

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Mitomycin Accord 2 mg prášek pro injekční/infuzní nebo intravezikální roztok
Mitomycin Accord 10 mg prášek pro injekční/infuzní nebo intravezikální roztok
Mitomycin Accord 20 mg prášek pro injekční/infuzní nebo intravezikální roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje mitomycinum 2 mg, 10 mg, 20 mg
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční/infuzní nebo intravezikální roztok
Modrofialová hmota ve formě koláčku nebo prášku

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Mitomycin se používá k paliativní onkologické léčbě.

Mitomycin se podává **intravenózně** jako monochemoterapie nebo v kombinované cytostatické chemoterapii v případě:

- pokročilého metastazujícího karcinomu žaludku
- pokročilého a/nebo metastazující karcinomu prsu

Mitomycin se rovněž podává **intravenózně** v kombinované chemoterapii v případě:

- nemalobuněčného bronchiálního karcinomu
- pokročilého karcinomu pankreatu

Intravezikální podání jako prevence relapsu u povrchového karcinomu močového měchýře po transuretrální resekci.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Mitomycin smějí podávat pouze lékaři, kteří mají zkušenosti s touto léčbou, pokud existuje zcela zřejmá indikace a za průběžného monitorování hematologických parametrů. Je nezbytné, aby injekce byla podána intravenózně. Jestliže je léčivý přípravek podán perivaskulárně, vznikne v dané oblasti rozsáhlá nekróza.

Pokud není předepsáno jinak, dává se mitomycin následovně:

Intravenózní podání

U cytostatické monochemoterapie je mitomycin obvykle podáván intravenózně jako bolusová injekce. Doporučené dávkování je 10 – 20 mg/m² plochy povrchu těla každých 6 – 8 týdnů, 8 - 12 mg/m² plochy povrchu těla každé 3 – 4 týdny nebo 5 – 10 mg/m² plochy povrchu těla každých 1 – 6 týdnů v závislosti na použitém léčebném schématu.

Dávka vyšší než 20 mg/m² je spojena s větším množstvím toxických projevů bez terapeutických přínosů. Maximální kumulativní dávka mitomycinu je 60 mg/m².

U kombinační terapie je dávkování značně nižší. Vzhledem k riziku aditivní myelotoxicity, není možné se bez specifického důvodu odklonit od ověřených léčebných protokolů.

Intravezikální podání

Při intravezikální terapii je do močového měchýře podáno 20 – 40 mg mitomycinu ve 20 – 40 ml fosfatového pufru pH 7,4 nebo roztoku chloridu sodného (0,9 %) týdně. Léčba trvá 8 – 12 týdnů. V případě intravezikálního podání musí být pH moči vyšší než pH 6.

Alternativní doporučené dávkování k prevenci rekurentních povrchových nádorů močového měchýře je 4 – 10 mg (0,06 – 0,15 mg/kg tělesné hmotnosti) podaných do močového měchýře močovým katetrem jednou nebo třikrát týdně. Roztok je třeba v močovém měchýři udržet 1 – 2 hodiny.

Zvláštní populace

Dávka se musí snížit u pacientů, kteří podstoupili extenzivní předchozí cytostatickou terapii, v případě myelosuprese nebo u starších pacientů.

Starší pacienti

Údaje z klinických studií týkající se použití mitomycinu u pacientů ve věku ≥ 65 let nejsou dostatečné.

Přípravek nemá být používán u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.3).

Použití přípravku u pacientů s poruchou funkce jater se vzhledem k nedostatku údajů o účinnosti a bezpečnosti nedoporučuje.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost mitomycinu u dětí ve věku 0 až 17 let nebyla stanovena.

Způsob podání

Mitomycin je po rozpuštění určen k intravenózní injekci nebo infuzi nebo k intravezikální instilaci. Nemusí se použít celý objem.

Informace k přípravě rekonstituovaného roztoku viz bod 6.6.

Mitomycin Accord 2 mg, 10 mg, 20 mg prášek pro injekční/infuzní nebo intravezikální roztok se nesmí bez ohledu na způsob podání (tj. intravenózní nebo intravezikální) rekonstituovat vodou.

Poznámky

- Přípravek Mitomycin Accord se nesmí používat ve smíšených injekcích.
- Jiné injekční roztoky nebo infuzní roztoky se musí podat odděleně.
- Je nezbytné, aby injekce byla podána intravenózně.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Kojení (viz bod 4.6)

Systémová terapie

Absolutními kontraindikacemi jsou pancytopenie nebo izolovaná leukopenie/trombocytopenie, hemoragická diatéza a akutní infekce.

Relativními kontraindikacemi jsou restriční nebo obstrukční poruchy plicní ventilace, funkce ledvin, funkce jater a/nebo obecně špatný zdravotní stav. Časová souvislost s radioterapií nebo jiným cytostatikem může být další kontraindikací.

Intravezikální terapie

Absolutní kontraindikací je perforace stěny močového měchýře.

Relativní kontraindikací je cystitida.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vzhledem k toxickým účinkům mitomycinu na kostní dřeň musí být jiná myelotoxická léčba (zejména jiná cytostatika, radiace) podávána se zvláštní opatrností, aby se minimalizovalo riziko aditivní myelosuprese.

Je nezbytné, aby injekce byla podána intravenózně. Jestliže je léčivý přípravek podán perivaskulárně, vznikne v dané oblasti rozsáhlá nekróza. Aby se zabránilo nekróze, je třeba dodržet následující doporučení:

- Vždy podávejte injekci do velkých žil na pažích.
- Nepodávejte injekci přímo intravenózně, ale spíše do hadičky s dobře a bezpečně probíhající infuzí.
- Před odstraněním kanyly po centrálním žilním podání kanylu nejprve po dobu několika minut proplachujte pomocí infuze, aby se uvolnil veškerý zbývajících mitomycin.

Pokud dojde k extravazaci, doporučuje se danou oblast okamžitě infiltrovat 8,4 % roztokem hydrogenuhličitanu sodného, následovanou injekcí 4 mg dexamethasonu. Určitý přínos pro podporu opětovného růstu tkání, které byly poškozeny, může mít systémová injekce 200 mg vitamínu B6.

Dlouhodobá terapie může vést ke kumulativní toxicitě na kostní dřeň. Útlum kostní dřeně se může manifestovat se zpožděním, přičemž nejvíce se projeví po 4 – 6 týdnech, akumuluje se po dlouhodobém používání, a proto často vyžaduje individuální úpravu dávky.

Starší pacienti mají často snížené fyziologické funkce, útlum kostní dřeně, který může být protrahovaný, a proto je mitomycin u této populace třeba podávat se zvláštní opatrností a pečlivě monitorovat pacientův zdravotní stav.

Zvláštní opatrnosti je třeba v případě, že může dojít k rozvoji nebo zhoršení infekčního onemocnění nebo sklonu ke krvácení.

Mitomycin je látka, která je u člověka mutagenní a potenciálně kancerogenní. Je třeba se vyhnout kontaktu s kůží a sliznicí.

V případě, že se u pacientů projeví plicní příznaky, které nemohou být spojeny se základním onemocněním, je léčbu třeba okamžitě ukončit. Plicní toxicitu lze dobře léčit steroidy.

Léčbu je třeba okamžitě ukončit také v případě, že se objeví příznaky hemolýzy nebo náznaky poruchy funkce ledvin (nefrotoxicita).

Při dávkách > 30 mg mitomycinu/m² tělesného povrchu byla pozorována mikroangiopatická hemolytická anémie. Doporučuje se pečlivé sledování funkce ledvin.

Nové nálezy naznačují, že k odstranění imunitních komplexů, které pravděpodobně hrají významnou roli v nástupu příznaků, může být vhodné provést terapeutický pokus za použití stafylokokového proteinu A.

U pacientů souběžně léčených jinými cytostatiky byla hlášena akutní leukemie (v některých případech po preleukemické fázi) a myelodysplastický syndrom.

Imunizace živými virovými vakcínami (např. očkování proti žluté zimnici) zvyšuje riziko infekce a dalších nežádoucích účinků, jako je gangrenózní vakcínie a generalizované vakcínie, u pacientů se sníženou imunokompetencí, jako například v průběhu léčby mitomycinem. Z tohoto důvodu, živé virové vakcíny by neměly být podávány v průběhu terapie. Doporučuje se používat živé virové vakcíny s opatrností po zastavení chemoterapie, a očkovat nejdříve 3 měsíce po poslední dávce chemoterapie (viz bod 4.5).

Doporučené kontroly a bezpečnostní opatření v případě intravenózního podání:

Před zahájením léčby

- Kompletní krevní obraz
- Vyšetření funkce plic, je-li podezření na existující plicní dysfunkci
- Vyšetření funkce ledvin k vyloučení poruchy funkce ledvin
- Vyšetření funkce jater k vyloučení poruchy funkce jater

Během léčby

- Pravidelné kontroly krevního obrazu
- Pečlivé sledování funkce ledvin

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Jsou možné myelotoxické interakce s jinými léčebnými modalitami toxickými pro kostní dřeň (obzvláště ostatní cytotoxické léčivé přípravky, radiace).

Kombinace s vinka alkaloidy nebo bleomycinem může zvýšit plicní toxicitu.

U pacientů, kterým byl mitomycin podáván souběžně s fluorouracilem nebo tamoxifenem, bylo hlášeno zvýšené riziko hemolyticko-uremického syndromu.

V experimentech na zvířatech vedlo podávání pyridoxin-hydrochlorid (vitamin B6) ke ztrátě účinnosti mitomycinu.

Při léčbě mitomycinem by neměly být podávány žádné injekce živých vakcín (viz bod 4.4).

Mitomycin může být posílit kardiotoxicitu doxorubicinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání mitomycinu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Mitomycin má mutagenní, teratogenní a kancerogenní účinky, a proto může poškozovat vývoj embrya. Mitomycin nemá být během těhotenství používán. Pokud je léčba těhotné pacientky vitálně indikována, mělo by být poskytnuto lékařské poradenství týkající se rizika škodlivých účinků na dítě spojených s léčbou.

Kojení

Mitomycin je pravděpodobně vylučován do mateřského mléka. Vzhledem k jeho prokázaným mutagenním, teratogenním a kancerogenním účinkům nesmí být během kojení podáván. Kojící ženy musí ukončit kojení před zahájením terapie mitomycinem.

Fertilita/Antikoncepce u mužů a žen

Pacientky ve fertilním věku musí během léčby a až 6 měsíců po ukončení chemoterapie používat antikoncepci nebo sexuálně abstinovat.

Mitomycin je genotoxický. Mužům léčeným mitomycinem se proto doporučuje nepočít dítě během léčby a 6 měsíců po ní a poradit se o konzervaci spermií před zahájením léčby vzhledem k možnosti ireverzibilní neplodnosti způsobené terapií mitomycinem.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

I při používání podle pokynů mohou tyto léčivé přípravky vyvolat nauzeu a zvracení, a tak snižovat reakční dobu do takové míry, že dojde k zhoršení schopnosti řídit motorové vozidlo nebo obsluhovat stroje. To platí ještě více ve spojení s alkoholem.

4.8 Nežádoucí účinky

Níže jsou uvedeny nežádoucí účinky podle třídy orgánových systémů a frekvence. Frekvence uvedené níže jsou definovány takto:

Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($\geq 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Možné nežádoucí účinky při systémové terapii

Nejčastějšími nežádoucími účinky systémově podávaného mitomycinu jsou gastrointestinální příznaky, jako je nauzea, zvracení, útlum kostní dřeně s leukopenií a většinou dominující trombocytopenií. Tento útlum kostní dřeně se objevuje až u 65 % pacientů.

Až u 10 % pacientů je třeba očekávat závažnou orgánovou toxicitu ve formě intersticiální pneumonie nebo nefrotoxicity.

Mitomycin je potenciálně hepatotoxický.

Poruchy krve a lymfatického systému	<u>Velmi časté</u> Útlum kostní dřeně, leukopenie, trombocytopenie <u>Vzácné</u> Život ohrožující infekce, sepse, hemolytická anémie
Poruchy imunitního systému	<u>Velmi vzácné</u> Těžká alergická reakce
Srdeční poruchy	<u>Vzácné</u> Srdeční selhání po předchozí terapii antracykliny
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<u>Časté</u> Intersticiální pneumonie, dyspnoe, kašel, dušnost <u>Vzácné</u> Plicní hypertenze, plicní venookluzivní choroba (PVOD)
Gastrointestinální poruchy	<u>Velmi časté</u>

	Nauzea, zvracení <u>Méně časté</u> Mukozitida, stomatitida, průjem, anorexie
Poruchy jater a žlučových cest	<u>Vzácné</u> Jaterní dysfunkce, zvýšené transaminázy, ikterus, venookluzivní onemocnění jater (VOD)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	<u>Časté</u> Exantém, alergická kožní vyrážka, kontaktní dermatitida, palmoplantární erytém <u>Méně časté</u> Alopecie <u>Vzácné</u> Generalizovaný exantém
Poruchy ledvin a močových cest	<u>Časté</u> Renální dysfunkce, zvýšení sérového kreatininu, glomerulopatie, nefrotoxicita <u>Vzácné</u> Hemolyticko-uremický syndrom (HUS) (často fatální), mikroangipatická hemolytická anemie (syndrom MAHA)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<u>Časté</u> V případě extravazace: Celulitida, nekróza tkáň <u>Méně časté</u> Horečka

Možné nežádoucí účinky při intravezikální terapii

Poruchy kůže a podkožní tkáň	<u>Časté</u> Pruritus, alergická kožní vyrážka, kontaktní dermatitida, erytém dlaň-chodidlo <u>Vzácné</u> Generalizovaný exantém
Poruchy ledvin a močových cest	<u>Časté</u> Cystitida (může být hemoragická), dysurie, nykturie, polakisurie, hematurie, lokální iritace stěny močového měchýře <u>Velmi vzácné</u> Nekrotizující cystitida, alergická (eozinofilní) cystitida, stenóza vývodných močových cest, snížení kapacity močového měchýře, kalcifikace stěny močového měchýře a fibróza stěny močového měchýře

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

V případě předávkování je třeba očekávat těžkou myelotoxicitu nebo až myelofízu, s tím, že se klinický účinek zcela rozvine až po přibližně 2 týdnech.

Doba, za kterou počet leukocytů klesne na nejnižší hodnotu, může být 4 týdny. Proto je při podezření na předávkování třeba také provádět dlouhodobé pečlivé hematologické sledování.

Vzhledem k tomu, že k dispozici nejsou žádná účinná antidota, je během každého podání třeba nejvyšší opatrnosti.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, jiná cytotoxická antibiotika

ATC kód: L01DC03

Antibiotikum mitomycin je cytostatický léčivý přípravek ze skupiny alkylačních látek.

Mitomycin je antibiotikum izolované ze *Streptomyces caespitosus* s cytostatickým účinkem. Je přítomen v neaktivní formě. K aktivaci na trifunkční alkylační látku dochází rychle, buď při fyziologickém pH za přítomnosti NADPH v séru nebo intracelulárně v téměř všech buňkách těla s výjimkou mozku, protože mitomycin nepřestupuje hematoencefalickou bariéru. Všechny 3 alkylační radikály vycházejí z chinonové, aziridinové a uretanové skupiny. Mechanismus účinku je založen převážně na alkylaci DNA (v menší míře RNA) s odpovídající inhibicí syntézy DNA. Stupeň poškození DNA koreluje s klinickým účinkem a je nižší v rezistentních buňkách než v senzitivních buňkách. Stejně jako u jiných alkylačních látek jsou proliferující buňky poškozeny více než ty, které jsou v klidové fázi (G0) buněčného cyklu. Navíc obzvláště při vyšších dávkách jsou uvolněny peroxidové radikály, které způsobují zlomy DNA. Uvolňování peroxidových radikálů je spojeno s orgánově specifickým výskytem nežádoucích účinků.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po intravenózním podání 10 – 20 mg/m² mitomycinu byly naměřeny maximální plazmatické hladiny 0,4 – 3,2 µg/ml. Biologický poločas je krátký a pohybuje se mezi 40 a 50 minutami. Hladina v séru klesá biexponenciálně, prudce v průběhu prvních 45 minut a následně pomaleji.

Po přibližně 3 hodinách jsou hladiny v séru obvykle pod hranicí detekce. Hlavním místem metabolismu a eliminace jsou játra. V souladu s tím byly vysoké koncentrace mitomycinu nalezeny ve žlučníku. Renální exkrece hraje s ohledem na eliminaci jen malou roli.

Během intravezikální terapie je mitomycin absorbován pouze v nevýznamných dávkách. Nicméně systémový účinek nemůže být úplně vyloučen.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

U zvířat je mitomycin toxický ke všem proliferujícím tkáním, obzvláště buňkám kostní dřeně a sliznici gastrointestinálního traktu, což vede k inhibici spermiogeneze.

Mitomycin má mutagenní, kancerogenní a teratogenní účinky, které lze prokázat v odpovídajících experimentálních systémech.

Lokální snášenlivost

V případě paravenózní injekce nebo prosakování z krevní cévy do okolní tkáně způsobuje mitomycin těžkou nekrózu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol

6.2 Inkompatibility

Není známo

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička: 2 roky

Rekonstituovaný přípravek je třeba použít okamžitě.

Obsah lahviček je určen pouze k jednorázovému použití. Nepoužitý roztok je třeba zlikvidovat.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Přípravek Mitomycin Accord je uchováván v injekční lahvičce ze skla třídy I jantarové barvy s brombutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým víčkem.

10mg a 20mg injekční lahvičky jsou baleny do krabiček obsahujících 1 nebo 5 injekční lahviček. 2mg injekční lahvičky jsou baleny do krabiček obsahujících 1, 5 nebo 10 injekční lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Intravenózní podání:

Mitomycin Accord se nesmí rekonstituovat vodou.

Obsah injekční lahvičky je třeba rekonstituovat fyziologickým roztokem nebo 20% roztokem glukózy v poměru:

2 ml na 2 mg mitomycinu.
10 ml na 10 mg mitomycinu.
20 ml na 20 mg mitomycinu.

Rekonstituce/naředění	Koncentrace	pH rozpětí	Osmolalita
Fyziologický roztok	1,0 mg/ml, (rekonstituce) 0,1 mg/ml (naředění)	4,5 – 7,5	přibližně 290 mosm/kg
20% roztok glukózy	1,0 mg/ml, (rekonstituce) 0,1 mg/ml (naředění)	3,5 – 7,0	přibližně 1100 mosm/kg

Intravezikální podání:

Mitomycin Accord se nesmí rekonstituovat vodou.

Obsah injekční lahvičky je třeba rekonstituovat fyziologickým roztokem nebo fosfátovým pufrům 7,4 v poměru:

2 ml na 2 mg mitomycinu.
10 ml na 10 mg mitomycinu.
20 ml na 20 mg mitomycinu.

Rekonstituce	Koncentrace	pH rozpětí	Osmolalita
Fyziologický roztok	1,0 mg/ml	4,5 – 7,5	přibližně 290 mosm/kg
fosfátový pufr 7,4 pH	1,0 mg/ml	6,0 – 8,5	přibližně 185 mosm/kg

Těhotné zdravotnické pracovníce nesmí s tímto přípravkem manipulovat ani jej podávat. Přípravek Mitomycin Accord nesmí přijít do kontaktu s kůží. Pokud k tomu dojde, je třeba ji několikrát omýt 8,4% roztokem hydrogenuhličitanu sodného a následně mýdlem a vodou. Krémy na ruce a zvláčňující přípravky nesmějí být použity, protože mohou podpořit penetraci léku do epidermální tkáně.

V případě kontaktu s okem je oko třeba několikrát vypláchnout fyziologickým roztokem. Následně je nutné oko několik dní sledovat, zda nedošlo k poškození rohovky. V případě potřeby je třeba zahájit vhodnou léčbu.

Rekonstituovaný roztok je čirý, modrofialové barvy, bez viditelných částic.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Do 28. 3. 2019:

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
North Harrow, Middlesex, HA1 4HF
Velká Británie

Od 29. 3. 2019:

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Taśmowa 7,
02-677, Varšava
Polsko

8 REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Mitomycin Accord 2 mg prášek pro injekční/infuzní nebo intravezikální roztok: 44/017/16-C

Mitomycin Accord 10 mg prášek pro injekční/infuzní nebo intravezikální roztok: 44/018/16-C

Mitomycin Accord 20 mg prášek pro injekční/infuzní nebo intravezikální roztok: 44/019/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. 2. 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

27. 2. 2019