

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg

Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 20 mg

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Mitomycin C Kyowa zawiera w 1 fiołce:

- 10 mg mitomycyny (*Mitomycinum*)
- 20 mg mitomycyny (*Mitomycinum*)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Droga podania dożylna, dotętnicza i dopęcherzowa.

Proszek ma barwę fioletową.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Mitomycyna wykazuje szeroki zakres działania przeciwnowotworowego: obiektywne odpowiedzi (częściowe lub całkowite remisje) opisywano u chorych na: raka żołądka, raka piersi, raka płuca, raka pęcherza moczowego, raka szyjki macicy, raka okolic głowy i szyi oraz w innych lokalizacjach.

Produkt leczniczy jest stosowany jako składnik programów wielolekowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób leczenia zależy od rodzaju nowotworu. Mitomycyna może być podawana jako lek jedyny lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Dawki produktu powinny być modyfikowane w zależności od wieku i stanu chorego.

Maksymalna skumulowana dawka, którą może otrzymać pacjent nie może być większa niż 80 mg /m² powierzchni ciała. Nie należy stosować całkowitej dawki większej niż 80 mg /m².

Podczas stosowania leku w skojarzeniu z innymi cytostatykami dawka powinna być dostosowana do stopnia toksyczności hematologicznej tych leków.

Dawkowanie

Podawanie dożylne

10 - 20 mg/m² pc. mitomycyny rozpuszczonej w 100 do 250 ml 0,9% roztworu chlorku sodu lub 5% roztworu glukozy, podawać w ciągłym wlewie dożylnym w czasie ok. 30 min, co 6 do 8 tygodni.

Podawanie dotętnicze

10- 30 mg/m² pc. mitomycyny rozpuszczonej w 5 do 10 ml 0,9% roztworu chlorku sodu lub 5% roztworu glukozy podawać w jednym ciągłym wstrzyknięciu lub ciągłym wlewie, co 4 do 8 tygodni.

Podawanie dopęcherzowe

Wlewy do pęcherza moczowego w dawce 20 mg do 40 mg mitomycyny rozpuszczonej w 20 do 40 ml 0,9% roztworu chlorku sodu, 1 lub 2 razy w tygodniu lub co 2 do 4 tygodnie, łącznie od 15 do 20 wlewów.

Dzieci i młodzież

Nie są znane dane pozwalające ocenić czy leczenie u dzieci jest bezpieczne.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku zalecane jest prowadzenie leczenia ze szczególną ostrożnością.

Sposób podawania

Mitomycyna podawana jest dożylnie, dotętniczo lub dopęcherzowo.

Względy bezpieczeństwa

Należy zachować szczególną ostrożność, aby nie dopuścić do wynaczynienia produktu, które prowadzi nieuchronnie do miejscowej martwicy tkanek. Gdy dojdzie do wynaczynienia produktu należy natychmiast zastosować okład z 8,4% roztworu sodu dwuwęglanu na tę okolice, a następnie podać dożylnie 4 mg deksametazonu. Wskazane jest dożylnie podanie 200 mg witaminy B6, która ma działanie wspomagające odnowę uszkodzonych tkanek.

Nie należy dopuszczać do kontaktu produktu ze skórą, błonami śluzowymi, oczami.

W razie przypadkowego skażenia skóry należy zastosować natychmiastowe obfite płukanie 8,4% roztworem sodu dwuwęglanu a następnie zmyć wodą i mydłem. Nie należy stosować żadnych kremów, które mogą nasilać wnikanie produktu w głąb skóry.

W przypadku skażenia oka należy natychmiast przepłukać oko 8,4% roztworem sodu dwuwęglanu. Ze względu na możliwość uszkodzenia spojówki należy kontrolować stan oka przez kilka dni i w razie konieczności wdrożyć odpowiednie leczenie.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na mitomycynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1.

Leczenie jest przeciwwskazane u kobiet w ciąży lub gdy można podejrzewać ciążę.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W czasie leczenia chorzy powinni być pod stałą kontrolą. Szczególną uwagę należy zwrócić na możliwość wystąpienia lub zaostrzenia krwawienia. W czasie leczenia istnieje również zwiększone ryzyko wystąpienia infekcji, u chorych ze współistniejącą infekcją może dojść do zaostrzenia zakażenia. W przypadku wystąpienia krwawienia lub infekcji należy odstawić produkt lub zmniejszyć jego dawkę.

Szczególna ostrożność oraz redukcja dawki zalecana jest w przypadku leczenia chorych ze współistniejącymi:

- skazą krwotoczną,
- uszkodzeniem szpiku,
- niewydolnością wątroby,
- chorobami nerek,
- infekcją.

W czasie leczenia zalecana jest szczególna kontrola czynności wątroby i nerek. W razie wystąpienia jakichkolwiek nieprawidłowości w badaniach czynności wątroby lub nerek należy zmniejszyć dawkę lub przerwać podawanie produktu.

Ze względu na wpływ produktu hamujący czynność szpiku kostnego i możliwość wystąpienia objawów niepożądanych (niedokrwistości, leukopenii, trombocytopenii) zalecane jest częste kontrolowanie morfologii krwi obwodowej w czasie leczenia oraz po jego zakończeniu.

Nie należy podawać następnej dawki produktu jeśli liczba białych krwinek jest $\leq 3 \times 10^9/l$, a liczba płytek $< 90 \times 10^9/l$. W przypadku wystąpienia zaburzeń należy zmniejszyć dawkę lub przerwać leczenie.

Szczególną uwagę należy zwrócić na możliwość wystąpienia ostrej białaczki lub zespołu mielodysplastycznego u pacjentów leczonych mitomycyną w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi.

Leczenie mitomycyną zwiększa ryzyko wystąpienia infekcji. U chorych ze współistniejącą infekcją istnieje ryzyko jej zaostrzenia. W takim przypadku należy wdrożyć odpowiednie leczenie.

U chorych z ospą wietrzną leczenie mitomycyną może prowadzić do ogólnoustrojowych zaburzeń, prowadzących do zgonu.

U chorych będących w wieku rozrodczym należy pamiętać o szkodliwym wpływie produktu na gonady.

Należy zachować ostrożność podczas długotrwałego podawania produktu ze względu na możliwość nasilenia działań niepożądanych i przedłużenia czasu ich trwania.

Ze względu na możliwość wystąpienia bólu, zapalenia żył, zakrzepów żylnych, stwardnienia w miejscu podania oraz martwicy tkanek po dożylnym podawaniu, produkt Mitomycin C Kyowa należy podawać najwolniej, jak to jest możliwe. Należy zwrócić szczególną uwagę na miejsce i sposób podawania produktu.

Po podaniu dotętniczym w miejscu podawania produktu mogą wystąpić zaburzenia skóry, takie jak owrzodzenie skóry, stwardnienie i ból, zaczerwienienie, rumień, pęcherze i nadżerki, które mogą prowadzić do martwicy skóry i (lub) mięśni. W razie wystąpienia któregokolwiek z powyższych zaburzeń należy przerwać podawanie produktu oraz wdrożyć odpowiednie leczenie.

Ponieważ napływ roztworu produktu w inne miejsca, niż miejsce docelowego podania do tętnicy wątrobowej może powodować wrzody żołądka, krwotok, perforację, itp., należy potwierdzić, za pomocą technik fotograficznych lub innych metod, położenie końcówki cewnika oraz obszar dystrybucji produktu, zwracając uwagę na ewentualne odchylenia lub przesunięcia cewnika oraz szybkość wlewu. W razie wystąpienia któregokolwiek z powyższych zaburzeń należy przerwać podawanie produktu oraz wdrożyć odpowiednie leczenie.

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu dopęcherzowego, ze względu na ryzyko wystąpienia zwapnienia tkanek, martwicy pęcherza lub zapalenia pęcherza moczowego, z towarzyszącą dyzurią i częstomoczem, perforacji lub martwicy pęcherza moczowego oraz martwicy prącia.

Dzieci i młodzież:

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu u dzieci i młodzieży, ze względu na działanie produktu uszkadzające gonady.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku:

Ponieważ u pacjentów w podeszłym wieku funkcje fizjologiczne są często zmniejszone, są oni szczególnie narażeni na działania niepożądane, w postaci zahamowania czynności szpiku oraz zaburzeń czynności nerek. Z tego względu należy zachować ostrożność stosując mitomycynę u pacjentów w podeszłym wieku, ściśle kontrolując stan pacjenta. Szczególną uwagę należy zwrócić na stosowaną dawkę i przerwy pomiędzy kolejnymi dawkami.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nasilenie objawów niepożądanych, takich jak uszkodzenie szpiku kostnego, może wystąpić w przypadku stosowania mitomycyny w skojarzeniu z innymi lekami cytostatycznymi lub radioterapią. U osób leczonych mitomycyną oraz alkaloidami *Vinca* (winkrystyna, winblastyna, windezyna) może wystąpić duszność oraz skurcz oskrzeli.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ze względu na fakt, że w badaniach na zwierzętach stwierdzono teratogenne działanie produktu, leczenie jest przeciwwskazane u kobiet w ciąży lub gdy można podejrzewać ciążę. Zaleca się skuteczne zapobieganie ciąży podczas leczenia. W przypadku podejrzenia ciąży należy przed leczeniem wykonać próbę ciążową.

Karmienie piersią

Ponieważ bezpieczeństwo stosowania produktu podczas laktacji nie zostało potwierdzone, w przypadku konieczności leczenia należy zaprzestać karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn jest uzależniona od ogólnego stanu pacjenta, powinna być określona przez lekarza.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania zgodnie z MedDRA. Częstość występowania zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Częstość nieznana	Zakażenia bakteryjne, wirusowe lub grzybicze Sepsa i wstrząs septyczny
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Częstość nieznana	Zespół mielodysplastyczny, Ostra białaczka i ostra białaczka szpikowa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Częstość nieznana	Zahamowanie czynności szpiku kostnego z pancytopenią, leukopenią, neutropenią, trombocytopenią, niedokrwistością i krwawieniem Mikronaczyniowa niedokrwistość hemolityczna Granulocytopenia Gorączka neutropeniczna Erytropenia

	Zakrzepowa plamica małopłytkowa
Zaburzenia układu immunologicznego	
Częstość nieznana	Nadwrażliwość, Reakcje anafilaktoidalne Wstrząs anafilaktyczny Gorączka z towarzyszącą wysypką skórą, pokrzywką i erytrodermią
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Częstość nieznana	Brak łaknienia, utrata masy ciała
Zaburzenia naczyniowe	
Częstość nieznana	Nagłe zaczerwienienie twarzy Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Częstość nieznana	Zaburzenia układu oddechowego, jak śródmięszowa choroba płuc, zwłóknienie płuc, skurcz oskrzeli, zapalenie płuc, duszność i kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	
Częstość nieznana	Nudności i wymioty Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej Zapalenie żołądka Ból brzucha Biegunka Zaparcie Uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Częstość nieznana	Uszkodzenie miąższu wątroby, zapalenie pęcherzyka żółciowego (w tym zapalenie sklerotyczne), martwica dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego, pozaprzewodowe zbiorniki żółci (biloma) i żółtaczką po podaniu dopęcherzowym
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Częstość nieznana	Wysypka Rumień Świąd Utrata owłosienia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Częstość nieznana	Ostra niewydolność nerek Zaburzenia nerek Zapalenie pęcherza moczowego Martwica i perforacja pęcherza moczowego Krwiomocz i zapalenie lub atrofia błony śluzowej pęcherza moczowego po podaniu dopęcherzowym Krwiomocz Białkomocz Nadciśnienie tętnicze lub obrzęki pochodzenia nerkowego

	Zespół hemolityczno-mocznicowy
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
	Martwica pęca
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Częstość nieznaną	Gorączka (dreszcze) Złe samopoczucie Zapalenie żył, zakrzepy żyłne, zaczerwienienie skóry, owrzodzenia skóry i martwica tkanek po podaniu dożylnym lub dotętnicznym Zawroty głowy Obrzęki Przerost ściany i zwężenie światła naczynia w miejscu wielokrotnego, dożylnego podawania

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Po przedawkowaniu mitomycyny prawdopodobnie mogą wystąpić następujące objawy: nagłe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, gorączka, przyspieszona czynność serca oraz inne objawy wstrząsu. Leczenie jest wyłącznie objawowe. W przypadku wystąpienia powikłań ze strony układu oddechowego pacjent powinien być leczony za pomocą steroidów i antybiotyku o szerokim zakresie działania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antybiotyki cytotoksyczne, Kod ATC: L01DC03

Mechanizm działania:

Mitomycyna jest antybiotykiem wytwarzanym przez *Streptomyces caespitosus*. Charakteryzuje się szczególną strukturą zawierającą trzy grupy o działaniu cytotoksycznym: azyrynową, karbaminową i chinonową. Mitomycyna ulega aktywacji *in vivo* do formy biologicznie czynnej drogą redukcji grupy chinonowej przez system enzymatyczny zależny od NADPH. Mechanizm działania cytotoksycznego mitomycyny obejmuje efekt alkilujący (dwie grupy funkcyjne), fragmentację nici DNA, wiązania krzyżowe nici DNA, zahamowanie syntezy DNA, RNA i syntezy białek, co prowadzi do śmierci komórki nowotworowej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Mitomycyna ulega szybkiej dystrybucji w przestrzeni międzykomórkowej i osiąga wysokie stężenia w mięśniach, sercu, płucach, nerkach, przewodzie pokarmowym i płynach wysiękowych.

Eliminacja

Po jednorazowym podaniu dożylnym mitomycyna ulega szybkiej eliminacji (okres półtrwania w surowicy dawki 30 mg wynosi 17 minut) zależnej głównie od metabolizmu leku w wątrobie, w mniejszym stopniu w innych tkankach.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Jak większość innych leków przeciwnowotworowych mitomycyna, w szczególnych warunkach eksperymentów na zwierzętach wykazuje właściwości mutagenne i rakotwórcze.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Mitomycin C Kyowa, 10 mg
4 lata.

Mitomycin C Kyowa, 20 mg.
3 lata.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po odtworzeniu, patrz punkt 6.4

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Po rozpuszczeniu leku w ampułce roztwór powinien zostać zużyty w ciągu 6 godzin. Po rozcieńczeniu roztworu w płynie infuzyjnym należy go użyć niezwłocznie.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Mitomycin C Kyowa 10 mg - 1 fiolka zawierająca 10 mg mitomycyny, zamykana gumowym korkiem i aluminiowym kapslem, z bezbarwnego szkła w tekturowym pudełku.

Mitomycin C Kyowa 20 mg - 1 fiolka zawierająca 20 mg mitomycyny, zamykana gumowym korkiem i aluminiowym kapslem, z bezbarwnego szkła w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie roztworu

Produkt w postaci krystalicznego proszku należy rozpuścić wstrzykując do fiolki wodę do wstrzykiwań (1ml/1mg) a następnie łagodnie wstrząsnąć. Po rozpuszczeniu produktu należy ponownie nabrać roztwór do strzykawki. Przed podaniem roztwór należy dokładnie obejrzeć, czy nie zawiera zanieczyszczeń. Pożądaną dawkę produktu rozcieńcza się w 100 do 250 ml 0,9 % roztworu chlorku sodu i podaje we wlewie dożylnym w czasie ok. 30 min.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

NORDIC Pharma s.r.o.
K Rybniku 475
252 42 Jesenice u Prahy
Czechy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:

Mitomycin C Kyowa 10 mg - R/0981
Mitomycin C Kyowa 20 mg - R/0982

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.02.1994
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17.03.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO: