

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Mitomycin medac 40 mg prášok a rozpúšťadlo na intravezikálny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka Mitomycinu medac obsahuje 40 mg mitomycínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na intravezikálny roztok

Prášok: Sivý až sivomodrý prášok alebo koláč.

Rozpúšťadlo: Číry a bezfarebný roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Mitomycin medac je indikovaný na **intravezikálne** podanie na prevenciu relapsu dospelým pacientom s povrchovým karcinómom močového mechúra po transuretrálnej resekcii.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Mitomycin medac musia podávať lekári, ktorí majú skúsenosti s touto liečbou, iba keď je to jednoznačne indikované.

Mitomycin medac je po rekonštitúcii určený na intravezikálne podávanie.

Dávkovanie

Existuje mnoho liečebných režimov intravezikálneho podávania mitomycínu, ktoré sa líšia použitou dávkou mitomycínu, frekvenciou instilácie a trvaním liečby.

Ak nie je upresnené inak, dávkovanie mitomycínu je 40 mg mitomycínu instilovaného do močového mechúra raz týždenne. Tiež možno použiť liečebné režimy s instiláciou každé 2 týždne, každý mesiac alebo každé 3 mesiace.

Špecialista by mal rozhodnúť o optimálnom liečebnom režime, frekvencii a trvaní liečby u každého pacienta individuálne.

Hodnota pH moču má byť vyššia ako 6.

Osobitné populácie

Dávka sa musí znížiť u pacientov, ktorí v minulosti prešli extenzívnou liečbou cytostatikami, v prípade myelosupresie alebo u starších pacientov.

K dispozícii je nedostatočné množstvo údajov z klinických štúdií skúmajúcich použitie mitomycínu u pacientov vo veku ≥ 65 rokov.

Tento liek sa nemá používať u pacientov s poškodením funkcie obličiek (pozri časť 4.3).

Tento liek sa neodporúča používať u pacientov s poškodením funkcie pečene, keďže pre túto skupinu pacientov nie sú k dispozícii údaje o účinnosti a bezpečnosti.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť mitomycínu u detí neboli stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Mitomycin medac je po rozpustení určený na intravezikálnu instiláciu.

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Dojčenie

Perforácia steny močového mechúra

Cystitída

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Kvôli toxickým účinkom mitomycínu na kostnú dreň iné modality myelotoxického liečby (najmä iné cytostatiká, žiarenie) treba podávať s osobitnou opatrnosťou, za účelom minimalizácie rizika aditívnej myelosupresie.

Dlhodobá liečba môže viesť ku kumulatívnej toxickému účinku na kostnú dreň. Útlm kostnej drene sa môže prejaviť iba s oneskorením; k najvýraznejšiemu prejavu dochádza po 4 -6 týždňoch, akumuláciou po predĺženom používaní, a preto si často vyžaduje individuálnu úpravu dávkovania.

Starší pacienti často majú zníženú fyziologickú funkciu, útlm kostnej drene, ktoré môžu mať predĺžené trvanie, takže u tejto populácie podávajte mitomycín zvlášť opatrne a zároveň dôkladne sledujte pacientov stav.

Mitomycín je mutagénna a potenciálne karcinogénna látka pre ľudí. Treba sa vyhýbať kontaktu s pokožkou a sliznicami.

V prípade pľúcnych príznakov, ktoré nemožno pripísať základnému ochoreniu, liečbu treba okamžite zastaviť. Pľúcna toxicita sa dá dobre liečiť steroidmi.

Liečbu treba tiež okamžite zastaviť, ak sa vyskytnú príznaky hemolýzy alebo náznaky dysfunkcie obličiek (nefrotoxicity). Výskyt hemolyticko-uremického syndrómu (HUS; nevratné zlyhanie obličiek, mikroangiopatická hemolytická anémia [MAHA syndróm] a trombocytopenia) je obvyčajne smrteľný.

V dávkach > 30 mg mitomycínu/m² telesného povrchu bola pozorovaná mikroangiopaticko-hemolytická anémia. Odporúča sa pozorné sledovanie funkcie obličiek.

Nové poznatky nasvedčujú, že môže byť vhodný liečebný cyklus na odstránenie imunitných komplexov, o ktorých sa zdá, že pri nástupe príznakov hrajú významnú úlohu prostredníctvom stafylokokového proteínu A.

U pacientov súčasne liečených inými antineoplastikami bol hlásený výskyt akútnej leukémie (v niektorých prípadoch po preleukemickej fáze) a myelodysplastického syndrómu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Možná interakcia počas systémovej liečby

Možné sú myelotoxické interakcie s inými liečebnými modalitami toxickými pre kostnú dreň (najmä inými cytotoxickými liekmi, žiarením).

Kombinácia s vinka alkaloidmi alebo bleomycínom môže zvýšiť pľúcnu toxicitu.

Zvýšené riziko hemolyticko-uremického syndrómu bolo hlásené u pacientov dostávajúcich súčasne mitomycín a 5-fluórouracil alebo tamoxifen.

Pri pokusoch na zvieratách viedlo podanie pyridoxínium chloridu (vitamínu B₆) k strate účinku mitomycínu.

V spojení s liečbou mitomycínom sa nemá očkovať žiadnymi živými vakcínami, keďže to môže viesť k zvýšenému riziku infekcie živou vakcínou.

Mitomycín môže zosilniť kardiotoxicitu doxorubicínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití mitomycínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Mitomycín má mutagénny, teratogénny a karcinogénny účinok a preto môže narušiť vývoj embrya.

Žena nesmie otehotnieť počas liečby mitomycínom. V prípade otehotnenia počas liečby musí byť poskytnuté genetické poradenstvo.

Dojčenie

Predpokladá sa, že sa mitomycín vylučuje do materského mlieka. Vzhľadom k svojim dokázaným mutagénnym, teratogénnym a karcinogénnym účinkom, počas liečby mitomycínom sa dojčenie musí prerušiť (pozri časť 4.3).

Fertilita

Pohlavne zrelí pacienti by mali podniknúť antikoncepčné opatrenia alebo pohlavne abstinovať počas chemoterapie a počas 6 mesiacov po jej ukončení.

Mitomycín je genotoxický. Mužom liečeným mitomycínom sa preto odporúča nesplodiť dieťa počas liečby a do 6 mesiacov po jej ukončení, a poradiť sa o konzervácii spermy pred začiatkom liečby, vzhľadom k možnosti ireverzibilnej neplodnosti spôsobenej liečbou mitomycínom.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

I v prípade keď sa používa podľa návodu, tento liek môže spôsobiť nauzeu a vracanie a tým zhoršiť reakčný čas do takej miery, že sa zníži schopnosť viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje. Toto platí ešte viac v spojení s alkoholom.

4.8 Nežiaduce účinky

Prehľad nežiaducich účinkov je uvedený nižšie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie výskytu. Frekvencie výskytu uvedené nižšie sú definované ako:

Veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) alebo neznáme (z dostupných údajov).

Možné vedľajšie účinky počas intravezikálnej liečby

Nežiaduce reakcie môžu byť výsledkom podania roztoku na intravezikálnu instiláciu, alebo hlbokej resekcii.

Najčastejším nežiaducim účinkom intravezikálne podaného mitomycínu sú kožné alergické reakcie vo forme miestneho exantému (napr. kontaktná dermatitída, tiež vo forme dlaňového alebo chodidlového erytému) a cystitída.

Poruchy kože a podkožného tkaniva	<u>Časté</u> Alergické kožné vyrážky, kontaktná dermatitída, palmárno-plantárny erytém, svrbenie <u>Zriedkavé</u> Generalizovaný exantém
Poruchy obličiek a močových ciest	<u>Časté</u> Cystitída (možno hemoragická), dyzúria, noktúria, polakizúria, hematúria, miestne podráždenie steny močového mechúra <u>Veľmi zriedkavé alebo neznáme</u> Nekrotizujúca cystitída, alergická (eozinofilná) cystitída, stenóza eferentnej časti močových ciest, znížená kapacita močového mechúra, zväpatenie steny močového mechúra, fibróza steny močového mechúra, perforácia močového mechúra

Ak dôjde k cystitíde, treba podať symptomatickú liečbu miestnymi protizápalovými liekmi a analgetikami. Vo väčšine prípadov možno s liečbou mitomycínom pokračovať, ak je nutné zníženými dávkami. Boli hlásené ojedinelé prípady alergickej (eozinofilnej) cystitídy, ktoré si vynútili prerušenie liečby.

Po intravezikálnom podaní sa do systémového obehu dostane len malé množstvo mitomycínu. Napriek tomu boli vo veľmi zriedkavých prípadoch hlásené nasledovné systémové nežiaduce účinky:

Možné systémové nežiaduce účinky, ku ktorým dochádza **veľmi zriedkavo** po intravezikálnom podaní

Poruchy krvi a lymfatického systému	Leukocytopenia, trombocytopenia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Intersticiálna choroba pľúc
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea, vracanie, hnačka
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zvýšená hladina transamináz
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Aloplécia
Poruchy obličiek a močových ciest	Porucha funkcie obličiek
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Horúčka

Možné vedľajšie účinky počas systémovej liečby

Najčastejšími vedľajšími účinkami mitomycínu podaného systémovo sú gastrointestinálne príznaky

ako nauzea a vracanie, a útlm kostnej drene s leukopéniou a prevažne dominantnou trombocytopéniou. K takémuto útlmu kostnej drene dochádza až u 65 % pacientov.

Až u 10 % pacientov sa musí počítať so závažnou orgánovou toxicitou vo forme intersticiálneho zápalu pľúc alebo nefrotoxicity.

Mitomycín je potenciálne hepatotoxický.

Poruchy krvi a lymfatického systému	<u>Veľmi časté</u> Útlm kostnej drene, leukopénia, trombocytopénia <u>Zriedkavé</u> Život ohrozujúca infekcia, sepsa, hemolytická anémia
Poruchy imunitného systému	<u>Veľmi zriedkavé</u> Ťažká alergická reakcia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	<u>Zriedkavé</u> Zlyhanie srdca po predchádzajúcej liečbe antracyklínmi
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<u>Časté</u> Intersticiálny zápal pľúc, dyspnoe, kašeľ, dýchavičnosť <u>Zriedkavé</u> Pľúcna hypertenzia, pľúcna venookluzívna choroba
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<u>Veľmi časté</u> Nauzea, vracanie <u>Menej časté</u> Mukozitída, stomatitída, hnačka, anorexia
Poruchy pečene a žlčových ciest	<u>Zriedkavé</u> Porucha funkcie pečene, zvýšené hladiny transamináz, žltáčka, venookluzívna choroba pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<u>Časté</u> Exantém, alergické kožné vyrážky, kontaktná dermatitída, palmárno-plantárny erytém <u>Menej časté</u> Aloplécia <u>Zriedkavé</u> Generalizovaný exantém
Poruchy obličiek a močových ciest	<u>Časté</u> Porucha funkcie obličiek, zvýšenie hladiny sérového kreatinínu, glomerulopatia, nefrotoxicita <u>Zriedkavé</u> Hemolyticko-uremický syndróm (HUS; často fatálny), mikroangiopaticko-hemolytická anémia (MAHA syndróm)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<u>Časté</u> Po extravazácii: Celulitída, nekróza tkaniva <u>Menej časté</u> Horúčka

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom (pozri podrobnosti uvedené ďalej).

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie

Kvetná ul. 11

SK-825 08 Bratislava 26

Tel: + 421 2 507 01 206

Fax: + 421 2 507 01 237

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Lieky/Bezpečnosť liečiv

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania sa musí počítať so závažnou myelotoxicitou alebo dokonca s myelofíziou, ktorej plne rozvinutý klinický účinok sa dostaví iba po približne 2 týždňoch.

Doba, za ktorú počet leukocytov klesne na najnižšiu hodnotu, môže trvať 4 týždne. Preto, ak je podozrenie na predávkovanie, treba podrobne sledovať hematologické parametre počas dlhšej doby.

Doteraz však neboli hlásené žiadne prípady predávkovania mitomycínom intravezikálnym podaním. Keďže nie je dostupné žiadne účinné antidotum, pri každom podaní treba byť maximálne opatrný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, cytotoxické antibiotiká a podobné liečivá, iné cytotoxické antibiotiká, ATC kód: L01DC03

Antibiotikum mitomycín je cytostatický liek zo skupiny alkylačných látok.

Mitomycín je antibiotikum s antineoplastickým účinkom, izolované zo *Streptomyces caespitosus*. Nachádza sa v inaktívnej forme. K aktivácii na trifunkčnú alkylačnú látku dochádza rýchlo buď pri fyziologickej hodnote pH v prítomnosti NADPH v sére, alebo intracelulárne, prakticky vo všetkých telesných bunkách s výnimkou mozgu, keďže mitomycín neprekonáva hematoencefalickú bariéru. Všetky tri alkylačné radikály pochádzajú z chinónovej, aziridínovej a uretánovej skupiny. Mechanizmus účinku sa zakladá prevažne na alkylácii DNA (v menšej miere RNA), so zodpovedajúcou inhibíciou syntézy DNA. Stupeň poškodenia DNA koreluje s klinickým účinkom a je nižší u rezistentných buniek ako u citlivých buniek. Ako aj v u iných alkylačných látok, proliferujúce bunky sú poškodené do väčšej miery ako tie, ktoré sú v kľudovej fáze (G0) bunkového cyklu. Dodatočne sa uvoľňujú voľné peroxidové radikály, najmä v prípade vyšších dávok, čo vedie k zlomu v DNA. Uvoľňovanie peroxidových radikálov je spojené s orgánovo špecifickou kombináciou vedľajších účinkov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po intravenóznom podaní 10-20 mg/m² mitomycínu boli zistené maximálne plazmatické hladiny 0,4- 3,2 µg/ml. Biologický polčas je krátky, trvá od 40 do 50 minút. Hladina v sére klesá biexponenciálne, strmo počas prvých 45 minút a potom pomalšie.

Po približne 3 hodinách sú hladiny v sére obyčajne pod detekčným limitom. Hlavným miestom metabolizmu a eliminácie je pečeň. V súlade s tým boli zistené vysoké koncentrácie mitomycínu v žlčníku. Vylučovanie obličkami hrá iba malú úlohu v rámci eliminácie. Počas intravezikálnej liečby sa mitomycín absorbuje iba v bezvýznamných dávkach. Napriek tomu nemožno úplne vylúčiť systémový účinok.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách na zvieratách mal mitomycín toxický účinok na všetky proliferujúce tkanivá, predovšetkým na bunky kostnej drene a gastrointestinálnej sliznice, a spermatogenéza bola inhibovaná.

Mitomycín má mutagénne, karcinogénne a teratogénne vlastnosti, ktoré sa dajú preukázať na vhodných experimentálnych modeloch.

Ak sa podá mimo žily, alebo v prípade extravazácie do okolitého tkaniva, mitomycín spôsobuje závažnú nekrózu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok na roztok na intravezikálne použitie: Močovina

Rozpúšťadlo pre intravezikálny roztok: Chlorid sodný a voda na injekciu.

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Mitomycin medac, injekčné liekovky so 40 mg mitomycínu a instilačnou súpravou

1 rok

Po rekonštitúcii sa má liek použiť okamžite.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25°C. Uchovávajúte injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Mitomycin medac sa nachádza v injekčnej liekovke z priesvitného skla (typ I) s brómbutylovou gumovou zátkou potiahnutou fluoropolymérom a s hliníkovým odklápacím uzáverom.

Balenia s 1 injekčnou liekovkou (50 ml), 1 PVC vreckom s objemom 40 ml obsahujúcim 0,9 % roztok chloridu sodného, katétami

Balenia so 4 injekčnými liekovkami (50 ml), 4 PVC vreckami s objemom 40 ml obsahujúcimi 0,9 % roztok chloridu sodného, katétami

Balenia s 5 injekčnými liekovkami (50 ml), 5 PVC vreckami s objemom 40 ml obsahujúcimi 0,9 % roztok chloridu sodného, katétami

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Rozpusťte obsah jednej injekčnej liekovky Mitomycínu medac (zodpovedajúce 40 mg mitomycínu) v 40 ml sterilného 0,9 % roztoku chloridu sodného. Obsah injekčnej liekovky sa musí rozpustiť a vytvoriť modrofialový číry roztok do 2 minút.

Môžu sa použiť iba číre roztoky.

Obsah injekčných liekoviek je určený iba na jedno použitie/jeden vstup. Nepoužitý roztok sa musí zlikvidovať.

Chráňte rekonštituovaný roztok pred svetlom.

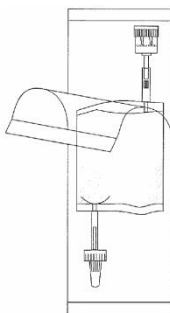
Mitomycín medac sa nesmie používať v zmiešaných injekciách. Iné injekčné alebo infúzne roztoky sa musia podávať osobitne.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

Návod na použitie rozpúšťadla na intravezikálny roztok (instilačná súprava)

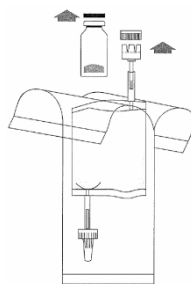
Obr. 1 – 7:

(1)



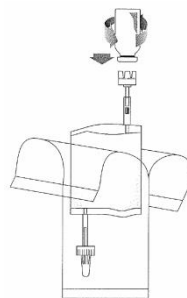
Roztrhnite ochranný kryt, ale neodstráňte ho úplne! Toto ochráni špičku instilačného zariadenia pred kontamináciou až do poslednej chvíle.

(2)



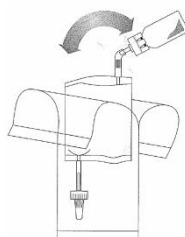
Odstráňte viečka z injekčnej liekovky a z instilačného zariadenia. Umiestnite po ruke vrečko na odpadky.

(3)



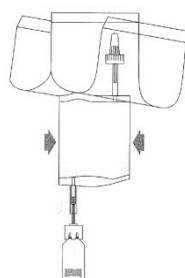
Držiac injekčnú liekovku vo zvislej polohe, silno ju zatlačte na adaptér instilačného zariadenia a otočte raz alebo dvakrát.

(4)



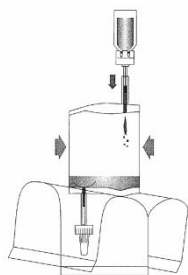
Držiac trubicu (nie injekčnú liekovku) pevne vo zvislej polohe, odlomte horný ventil ohýbaním dozadu a dopredu.

(5)



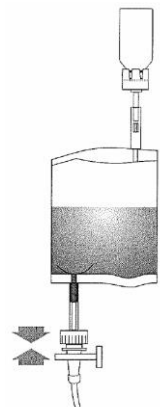
Načerpajte tekutinu do injekčnej liekovky, ale nenaplňte ju úplne.

(6)



Prevráťte celé zariadenie. Držte injekčnú liekovku smerom hore a načerpajte do nej vzduch. Nasajte rozpustený mitomycín do instilačného zariadenia. Neodstraňujte injekčnú liekovku.

(7)



Držte instilačné zariadenie vo zvislej polohe. Teraz úplne odstráňte ochranný kryt. Pripojte katéter na zariadenie. Teraz odlomte tesniaci mechanizmus v trubicovej časti ohýbaním dozadu a dopredu a instilujte roztok. Po ukončení instilácie uvoľnite katéter pretlačením vzduchu. Nechajte vrecko rozpúšťadla scvrknuté a umiestnite ho s katétrom do vrečka na odpadky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Nemecko
Tel.: +49 4103 8006-0
Fax: +49 4103 8006-100

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

44/0271/16-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2016