

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Mitomycin Accord 40 mg prášok na injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje 40 mg mitomycínu. Po rekonštitúcii 1 ml obsahuje 0,5 mg mitomycínu. Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný/infúzny roztok.
Modro-fialová hmota alebo prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Mitomycin sa používa pri paliatívnej protinádorovej liečbe.

Mitomycin sa podáva **intravenózne** v monochemoterapii alebo v kombinovanej cytostatickej chemoterapii u dospelých pri:

- pokročilom metastatickom karcinóme žalúdka
- pokročilom a/alebo metastatickom karcinóme prsníka

Mitomycin sa ďalej podáva **intravenózne** v kombinovanej chemoterapii u dospelých pri:

- nemalobunkovom bronchiálnom karcinóme
- pokročilom karcinóme pankreasu

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Mitomycin majú podávať len lekári, ktorí majú skúsenosti s touto liečbou, ak je tu striktná indikácia a za kontinuálneho monitorovania hematologických parametrov. Je nevyhnutné, aby sa injekcia podala intravenózne. Ak sa liek podáva perivaskulárne, v postihnutej oblasti vznikne rozsiahla nekróza.

Ak nie je predpísané inak, mitomycin sa dávkuje nasledovne:

Pri cytostatickej monochemoterapii sa mitomycin zvyčajne podáva intravenózne vo forme bolusovej injekcie. Odporúčané dávkovanie je 10 – 20 mg/m² plochy povrchu tela každých 6 – 8 týždňov, 8 – 12 mg/m² plochy povrchu tela každé 3 – 4 týždne alebo 5 – 10 mg/m² plochy povrchu tela každých 1 – 6 týždňov v závislosti od použitej terapeutickej schémy.

Dávka vyššia ako 20 mg/m² prináša viac toxických prejavov bez terapeutického prínosu. Maximálna kumulatívna dávka mitomycínu je 60 mg/m².

Pri kombinovanej liečbe je dávkovanie značne nižšie. Z dôvodu rizika aditívnej myelotoxicity sa bez konkrétneho dôvodu nesmie odchyľovať od osvedčených liečebných protokolov.

Špeciálne skupiny pacientov

Dávku je potrebné znížiť u pacientov, ktorí podstúpili extenzívnu predchádzajúcu cytostatickú liečbu, v prípade myelosupresie alebo u starších pacientov.

Starší pacienti

K dispozícii sú nedostatočné údaje z klinických štúdií týkajúce sa použitia mitomycínu u pacientov vo veku ≥ 65 rokov.

Poruchy funkcie obličiek alebo pečene

Liek sa nemá používať u pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.3).

Liek sa neodporúča u pacientov s poruchou funkcie pečene vzhľadom na nedostatok údajov týkajúcich sa účinnosti a bezpečnosti v tejto skupine pacientov.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť mitomycínu u detí vo veku od 0 do 17 rokov neboli stanovené.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Spôsob podávania

Mitomycín je určený na intravenóznú injekciu alebo infúziu po riedení. Parciálne použitie je aplikovateľné.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Mitomycin Accord 40 mg, prášok na injekčný/infúzny roztok sa nesmie rekonštituovať vo vode bez ohľadu na spôsob podávania (t. j. intravenózne).

Poznámky

- Mitomycin Accord sa nesmie používať v zmiešaných injekciách.
- Ďalšie injekčné roztoky alebo infúzne roztoky sa musia podávať oddelene.
- Je nevyhnutné, aby sa injekcia podávala intravenózne.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Dojčenie (pozri časť 4.6).

Systémová liečba

Pancytopenia alebo izolovaná leukopénia/trombocytopenia, hemoragická diatéza a akútne infekcie sú absolútnou kontraindikáciou.

Reštriktívne alebo obštruktívne poruchy pulmonárnej ventilácie, poruchy funkcie obličiek, poruchy funkcie pečene a/alebo celkový zlý zdravotný stav sú relatívne kontraindikácie. Súbežná rádioterapia alebo liečba inými cytostatikami môže byť ďalšia kontraindikácia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Extravazácia po systémovom podaní

Je nevyhnutné, aby sa injekcia podávala intravenózne. Ak sa liek podá perivaskulárne, v postihnutej oblasti vznikne rozsiahla nekróza. Aby sa predišlo nekróze, je potrebné dodržať nasledovné odporúčania:

- Vždy podávajte do veľkých žíl na rukách.
- Nepodávajte priamo intravenózne, ale radšej do tuby dobre nastavenej a bezpečne tečúcej infúzie.
- Pred odstránením kanyly po centrálnom venóznom podávaní, ju preplachujte za použitia infúzie niekoľko minút, aby sa uvoľnil akýkoľvek reziduálny mitomycín.

Ak dôjde k extravazácii, odporúča sa okamžité lokálne použitie dimetylsulfoxidu (DMSO 99 %), opakované každých 4 – 8 hodín, ako aj použitie suchých, studených obkladov. V skorom štádiu (do 72 hodín) je potrebné konzultovať (plastického) chirurga. Systémová injekcia v dávke 200 mg vitamínu B₆ môže mať význam pri podpore opätovného rastu tkanív, ktoré boli poškodené.

Starší pacienti

Starší pacienti majú často zníženú fyziologickú funkciu a útlm kostnej drene, ktoré môžu byť dlhotrvajúce, preto podávajú mitomycín s osobitnou opatrnosťou v tejto populácii za starostlivého sledovania stavu pacienta.

Toxicita kostnej drene

Vzhľadom na toxické účinky mitomycínu na kostnú dreň sa ďalšie formy myelotoxickkej terapie (najmä ďalšie cytostatiká, ožarovanie) musia podávať s osobitnou opatrnosťou, aby sa minimalizovalo riziko aditívnej myelosupresie.

Dlhodobá liečba môže viesť ku kumulatívnej toxicite kostnej drene. Supresia kostnej drene sa môže prejaviť až s oneskorením, najsilnejšie sa prejaví po 4 – 6 týždňoch, akumuluje sa po dlhodobom užívaní, a preto si často vyžaduje individuálnu úpravu dávky.

Bol hlásený výskyt akútnej leukémie (v niektorých prípadoch po preleukemickej fáze) a myelodysplastického syndrómu u pacientov liečených súbežne s inými antineoplastickými liečivami.

V prípade výskytu pulmonárnych príznakov, ktoré sa nedajú pripísať základnému ochoreniu, je potrebné liečbu okamžite ukončiť. Pulmonárna toxicita sa dá dobre liečiť steroidmi.

Liečbu je potrebné tiež ihneď ukončiť, ak sa vyskytnú príznaky hemolýzy alebo náznaky renálnej dysfunkcie (nephrotoxicity). Výskyt hemolyticko-uremického syndrómu (HUS: nezvratné zlyhanie obličiek, mikroangiopatická hemolytická anémia [MAHA syndróm] a trombocytopenia) je často smrteľný.

Pri intravenózných dávkach > 30 mg mitomycínu/m² telesného povrchu sa pozorovala mikroangiopatická hemolytická anémia. Odporúča sa starostlivé sledovanie renálnej funkcie.

Nové zistenia naznačujú, že môže byť vhodné klinické skúšanie zamerané na odstránenie imunitných komplexov, ktoré môžu hrať významnú rolu pri nástupe príznakov prostredníctvom imunoabsorpcie pomocou kolón so stafylokokovým proteínom A.

Imunizácia živými vírusovými očkovacími látkami (napr. očkovanie proti žltej zimnici) zvyšuje riziko vzniku infekcie a ďalších nežiaducich účinkov ako je vaccinia gangrenosa a generalizovaná vakcína u pacientov so zníženou imunokompetenciou, ako aj počas liečby mitomycínom.

Preto sa živé očkovacie látky nesmú podávať počas liečby. Odporúča sa používať živé vírusové očkovacie látky s opatrnosťou po ukončení chemoterapie a očkovať nie skôr ako 3 mesiace po poslednej dávke chemoterapie (pozri časť 4.5).

Mimoriadna opatrnosť je potrebná pri možnom výskyte alebo zhoršení infekčného ochorenia a pri sklone ku krvácaniu.

Mitomycín je mutagénna a potenciálne karcinogénna látka u ľudí. Je potrebné sa vyhnúť kontaktu s pokožkou a sliznicami.

Odporúčané kontroly a bezpečnostné opatrenia pri intravenóznom podávaní:

Pred začiatkom liečby

- Kompletný krvný obraz
- Vyšetrenie pulmonárnej funkcie, ak je podozrenie na už existujúcu pľúcnu dysfunkciu

- Vyšetrenie renálnej funkcie za účelom vylúčenia renálnej insuficiencie
- Vyšetrenie funkcie pečene za účelom vylúčenia hepatálnej insuficiencie

Počas liečby

- Pravidelné sledovanie krvného obrazu
- Starostlivé sledovanie renálnej funkcie

4.5 Liekové a iné interakcie

Pri použití ďalších liečebných postupov toxických pre kostnú dreň je možný výskyt myelotoxických interakcií (najmä iné cytostatiká, ožarovanie).

Kombinácia s vinka alkaloidmi alebo bleomycínom môže zosilniť pulmonárnu toxicitu.

Bolo hlásené zvýšené riziko výskytu hemolyticko-uremického syndrómu u pacientov dostávajúcich súbežne mitomycín a fluorouracil alebo tamoxifén.

V štúdiách na zvieratách spôsobil pyridoxíniumchlorid (vitamín B₆) stratu účinku mitomycínu.

Pri liečbe mitomycínom sa nemajú podávať injekcie so živými očkovacími látkami, pretože to môže viesť k zvýšenému riziku infekcie živou vakcínou (pozri časť 4.4).

Mitomycín môže zosilniť kardiotoxicitu adriamycínu (doxorubicínu).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia u mužov a žien

Pacientky v pohlavne zrelom veku majú používať antikoncepčné opatrenia počas liečby a až do 6 mesiacov po ukončení chemoterapie alebo sa musia vyhnúť pohlavnému styku. Mužom liečeným mitomycínom sa odporúča, aby počas liečby a až 3 mesiace po nej nespodili dieťa.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne 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 poškodiť vývoj embrya. Mitomycín sa nesmie používať počas gravidity. V prípade vitálnej indikácie pri liečbe gravidnej pacientky je potrebná konzultácia s lekárom vzhľadom na riziko škodlivých účinkov na dieťa, ktoré súvisia s liečbou.

Dojčenie

Predpokladá sa, že mitomycín sa vylučuje do materského mlieka. Vzhľadom na jeho preukázané mutagénne, teratogénne a karcinogénne účinky sa mitomycín nesmie podávať počas dojčenia. Pred začatím liečby mitomycínom musí najprv pacientka dojčenie ukončiť.

Fertilita

Pacientky v pohlavne zrelom veku majú používať antikoncepčné opatrenia počas liečby a až do 6 mesiacov po ukončení chemoterapie alebo sa musia vyhnúť pohlavnému styku.

Mitomycín má geneticky škodlivý účinok. Mužom liečeným mitomycínom sa preto odporúča poradiť sa o možnosti konzervácii spermií pred začiatkom liečby vzhľadom na možnosť ireverzibilnej infertility spôsobenej liečbou mitomycínom.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Aj napriek použitiu podľa pokynov, môžu tieto lieky spôsobiť nauzeu a vracanie, a preto znižujú reakčný čas do takej miery, že je narušená schopnosť viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje. Vo väčšej miere to platí ak sa súčasne konzumuje alkohol.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie 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 nežiaduce účinky systémovej liečby

Najčastejšie vedľajšie účinky mitomycínu podávaného systémovo sú gastrointestinálne príznaky ako nauzea a vracanie a útlm kostnej drene s leukopéniou a prevažne dominantnou trombocytopéniou. Tento útlm kostnej drene sa vyskytuje u menej ako 65 % pacientov. Keďže účinok pri dlhodobom užívaní je kumulatívny, útlm kostnej drene je často limitujúcou dávkou.

U menej ako 10 % pacientov sa musí rátať so závažnou orgánovou toxicitou vo forme intersticiálnej pneumónie alebo nefrotoxicity.

Mitomycín je potenciálne hepatotoxický.

Poruchy krvi a lymfatického systému	<u>Veľmi časté</u> Útlm kostnej drene, leukopénia, trombocytopénia <u>Zriedkavé</u> Hemolytická anémia, trombotická mikroangiopatia (TMA) vrátane trombotickej trombocytopenickej purpury (TTP) <u>Neznáme</u> Anémia
Infekcie a nákazy	<u>Zriedkavé</u> Život ohrozujúce infekcie, sepsa <u>Neznáme</u> Infekcie
Poruchy imunitného systému	<u>Veľmi zriedkavé</u> Závažná 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> Intersticiálna pneumónia, dyspnoe, kašeľ, dýchavičnosť <u>Zriedkavé</u> Pulmonárna hypertenzia, pulmonárne venookluzívne ochorenie (PVOD)
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> Hepatálna dysfunkcia, zvýšené hladiny transamináz, žltáčka, venookluzívne ochorenie pečene (VOD)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<u>Časté</u> Exantém, alergický kožná vyrážka, kontaktná dermatitída, palmárno-plantárny erytém <u>Menej časté</u> Alopécia <u>Zriedkavé</u> Generalizovaný exantém
Poruchy obličiek a močových ciest	<u>Časté</u> Renálna dysfunkcia, zvýšená hladina 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 na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania sa musí očakávať závažná myelotoxicita alebo dokonca myelofitáza, s plným klinickým účinkom, ktorý sa môže vyskytnúť približne po 2 týždňoch.

Doba, po ktorej počet leukocytov klesne na najnižšiu hodnotu, môže trvať 4 týždne. Ak je podozrenie na predávkovanie, je preto tiež potrebné dlhodobo a starostlivo sledovať hematologické parametre.

Keďže nie sú k dispozícii účinné antidotá, počas každého podávania sa vyžaduje najvyšší stupeň opatrnosti.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, iné cytotoxické antibiotiká
ATC kód: L01DC03

Antibiotikum mitomycín je cytostatický liek zo skupiny alkylačných látok.

Mitomycín je antibiotikum izolované zo *Streptomyces caespitosus* s antineoplastickým účinkom. Je prítomný v inaktívnej forme. Aktivácia na trojfunkčnú alkylačnú látku je rýchla, buď pri fyziologickom pH za prítomnosti NADPH v sére alebo intracelulárne v podstate vo všetkých bunkách v tele s výnimkou mozgu, pretože mitomycín neprechádza hematoencefalickou bariérou. Všetky tri alkylačné radikály majú pôvod v chinónovej, aziridínovej a uretánovej skupine. Mechanizmus účinku je založený predovšetkým na alkylácii DNA (v menšej miere RNA) pri zodpovedajúcej inhibícii DNA syntézy. Stupeň poškodenia DNA koreluje s klinickým účinkom a je nižší u rezistentných buniek ako u senzitívnych buniek. Tak ako u ostatných alkylačných látok, proliferujúce bunky sú poškodené vo väčšej miere ako tie, ktoré sú v kludovej fáze (G0) bunkového cyklu. Ďalej sa uvoľňujú voľné peroxidové radikály, najmä pri vyšších dávkach, čo vedie k zlomu v DNA. Uvoľňovanie peroxidových radikálov súvisí s orgánovo špecifickými typmi vedľajších účinkov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po intravenóznom podávaní 10 – 20 mg/m² mitomycínu sa namerali maximálne hladiny v plazme 0,4 – 3,2 µg/ml.

Distribúcia

Biologický polčas je krátky a je v rozsahu od 40 do 50 minút. Hladina v sére klesá bioexponenciálne, najprv prudko počas prvých 45 minút, a potom pomalšie.

Po približne 3 hodinách sú hladiny v sére zvyčajne pod hranicou detekcie.

Biotransformácia a eliminácia

Hlavné miesto metabolizmu a eliminácie po systémovom podaní je pečeň. V tejto súvislosti sa vysoké koncentrácie mitomycínu našli aj v žľeníku. Renálna exkrécia zohráva len malú úlohu v rámci eliminácie.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Mitomycín je pri zvieratách toxický vo všetkých proliferujúcich tkanivách, najmä v bunkách kostnej drene a v sliznici tráviaceho traktu, čo má za následok inhibíciu spermiogenézy.

Mitomycín má mutagénne, karcinogénne a teratogénne účinky, ktoré sa preukázali na zodpovedajúcich experimentálnych systémoch.

Lokálna tolerancia

Pri paravenóznom podaní alebo úniku z krvnej cievy do okolitého tkaniva spôsobuje mitomycín závažnú nekrózu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

manitol (E421)

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka: 3 roky

Rekonštituovaný liek sa má použiť ihneď.

Obsah injekčných liekoviek je určený len na jednorazové použitie. Nespotrebované roztoky sa musia zlikvidovať.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie. Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Mitomycin Accord sa dodáva v 100 ml sklenenej injekčnej liekovke typu I, jantárovej farby s brómbutyllovou gumovou zátkou a tmavomodrým hliníkovým tesnením.

40 mg injekčné liekovky sú balené v škatuľkách obsahujúcich 1 alebo 5 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Mitomycin Accord 40 mg prášok na injekčný/infúzny roztok sa nesmie rekonštituovať vo vode.

Obsah 40 mg injekčnej liekovky sa má rozpustiť v 80 ml fyziologického roztoku alebo v 20 % roztoku glukózy.

Obsah 40 ml injekčnej liekovky nie je možné rekonštituovať na koncentráciu 1 mg/ml. Ak je potrebná takáto koncentrácia, mali by sa použiť iné produkty.

Rekonštitúcia/ Riediaci roztok	Koncentrácia	Rozsah pH	Osmolalita
Fyziologický roztok	0,5 mg/ml (rekonštitúcia) 0,1 mg/ml (riedenie)	4,5 – 7,5	Približne 290 mOsm/kg
20 % roztok glukózy	0,5 mg/ml (rekonštitúcia) 0,1 mg/ml (riedenie)	3,5 – 7,0	Približne 1 100 mOsm/kg

Gravidný zdravotnícky personál nesmie manipulovať a/alebo podávať liek. Mitomycin Accord nesmie prísť do kontaktu s kožou. Ak príde do kontaktu, miesto je potrebné prepláchnuť niekoľkokrát 8,4 % roztokom hydrogenuhličitanu sodného s následným použitím mydla a vody. Krémy na ruky a zmäkčovadlá sa nemajú používať, pretože napomáhajú penetrácii liečiva do epidermálneho tkaniva.

V prípade kontaktu s očami, je potrebné ich prepláchnuť niekoľkokrát fyziologickým roztokom. Potom je potrebné ich pozorovať niekoľko dní, aby nedošlo k poškodeniu rohovky. Ak je to potrebné, má sa začať s vhodnou liečbou.

Rekonštituovaný roztok má priehľadnú modro-fialovú farbu bez obsahu viditeľných častíc.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Taśmowa 7
02-677 Varšava
Poľsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0272/17-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29.09.2017

Dátum posledného predĺženia registrácie: 29.04.2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2026