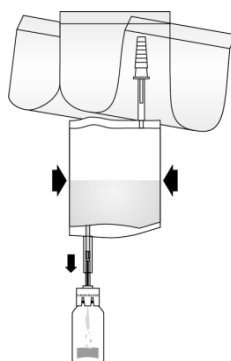
Vänd injektionsflaskan helt tre gånger.

(5)



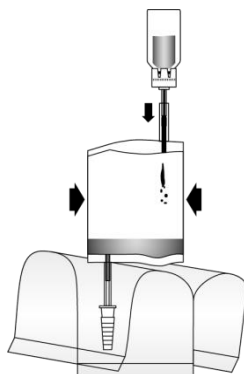
Öppna mekanismen i injektionsflaskkopplingens slang genom att böja den upprepade gånger framåt och bakåt. På så sätt upprättas anslutningen. Var noga med att hålla i slangen – och inte injektionsflaskan – under detta moment!

(6)



Pumpa in vätskan i injektionsflaskan, men fyll den inte helt. Om inget flöde upprättas ska injektionsflaskan vändas igen tre gånger i den andra riktningen för att säkerställa att membranet är helt punkterat. Upprepa detta steg tills ett flöde upprättas.

(7)



Vänd på hela systemet. Pumpa luft från instillationssystemet in i injektionsflaskan överst och dra in den beredda mitomycinlösningen i instillationssystemet. Ta inte bort injektionsflaskan.

(8)



Håll instillationssystemet i lodrätt läge. Ta nu bort skyddet helt. Anslut en kateter (och en anslutning [konisk för Luer-Lock]) till instillationssystemet. Bryt nu förseglingsmekanismen i slangdelen genom att böja fram och tillbaka och instillera lösningen i urinblåsan. När instillationen är klar ska katetern frigöras genom att luft pressas igenom.

Håll instillationssystemet hoppressat och lägg det tillsammans med katetern i avfallspåsen.

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Tyskland

tfn: +49 4103 8006-0

fax: +49 4103 8006-100

## 8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

50421

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 2016-01-08

Datum för den senaste förnyelsen: 2020-10-28

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

03/2022