МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

УТВЕРЖДАЮ
Руководитель Департамента
Государственного контроля
лекарственных средств и медицинской
техники Минздрава России
Акимочкин В.Б.
"17" октября 2003 г.

ОДОБРЕНО
Фармакологическим комитетом
Минздрава России
"13" марта 2003 г.
Протокол 2

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

ВЕРО-МИТОМИЦИН

Регистрационный номер _____

Торговое название препарата: Веро-митомицин

Международное непатентованное название: Митомицин.

Химическое название: [1aR-(1a альфа, 8бета, 8a альфа, 8Ь альфа)]-6-Амино-8-[[(аминокарбонил)окси]метил]-1,1a,2,8,8a,8Ь-гексагидро-8a-метокси-5-метилазирино [2',3':3,4] пирроло[1,2-a] индол-4,7-дион.

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инъекций.

Состав: Активное вещество митомицин – 0,01 г; 0,02 г и 0,002 г.
Вспомогательные вещества: маннит, глюкоза.

Описание: пористая масса серого или серого с фиолетовым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевое средство, антибиотик.
Код АТХ [L01DC03].

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Митомицин - антибиотик с противоопухолевой активностью, выделенный из культуры гриба Streptomyces ceaspitosus. Прерывает синтез ДНК, при высоких концентрациях подавляет синтез белка и РНК. Наиболее активен в фазах G и S митоза. После ферментативной активации в тканях он действует как би- и трифункциональный алкилирующий препарат. Обладает относительно слабой иммунодепрессивной активностью. Как и другие цитостатики, оказывает миелосупрессивное действие.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При внутривенном способе введения митомицин быстро выводится из плазмы крови. При болюсном введении 30 мг концентрация препарата в плазме снижается на 50 % за 17 минут. После введения 30, 20 или 10 мг препарата внутривенно, максимальные концентрации препарата в сыворотке составляю 2,4 мкг/мл, 1,7 мкг/мл и 0,52 мкг/мл соответственно.
Клиренс препарата определяется преимущественно степенью метаболизма его в печени, однако, препарат метаболизируется и другими тканями. Скорость клиренса обратно пропорциональна максимальной концентрации препарата в сыворотке. Период полувыведения двухфазный (5-15 минут начальная фаза и около 50 минут – конечная). Выводится митомицин в основном почками (около 10 % в неизменном виде). Поскольку метаболические пути насыщаются при достаточно низких дозах препарата, процент выделяемого с мочой вещества повышается при возрастании дозы.
Препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер.
У детей экскреция введенного внутривенно препарата происходит по тем же законам.
При введении в мочевой пузырь практически не всасывается.

"ЛЭНС-Фарм"

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Рак желудка, рак поджелудочной железы, рак пищевода, рак печени, рак желчных протоков, рак толстой и прямой кишки, рак молочной железы, рак шейки матки, рак вульвы, немелкоклеточный рак легкого, мезотелиома, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, опухоли головы и шеи. Препарат рекомендуется как для монотерапии, так и в комбинации с другими высокоэффективными химиопрепаратами, а также для паллиативного лечения при отсутствии положительного ответа на лечение ранее применявшимися средствами.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к митомицину.
Выраженная гипоплазия костного мозга.
Тяжелая форма хронической почечной недостаточности (ХПН) (при концентрации креатинина в плазме выше 1,7 мг/100мл).
Детский возраст.
Тромбоцитопения, нарушение свертываемости крови, повышенная кровоточивость.
Беременность и период кормления грудью.
Острые инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы (в т.ч. ветряная оспа, опоясывающий лишай).
С осторожностью – ветряная оспа (в настоящее время или в анамнезе), herpes zoster, инфекционные заболевания, ХПН, выраженное угнетение функции костного мозга (в т.ч. при лечении цитостатиками, лучевой терапии).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Режим дозирования устанавливается индивидуально в зависимости от показаний, состояния пациента и применяемой схемы противоопухолевой терапии.
Препарат вводится внутривенно струйно или внутрипузырно (при опухолях мочевого пузыря). При необходимости препарат может быть введен внутриартериально, внутриплеврально или внутрибрюшинно.
При монотерапии обычно используют следующие схемы в/в капельного введения:
2 мг/кв.м (увеличение дозы не приводит к повышению эффекта) с интервалом 4-6 нед;
или 2 мг/кв.м поверхности тела, 5 дней в неделю в течение 2 нед (с 1 по 5 и с 8 по 12 дни курса) каждые 4-6 нед; или 4-6 мг 1-2 раза в неделю;
при необходимости высокодозной терапии – по 10-30 мг 1-3 (и более) раза в неделю.
В составе комплексной терапии: в/в капельно по 10 мг/кв.м поверхности тела 1 раз каждые 6-8 нед или 2-4 мг 1-2 раза в неделю.
Максимальная доза при в/в введении – 30 мг/сут.
В/а, внутриплеврально или внутрибрюшинно вводят по 2-10 мг ежедневно.
В мочевой пузырь вводят 30-40 мг (до 60 мг), растворенных в 0,95 растворе натрия хлорида до концентрации не более 1 мг/ мл, 1 раз в неделю, в течение 6-8 недель и далее ежемесячно в течение 6 мес, либо по 4-10 мг ежедневно или каждые 2 дня.
Учитывая возможность кумулятивной миелосупрессии, вызываемой Митомицином, при последующих в/в введениях препарата дозу корректируют в зависимости от выраженности угнетения функции костного мозга предлагается следующая схема:

Минимальные показатели крови после введенной дозы		Последующая доза препарата в процентах от предыдущей дозы
Лейкоциты в 1 мм^3 крови	Тромбоциты в 1 мм^3 крови	
более 4000	более 100000	100
3999-3000	99999-75000	100
2999-2000	74999-25000	70
менее 2000	менее 25000	50

Повторно препарат следует вводить только при восстановлении количества лейкоцитов до 4000/мм^3 и тромбоцитов до 100000/мм^3 крови. При использовании митомицина в комбинации

с другими миелосупрессивными препаратами дозу препарата следует скорректировать соответствующим образом.

Приготовление раствора: содержимое флакона растворяют непосредственно перед употреблением в воде для инъекций до концентрации 0.4 мг/мл (2 мг активного вещества на 5 мл) и встряхивают до растворения.

Флакон по:	Количество растворителя
2 мг	4 мл
10 мг	20 мл
20 мг	40 мл

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

*Со стороны дыхательной системы:*острое удушье, бронхоспазм.

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, тромбоцитопения, анемия.

Со стороны системы дыхания: одышка, сухой кашель, инфильтраты в легких.

Со стороны мочевыделительной системы: повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, гемолитический уремический синдром, сопровождающийся преимущественно тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией с фрагментацией эритроцитов и анурической формой острой почечной недостаточностиНарушение функции почек (протеинурия, гематоурия), отеки, гиперкреатитинемия, синкопальные состояния. Другими более редкими проявлениями синдрома могут быть отек легких, нейропатии. Развитие гемолитического уремического синдрома наблюдалось у больных, получавших митомицин внутривенно в виде монотерапии или в комбинации с другими цитостатиками в дозах превышающих 60 мг.

Со стороны ССС: артериальная гипертония, снижение сократимости миокарда, развитие или усугубление течения сердечной недостаточности (у больных ранее получавших доксорубицин)

Со стороны пищеварительной системы: диарея, нарушения функции печени, стоматит или эзофагит, тошнота, рвота, анорексия.

Со стороны кожных покровов: изъязвления кожи, обратимая алопеция, иногда кожная сыпь.

Местные реакции: тромбофлебит, целлюлит, при попадании препарата под кожу – покраснение, боль.

Прочие: акроцианоз, головная боль, повышение температуры тела, ощущение онемения или покалывания в пальцах рук и ног; багровые полосы на ногтях, необычная усталость или слабость.

При внутрипузырном применении – атрофия мочевого пузыря, раздражение мочеполовых путей, дизурия, цистит, ночной энурез, повышенная частота мочеиспускания, гематурия и другие симптомы местного раздражения. Сыпь и зуд на руках и в области гениталий.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Специфический антидот при передозировке не известен, следует проводить симптоматическую терапию.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

При одновременном применении митомицина с препаратами, оказывающими миелотоксическое и нефротоксическое действие, а также в сочетании с лучевой терапией возможно усиление токсичности.

При предварительном или одновременном введении больным винкаалкалоидов с препаратом митомицин возможно развитие острого респираторного дистресс-синдрома. Также развитие данного синдрома было отмечено у пациентов, получавших лечение митомицином и дышавших перед операцией смесью, содержащей более 50 % кислорода.

У больных, ранее получавших доксорубицин, при лечении митомицином возможно развитие застойной сердечной недостаточности. При одновременном применении с доксорубицином

возможно усиление кардиотоксического действия (общая доза доксорубицина не должна превышать 450 мг/кв.м).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Митомицин следует применять под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами.

Митомицин следует вводить медленно строго внутривенно, избегая экстравазации.

В случае возникновения легочной токсичности применение митомицина следует прекратить и назначить лечение глюкокортикостероидами.

На протяжении курса лечения и в течение 8 недель после его окончания необходим контроль за показателями периферической крови (количество лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, гемоглобина) и концентрацией креатинина и мочевины в сыворотке крови. При повышении концентрации креатинина в сыворотке выше 150мкмоль/л или прогрессировании заболевания, терапию митомицином прекращают.

Женщинам и мужчинам во время лечения и в течение 3-х месяцев после окончания терапии Митомицином следует использовать надежные способы контрацепции.

Не рекомендуется применение вместо хирургического и лучевого лечения; монотерапию или химиотерапию первой линии проводят в случае особой необходимости. С осторожностью назначают при нарушении функции костного мозга, печени, почек, инфекций. Соблюдать осторожность при появлении признаков угнетения функции костного мозга. Угнетение функции костного мозга может возникнуть в любое время в течение 8 недель. Наибольшее снижение количества лейкоцитов и тромбоцитов в среднем наблюдается через 4 недели, восстановление показателей крови в среднем через 10 недель после введения препарата. Митомицин вызывает кумулятивную миелосупрессию, о чем больные должны быть обязательно проинформированы.

Митомицин, являясь иммунодепрессантом, может снижать ответ на вакцинацию, если она проводится одновременно с терапией митоксантроном. Интервал между прекращением применения иммунодепрессантов и восстановлением способности реагировать на вакцину (инактивированную или живую) зависит от дозы, основного заболевания и других факторов и варьирует от 3 мес. До 1 года. Рекомендован отказ от иммунизации, если она не одобрена врачом; другим членам семьи больного, проживающим с ним, также следует отказаться от иммунизации пероральной вакциной против полиомиелита; избегать контактов с людьми, получавшими вакцину против полиомиелита, или носить защитную маску, закрывающую нос и рот.

При применении различных растворителей стабильность раствора меняется: 5% раствор декстрозы – стабильность 3ч., 0,9% раствор натрия хлорида - 12 ч., натрия лактат для - инъекций – 24ч.

Избегать контактов с больными бактериальными инфекциями.

Требуется особенно тщательный контроль при длительном лечении (наблюдать за побочными эффектами!).

В период лечения и в течение 7-8 недель после его окончания необходимо регулярное наблюдение за клеточным составом периферической крови, функциональными показателями печени и почек.

При появлении необычных кровотечений или кровоизлияний, черного дегтеобразного стула, крови в моче или кале или точечных красных пятен на коже немедленно проконсультироваться с врачом.

Важно потребление достаточного количества жидкости и последующее усиление диуреза для обеспечения выведения мочевой кислоты.

ФОРМА ВЫПУСКА

Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций

1, 3 или 5 флаконов в картонной пачке с инструкцией по применению.

"ЛЭНС-Фарм"

СРОК ГОДНОСТИ
2 года.
Препарат не следует использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ
Список Б. В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.
Хранить в недоступном для детей месте.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК
По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ
ООО «ЛЭНС-Фарм», 143000, Московская область, г. Одинцово, Можайское шоссе, 71. Тел.(095) 792-5330.

Директор ИДКЭЛС,
профессор В.В. Чельцов

Начальник Медицинского
Управления Т.И. Скоблик

"ЛЭНС-Фарм"