

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МИТОМИЦИН

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Митомицин

Международное непатентованное или группировочное наименование:
Митомицин

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и внутривенного введения.

Состав

1 флакон содержит:

действующее вещество:

митомицин – 10 мг или 20 мг

вспомогательное вещество:

маннитол (маннит) – 50 мг или 100 мг.

Описание

Пористая масса от серого до серо-фиолетового цвета. Гигроскопична.

Чувствительна к действию света.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, антибиотик.

Код АТХ: L01DC03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Митомицин – противоопухолевый антибиотик, выделенный из культуры гриба *Streptomyces ceaspitosus*. Ингибирует 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 били- или трифункциональный алкилирующий препарат. Обладает относительно слабой иммунодепрессивной активностью. Как и другие цитостатики оказывает миелосупрессивное действие.

Фармакокинетика

Всасывание и распределение

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 максимальная концентрация (C_{max}) препарата в сыворотке составляют 2,4 мкг/мл, 1,7 мкг/мл и 0,52 мкг/мл соответственно.

Препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Метаболизм и выведение

Клиренс митомицина 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.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У детей экскреция введенного внутривенно препарата происходит по тем же законам.

При введении в мочевой пузырь практически не всасывается.

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 эндометрия, рак вульвы, немелкоклеточный рак легкого, мезотелиома, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, злокачественные 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 или любому компоненту, входящему в состав препарата. Выраженная гипоплазия костного мозга. Тяжелая форма хронической почечной недостаточности (при концентрации креатинина в плазме выше 1,7 мг/100 мл). Детский возраст. Тромбоцитопения, нарушение свертываемости крови, повышенная кровоточивость. Беременность и период грудного вскармливания.

С осторожностью

Острые инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы (в т.ч. ветряная оспа, опоясывающий лишай). Хроническая почечная недостаточность. Выраженное угнетение функции костного мозга (в т.ч. при лечении цитостатиками, лучевой терапии).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение митомицина противопоказано в период беременности и грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Режим дозирования устанавливается индивидуально в зависимости от показаний, состояния пациента и применяемой схемы противоопухолевой терапии.

Препарат вводится внутривенно струйно или внутривузырно (при опухолях мочевого пузыря).

При необходимости препарат может быть введен внутриартериально, внутривузырно или внутривузырно.

При монотерапии обычно используют следующие схемы внутривенного капельного введения:

- 2 мг/ м² поверхности тела (увеличение дозы не приводит к повышению эффекта) с интервалом 4-6 нед;
- 2 мг/ м² 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.;
- 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:

- внутривенно капельно по 10 мг/м² поверхности тела 1 раз каждые 6-8 нед.;
- 2-4 мг 1-2 раза в неделю.

Максимальная доза при внутривенном введении – 30 мг/сут.

Внутриартериально, внутривузырно или внутривузырно вводят по 2-10 мг ежедневно.

В мочевой пузырь вводят 30-40 мг (до 60 мг), 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 внутривенных 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
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/мм³ и тромбоцитов до 100000/мм³ крови. При использовании митомицина в комбинации с другими миелосупрессивными препаратами дозу препарата следует скорректировать соответствующим образом.

Приготовление раствора

Приготовление раствора для внутривенного, внутриартериального, внутривенного или внутривенного введения

Содержимое флакона растворяют непосредственно перед применением в воде для инъекций. С флакона удаляют алюминиевый колпачок для обнаружения центральной части бромбутиловой резиновой пробки. С помощью подходящего стерильного шприца прокалывают бромбутиловую резиновую пробку и вводят во флакон дозировкой 10 мг – 25 мл, дозировкой 20 мг – 50 мл воды для инъекций (до концентрации 0,4 мг/мл) и встряхивают до

растворения. В течение 3 минут содержимое флакона должно полностью раствориться с образованием прозрачного раствора сине-фиолетового цвета.

Приготовление раствора для инстилляций в мочевого пузырь

С флакона удаляют алюминиевый колпачок для обнаружения центральной части бромбутиловой резиновой пробки. С помощью подходящего стерильного шприца прокалывают бромбутиловую резиновую пробку и вводят во флакон дозировкой 10 мг – 10 мл, дозировкой 20 мг – 20 мл стерильного 0,9 % раствора натрия хлорида (до концентрации не более 1 мг/мл) и встряхивают до растворения. В течение 3 минут содержимое флакона должно полностью раствориться с образованием прозрачного раствора сине-фиолетового цвета. Для получения необходимой для проведения инстилляций дозы объединяют соответствующее количество раствора, полученное из необходимого количества флаконов с препаратом.

Для введения допускается использовать только прозрачный раствор препарата.

Приготовленный раствор необходимо защищать от воздействия света.

Содержимое флакона предназначено для однократного использования.

Неиспользованный раствор должен быть утилизирован.

Нельзя смешивать приготовленный раствор митомицина с другими препаратами. Препарат необходимо использовать отдельно от других лекарственных средств.

Перед парентеральным введением раствора препарата следует убедиться в отсутствии в нем нерастворенных частиц.

Побочное действие

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, тромбоцитопения, анемия, угнетение костного мозга, угрожающие жизни инфекции, сепсис, гемолитическая анемия.

Со стороны дыхательной системы: интерстициальная пневмония, одышка,

кашель, затрудненное дыхание, легочная гипертензия, легочная веноокклюзионная болезнь (ВОБЛ).

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 недостаточности, микроангиопатико-гемолитическая анемия (Синдром Маха). Нарушение функции почек (протеинурия, гематурия), отеки, гиперкреатинемия, синкопальные состояния.

Другими более редкими проявлениями синдрома могут быть: отек легких, нейропатии. Развитие гемолитического уремического синдрома наблюдалось у пациентов, получавших митомицин внутривенно в виде монотерапии или в комбинации с другими цитостатиками в дозах, превышающих 60 мг.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия, снижение сократимости миокарда, развитие или усугубление течения сердечной недостаточности (у пациентов, ранее получавших доксорубицин).

Со стороны пищеварительной системы: диарея, мукозит, стоматит или эзофагит, тошнота, рвота, анорексия.

Со стороны гепатобилиарной системы: нарушение функции печени, повышение «печеночных» трансаминаз, желтуха, веноокклюзионная болезнь (ВОБ) печени.

Со стороны кожных покровов: экзантема, аллергическая кожная сыпь, контактный дерматит, ладонно-подошвенная эритема, алопеция, генерализованная экзантема.

Со стороны иммунной системы: серьезные аллергические реакции.

Местные реакции: тромбоз, 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 внутривузырном применении: зуд, аллергическая кожная сыпь, контактный дерматит, ладонно-подошвенная эритема, генерализованная экзантема, цистит (возможно геморрагический), дизурия, никтурия, поллакизурия, гематурия, раздражение стенки мочевого пузыря, некротический цистит, аллергический (эозинофильный) цистит, стеноз эфферентных мочевыводящих путей, уменьшение емкости мочевого пузыря, кальциноз и фиброз стенки мочевого пузыря.

Передозировка

Специфический антидот при передозировке неизвестен. В случаях передозировки 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 пациентам 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.

Сообщалось о повышенном риске гемолитико-уремического синдрома у пациентов, получавших одновременно митомицин и фторурацил или тамоксифен.

Во время лечения митомицином не следует вакцинироваться живыми вакцинами.

У пациентов, ранее получавших доксорубин, 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/м^2).

Совместное применение с алкалоидами барвинка или блеомицином может усилить легочную токсичность.

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 150 мкмоль/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 пациенты 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.

Избегать контакта 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, точечных красных пятен на коже необходимо немедленно проконсультироваться с врачом.

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

В период лечения митомицином следует воздерживаться от управления транспортными средствами и работы с потенциально опасными механизмами. Проводимая пациенту премедикация перед введением препарата может также оказывать негативное воздействие на способность к концентрации внимания.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и внутривузырного введения по 10 мг и 20 мг митомицина во флаконы вместимостью 30 мл и 50 мл из темного нейтрального стекла марки НС-1 или НС-3 закупоренные резиновыми бромбутиловыми пробками, обжатые алюминиевыми колпачками. Один флакон вместе с инструкцией по применению упаковывают в пачку из картона.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель: Акционерное общество «Омутнинская научная опытно-промышленная база» (АО «ОНОПБ»), Россия, 612711, Кировская область, Омутнинский район, территория Восточное городское поселение, территория дорога Восточный-Филипповка, стр. 3, корп. 1.

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии от потребителей: Акционерное общество «Омутнинская научная опытно-промышленная база» (АО «ОНОПБ»)/Акционерное общество «Омутнинская научная опытно-промышленная база» (АО «ОНОПБ»), Россия, Кировская обл., Омутнинский район, территория Восточное городское поселение, территория дорога Восточный-Филипповка, стр.3, корп.1.

Тел./факс: (83352) 33-4-67

E-mail: onorb@mail.ru

Начальник отдела контроля качества

АО «Омутнинская научная
опытно-промышленная база»

ИНН ЮЛ=4322000429, E=lawyer@onorb.ru,
ИНН=432202501349, СНИЛС=06018741439,
ОГРН=1024300963180, Т="Начальник отдела контроля
качества АО ""ОНОПБ""", О="АО ""ОНОПБ""", STREET=""
ТЕР ДОРОГА ВОСТОЧНЫЙ-ФИЛИППОВКА, КОРП 1, СТР
3", L=р-н Омутнинский, S=43 Кировская область, C=RU,
G=Вячеслав Григорьевич, SN=Козлов, CN="АО ""ОНОПБ"""
я подтверждаю этот документ своей удостоверяющей
подписью
2023-10-25 11:00:50

В.Г. Козлов