

Mitomycin

R EF

Kyowa Kirin

Pulver och vätska till intravesikal användning, lösning 1 mg/ml
(Tillhandahålls för närvarande ej) (Blå-violett pulver)

Cytotoxiska antibiotika

Aktiv substans:

Mitomycin

ATC-kod:

L01DC03

Läkemedel från Kyowa Kirin omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Mitomycin pulver och vätska till intravesikal användning, lösning 1 mg/ml; pulver till infusionsvätska, lösning

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 12/2017.

Indikationer

- Adenocarcinom utgångna från bronk, bröst, magsäck och pankreas,
- skivepitelcancer utgångna från bronk, huvud, hals, munhåla och cervix-vulva,
- övergångsepitelcancer utgången från urinblåsa.

Mitomycin ges intravenöst i fasta kombinationsregimer som palliativ behandling vid de ovan uppräknade tumörformerna, och vidare som del av adjuvant kemoterapi vid bröstcancer och ventrikelcancer.

- Intravesikal monoterapi vid yttlig blåscancer.

Kontraindikationer

Vid systemisk behandling

- akuta infektioner,

- överkänslighet mot mitomycin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt förteckning över hjälpämnena,

Amning ska avbrytas under behandling med Mitomycin (se Fertilitet, graviditet och amning).

Vid intravesikal behandling

- Perforation av blåsväggen,
- inflammation i urinblåsan (cystit).

Dosering

Behandling med Mitomycin bör inledas av eller ske i samråd med läkare med stor erfarenhet av cytostatikabehandling.

Intravenös administrering

Vid intravenös administrering är dosen 6-10 mg/m² kroppsytta, given som engångsdos, med upprepning var 3:e till 8:e vecka, beroende på behandlingsregim, resultat och biverkningar. I regel ges 6 mg/m² då mitomycin administreras var 3:e vecka och 10 mg/m² vid 4-8 veckors behandlingsintervaller. En alternativ dosering är 20 mg/m² som engångsdos var 6:e till 8:e vecka (för administreringsteknik se avsnitt Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering).

Intravesikal administrering

Vid intravesikal behandling med Mitomycin ges 20-40 mg en gång per vecka i 8 veckor. Dosreduktion kan bli nödvändig p.g.a. lokala symptom men ej av andra faktorer. Till patienter med låg risk för tumöråterfall (enstaka primär icke-invasiv papillär tumör [Ta] högst 3 cm i diameter, grad 1, utan Carcinoma in situ) kan en omedelbar postoperativ installation användas som adjuvant behandling. Den vanligaste dosen är 40 mg. Patienten katetriseras, blåsan tömms och Mitomycin lösningen instilleras. Lösningen bör kvarhållas i blåsan 1-2 timmar. Eventuellt kan patienten ändra ställning var 15:e minut för att uppnå maximal ytkontakt.

Anvisningar om beredning/spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering.

Varningar och försiktighet

Patienter med reducerad benmärgsfunktion (leukocytopeni, trombocytopeni), hemorragisk diates (blödningsbenägenhet), allvarliga lever-, lung- eller njursjukdomar eller med dåligt allmäntillstånd bör ej ges mitomycin.

På grund av mitomycins benmärgstoxicitet (leukocytopeni, trombocytopeni), måste andra myelotoxiska behandlingsmetoder (speciellt andra cytostatiska medel, strålbehandling) användas med särskild försiktighet för att begränsa additiv benmärgshämning.

Mitomycin får endast användas om det är strikt indicerat och under regelbunden monitorering av de hematologiska parametrarna.

Långvarig behandling kan leda till kumulativ benmärgstoxicitet.

Om det utvecklas lungsymtom som inte beror på den bakomliggande sjukdomen ska behandlingen omedelbart avbrytas. Samma sak gäller vid tecken på hemolys eller nedsatt njurfunktion.

Njur- och leverfunktionen ska regelbundet kontrolleras, eftersom njur- och/eller levertoxicitet kan förekomma efter behandling med mitomycin.

Kontakt med hud och slemhinnor måste undvikas.

Injektionen måste ges strikt intravaskulärt. Omfattande nekros i det involverade området uppstår efter extravasal injektion.

Fall av akut leukemi och myelodysplastiskt syndrom har rapporterats hos patienter som har behandlats med mitomycin konkomitant med andra antineoplastiska läkemedel och/eller radioterapi, men sambandet med mitomycin i monoterapi har inte kunnat visas.

Hjärttoxiciteten av doxorubicin kan förstärkas genom efterföljande eller konkomitant givet mitomycin (se interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner).

En injektionsflaska med 2 mg och 10 mg mitomycin innehåller 0,8 mmol (19 mg) respektive 4,1 mmol (94 mg) natrium. En injektionsflaska med 20 mg och 40 mg mitomycin innehåller 8,2 mmol (189 mg) respektive 16,4 mmol (378 mg) natrium. Detta bör beaktas hos patienter som ordinerats saltfattig kost.

Interaktioner

Andra myelotoxiska behandlingsmetoder

Myelotoxiska interaktioner med andra behandlingsmetoder som orsakar benmärgstoxicitet (speciellt andra cytostatiska medel, strålbehandling) är möjliga.

Vincaalkaloider och bleomycin

En kombination med vincaalkaloider eller bleomycin kan potentiella lungtoxiciteten.

Doxorubicin

Doxorubicins hjärttoxicitet kan förstärkas av mitomycin (se varningar och försiktighet).

Pyridoxinhydroklorid (vitamin B₆)

I djurstudier minskade pyridoxinhydroklorid (vitamin B₆) mitomycins effekt.

Levande vacciner

Under behandling med mitomycin ska inga levande vacciner ges.

Tamoxifen

En högre incidens av hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS) har rapporterats vid konkomitant behandling med tamoxifen. Av denna anledning, bör denna kombination undvikas.

Graviditet

Kategori D.

Graviditet

Reproduktionstoxicitet har observerats i djurstudier. Den potentiella risken för människa är inte känd. Mitomycin misstänks orsaka medfödda missbildningar om det används under graviditet. Därför ska inte mitomycin användas under graviditet.

Vid vital indikation rekommenderas medicinsk rådgivning gällande den potentiella risken för barnet. Kvinnor i fertil ålder måste använda effektiva preventivmedel inte bara under utan även upp till 6 månader efter behandling.

Amning

Mitomycin utsöndras i bröstmjolk. Kvinnor får inte amma under behandling med mitomycin (se avsnitt kontraindikationer).

Fertilitet

Mitomycin har mutagena egenskaper. Manliga patienter bör inte avla barn under och upp till 6 månader efter behandling. På grund av risken för irreversibel infertilitet bör nedfrysning av sperma övervägas.

Amning

Grupp III.

Mitomycin utsöndras i bröstmjolk. Kvinnor får inte amma under behandling med mitomycin (se Kontraindikationer).

Fertilitet

Mitomycin har mutagena egenskaper. Manliga patienter bör inte avla barn under och upp till 6 månader efter behandling. På grund av risken för irreversibel infertilitet bör nedfrysning av sperma övervägas.

Trafik

Mitomycin kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner på grund av biverkningarna illamående och kräkningar. Detta gäller i ännu högre grad i samband med intag av alkohol.

Biverkningar

Systemisk administrering

Den vanligaste biverkan är dosbegränsande benmärgshämning. Denna toxicitet är kumulativ.

Blodet och lymfsystemet

Benmärgshämning med leukocytopeni och i allmänhet dominerande trombocytopeni förekommer regelbundet vid systemisk behandling. Initialt kan dess manifestation vara fördröjd med maximal svårighetsgrad efter 4-6 veckor. Den kan bli kumulativ efter långvarig användning och kräver därför ofta individuell dosjustering. Normalisering sker vanligtvis efter en genomsnittlig tid på 30 dagar, men det kan ta upp till 8 veckor.

Benmärgshämningen kan vara associerad med livshotande infektion eller sepsis, med potentiellt dödlig utgång.

Immunsystemet

Det har förekommit enstaka rapporter om allvarlig allergisk reaktion.

Hjärtat

Manifestation av hjärtsvikt efter tidigare antracyclinbehandling är en sällsynt biverkning.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Lungengagemang leder ofta till progressive dyspné och torrhosta, men kan även yttra sig som plötslig andnöd. Ytterligare administrering av mitomycin ska avbrytas om dessa symptom uppträder.

Steroider är lämpliga för profylax och för behandling av befintliga lungreaktioner.

Sällsynta fall av pulmonell hypertension och pulmonell veno-ocklusiv sjukdom (PVOD) har beskrivits.

Magtarmkanalen

Majoriteten av patienter får illamående och kräkningar av varierande svårighetsgrad. Illamående och kräkningar är sällan behandlingsbegränsande.

Vanliga fall av mukositis, stomatit och/eller diarré och även anorexi har observerats.

Lever och gallvägar

Mitomycin är potentiellt levertoxiskt. Detta leder till nedsatt leverfunktion (t.ex. förhöjda transaminasnivåer, gulsot). Hepatisk veno-ocklusiv sjukdom (VOD) kan förekomma i sällsynta fall.

Hud och subkutan vävnad

Fall av alopeci, som oftast är reversibel, kan vanligen förekomma.

Allergiska hudreaktioner i form av lokala exantem (t.ex. kontaktdermatit, även i form av palmoplantart erytem) och generaliserade exantem kan förekomma.

Hud- och slemhinnereaktioner har i vissa fall uppträtt några veckor efter administrering.

Njurar och urinvägar

Mitomycins njurtoxicitet kan leda till snabbt progressiv eller kroniskt progressiv nedsatt njurfunktion (förhöjt serumkreatinin, glomerulopati). Dödlig utgång är vanligt om hemolytiskt-uremiskt syndrom (HUS: irreversibel njursvikt, mikroangiopatisk hemolytisk anemi [MAHA-syndrom] och trombocytopeni) utvecklas. HUS kan uppträda när som helst under systemisk behandling med mitomycin, oavsett monoterapi eller vid kombination med andra cytostatiska medel.

Forskningsresultat tyder på att ett behandlingsförsök med Staphylococcus protein A kan vara indicerat för att avlägsna de immunkomplex som tycks spela en viktig roll vid manifestationen av dess symtom.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Felaktig administrering av injektionen eller läckage från blodkärl ut i omgivande vävnad leder ofta till cellulit och/eller svår vävnadsskada (nekros). Erytem och/eller ulceration har förekommit vid injektionsstället eller en bit från detta, utan några tecken på extravasation vid tidpunkten för administrering.

Lokal administrering av dimetylsulfoxid (99 % DMSO) och applicering av en torr, kall kompress är de rekommenderade behandlingsåtgärderna.

Intravesikal administrering

Den vanligaste biverkningen vid intravesikal behandling är irritation i genitalområdet och urinvägarna.

Hud och subkutan vävnad

Allergiska hudreaktioner i form av lokala exantem (t.ex. kontaktdermatit, även i form av palmoplantart erytem) och generaliserade exantem kan förekomma, särskilt efter intravesikal administrering.

Njurar och urinvägar

Cystit, i vissa fall av hemorragisk karaktär, dysuri, nokturi, polyuri, hematuri samt lokal blåsväggsirritation kan förekomma vid intravesikal behandling.

Om cystit utvecklas ska den behandlas symtomatiskt med lokala antiinflammatoriska och analgetiska åtgärder. I de flesta fall kan mitomycinbehandlingen fortsätta, vid behov i reducerad dos.

Det har förekommit enstaka rapporter om allergisk (eosinofil) cystit, som krävde att behandlingen avbröts. Uretärstenos till följd av mitomycins direkta toxiska effekt på urotelet kan inte uteslutas som sällsynt komplikation.

Mycket sällsynta fall av nekrotiserande cystit har rapporterats. Reducerad blåskapacitet kan förekomma i enstaka fall.

Patienten ska rådas att tvätta sina händer och genitalområdet efter urinering för att undvika kontaktdermatit efter att läkemedlet har administrerats.

Översikt över biverkningar efter frekvens och organsystem

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 ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Blodet och lymfsystemet	benmärgs-suppression, leukopeni, trombocytopeni			livshotande infektion, sepsis, hemolytisk anemi	
Immun-systemet					svår allergisk reaktion
Hjärtat				hjärtsvikt, särskilt efter föregående behandling med antracykliner	
Andnings-vägar, bröstorg och mediastinum		interstitiell pneumoni, dyspné, hosta		pulmonell hypertension, pulmonell veno-ocklusiv sjukdom (PVOD)	
Magtarm-kanalen	illamående, kräkningar	mukosit, stomatit, diarré, anorexi			
Lever och gallvägar				nedsatt leverfunktion, förhöjda transaminas-nivåer, gulsot, hepatisk veno-ocklusiv sjukdom (VOD)	
Hud och subkutan vävnad		lokala exantem, allergiskt hudutslag, kontaktdermatit, palmoplantart erytem, alopeci		generaliserade exantem	
Njurar och urinvägar		nedsatt njurfunktion, förhöjt serumkreatinin, glomerulopati <i>Vid intravesikal administrering:</i> cystit, dysuri, nokturi, polyuri, hematuri, lokal		hemolytiskt-uremiskt syndrom (HUS), mikroangio-patisk hemolytisk anemi (MAHA-syndrom)	<i>Vid intravesikal administrering:</i> nekrotiserande cystit, allergisk (eosinofil) cystit, uretärstenos, reducerad blåskapacitet

MedDRA organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
		blåsväggs-irritation			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringssättet		Vid extravasation: cellulit, vävnadsnekros	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

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

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 till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Svår myelotoxicitet inklusive myelofitis är ett sannolikt utfall av en överdos, men full klinisk manifestation uppträder inte förrän efter omkring 2 veckor. Det kan ta 4 veckor innan leukocyttantalet sjunker till lägsta nivå. Därför behövs också långvarig och noggrann hematologisk monitorering om överdos misstänks. Yttersta försiktighet krävs vid varje administrering, eftersom det inte finns några effektiva antidoter.

Farmakodynamik

Mitomycin är ett antibiotikum som isoleras från *Streptomyces caespitosus* och har en antineoplastisk effekt. 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 mitomycin inte kan passera blod-hjärnbarriären. De tre alkylerande radikalerna härrör från en kinon-, en aziridin- respektive en uretengrupp.

Verkningsmekanismen baseras främst på DNA alkylering med motsvarande hämning av DNA syntesen.

Liksom med andra alkylerande medel, drabbas prolifererande celler av mer skada än de som befinner sig i cellcykelns vilofas (G0).

Farmakokinetik

Farmakokinetiska studier uppvisar uttalat individuella variationer. Den terminala halveringstiden efter en intravenös bolusinjektion varierar mellan 30 och 60 minuter. Efter ungefär 2-3 timmar ligger serumkoncentrationen vanligtvis under detektionsgränsen. Metabolism och eliminering sker främst i levern. Omkring 10% av administrerad dos utsöndras oförändrad i urin. Vid intravesikal behandling absorberas endast försumbara mängder av mitomycin, och därför är systemiska biverkningar i allmänhet inte troliga.

Prekliniska uppgifter

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 effekter, som kan påvisas i lämpliga experimentella system.

Extravasal injektion av mitomycin eller läckage av mitomycin från blodkärlen ut i omgivande vävnad orsakar svår nekros.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Pulver till infusionsvätska:

1 injektionsflaska med 50 (250) (500) (1 000) mg pulver innehåller 2 (10) (20) (40) mg mitomycin.

Pulver och vätska till intravesikal användning, lösning

1 injektionsflaska med 500 (1 000) mg pulver innehåller 20 (40) mg mitomycin.

Hjälpämne med känd effekt: natriumklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt förteckning över hjälpämnena.

Förteckning över hjälpämnena

Pulver: Natriumklorid

Spädningsvätska: Natriumklorid, vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Pulver till infusionsvätska:

4 år vid förvaring vid högst 25 °C i skydd från kyla.

Den färdigberedda infusionsvätskan är hållbar 6 timmar vid högst 25 °C i skydd från kyla.

Pulver och vätska till intravesikal användning, lösning:

Pulver: 4 år vid förvaring vid högst 25 °C i skydd från kyla.

Vätska: 2 år vid förvaring vid högst 25 °C.

Eftersom de två delprodukterna i förpackningen har olika hållbarhetstid skall den kortaste hållbarhetstiden gälla.

Färdigberedd lösning för intravesikal användning är hållbar i 6 timmar vid högst 25 °C i skydd från kyla.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
För ytterligare förvaringsanvisningar se avsnitt 6.3.

Särskilda anvisningar för destruktion

Beträffande administreringsteknik och hanteringsföreskrifter hänvisas till Arbetsmiljöverkets gällande föreskrifter om cytostatika och andra läkemedel med bestående toxisk effekt.

PULVER TILL INFUSIONSVÄTSKA

Beredning av infusionsvätska.

Infusionskoncentrat: Till injektionsflaskan med Mitomycin pulver 2 mg respektive 10 mg sättes 4 ml respektive 20 ml sterilt vatten långsamt utmed väggen så att torrsubstansen ej virvlar upp. Om torrsubstansen ej löser sig direkt, skaka försiktigt och låt eventuellt stå en kort stund. 1 mg Mitomycin motsvarar 2 ml berett infusionskoncentrat.

Infusionsvätska: Beräknad mängd Mitomycin infusionskoncentrat sättes till 100 ml 0,9%-ig natriumkloridinfusionslösning.

Administreringsteknik intravenös infusion under rinnande dropp:

- 500 ml 0,9%ig natriumklorid-infusionslösning kopplas till en infusionskanyl. Då dropphastigheten reglerats så att 500 ml ges under 60 minuter, ansluts flaskan med Mitomycin infusionsvätska till infusionskanylen och administreras samtidigt som natriumklorid-infusionslösningen under 30-40 minuter.
- Resterande mängd natriumklorid-infusionslösning (100-200 ml) ges under ytterligare 20 minuter.

Det är viktigt att se till att kanylspetsen stannar kvar i venen vid administreringen. I händelse av extravasal administrering kan svåra inflammatoriska reaktioner uppträda kring injektionsstället. Fortsatt administrering bör då ske i annan ven.

Beredning av lösning för intravesikal administrering:

Beräknad dos Mitomycin pulver upplöses i sterilt vatten till koncentrationen 1 mg/ml. Dvs en injektionsflaska med Mitomycin 2 mg, 10 mg, 20 mg eller 40 mg pulver spädes med 2 ml, 10 ml, 20 ml respektive 40 ml sterilt vatten och omskakas. Om olösta partiklar uppträder i färdig beredning, skaka försiktigt under varmvattenkran (ca 2 min) tills klar lösning erhålles.

PULVER OCH VÄTSKA TILL INTRAVESIKAL ANVÄNDNING, LÖSNING

Beredning av lösning för intravesikal administrering:

En injektionsflaska Mitomycin 1 mg /ml pulver innehållande 20 mg respektive 40 mg pulver upplöses i 20 ml respektive 40 ml av medföljande spädningsvätska till koncentrationen 1 mg/ml.

Om Mitomycin i fast eller upplöst form kommer i kontakt med ögon eller hud skall det utsatta området noggrant sköljas med stora mängder kallt vatten.

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Pulver och vätska till intravesikal användning, lösning 1 mg/ml Blå-violett pulver
40 milligram kombinationsförpackning (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

Pulver till infusionsvätska, lösning Blå-violett pulver

2 milligram injektionsflaska (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

10 milligram injektionsflaska (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

20 milligram injektionsflaska (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

40 milligram injektionsflaska (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*