

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mitomycin Accord, 10 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji lub do pęcherza moczowego

Mitomycin Accord, 20 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji lub do pęcherza moczowego

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 10 lub 20 mg mitomycyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji lub do podawania do pęcherza moczowego.

Niebiesko-fioletowy krążek lub proszek.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Mitomycyna stosowana jest w leczeniu paliatywnym nowotworów.

Mitomycyna podawana jest **dożylnie** w chemioterapii jednolekowej albo jako składnik polichemioterapii u osób dorosłych w przypadku:

- zaawansowanego przerzutowego raka żołądka,
- zaawansowanego i (lub) przerzutowego raka piersi.

Ponadto mitomycyna podawana jest **dożylnie** jako składnik chemioterapii wielolekowej u osób dorosłych w przypadku:

- niedrobnokomórkowego raka płuca,
- zaawansowanego raka trzustki.

Produkt leczniczy podaje się również do pęcherza moczowego w celu zapobiegania nawrotom powierzchownego raka pęcherza moczowego u osób dorosłych po resekcji przezcewkowej.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Mitomycyna powinna być stosowana wyłącznie przez lekarzy posiadających doświadczenie w prowadzeniu tego rodzaju leczenia, gdy istnieje ściśle wskazanie do jej stosowania, a w przypadku podania dożylnego przy ciągłej kontroli parametrów hematologicznych.

##### *Podanie dożylnie*

Konieczne jest podanie we wstrzyknięciu dożylnym. W razie wstrzyknięcia produktu leczniczego poza żyłę dochodzi do rozległej martwicy tkanek mających kontakt z produktem leczniczym.

O ile lekarz nie zaleci inaczej, mitomycyna podawana jest według opisanego poniżej schematu

dawkowania.

W przypadku stosowania w chemioterapii jednolekowej mitomycyna zwykle podawana jest w postaci szybkiego wstrzyknięcia dożylnego. Zalecane dawkowanie, w zależności od przyjętego schematu wynosi 10-20 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (pc.) co 6-8 tygodni, 8-12 mg/m<sup>2</sup> pc. co 3-4 tygodnie lub 5-10 mg/m<sup>2</sup> pc. co 1-6 tygodni.

Produktu leczniczego Mitomycin Accord 10 mg, 20 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji nie wolno rozpuszczać w wodzie.

Dawki większe niż 20 mg/m<sup>2</sup> pc. nasilają objawy działań toksycznych bez dodatkowych korzyści terapeutycznych. Maksymalna skumulowana dawka mitomycyny wynosi 60 mg/m<sup>2</sup> pc.

Dawkowanie mitomycyny stosowanej jako składnik chemioterapii wielolekowej jest znacznie mniejsze. Ze względu na ryzyko addytywnego wpływu toksycznego na czynność szpiku kostnego nie wolno bez istotnego powodu czynić żadnych odstępstw od protokołów leczenia o ugruntowanym zastosowaniu.

#### *Podanie do pęcherza moczowego*

W przypadku podania do pęcherza moczowego 20-40 mg mitomycyny należy rozpuścić w 20-40 ml roztworu buforu fosforanowego o pH 7.4 lub roztworu chlorku sodu (0,9%) lub wody do wstrzykiwań; podanie wykonuje się raz w tygodniu. Czas trwania leczenia wynosi od 8 do 12 tygodni. W przypadku podania do pęcherza pH moczu powinno być wyższe niż 6.

Alternatywnym schematem dawkowania stosowanym w celu zapobiegania nawrotom powierzchniowego raka pęcherza moczowego jest podawanie 4-10 mg (0,06-0,15 mg/kg mc.) mitomycyny poprzez cewnik raz lub trzy razy w ciągu tygodnia. Roztwór powinien pozostawać w pęcherzu przez 1-2 godziny.

#### *Szczególne populacje pacjentów*

Dawkę należy zmniejszyć u pacjentów, których wcześniej poddawano intensywnemu leczeniu cytostatykami, u pacjentów z zahamowaniem czynności szpiku kostnego oraz u pacjentów w podeszłym wieku (dotyczy wyłącznie podania dożylnego).

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Dostępne dane z badań klinicznych dotyczące stosowania mitomycyny u pacjentów w wieku od 65 lat są niewystarczające.

#### *Zaburzenia czynności nerek lub wątroby*

Produkt leczniczy należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby (patrz punkt 4.3).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności działania mitomycyny u dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do 17 lat. Nie ma dostępnych danych.

#### Sposób podawania

Mitomycyna jest przeznaczona wyłącznie do podawania we wstrzyknięciu dożylnym lub infuzji dożylny lub do podania do pęcherza moczowego po wcześniejszym rozcieńczeniu. Mitomycyna może być wykorzystana częściowo (dotyczy wyłącznie podania dożylnego).

#### *Podanie dożylne*

*Środki ostrożności, które należy podjąć przed przygotowaniem lub podaniem produktu leczniczego:*

- Produktu leczniczego Mitomycin Accord nie wolno używać w mieszanych wstrzyknięciach.
- Inne roztwory do wstrzykiwań lub roztwory do infuzji muszą być podawane oddzielnie.

- Należy unikać przypadkowego pozażylnego podania mitomycyny.

#### *Podanie do pęcherza moczowego*

Zaleca się stosowanie tego produktu leczniczego przy optymalnym pH (pH moczu > 6) i utrzymanie stężenia mitomycyny poprzez zmniejszenie podaży płynów przed, w trakcie i po podaniu produktu leczniczego. Przed podaniem produktu leczniczego należy opróżnić pęcherz moczowy. Mitomycynę podaje się do pęcherza moczowego pod niskim ciśnieniem za pomocą cewnika. Czas trwania pojedynczego podania produktu leczniczego powinien wynosić 1–2 godziny. W tym czasie roztwór powinien mieć wystarczający kontakt z całą powierzchnią błony śluzowej pęcherza moczowego. Dlatego pacjent powinien w miarę możliwości zmieniać pozycje. Po 2 godzinach pacjent powinien oddać mocz, najlepiej w pozycji siedzącej.

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

#### *Podanie ogólne*

Przeciwwskazania bezwzględne obejmują: pancytopenię, izolowaną leukopenię i (lub) małopłytkowość, skazy krwotoczne i ostre zakażenia.

Przeciwwskazania względne obejmują: zaburzenia wentylacji typu obturacyjnego lub restrykcyjnego, zaburzenie czynności nerek, zaburzenie czynności wątroby i (lub) zły ogólny stan zdrowia.

Przeciwwskazaniem może być również czasowy związek z radioterapią lub podawaniem innych cytostatyków.

#### *Podanie do pęcherza moczowego*

Perforacja ściany pęcherza moczowego jest przeciwwskazaniem bezwzględnym.

Zapalenie pęcherza moczowego jest przeciwwskazaniem względnym.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Wynacznienie po podaniu ogólnym

Istotne jest, aby produkt leczniczy podawać dożylnie. W razie pozażylnego wstrzyknięcia produktu leczniczego dochodzi do rozległej martwicy tkanek mających kontakt z produktem leczniczym.

Aby nie dopuścić do powstania martwicy, należy stosować następujące zalecenia:

- Wstrzyknięcia wykonywać wyłącznie do dużych żył w obrębie kończyn górnych.
- Wstrzyknięcia nie należy wykonywać bezpośrednio do żyły, lecz do linii dożylnych, przez którą w danym momencie w sposób prawidłowy i bezpieczny podawany jest wlew.
- Przed usunięciem kaniuli po podaniu produktu leczniczego do żyły centralnej należy ją przez kilka minut przepłukiwać za pomocą wlewu, aby usunąć resztki mitomycyny.

Jeżeli dojdzie do wynacznienia zaleca się natychmiastowe miejscowe zastosowanie dimetylosulfotlenku (DMSO 99%), powtarzane co 4-8 godzin, a także stosowanie suchych, zimnych okładów. Na wczesnym etapie (w ciągu 72 godzin) należy skonsultować się z chirurgiem plastycznym. Wstrzyknięcie do krążenia ogólnego 200 mg witaminy B<sub>6</sub> może być pomocne w pobudzaniu regeneracji uszkodzonych tkanek.

### Wynacznienie po podaniu do pęcherza moczowego

Objawy wynacznienia mogą pojawić się bezpośrednio po podaniu produktu leczniczego do pęcherza lub po kilku tygodniach, lub miesiącach. Może być trudnym do ustalenia czy wynacznienie nastąpiło z powodu niezauważonej perforacji pęcherza, rozwarstwienia mięśniówki, czy też nieprawidłowego podania produktu leczniczego. Pierwsze objawy to ból miednicy lub brzucha, który nie reaguje na standardowe leczenie przeciwbólowe. W większości przypadków obserwowano martwicę tkanki tłuszczowej w okolicy w następstwie wynacznienia. Zgłaszano również przypadki perforacji pęcherza moczowego lub rozwój przetoki i (lub) ropnia (patrz punkt 4.8).

Lekarz powinien wziąć pod uwagę możliwość, że doszło do wynacznienia, jeśli pacjent zgłasza ból miednicy lub brzucha, aby zapobiec poważnym konsekwencjom.

### Ogólne zasady higieny dla pacjenta po podaniu mitomycyny

Zaleca się umycie rąk i okolic intymnych po mikcji. Dotyczy to zwłaszcza pierwszej mikcji po podaniu mitomycyny. Mitomycyna to substancją mutagenną i potencjalnie rakotwórczą dla ludzi. Nie wolno dopuszczać do kontaktu produktu leczniczego ze skórą i błonami śluzowymi.

W przypadku wystąpienia zapalenia pęcherza moczowego należy zastosować leczenie objawowe miejscowymi lekami przeciwzapalnymi i przeciwbólowymi. W większości przypadków leczenie mitomycyną można kontynuować, w razie potrzeby w zmniejszonej dawce. Zgłaszano pojedyncze przypadki alergicznego (eozynofilowego) zapalenia pęcherza moczowego, które wymagały przerwania leczenia (patrz punkt 4.8).

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U pacjentów w podeszłym wieku wydolność narządów wewnętrznych jest często fizjologicznie gorsza. Może to powodować przedłużającą się depresję szpiku kostnego w związku z czym mitomycynę należy w tej populacji pacjentów podawać z zachowaniem szczególnej ostrożności ściśle monitorując stan pacjenta.

### *Toksyczność szpikowa*

Ze względu na toksyczny wpływ mitomycyny na szpik kostny inne metody leczenia wywołujące działanie mielotoksyczne (w szczególności chemioterapia i radioterapia) muszą być stosowane z zachowaniem szczególnej ostrożności, aby zmniejszyć ryzyko addytywnego, hamującego wpływu na czynność szpiku kostnego.

Długotrwałe stosowanie produktu leczniczego może prowadzić do kumulacji toksycznego wpływu na szpik kostny. Objawy zahamowania czynności szpiku kostnego mogą pojawić się z opóźnieniem, największe nasilenie osiąga po 4-6 tygodniach, kumuluje się po długotrwałym użyciu produktu leczniczego i często wymaga indywidualnego zmodyfikowania dawkowania.

U pacjentów leczonych jednocześnie innymi lekami przeciwnowotworowymi opisywano przypadki białaczki ostrej (w części przypadków poprzedzoną fazą przedbiałaczkową) oraz zespołu mielodysplastycznego.

Szczególność ostrożność należy zachować w przypadku wystąpienia nasilenia choroby zakaźnej lub skłonności do krwawień.

W przypadku pojawienia się objawów ze strony układu oddechowego, które nie wynikają z choroby podstawowej, stosowanie produktu leczniczego należy natychmiast przerwać. Działania toksyczne na układ oddechowy dobrze reagują na leczenie glikokortykosteroidami.

Podawanie produktu leczniczego należy natychmiast przerwać również wówczas, gdy pojawią się objawy hemolizy lub niewydolności nerek (nefrotoksyczności). Wystąpienie zespołu hemolityczno-

mocznicowego [ang. haemolytic-uraemic syndrome, HUS: nieodwracalna niewydolność nerek, mikroangiopatyczna niedokrwistość hemolityczna (ang. microangiopathic hemolytic anemia, zespół MAHA) i trombocytopenia] zazwyczaj prowadzi do zgonu.

Przy dawkach większych niż 30 mg/m<sup>2</sup> pc. podawanych dożylnie opisywano przypadki mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej. Zaleca się ściśle monitorowanie czynności nerek. Dotychczas nie odnotowano żadnego przypadku MAHA po podaniu mitomycyny do pęcherza moczowego.

Z najnowszych danych wynika, że właściwym postępowaniem w celu usunięcia kompleksów immunologicznych, które wydają się odgrywać istotną rolę w wywoływaniu objawów, jest wykonanie próby leczenia za pomocą immunoadsorpcji z wykorzystaniem kolumny z białkiem A gronkowca złocistego.

Zastosowanie szczepionki zawierającej żywe wirusy (np. szczepionka przeciwko żółtej febrze) zwiększa ryzyko zakażeń i innych działań niepożądanych, takich jak krowianka zgorzelinowa i krowianka uogólniona u pacjentów z obniżoną immunokompetencją, tak jak w trakcie leczenia mitomycyną. Dlatego też w trakcie leczenia nie wolno podawać szczepionek zawierających żywe wirusy. Zaleca się także zachowanie ostrożności podczas stosowania tego typu szczepionek również po zakończeniu chemoterapii i nie stosować ich wcześniej niż 3 miesiące od przyjęcia ostatniej dawki chemioterapii (patrz punkt 4.5).

Zalecane badania kontrolne i środki bezpieczeństwa przy podaniu dożylnym:

#### *Przed zastosowaniem leczenia*

- Morfologia krwi obwodowej
- Badania czynnościowe układu oddechowego w przypadku podejrzenia niewydolności oddechowej
- Oznaczenie parametrów czynnościowych nerek w celu wykluczenia niewydolności nerek
- Oznaczenie parametrów czynnościowych wątroby w celu wykluczenia niewydolności wątroby

#### *W trakcie stosowania leczenia*

- Regularne monitorowanie morfologii krwi obwodowej
- Ścisłe monitorowanie czynności nerek

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Możliwe jest wystąpienie interakcji prowadzących do mielotoksyczności między mitomycyną, a innymi produktami leczniczymi i nefarmakologicznymi metodami leczenia wywierającymi również toksyczny wpływ na szpik kostny (w szczególności innymi produktami leczniczymi z grupy cytostatyków oraz radioterapią).

Jednoczesne stosowanie mitomycyny z alkaloidami barwinka lub z bleomycyną może prowadzić do nasilenia toksycznego wpływu na układ oddechowy.

U pacjentów otrzymujących mitomycynę łącznie z 5-fluorouracylem lub tamoksyfenem opisywano zwiększone ryzyko zespołu hemolityczno-mocznicowego.

W doświadczeniach na zwierzętach stwierdzono, że chlorowodorek pirydoksyny (witamina B<sub>6</sub>) znosi działanie mitomycyny.

U pacjentów leczonych mitomycyną nie należy stosować we wstrzyknięciach szczepionek zawierających żywe drobnoustroje, ponieważ może to prowadzić do zwiększonego ryzyka zakażenia żywym drobnoustrojem (patrz punkt 4.4).

Mitomycyna może nasilać kardiotoksyczne działanie produktu leczniczego dokсорubicyny.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### **Ciąża**

Brak danych dotyczących stosowania mitomycyny u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach wykazano wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Mitomycyna wywiera działanie mutagenne, teratogenne i rakotwórcze i może w związku z tym upośledzać rozwój zarodka. Mitomycyny nie należy stosować w okresie ciąży. W przypadku konieczności zastosowania mitomycyny u pacjentki w ciąży ze wskazań życiowych należy zasięgnąć konsultacji lekarskiej dotyczącej szkodliwego wpływu tego leczenia na dziecko.

##### **Karmienie piersią**

Wydaje się, iż mitomycyna przenika do mleka kobiecego. Ze względu na udowodnione działanie mutagenne, teratogenne i rakotwórcze mitomycyna nie może być podawana w okresie karmienia piersią. Przed rozpoczęciem leczenia mitomycyną pacjentka musi przerwać karmienie piersią.

##### **Płodność i antykoncepcja u mężczyzn i kobiet**

Pacjentki dojrzałe płciowo powinny w trakcie chemioterapii i przez okres do 6 miesięcy po jej zakończeniu stosować antykoncepcję albo powstrzymać się od odbywania stosunków płciowych.

Mitomycyna wywiera działanie genotoksyczne. Mężczyznom leczonym mitomycyną należy zalecić, aby w okresie przyjmowania tego produktu leczniczego oraz w okresie do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia unikali poczęcia dziecka. Należy zasięgnąć porady dotyczącej oddania nasienia przed rozpoczęciem leczenia gdyż mitomycyna może spowodować nieodwracalną niepłodność.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nawet kiedy ten produkt leczniczy stosowany jest zgodnie z instrukcjami, może on wywoływać nudności i wymioty, wydłużając czas reakcji do takiego stopnia, że dochodzi do upośledzenia zdolności prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn. Zjawisko to jest jeszcze bardziej nasilone w przypadku jednoczesnego stosowania alkoholu.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Poniżej wymieniono zdarzenia niepożądane w podziale na poszczególne grupy układów i narządów oraz kategorie częstości występowania. Kategorie częstości występowania definiowane są następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często (od  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko (od  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

##### **Możliwe działania niepożądane w przypadku podania ogólnego**

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi mitomycyny podawanej ogólnie są objawy ze strony układu pokarmowego, takie jak nudności i wymioty, a także zahamowanie czynności szpiku kostnego z leukopenią i najczęściej dominującą małopłytkowością. Do wspomnianego zahamowania czynności szpiku kostnego może dochodzić nawet u 65% pacjentów.

Efekt długotrwałego stosowania jest kumulatywny dlatego zahamowanie czynności szpiku kostnego często jest czynnikiem ograniczającym dawkę.

Odsetek pacjentów, u których należy spodziewać się wystąpienia ciężkich narządowych działań toksycznych w postaci śródmiąższowego zapalenia płuc lub nefrotoksyczności może osiągnąć 10%.

Mitomycyna jest potencjalnie hepatotoksyczna.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Bardzo często</u> Zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia, małopłytkowość <u>Rzadko</u> Niedokrwistość hemolityczna, mikroangiopatia zakrzepowa, w tym zakrzepowa plamica małopłytkowa <u>Częstość nieznaną</u> Niedokrwistość (anemia)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<u>Rzadko</u> Zagrażające życiu zakażenie, posocznica <u>Częstość nieznaną</u> Zakażenie
Zaburzenia układu immunologicznego	<u>Bardzo rzadko</u> Ciężka reakcja alergiczna
Zaburzenia serca	<u>Rzadko</u> Niewydolność serca po wcześniejszym leczeniu antybiotykami antrycylinowymi
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<u>Często</u> Śródmiąższowe zapalenie płuc, duszność, kaszel <u>Rzadko</u> Nadciśnienie płucne, choroba żylna-okluzyjna płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	<u>Bardzo często</u> Nudności, wymioty <u>Niezbyt często</u> Zapalenie błon śluzowych, zapalenie jamy ustnej, biegunka, jadłowstręt
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<u>Rzadko</u> Niewydolność wątroby, podwyższona aktywność aminotransferaz, żółtaczka, choroba żylna-okluzyjna wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Często</u> Osutka, alergiczna wysypka skórna, kontaktowe zapalenie skóry, erytrodyzestezja podeszwowo-dłoniowa <u>Niezbyt często</u> Łysienie <u>Rzadko</u> Uogólniona osutka
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<u>Często</u> Niewydolność nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, glomerulopatia, nefrotoksyczność <u>Rzadko</u> Zespół hemolityczno-mocznicowy (HUS, <i>haemolytic-uraemic syndrome</i> ) (często prowadzący do zgonu), mikroangiopatywna niedokrwistość hemolityczna (zespół MAHA)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Często</u> Po wynacznieniu: zapalenie tkanki podskórnej, martwica tkanek <u>Niezbyt często</u> Gorączka

### Możliwe działania niepożądane w przypadku podania do pęcherza moczowego

Działania niepożądane mogą wystąpić zarówno po podaniu do pęcherza moczowego, jak i po resekcji.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi mitomycyny podawanej do pęcherza moczowego są reakcje alergiczne skóry w postaci miejscowej wysypki (np. kontaktowe zapalenie skóry, również w postaci erytrodyzestezji podeszwowo-dłoniowej) oraz zapalenie pęcherza moczowego.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Często</u> Świąd, alergiczna wysypka skórna, kontaktowe zapalenie skóry, erytrodyzestezja podeszwowo-dłoniowa <u>Rzadko</u> Uogólniona osutka
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<u>Często</u> Zapalenie pęcherza moczowego (możliwe krwotoczne), bolesne oddawanie moczu, oddawanie moczu w nocy, ciągłego parcia na mocz, krwiomocz, miejscowe podrażnienie ściany pęcherza moczowego <u>Bardzo rzadko</u> Martwicze zapalenie pęcherza moczowego, alergiczne (eozynofilowe) zapalenie pęcherza moczowego, zwężenie dróg moczowych, zmniejszenie pojemności pęcherza, zwapnienie ścian pęcherza moczowego i zwłóknienie ścian pęcherza moczowego, perforacja ściany pęcherza <u>Częstość nieznana</u> <i>W przypadku wynaczynienia:</i> perforacja ściany pęcherza moczowego, martwica tkanki (tłuszczowej) w okolicy wynaczynienia, przetoka pęcherzowa, ropień

Po podaniu do pęcherza moczowego jedynie niewielkie ilości mitomycyny przenikają do krążenia ogólnego. Niemniej jednak, w bardzo rzadkich przypadkach zgłaszano następujące ogólnoustrojowe działania niepożądane:

Możliwe ogólnoustrojowe działania niepożądane występujące bardzo rzadko po podaniu do pęcherza moczowego:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia, małopłytkowość
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Śródmiąższowe zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty, biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferaz
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niewydolność nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania

produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również do podmiotu odpowiedzialnego.

#### **4.9 Przedawkowanie**

W przypadku przedawkowania należy spodziewać się wystąpienia ciężkich działań toksycznych w obrębie szpiku kostnego, włącznie z cytopenią z wyparcia komórek szpiku kostnego. Działanie toksyczne w pełni rozwija się klinicznie dopiero po około 2 tygodniach.

Okres, w którym liczba leukocytów spada do najniższej wartości, może wynosić 4 tygodnie. Zatem w przypadku przedawkowania konieczne jest długotrwałe monitorowanie parametrów hematologicznych.

Należy przy każdorazowym podaniu produktu leczniczego dołożyć wszelkich starań, aby uniknąć jego przedawkowania ponieważ nie istnieją żadne skuteczne odtrutki.

Jednakże, do tej pory nie odnotowano żadnego przypadku przedawkowania mitomycyny podawanej do pęcherza moczowego.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inne antybiotyki cytostaticzne  
kod ATC: L01D C03

Antybiotyk mitomycyna to cytostaticzny produkt leczniczy z grupy związków alkilujących.

Mitomycyna izolowana jest ze *Streptomyces caespitosus* i posiada działanie przeciwnowotworowe. Występuje w postaci farmakologicznie nieczynnej. Aktywacja do trójfunkcyjnego związku alkilującego przebiega szybko, albo przy fizjologicznym pH w obecności NADPH w surowicy, albo wewnątrzkomórkowo prawie we wszystkich komórkach ciała z wyjątkiem mózgu, bowiem mitomycyna nie przenika przez barierę krew-mózg. Trzy alkilujące rodniki wywodzą się z grupy chinonowej, azyrydynowej i uretanowej. Mechanizm działania oparty jest głównie na alkilowaniu DNA (oraz w mniejszym stopniu RNA) z zahamowaniem syntezy DNA. Stopień uszkodzenia DNA koreluje z efektem klinicznym i w komórkach opornych jest mniejszy niż w komórkach wrażliwych. Podobnie jak w przypadku innych związków alkilujących, komórki dzielące się ulegają uszkodzeniu w większym stopniu niż komórki pozostające w fazie spoczynkowej (G0) cyklu komórkowego. Dodatkowo uwalniane są wolne rodniki nadtlenkowe, szczególnie w przypadku stosowania większych dawek, które prowadzą do pęknięć DNA. Uwalnianie rodników nadtlenkowych wiąże się ze swoistym narządowo profilem działań niepożądanych.

#### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

##### Wełnianie

Po podaniu do pęcherza moczowego jedynie niewielka część mitomycyny przenika do surowicy.

Maksymalne stężenie mitomycyny w osoczu, wynoszące 0,05 mikrogramów/ml, odnotowano 40 minut po podaniu do pęcherza moczowego mitomycyny w dawce 40 mg. Jest to stężenie znacznie mniejsze niż stężenie mitomycyny w surowicy wynoszące 0,4 mikrogramów/ml, o którym wiadomo, że ma działanie mielosupresyjne. Niemniej jednak nie można całkowicie wykluczyć działania ogólnoustrojowego.

Dla porównania, po podaniu dożylnym mitomycyny w dawce 10-20 mg/m<sup>2</sup> pc. maksymalne stężenie w osoczu osiągało 0,4-3,2 mikrogramów/ml.

#### Dystrybucja

Biologiczny okres półtrwania jest krótki i wynosi 40-50 minut. Stężenie w surowicy obniża się dwuwykładniczo, przy czym w pierwszych 45 minutach spadek stężenia jest szybki, a po tym okresie — wolniejszy.

Po około 3 godzinach stężenie w surowicy zwykle jest już poniżej granicy wykrywalności.

#### Metabolizm i eliminacja

Głównymi miejscami metabolizmu i eliminacji po podaniu ogólnym jest wątroba. Duże stężenie mitomycyny stwierdza się zatem w pęcherzyku żółciowym. Wydalanie drogą nerkową odgrywa niezbyt istotną rolę.

Po podaniu do pęcherza mitomycyna jest wchłaniana tylko w niewielkich ilościach. Niemniej jednak, nie można całkowicie wykluczyć jej ogólnoustrojowego działania.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

U zwierząt mitomycyna wykazuje działanie toksyczne w stosunku do wszystkich dzielących się tkanek, szczególnie komórek szpiku kostnego i błony śluzowej przewodu pokarmowego. Zahamowaniu ulega również spermatogeneza.

Mitomycyna wywiera działanie mutagenne, rakotwórcze i teratogenne, co można wykazać w odpowiednich układach doświadczalnych.

#### ***Tolerancja miejscowa***

Mitomycyna wywołuje ciężką martwicę w przypadku wstrzyknięcia około żylnego bądź wycieku z naczynia krwionośnego do otaczających tkanek.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Mannitol E 421

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, poza tymi wymienionymi w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

Nieotwarte fiolki: 2 lata

Produkt leczniczy należy zużyć natychmiast po rekonstytucji.

Zawartość fiołki przeznaczona jest do jednorazowego użytku. Niewykorzystaną część przygotowanego roztworu należy usunąć.

#### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Warunki przechowywania produktu po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

#### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy pakowany jest we fiołki z oranżowego szkła typu I z korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem.

Mitomycin Accord, 10 mg i 20 mg dostępny jest w opakowaniach 1 lub 5 fiołek, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Podanie dożylnie:

Produktu leczniczego Mitomycin Accord 10 mg; 20 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji nie wolno rozpuszczać w wodzie.

Zawartość fiołki należy rozpuścić w roztworze soli fizjologicznej lub 20% roztworze glukozy w następujących proporcjach:

10 ml roztworu – 10 mg mitomycyny

20 ml roztworu – 20 mg mitomycyny

Rekonstytucja/ Rozcieńczalnik	Stężenie	pH	Osmolalność
Roztwór soli fizjologicznej	1 mg/ml (rekonstytucja) 0,1 mg/ml (rozcieńczenie)	4,5-7,5	Okolo 290 mOsm/Kg
20% roztwór glukozy	1 mg/ml (rekonstytucja) 0,1 mg/ml (rozcieńczenie)	3,5-7,0	Okolo 1100 mOsm/Kg

Podanie do pęcherza moczowego:

Zawartość fiołki należy rozpuścić w roztworze soli fizjologicznej lub buforze fosforowym o pH 7.4 lub wodzie do wstrzykiwań w następujących proporcjach:

10 ml roztworu – 10 mg mitomycyny

20 ml roztworu – 20 mg mitomycyny

Rekonstytucja/ Rozcieńczalnik	Stężenie	pH	Osmolalność
Roztwór soli fizjologicznej	1 mg/ml	4,5-7,5	Okolo 290 mOsm/Kg
Bufor fosforowy	1 mg/ml	6,0-8,5	Okolo 185 mOsm/Kg

pH 7.4			
Woda do wstrzykiwań	1 mg/ml	5,0-7,5	Od 5 do 15 mOsm/Kg

Kobiety należące do personelu medycznego będące w ciąży nie powinny przygotowywać ani podawać tego produktu leczniczego. Nie należy dopuszczać do kontaktu produktu leczniczego Mitomycin Accord ze skórą. Jeśli jednak do tego dojdzie, wówczas skórę należy kilkakrotnie spłukać 8,4% roztworem dwuwęglanu sodu, a następnie umyć wodą z mydłem. Narażonej skóry nie należy smarować kremem do rąk ani emolientem, gdyż może to zwiększyć przenikanie mitomycyny do naskórka.

W przypadku kontaktu z oczami należy je kilkakrotnie przepłukać solą fizjologiczną. Następnie osobę narażoną należy obserwować przez kilka dni pod kątem ewentualnego uszkodzenia rogówki. Jeśli będzie to konieczne, należy wdrożyć odpowiednie leczenie.

Roztwór po rekonstytucji jest klarowny, barwy niebiesko-fioletowej, bez widocznych cząstek stałych.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Wszelkie odpady należy usunąć zgodnie z obowiązującymi w szpitalu procedurami dla materiałów cytotoksycznych z uwzględnieniem aktualnych przepisów dotyczących unieszkodliwiania

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

#### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

10 mg – 23154  
20 mg – 23155

#### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.04.2016  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19.11.2020

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

04.02.2026