

Кратка характеристика на продукта

1. Име на лекарствения продукт

Митомицин-С Кьоуа 2 mg, прах за инжекционен разтвор
Митомицин-С Кьоуа 10 mg, прах за инжекционен разтвор
Митомицин-С Кьоуа 20 mg прах за инжекционен разтвор

2. Качествен и количествен състав

Всеки флакон съдържа активното вещество mitomycin, съответно 2 mg, 10 mg и 20 mg и помощно вещество: натриев хлорид, съответно 48 mg, 240 mg и 480 mg.

3. Лекарствена форма

Прах за инжекционен разтвор.
Син/лилав кристален прах

4. Клинични данни

4.1. Терапевтични показания

Mitomycin-С Куоуа трябва да се прилага под наблюдението на лекар-онколог.

1. Като монотерапия при лечението на повърхностен карцином на пикочния мехур. Освен това е доказано, че пост-оперативни инстилации на Mitomycin-С Куоуа могат да намалят честотата на рецидиви при пациенти с новооткрит повърхностен карцином на пикочния мехур.
2. Като монотерапия или като част от комбинирана терапия при лечението на аденокарцином на млечната жлеза.
3. Като част от комбинирана терапия при лечението на аденокарцином на стомаха и хранопровода.
4. Съгласно някои изследвания Mitomycin-С Куоуа успешно се прилага и като част от комбинирана терапия при лечение на аденокарцином на панкреаса и жлъчните пътища.
5. Като част от комбинирана терапия с други цитотоксични лекарства и лъчетерапия при лечението на сквамозно-клетъчен карцином на ануса.
6. Според някои изследвания Mitomycin-С Куоуа се прилага успешно като част от комбинирана терапия при лечение на недребноклетъчен карцином на белия дроб.
7. Ограничен брой изследвания показват полза от приложението на Mitomycin-С Куоуа като част от комбинирана терапия при лечение на аденокарцином на колона и ректума.

4.2. Дозирание и начин на приложение

Mitomycin-С Куоуа се прилага парентерално.

При интравенозно приложение Mitomycin-С Куоуа трябва да се аплицира с повишено внимание, за да се избегне екстравазация.

Обичайната доза е от 4-10 mg (0,06-0,15 mg/kg), прилагани през интервали от 1 до 6 седмици, в зависимост от това дали се комбинира с други лекарства и в зависимост от възстановяването на костния мозък.

В редица комбинирани лечебни схеми дозата на Mitomycin-С Куоуа е 10 mg/m² телесна повърхност като курсовете се повтарят през интервали. Често

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ <u>11-4219</u> , <u>16.02.09</u>
Одобрено: <u>31/10.02.09</u>



при моно или комбинирана терапия за постигане на задоволителен резултат се изисква курс от 40-80 mg (0,58-1,2 mg/kg).

Поради кумулативната миелосупресия, състоянието на пациентите трябва да бъде обстойно преценявано след всеки курс на лечение и при поява на каквито и да е токсични ефекти, дозата следва да бъде редуцирана.

Дози по-високи от 0,6 mg/kg не са показали по-висока ефективност и са по-токсични от по-ниските дози.

Лечение на повърхностен карцином на пикочния мехур: при лечение на повърхностен карцином на пикочния мехур обичайната дозировка е 20-40 mg, разтворени в 20-40 ml разтворител, инстилирани в пикочния мехур през уретрален катетър веднъж или три пъти седмично до общо 20 апликации.

Всяка инстиляция трябва да бъде задържана от пациента поне един час, като през този период на всеки 15 минути пациентът трябва да се завърта, за да се осигури контакт на разтвора на Mitomycin-C Kyowa с всички участъци на лигавицата на пикочния мехур.

При микцията на пикочния мехур трябва да се внимава да не се допусне локално замърсяване на слабините и гениталиите на пациента.

За превенция на рецидиви от повърхностен карцином на пикочния мехур могат да бъдат използвани различни дози: 20 mg Mitomycin-C Kyowa, разтворени в 20 ml разтворител веднъж на две седмици или 40 mg Mitomycin-C Kyowa, разтворени в 40 ml разтворител веднъж или три пъти месечно. Посочената доза се инстилира в пикочния мехур през уретрален катетър.

И в двата случая дозата трябва да бъде съобразена с възрастта и общото състояние на пациента.

4.3. Противопоказания

Противопоказани за лечение с Mitomycin-C Kyowa са всички пациенти, при които в миналото са наблюдавани реакции на свръхчувствителност или идиосинкразия към която и да е от съставките на Mitomycin-C Kyowa. Други противопоказания са: чернодробни и бъбречни нарушения, тромбоцитопения, коагулационни нарушения и повишена склонност към кървене.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Mitomycin-C Kyowa трябва да се прилага под наблюдението на лекар с опит в химиотерапията на рака. Тъканната екстравазация по време на интравенозна апликация може да доведе до образуването на локални улцерации и целулит, поради което интравенозното инжектиране винаги трябва да се прилага с повишено внимание. Интравенозното приложение може да причини също така и: съдова болка, флебити, образуване на тромб.

Извънсъдовото преминаване на разтвор на Mitomycin-C Kyowa може да причини уплътняване или некроза на мястото на инжектиране. Интраартериалното приложение може да причини следните кожни нарушения: болка, зачервяване, еритем, образуване на мехури, ерозии или улцерации, които могат да доведат до кожна или мускулна некроза.

Тъй като при аплицирането директно в хепаталната артерия, проникването на лекарствен разтвор извън таргетните зони може да доведе до гастроинтестинални улцерации, кървене, перфорация, холемия, чернодробни нарушения или нарушения на жлъчните пътища, местоположението на края



на катетъра трябва да бъде потвърдено ангиографски или чрез друг образен метод, като се внимава за възможното изместване или завъртане на катетъра, както и за скоростта на вливането. При поява на който и да е от гореизброените симптоми, приложението на Mitomycin-C Kyowa трябва да се преустанови и да се вземат необходимите мерки.

При лечение на рак на пикочния мехур чрез интравезикални инстилации с Mitomycin-C Kyowa са наблюдавани случаи на фиброза на стената на пикочния мехур, някои от които могат да доведат до бъбречна недостатъчност.

При приложението на Mitomycin-C Kyowa не трябва да се допуска контакт с кожата и лигавиците!

Тъй като при лечението могат да възникнат сериозни нежелани лекарствени реакции, като например костно-мозъчна супресия, пациентите трябва да бъдат внимателно мониторираны посредством чести лабораторни изследвания (хематологични изследвания, проследяване на чернодробните и бъбречни функции). При установяване на отклонения, трябва да се вземат подходящи мерки като редуциране на дозата или преустановяване на лечението. Освен това приложението на лекарството за по-продължителен период от време може да доведе до усилване или протрахиране на нежеланите лекарствени реакции.

При следните групи пациенти лечението трябва да става с повишено внимание: пациенти с нарушения на чернодробната или бъбречната функция поради риск от усилване на нежеланите лекарствени реакции; пациенти с костно-мозъчна супресия поради риск от задълбочаване ѝ; пациенти със съпътстваща инфекция поради риск от усложняването ѝ; пациенти с варицела поради риск от възникването на фатални системни нарушения.

Лечението с Mitomycin-C Kyowa изисква повишено внимание поради възможността от поява на инфекциозни заболявания и костно-мозъчна супресия.

При приложение на деца или на пациенти в репродуктивна възраст трябва да бъде обмислен потенциалния ефект върху гонадите и възможното повлияване на бъдещия репродуктивен потенциал. Не е установена безопасността на приложението на Mitomycin-C Kyowa при деца. При лечението на деца, появата на нежелани лекарствени реакции следва да се наблюдава с повишено внимание.

С повишено внимание трябва да се прилага Mitomycin-C Kyowa и при възрастни пациенти поради редуцираните физиологични функции и костно-мозъчната супресия, която може да се протрахира; състоянието на тези групи пациенти трябва да бъде мониторирано по-често.

4.5. Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие

Всички лекарства, които влияят върху активността на лекарство-метаболизиращите ензими, могат да усилят или отслабят ефекта от лечението с Mitomycin-C Kyowa поради зависимостта на лекарствения му метаболизъм от гореспоменатите ензимни системи.

Лекарствено взаимодействие с doxorubicin може да доведе до усилване на кардиотоксичността на doxorubicin. Нежеланите лекарствени реакции като



костно-мозъчна супресия могат да се усилят при приложение на Mitomycin-C Kyowa с други онкологични лекарствени продукти или лъчетерапия. При съвместно приложение с онкологични лекарства от групата на винка алкалоидите, като Vindesine sulphate, могат да възникнат затруднения в дишането и бронхоспазъм.

При пациенти, лекувани с Mitomycin-C Kyowa съвместно с други антинеопластични лекарствени продукти, е наблюдавана поява на остри левкемии и миелодиспластичен синдром.

4.6. Бременност и кърмене

Mitomycin-C Kyowa не трябва да се прилага на бременни жени и кърмачки. При изследвания на животни са наблюдавани тератогенни промени, включително подтискане на растежа, незарастване на небцето, хипоплазия на опашната кост, хипоплазия на челюстта и ектродактилия. Кърмещи майки трябва да прекъснат кърменето по време на лечението с Mitomycin-C Kyowa, тъй като не е доказана безопасността на Mitomycin-C Kyowa в периода на кърмене.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

В редки случаи са наблюдавани обща слабост и повишена умора (летаргия), при появата на които пациентите не трябва да шофират или да работят с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са по литературни данни, и точната честота не може да бъде установена:

Нарушения на кръвта и лимфната система: левкопения, тромбоцитопения, повишена склонност към кръвене и анемия; с неизвестна честота - микроангиопатична хемолитична анемия.

Нарушения на метаболизма и храненето: анорексия, загуба на телесно тегло.

Стомашно-чревни нарушения: гадене/повръщане, констипация, абдоминален дискомфорт, диария, стоматит, улцерации в устната кухина.

Нарушения на имунната система: реакции на свръхчувствителност: обрив, анафилактичен шок.

Общи нарушения: общо неразположение, астения, летаргия, пирексия.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища: нефропатия, остра бъбречна недостатъчност; хемолитичен уремичен синдром; албуминурия, хематурия, при интравезикално инстилиране: цистит, хематурия, атрофия на пикочния мехур, възпаление на лигавицата на пикочния мехур.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения: белодробна токсичност, интерстициални пневмонити, пулмонална фиброза (придружени от треска, кашлица, диспнея, патологична находка в рентгенографията на белия дроб, еозинофилия).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: кожна токсичност с нежелани реакции като алопеция (изявява се по-рядко и в по-слаба степен в сравнение с другите онкологични лекарства).



Хепато-билиарни нарушения: увреждане на черния дроб или жлъчните пътища като холецистит, некроза на жлъчните пътища или паренхимни чернодробни увреждания (при приложение в хепаталната артерия).

Съдови нарушения: отоци, повишено кръвно налягане.

Тромбоцитопенията и левкопенията, възникващи в резултат на забавена и кумулативна костно-мозъчната супресия, са добре известни нежелани лекарствени реакции. Затова пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани по време на всеки лечебен курс, като се отделя специално внимание на периферната кръвна картина, включително броя на тромбоцитите.

Не трябва да се прилага повторна доза Mitomycin-C Kyowa, освен ако броя на левкоцитите е над $3.0 \times 10^9/L$ и броя на тромбоцитите е $90 \times 10^9/L$ или над тази стойност. Надирът на миелосупресията обикновено настъпва около 4 седмици след лечението като токсичността обикновено е кумулативна, с повишаване на риска след всеки курс на лечение.

Ако прогресията на заболяването продължава след два лечебни курса, лечението с Mitomycin-C Kyowa трябва да бъде спряно, тъй като възможността за ефект от лечението при по-нататъшна терапия е минимална. Възможна е появата на костно-мозъчна супресия, която да се прояви като панцитопения, левкопения, неутропения, тромбоцитопения, хеморагия или анемия.

Поради възможност от поява на хемолитичен уремичен синдром и микроангиопатична хемолитична анемия, пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани посредством периодични изследвания и при поява на симптоми за анемия, тромбоцитопения или бъбречна дисфункция трябва да се предприемат необходимите мерки, включително и прекъсване на лечението.

Възможна е появата на сериозна нефропатия, като остра бъбречна недостатъчност. Затова бъбречната функция трябва да бъде проследявана преди започване на терапията и отново след всеки курс и при отклонение в стойностите на пикочната киселина, креатинина и креатининовия клирънс трябва да се предприемат необходимите мерки, включително и прекъсване на лечението. След интравезикална инстилация е наблюдавано възпаление на лигавицата.

Непосредствено след лечение с Mitomycin-C Kyowa е възможна появата на гадене и повръщане, които обикновено са със слаб интензитет и кратка продължителност.

Поради риска от шокови или анафилактични реакции, пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани и при поява на симптоми като сърбеж, обриви, топли вълни, интензивно потене, диспнея и понижаване на кръвното налягане, лечението трябва да се преустанови незабавно и да се предприемат необходимите мерки.

Приложението на Mitomycin-C Kyowa в хепаталната артерия може да доведе до увреждания на черния дроб. Затова местоположението на края на катетъра трябва да бъде потвърдено ангиографски или чрез друг образен метод, като при поява на каквито и да е патологични симптоми лечението да бъде преустановено и да бъдат взети необходимите мерки.

4.9. Предозиране



В случаи на предозиране трябва да се очаква увеличаване броя на най-често срещаните нежелани лекарствени реакции като: треска, гадене, повръщане, миелосупресия, като е необходимо веднага да бъдат взети подходящи мерки. При екстравазация се препоръчва незабавна инфилтрация на засегнатото място с 8,4 % разтвор на натриев бикарбонат, последван от 4 mg дексаметазон. Парентералното приложение на 200 mg витамин B6 може да ускори процеса на възстановяване на засегнатите тъкани.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични данни

Mitomycin-C Kyowa е противотуморен антибиотик, който се метаболизира вътреклетъчно до активни алкилиращи метаболити, които разрушават ДНК на туморните клетки, като могат да свързват и двете й вериги, също така нарушават биосинтезата на ДНК и инхибират деленето на туморните клетки.

Фармакотерапевтична група

Противотуморни антибиотици
ATC: L01DC03

5.2. Фармакокинетични данни

In vivo, след интравенозно приложение Mitomycin-C Kyowa бързо се елиминира от серума. Времето за намаляване на плазмената концентрация в серума с 50 % ($t_{1/2}$) след 30 mg венозен болус е 17 минути. Максималните плазмени концентрации след венозно инжектиране на 30 mg, 20 mg, 10 mg Mitomycin-C Kyowa са съответно: 2,4 microgr/ml; 1,7 microgr/ml; 0,52 microgr/ml. Метаболизмът на лекарството първоначално се извършва в черния дроб, но също така и вътреклетъчно. Степента на елиминиране е обратно пропорционална на максималната серумна концентрация, като се предполага, че това се дължи на насищането на деградиционните метаболитни пътища. Около 10 % от приложената доза Mitomycin-C Kyowa се екскретира непроменена с урината. Тъй като метаболитните пътища се насищат при относително ниски дози, процентът на екскретираната с урината доза се увеличава с повишаването на дозата. При деца екскрецията при интравенозно приложение е подобна на тази при възрастните.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Острата токсичност на Mitomycin-C Kyowa е изследвана при мишки и плъхове. LD₅₀ при мишки е 4,3 mg/kg за мъжки и 6,7 mg/kg за женски мишки при i.p. приложение. LD₅₀ при плъхове е 3,1 mg/kg за мъжки и 2,5 mg/kg за женски плъхове при i.v. приложение и 5,0 mg/kg за мъжки и 4,7 mg/kg за женски плъхове при i.p. приложение.

Хроничната токсичност на Mitomycin-C Kyowa е изследвана при плъхове, третирани шест пъти седмично i.p. за период от шест месеца със серия различни дози от 0,4 microgr/kg до 100 microgr/kg, като последната се равнява на приблизително 1/100 част от стандартната терапевтична доза при хора. Като цяло токсичност е наблюдавана само при двете най-високи изследвани дози (33 microgr/kg и 100 microgr/kg), но не и при дози по-ниски от 11



microgr/kg. При всички животни е наблюдавана миелосупресия, която е и основния токсичен ефект при хората.

6. Фармацевтични данни

6.1. Помощни вещества

Натриев хлорид 48 mg, 240 mg и 480 mg съответно за флаконите от 2 mg, 10 mg и 20 mg.

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

4 години от датата на производство.

Инжекционният разтвор трябва да се използва веднага след разтварянето му.

6.4. Специални мерки при съхранение

Съхранение при температура под 25 ° C.

Няма специални мерки при съхранение.

6.5. Данни за опаковката

Първичната опаковка на Mitomycin-C Kyowa е безцветен стъклен флакон, тип III, с гумена запушалка, затворена с алуминиев кант и пластмасова капачка.

Флаконите от 2 mg се предлагат в опаковка от 10 броя.

Флаконите от 10 mg и 20 mg се предлагат в самостоятелни опаковки от по 1 и по 5 броя.

6.6. Указания за приложение

Специални предпазни мерки за третиране на използван лекарствен продукт или отпадъчен материал от този продукт, както и други манипулации с продукта

Съдържанието на флакона се разтваря с физиологичен разтвор (най-малко 10 ml за флаконите от 10 mg).

Да се избягва контакт на Mitomycin-C Kyowa с кожата и лигавиците. В случай на контакт, засегнатото място незабавно да се измие неколkokратно с 8,4 % разтвор на натриев бикарбонат, след което да последва измиване със сапун и вода. Не трябва да се използват кремове за ръце или емолиенти, тъй като те могат да улеснят проникването на лекарството в епидермалните тъкани.

В случай на контакт на Mitomycin-C Kyowa с очите, те трябва да се изплакнат неколkokратно с физиологичен разтвор, след което да се наблюдават в продължение на няколко дни поради риск от увреждане на корнеята. При необходимост да се предприеме подходящо лечение.

В случай на разсипване на лекарствения прах, използвайте подходяща маска и ръкавици. Почистете с прахосмукачка или метла лекарствения продукт, като избягвате вдигането на прах, след което го съберете в подходящ съд за отпадъци. Изперете замърсеното облекло преди да го използвате отново.

За да почистите, третирайте отпадъците с основа или със силна киселина и след това ги неутрализирайте с киселина или основа.



Mitomycin-C Kyowa трябва да се разтваря и прилага от обучени в работата с цитостатици медицински специалисти.

Бременни жени не трябва да работят или да имат контакт с цитостатици.

7. Притежател на разрешението за употреба

Kyowa Hakko Kirin UK Ltd.

258 Bath Road,

Slough, Berkshire,

SL1 4DX, Великобритания

8. Регистрационен номер

Mitomycin-C Kyowa 2 mg – 20040098

Mitomycin-C Kyowa 10 mg – 20040099

Mitomycin-C Kyowa 20 mg – 20040100

9. Дата на първото разрешение за употреба/подновяване на разрешението за употреба

Подновяване на разрешението за употреба: 08.03.2004 г.

10. Последна редакция на текста

Февруари 2009 г.

