

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

1. IME ZDRAVILA

Mitomycin Accord 40 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 40 mg mitomicina. Po rekonstituciji 1 ml vsebuje 0,5 mg mitomicina. Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje
Modro vijoličast stisnjen prašek ali prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Mitomycin se uporablja pri paliativni terapiji tumorjev.

Mitomycin se uporablja **intravensko** v monokemoterapiji ali v okviru kombinirane citostatične kemoterapije pri odraslih z:

- napredovalim metastatskim rakom želodca
- napredovalim in/ali metastatskim rakom dojke

Poleg tega se mitomicin uporablja **intravensko** v okviru kombinirane kemoterapije pri odraslih z:

- nedrobnoceličnim rakom pljuč
- napredovalim rakom trebušne slinavke

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Mitomycin smejo uporabljati le zdravniki, ki imajo izkušnje s tem zdravljenjem in le, če je strogo indiciran ter ob stalnem spremljanju hematoloških parametrov.

Ključnega pomena je, da je injekcija dana intravensko. Če je zdravilo injicirano perivazalno (v tkivo okoli žile), se v prizadetem predelu pojavi obsežna nekroza tkiva.

Če ni drugače predpisano, je odmerjanje mitomicina naslednje:

V citostatični monokemoterapiji se mitomicin po navadi uporablja intravensko kot bolusna injekcija. Priporočeni odmerek je 10-20 mg/m² telesne površine na 6 do 8 tednov, 8-12 mg/m²

telesne površine na 3 do 4 tedne ali 5-10 mg/m² telesne površine na 1 do 6 tednov, odvisno od uporabljene terapevtske sheme.

Odmerki nad 20 mg/m² povzročajo več toksičnih učinkov brez terapevtske koristi.

Največji kumulativni odmerek mitomicina je 60 mg/m².

V primeru kombiniranega zdravljenja je odmerjanje bistveno manjše. Zaradi tveganja za aditivno mielotoksičnost, odkloni od potrjenih protokolov zdravljenja niso dovoljeni brez posebnega razloga.

Posebne populacije

Odmerek je treba zmanjšati pri bolnikih, ki so predhodno imeli obsežno citostatično zdravljenje, pri bolnikih z mielosupresijo in pri starejših bolnikih.

Starejši

Iz kliničnih študij ni na voljo dovolj podatkov o uporabi mitomicina pri bolnikih, starih 65 let ali več.

Okvara ledvic ali jeter

Tega zdravila se ne sme uporabljati pri bolnikih z okvaro ledvic (glejte poglavje 4.3).

To zdravilo ni priporočljivo za bolnike z okvaro jeter, ker za to skupino bolnikov ni podatkov o učinkovitosti in varnosti.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost mitomicina nista bili dokazani pri otrocih, starih od 0 do 17 let.

Podatki niso na voljo.

Način uporabe

Raztopljeno zdravilo Mitomicin Accord je namenjeno za intravensko injiciranje ali infundiranje. Sprejemljiva je delna uporaba.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Zdravila Mitomicin Accord 40 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje se ne sme rekonstituirati v vodi, ne glede na način uporabe (tj. intravenska).

Previdnostni ukrepi, ki jih je treba upoštevati pred ravnanjem z zdravilom ali njegovo uporabo:

- Zdravila Mitomicin Accord se ne sme uporabljati v mešanih injekcijah.
- Druge raztopine za injiciranje ali raztopine za infundiranje je treba uporabiti ločeno.
- Ključnega pomena je, da je injekcija dana intravensko.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Dojenje (glejte poglavje 4.6).

Sistemska zdravljenje

Pancitopenija ali izolirana levkopenija/trombocitopenija, hemoragična diateza in akutne okužbe so absolutne kontraindikacije.

Restriktivne ali obstruktivne motnje pljučne ventilacije, poslabšano delovanje ledvic, poslabšano delovanje jeter in/ali slabo splošno zdravstveno stanje so relativne kontraindikacije. Če se je pred kratkim izvajala radioterapija ali terapija z drugimi citostatiki je to lahko dodatna kontraindikacija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ekstravazacija po sistemski uporabi

Ključnega pomena je, da je injekcija dana intravensko. Če je zdravilo injicirano perivazalno (v tkivo okoli žile), se v prizadetem predelu pojavi obsežna nekroza tkiva. Za preprečitev nekroze veljajo naslednja priporočila:

- Zdravilo vedno injicirajte v velike vene na rokah.
- Ne injicirajte neposredno v veno, temveč raje injicirajte v cevko infuzijskega sistema z dobrim in varnim pretokom.
- Preden odstranite kanilo po dajanju zdravila v centralno veno, jo nekaj minut izpirajte z infuzijo, da boste odstranili morebiten preostanek mitomicina.

Če pride do ekstravazacije, je priporočljiva takojšnja lokalna uporaba dimetilsulfoksida (DMSO 99 %), ki se ponavlja vsake 4–8 ur, ter uporaba suhih, hladnih obkladkov. V zgodnji fazi (v 72 urah) se je treba posvetovati s (plastičnim) kirurgom. Sistemsko injiciranje 200 mg vitamina B₆ lahko do neke mere pripomore k obnovi prizadetega tkiva.

Starejši

Starejši bolniki imajo pogosto zmanjšano fiziološko funkcijo in depresijo kostnega mozga, ki je lahko dolgotrajna, zato je treba mitomicin pri tej populaciji uporabljati posebej previdno in skrbno spremljati bolnikovo stanje.

Toksičnost za kostni mozeg

Zaradi toksičnih učinkov mitomicina na kostni mozeg je treba druga mielotoksična zdravljenja (zlasti druge citostatike, obsevanje) uporabljati posebej previdno, da se čim bolj zmanjša tveganje za aditivno mielosupresijo.

Dolgotrajno zdravljenje lahko povzroči kumulativne toksične učinke na kostni mozeg. Supresija kostnega mozga se lahko pojavi šele z zamikom in je najizrazitejša po 4 do 6 tednih ter se po dolgotrajni uporabi kopiči, zato je odmerek pogosto potrebno prilagoditi posameznemu bolniku.

Pri bolnikih, ki so se sočasno zdravili z drugimi antineoplastičnimi zdravili, so poročali o pojavu akutne levkemije (v nekaterih primerih po predlevkemični fazi) in mielodisplastičnega sindroma.

V primeru pljučnih simptomov, ki jih ni mogoče pripisati osnovni bolezni, je treba zdravljenje nemudoma ustaviti. Toksične učinke na pljuča je mogoče dobro zdraviti s steroidi.

Zdravljenje je prav tako treba nemudoma ustaviti, če se pojavijo simptomi hemolize ali znaki poslabšanega delovanja ledvic (nefrotoksičnost). Pojav hemolitično-uremičnega sindroma

(HUS: ireverzibilna odpoved ledvic, mikroangiopatska hemolitična anemija [MAHA sindrom] in trombocitopenija) je pogosto usoden.

Pri intravenskih odmerkih > 30 mg mitomicina/m² telesne površine so opazali mikroangiopatično hemolitično anemijo. Priporočljivo je skrbno spremljanje delovanja ledvic.

Novi izsledki kažejo, da bi bilo terapevtsko preskušanje morda primerno za odstranitev imunskih kompleksov, ki imajo očitno pomembno vlogo pri nastanku simptomov, s pomočjo imunoadsorpcije s kolono stafilokoknega proteina A.

Cepljenje s cepivi z živimi virusi (npr. proti rumeni mrzlici) poveča tveganje za okužbe in druge neželene učinke, npr. za gangrenozno vakcinijo in generalizirano vakcinijo, pri bolnikih z imunsko pomanjkljivostjo, kakršna se pojavi npr. med zdravljenjem z mitomicinom. Zato cepiv z živimi virusi ne smemo uporabljati med zdravljenjem. Po zaključku kemoterapije je potrebna previdnost pri uporabi cepiv z živimi virusi; cepljenja ne izvajajte prej kot 3 mesece po zadnjem odmerku kemoterapije (glejte poglavje 4.5).

Posebna previdnost je potrebna v primeru možnega pojava ali poslabšanja infekcijske bolezni in nagnjenost h krvavitvam.

Mitomicin je za človeka mutagen in potencialno kancerogen. Izogibati se je treba stiku s kožo in sluznicami.

Priporočene kontrole in varnostni ukrepi v primeru intravenske uporabe:

Pred začetkom zdravljenja

- Celotna krvna slika
- Preiskave pljučne funkcije v primeru suma na obstoječe poslabšano delovanje pljuč
- Preiskave delovanja ledvic za izključitev ledvične insuficience
- Preiskave delovanja jeter za izključitev jetrne insuficience

Med zdravljenjem

- Redno spremljanje krvne slike
- Skrbno spremljanje delovanja ledvic

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Možno je mielotoksično medsebojno delovanje z drugimi oblikami zdravljenja, ki so toksična za kostni mozeg (zlasti z drugimi citotoksičnimi zdravili, obsevanjem).

Kombinacija z vinka alkaloidi ali bleomicinom lahko poveča pljučno toksičnost.

Pri bolnikih, ki so sočasno prejeli mitomicin in fluorouracil ali tamoksifen, je bilo zabeleženo povečano tveganje za hemolitično-uremični sindrom.

V študijah na živalih je piridoksinijev klorid (vitamin B₆) povzročil izgubo učinka mitomicina.

Med zdravljenjem z mitomicinom se ne sme izvajati cepljenj s cepivi z živimi virusi, saj lahko to poveča tveganje za okužbo z živim cepivom (glejte poglavje 4.4).

Mitomicin lahko poveča kardiotoksičnost zdravil, ki vsebujejo učinkovino doksorubicin.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kontracepcija pri moških in ženskah

Bolnice, ki so spolno zrele, morajo uporabljati kontracepcijo med kemoterapijo in do 6 mesecev po njenem koncu ali se vzdržati spolnih odnosov. Moškim, ki se zdravijo z mitomicinom, se svetuje, da med zdravljenjem in do 3 mesece po njem ne spočejo otroka.

Nosečnost

O uporabi mitomicina pri nosečnicah ni podatkov. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoja (glejte poglavje 5.3). Mitomicin je mutagen, teratogen in kancerogen, zato lahko škodljivo vpliva na razvoj zarodka. Mitomicina se ne sme uporabljati med nosečnostjo. V primeru življenjsko pomembne indikacije za zdravljenje nosečnice je potrebna zdravniška presoja, ki mora upoštevati tveganje za škodljive učinke na otroka, povezane s takšnim zdravljenjem.

Dojenje

Mitomicin se domnevno izloča v materino mleko. Zaradi dokazane mutagenosti, teratogenosti in kancerogenosti, se mitomicina ne sme uporabljati med obdobjem dojenja. Doječe matere morajo, pred uvedbo zdravljenja z mitomicinom, dojenje prekiniti.

Plodnost

Mitomicin ima škodljive genetske učinke. Moškim, ki se zdravijo z mitomicinom, je zato treba svetovati, naj se pred začetkom zdravljenja posvetujejo o shranitvi sperme, ker obstaja možnost, da zdravljenje z mitomicinom povzroči ireverzibilno neplodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Tudi če je to zdravilo uporabljeno po navodilih, lahko povzroči navzeo in bruhanje ter tako poslabša reakcijski čas v tolikšni meri, da se zmanjša sposobnost vožnje in upravljanja strojev. To v še večji meri velja v primeru sočasnega uživanja alkohola.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so navedeni spodaj po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene takole:

zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Možni neželeni učinki sistemskega zdravljenja

Najpogostejši neželeni učinki sistemskega uporabljenega mitomicina so prebavni simptomi, npr. navzea in bruhanje ter supresija kostnega mozga z levkopenijo in večinoma dominantno trombocitopenijo. Pri do 65 % bolnikov se pojavi supresija kostnega mozga. Ker je učinek pri dolgotrajni uporabi kumulativen, je supresija kostnega mozga pogosto omejena zaradi odmerka.

Pri do 10 % bolnikov je treba pričakovati resne toksične učinke na organih v obliki intersticijske pljučnice ali nefrotoksičnosti.

Mitomycin je potencialno hepatotoksičen.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<u>Zelo pogosti:</u> supresija kostnega mozga, levkopenija, trombocitopenija <u>Redki:</u> hemolitična anemija, trombotična mikroangiopatija (TMA), vključno s trombotično trombocitopenično purpuro (TTP) <u>Neznana pogostnost:</u> anemija
Infekcijske in parazitske bolezni	<u>Redki:</u> življenje ogrožajoča okužba, sepsa <u>Neznana pogostnost:</u> okužba
Bolezni imunskega sistema	<u>Zelo redki:</u> huda alergijska reakcija
Srčne bolezni	<u>Redki:</u> srčno popuščanje po predhodnem zdravljenju z antraciklini
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<u>Pogosti:</u> intersticijska pljučnica, dispneja, kašelj, zasoplost <u>Redki:</u> pljučna hipertenzija, pljučna venookluzivna bolezen (PVOD - <i>pulmonary veno-occlusive disease</i>)
Bolezni prebavil	<u>Zelo pogosti:</u> navzea, bruhanje <u>Občasni:</u> mukozitis, stomatitis, driska, anoreksija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	<u>Redki:</u> jetrna disfunkcija, zvišanje vrednosti transaminaz, zlatenica, venookluzivna bolezen jeter (VOD - <i>veno-occlusive disease</i>)
Bolezni kože in podkožja	<u>Pogosti:</u>

	eksantem, alergijski kožni izpuščaj, kontaktni dermatitis, palmarno-plantarni eritem <u>Občasni:</u> alopecija <u>Redki:</u> generaliziran eksantem
Bolezni sečil	<u>Pogosti:</u> ledvična disfunkcija, zvišanje vrednosti kreatinina v serumu, glomerulopatija, nefrotoksičnost <u>Redki:</u> hemolitično-uremični sindrom (HUS) (pogosto s smrtnim izidom), mikroangiopatična hemolitična anemija (sindrom MAHA)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<u>Pogosti:</u> po ekstravazaciji: celulitis, nekroza tkiva <u>Občasni:</u> zvišana telesna temperatura

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je treba pričakovati hudo mielotoksičnost ali celo mieloftizo; s tem da se polno razvit klinični učinek lahko pojavi šele čez približno 2 tedna.

Obdobje v katerem število levkocitov pade na najnižjo vrednost je lahko 4 tedne. Zato je v primeru suma na preveliko odmerjanje potrebno tudi dolgotrajno skrbno hematološko spremljanje.

Ker učinkovitih antidotov ni, je pri vsaki uporabi zdravila potrebna največja stopnja previdnosti.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), drugi citotoksični antibiotiki
Oznaka ATC: L01DC03

Antibiotik mitomicin je citostatično zdravilo iz skupine alkilirajočih citostatikov.

Mitomicin je antibiotik z antineoplastičnim delovanjem, izoliran iz *Streptomyces caespitosus*. Prisoten je v neaktivni obliki. Aktivacija v trifunkcionalno alkilirajočo učinkovino je hitra, bodisi pri fiziološkem pH v prisotnosti NADPH v serumu, bodisi znotrajcelično v skoraj vseh telesnih celicah z izjemo možganov, ker mitomicin ne prehaja skozi krvno-možgansko pregrado. Trije alkilirajoči radikali izvirajo iz kinonske, aziridinske in uretanske skupine. Mehanizem delovanja temelji predvsem na alkilaciji DNA (v manjši meri RNA) z odgovarjajočim zavrtjem sinteze DNA. Stopnja okvare DNA korelira s kliničnim učinkom in je v odpornih celicah nižja kot v občutljivih. Tako kot velja za druga alkilirajoča zdravila, poškodba v večji meri prizadene proliferirajoče celice kot celice v fazi mirovanja (G0) celičnega ciklusa. Poleg tega se zlasti pri uporabi večjih odmerkov sproščajo prosti peroksidni radikali, ki povzročijo prelome DNA. Sproščanje peroksidnih radikalov je povezano z vzorcem neželenih učinkov, ki so specifični za posamezne organe.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po intravenski uporabi 10-20 mg/m² mitomicina so bile največje izmerjene plazemske koncentracije med 0,4 µg/ml in 3,2 µg/ml.

Porazdelitev

Biološki razpolovni čas je kratek in znaša od 40 do 50 minut. Koncentracija v serumu upada bieksponentno, strmo v prvih 45 minutah in počasneje pozneje.

Po približno 3 urah so koncentracije v serumu običajno pod mejo zaznave.

Biotransformacija in izločanje

Glavno mesto presnove in izločanja po sistemski uporabi so jetra. V skladu s tem so veliko koncentracijo mitomicina zaznali v žolčniku. Skozi ledvice se mitomicin izloča le v majhnem obsegu.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri živalih je mitomicin toksičen za vsa proliferirajoča tkiva, zlasti za celice kostnega mozga in sluznice prebavil, ter povzroči zavrtje spermiogeneze.

Mitomycin ima mutagene, kancerogene in teratogene učinke, kar je mogoče dokazati v ustreznih eksperimentalnih modelih.

Lokalna toleranca

Mitomycin v primeru paravenskega injiciranja ali iztekanja iz žile v okoliško tkivo povzroči hudo nekrozo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E421)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala: 3 leta

Rekonstituirano zdravilo je treba uporabiti takoj.

Vsebina vial je namenjena le za enkratno uporabo. Neporabljeno raztopino je treba zavreči.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Mitomycin Accord je na voljo v 100 ml stekleni viali jantarne barve (steklo tipa I) z bromobutilnim gumijastim zamaškom in kraljevsko modro aluminijasto zaporko.

Viale z 40 mg mitomicina so pakirane v škatlah, ki vsebujejo 1 ali 5 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravila Mitomycin Accord 40 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje se ne sme rekonstituirati v vodi.

Vsebino vial, ki vsebuje 40 mg mitomicina, je treba rekonstituirati z 80 ml fiziološke raztopine ali 20 % raztopine glukoze.

Vsebine vial, ki vsebuje 40 mg mitomicina, ni mogoče rekonstituirati na koncentracijo 1 mg/ml. Če potrebujete to koncentracijo, morate uporabiti druga zdravila.

Raztopina za rekonstitucijo/redčenje	Koncentracija	pH območje	Osmolalnost
Fiziološka raztopina	0,5 mg/ml (rekonstitucija) 0,1 mg/ml (razredčenje)	4,5 – 7,5	Pribl. 290 mOsm/Kg
20 % raztopina glukoze	0,5 mg/ml (rekonstitucija) 0,1 mg/ml (razredčenje)	3,5 – 7,0	Pribl. 1100 mOsm/Kg

Noseče zdravstvene delavke ne smejo ravnati s tem zdravilom in ga ne smejo dajati. Zdravilo Mitomicin Accord ne sme priti v stik s kožo. Če pride v stik s kožo, je treba kožo večkrat umiti z 8,4 % raztopino natrijevega hidrogenkarbonata, nato pa z milom in vodo. Ne sme se uporabljati krem za roke ali učinkovin, ki mehčajo kožo, ker lahko pripomorejo k prodiranju zdravila v epidermalno tkivo.

Če pride zdravilo v stik z očmi, je treba oči večkrat sprati s fiziološko raztopino. Nato je treba oko več dni opazovati za morebiten pojav znakov okvare roženice. Če je potrebno, je treba uvesti ustrezno zdravljenje.

Rekonstituirana raztopina je bistra, modro vijoličasta tekočina brez vidnih delcev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržete v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
Warszawa, 02-677
Poljska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/17/02392/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 25. 9. 2017
Datum zadnjega podaljšanja: 6. 6. 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

19. 11. 2025