

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МИТОМИЦИН-ДЕКО

Регистрационный номер:**Торговое наименование:** Митомицин-ДЕКО**Международное непатентованное или группировочное наименование:** митомицин**Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и внутривенного введения**Состав**

Состав на 1 флакон

действующее вещество:

митомицин С	2,0 мг	10,0 мг	20,0 мг
-------------	--------	---------	---------

вспомогательные вещества:

маннитол	40,0 мг	200,0 мг	400,0 мг
----------	---------	----------	----------

декстроза безводная	8,0 мг	40,0 мг	80,0 мг
---------------------	--------	---------	---------

Описание: пористая масса серого или серого с фиолетовым оттенком цвета**Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевые средства; цитотоксические антибиотики и родственные соединения; другие цитотоксические антибиотики**Код АТХ:** L01DC03**Фармакологические свойства***Фармакодинамика*

Митомицин представляет собой цитостатическое лекарственное средство из группы алкилирующих препаратов. Антибиотик с противоопухолевым эффектом, выделенный из культуры *Streptomyces ceaspitosus*. В исходной форме неактивен. Быстро активируется с превращением в трифункциональный алкилирующий препарат при физиологическом значении pH в присутствии никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ) в сыворотке крови, либо внутриклеточно практически во всех клетках организма за исключением головного мозга (так как митомицин не преодолевает гематоэнцефалический барьер). Все три алкилирующих радикала происходят от хинона, азиридина и уретановой группы.

Механизм действия основан преимущественно на алкилировании ДНК (в меньшей степени РНК) с соответствующим ингибированием синтеза ДНК. Степень повреждения ДНК коррелирует с клиническим эффектом и ниже в резистентных клетках, чем в

чувствительных клетках. Более активен в фазе пролиферации, чем в фазе покоя клеточного цикла.

Дополнительным механизмом действия, особенно при воздействии высоких доз митомицина, является высвобождение свободных пероксидных радикалов, приводящих к разрывам ДНК. Высвобождение пероксидных радикалов ассоциировано с органоспецифическим паттерном побочных эффектов.

Фармакокинетика

Абсорбция

После *внутрипузырного* введения лишь незначительная часть митомицина попадает в плазму крови. Максимальное значение концентрации 0,05 мкг/мл обнаруживалось через 40 минут после *внутрипузырного* введения дозы 40 мг митомицина, что значительно меньше концентрации 0,4 мкг/мл, которая, как считается проявляет миелосупрессивную активность. Тем не менее, системный эффект митомицина при таком способе введения не может быть полностью исключен.

После *внутривенного* введения в дозе 10-20 мг/м² измеренные пиковые значения концентрации митомицина в плазме составили 0,4-3,2 мкг/мл.

Распределение

Биологический период полураспада короткий, от 40 до 50 минут. Концентрация в сыворотке крови падает биэкспоненциально, быстро в течение первых 45 минут и медленнее после этого.

Примерно через 3 часа после введения концентрация в сыворотке обычно падает ниже предела обнаружения.

Биотрансформация и элиминация

После системного введения митомицин метаболизируется и выводится преимущественно печенью. Соответственно, высокие концентрации препарата обнаруживаются в желчном пузыре. Почечная экскреция играет лишь незначительную роль в выведении препарата.

Данные доклинической безопасности

В исследованиях на животных было выявлено токсическое действие митомицина на все пролиферирующие ткани, особенно на клетки костного мозга и слизистой желудочно-кишечного тракта, а также ингибирующее воздействие на сперматогенез.

Показания к применению

Препарат Митомицин-ДЕКО показан к применению у взрослых для лечения следующих заболеваний:

- 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 применяют как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной химиотерапии, а также для паллиативного лечения при отсутствии положительного ответа на лечение ранее применявшимися средствами.

Противопоказания

- гиперчувствительность 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 до 18 лет;
- 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

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Женщины с детородным потенциалом должны использовать надежные методы

контрацепции или воздерживаться от половой жизни во время лечения митомицином и в течение 6 месяцев после его окончания. В случае наступления беременности на фоне лечения препаратом пациентке следует проинформировать об этом своего лечащего врача и получить консультацию специалиста-генетика.

Мужчинам, которым назначено лечение препаратом, рекомендуется использовать надежные методы контрацепции во время лечения митомицином и в течение 6 месяцев после его окончания.

Беременность

Митомицин генотоксичен и может негативно воздействовать на развитие эмбриона и плода. Применение митомицина противопоказано в период беременности (см. раздел «Противопоказания»).

Лактация

Митомицин проникает в грудное молоко, поэтому, ввиду его мутагенной, тератогенной и канцерогенной активности, в период лечения митомицином грудное вскармливание должно быть прекращено (см. раздел «Противопоказания»).

Фертильность

Митомицин генотоксичен. Мужчинам рекомендуется получить консультацию по вопросу криоконсервации спермы до начала лечения митомицином в связи с риском необратимого бесплодия (см. раздел «Фармакологические свойства». «Данные доклинической безопасности»).

Способ применения и дозы

Лечение препаратом должно проводиться под контролем врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой терапии.

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

Препарат вводится внутривенно или внутривезикулярно (при опухолях мочевого пузыря).

При внутривенном применении препарат следует вводить строго внутривенно, избегая экстравазации (см. раздел «Особые указания»).

При необходимости препарат может быть введен внутриартериально, внутривезикулярно или внутривентрально.

При монотерапии обычно используются следующие схемы внутривенного капельного введения:

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

- 2 мг/м² поверхности тела, 5 дней в неделю в течение 2 недель (с 1 по 5 и с 8 по 12 дни курса) каждые 4-6 недель;
- 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 недель;
- 2-4 мг 1-2 раза в неделю.

Максимальная доза при внутривенном введении – 30 мг/сутки.

Внутриартериально, внутриплеврально или внутрибрюшинно вводят по 2-10 мг ежедневно.

В мочевого пузырь вводят 30-40 мг (до 60 мг), растворенных в 0,9 % 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 месяцев, 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 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 100000/мм³ крови. При использовании митомицина в комбинации с другими миелосупрессивными препаратами дозу препарата следует скорректировать соответствующим образом.

Дети

Препарат Митомицин-ДЕКО противопоказан у детей в возрасте до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены) (см. раздел «Противопоказания»).

Приготовление растворов

Для инфузионного введения митомицина содержимое флакона растворяют непосредственно перед применением в воде для инъекций до концентрации 0,4 мг/мл (2 мг действующего вещества на 5 мл) и встряхивают до растворения.

Содержание действующего вещества во флаконе	Количество растворителя
2 мг	5 мл
10 мг	25 мл
20 мг	50 мл

Для внутривенного введения митомицина содержимое флакона растворяют непосредственно перед применением в 0,9 % растворе натрия хлорида до концентрации не более 1 мг/мл.

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением растворителей, упомянутых выше.

Восстановленный раствор представляет собой прозрачный раствор синего или синего с фиолетовым оттенком цвета.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

Меры предосторожности при работе с препаратом

Как и при обращении с другими потенциально токсичными противоопухолевыми препаратами, следует соблюдать меры предосторожности при обращении и приготовлении раствора для инъекций и внутривенного введения препарата Митомицин-ДЕКО. Приготовление раствора цитотоксического препарата должно проводиться специально обученным персоналом. Разводить препарат следует в асептических условиях в специально отведенном помещении. Необходимо принимать все меры для предотвращения попадания раствора препарата на кожу и слизистые оболочки, в частности, пользоваться защитной одеждой (халат, шапочка, маска, очки, одноразовые перчатки). При попадании митомицина на кожу необходимо тщательно промыть кожу водой с мылом. При попадании митомицина на слизистые оболочки необходимо немедленно и тщательно промыть их большим количеством воды.

Побочное действие

Резюме профиля безопасности

Системная терапия митомицином

Наиболее частыми неблагоприятными нежелательными реакциями при системном применении митомицина являются реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (такие как тошнота и рвота), и подавление функции костного мозга, проявляющееся обычно доминирующей тромбоцитопенией, а также лейкопенией. Миелосупрессии подвержено до 65 % пациентов. Поскольку влияние митомицина на функцию костного

мозга носит кумулятивный характер, миелосупрессия часто является ограничивающим дозу нежелательной реакцией.

До 10 % пациентов, проходящих системную терапию митомицином, демонстрируют серьезную органную токсичность, проявляющуюся в виде интерстициальной пневмонии или нефротоксичности.

Митомицин обладает гепатотоксическим потенциалом.

Внутрипузырное применение митомицина

Нежелательные реакции могут быть результатом внутрипузырной инстиляции раствора препарата, либо следствием глубокой трансуретральной резекции.

Наиболее распространенными нежелательными реакциями внутрипузырного введения митомицина являются кожные аллергические реакции в виде местной экзантемы (например, контактный дерматит, также в форме ладонно-подошвенной эритемы), и цистит.

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$);

очень редко ($< 1/10\ 000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с классами систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA.

Системная терапия митомицином

Инфекции и инвазии:

редко: угрожающие жизни инфекции, сепсис

частота неизвестна: развитие инфекций

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

очень часто: угнетение функции костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения

редко: гемолитическая анемия, тромботическая микроангиопатия (включая тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру)

частота неизвестна: анемия

Нарушения со стороны иммунной системы:

очень редко: тяжелые аллергические реакции

Нарушения со стороны сердца:

редко: тяжелая сердечная недостаточность после предшествующей терапии антрациклинами

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

часто: интерстициальная пневмония, одышка, кашель, затрудненное дыхание

редко: легочная гипертензия, веноокклюзионная болезнь легких

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

очень часто: тошнота, рвота

нечасто: мукозит, стоматит, диарея, анорексия

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

редко: нарушения функции печени, повышение активности «печеночных» трансаминаз, желтуха, веноокклюзионная болезнь печени

Нарушения со стороны кожи подкожных тканей:

часто: экзантема, аллергическая кожная сыпь, контактный дерматит, ладонно-подошвенная эритема

нечасто: алопеция

редко: генерализованная экзантема

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

часто: нарушение функции почек (протеинурия, гематурия), повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, гломерулопатия, нефротоксичность

редко: гемолитико-уремический синдром (обычно с летальным исходом), микроангиопатическая гемолитическая анемия

Общие нарушения и реакции в месте введения:

часто: целлюлит и/или некроз прилежащих тканей после экстравазации

нечасто: лихорадка

Внутрипузырное применение митомицина

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

часто: зуд, аллергическая кожная сыпь, контактный дерматит, ладонно-подошвенная эритема

редко: генерализованная экзантема

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

часто: цистит (возможно геморрагический), дизурия, никтурия, поллакиурия, гематурия, местное раздражение стенки мочевого пузыря

очень редко: некротический цистит, аллергический (эозинофильный) цистит, стеноз мочевыводящих путей, уменьшение емкости (сморщивание) мочевого пузыря, кальцинирование и фиброз стенок мочевого пузыря, перфорация мочевого пузыря
частота неизвестна: в случае экстравазации - перфорация мочевого пузыря, (жировой) некроз окружающих тканей, свищ мочевого пузыря, абсцессы

Системные нежелательные реакции, очень редко развивающиеся после внутривульварного введения

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

очень редко: лейкопения, тромбоцитопения

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

очень редко: интерстициальная болезнь легких

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

очень редко: тошнота, рвота, диарея

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

очень редко: повышение активности «печеночных» трансаминаз

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

очень редко: алопеция

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

очень редко: нарушение функции почек

Общие нарушения и реакции в месте введения

очень редко: лихорадка

Передозировка

Симптомы

Проявление тяжелой миелотоксичности, миелофтиза, полностью развивающихся в течение приблизительно двух недель после применения препарата. Снижение количества лейкоцитов до минимальных значений, продолжающееся около 4-х недель.

Лечение

Тщательный продолжительный мониторинг гематологических параметров. Антидот неизвестен. В случаях передозировки следует проводить симптоматическую терапию.

О случаях передозировки митомицина при внутривульварном применении не сообщалось.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Описанные далее взаимодействия возможны при системном применении митомицина.

При одновременном применении других методов лечения, негативно воздействующих на функцию костного мозга (в особенности других цитотоксических лекарственных препаратов, лучевой терапии), возможно взаимное усиление миелотоксичности.

Комбинация с винкаалкалоидами или блеомицином может усилить легочную токсичность.

Сообщалось о повышении риска гемолитико-уремического синдрома у пациентов, получавших одновременное внутривенное лечение митомицином и фторурацилом или тамоксифеном.

При доклиническом изучении пиридоксина гидрохлорид (витамин В) приводил к потере эффекта митомицина.

Митомицин может усиливать кардиотоксичность доксорубицина.

Ввиду риска развития инфекций не следует проводить во время лечения митомицином вакцинацию живыми вакцинами.

Особые указания

Ввиду токсического воздействия митомицина на костный мозг, другие методы миелотоксической терапии (в особенности другие цитостатики, лучевая терапия) должны применяться с особой осторожностью, с тем чтобы минимизировать риск аддитивной миелосупрессии.

Важно, чтобы препарат вводился строго внутривенно. В случае перивазального введения (экстравазации) митомицина следует ожидать развития обширного некроза в области введения. Для предотвращения таких ситуаций следует соблюдать следующие рекомендации:

- вводить раствор препарата следует в крупные вены на руках;
- вводить препарат необходимо не непосредственно в вену, а в предварительно установленную систему, убедившись в её надежности и хорошей проводимости;
- перед удалением канюли после центрального венозного введения препарата её следует промыть в течение нескольких минут тем же растворителем, который использовался для приготовления раствора препарата, чтобы удалить из неё остатки митомицина.

В случае экстравазации митомицина рекомендуется немедленно (и затем повторно каждые 4-8 часов) нанести на кожу в области поражения 99 % раствор диметилсульфоксида (ДМСО), а также использовать сухой холодный компресс. В течение не более 72 часов после экстравазации должна быть проведена консультация хирурга (при необходимости – пластического хирурга). Положительное влияние на регенерацию тканей может оказать применение витамина В₆ в дозе 200 мг путем системной инъекции.

У пожилых пациентов часто бывает снижена интенсивность физиологических функций, включая функцию костного мозга, возможна затяжная миелосупрессия, в связи с этим при применении митомицина у пациентов этой группы необходимо соблюдать особую осторожность и проводить тщательное клиническое наблюдение за состоянием пациентов.

При применении у людей митомицин проявляет мутагенные свойства, также возможно его канцерогенное воздействие. Необходимо избегать контакта препарата со слизистыми оболочками и кожей.

Длительная терапия митомицином может привести к кумулятивной миелотоксичности, которая может быть отсроченной, проявляться через 4-6 недель и, таким образом, являться кумулятивной и требующей индивидуальной коррекции дозы.

В случае возникновения симптомов нарушений со стороны легких, не связанных с основным заболеванием, лечение митомицином необходимо немедленно прекратить.

Проявления легочной токсичности хорошо поддаются лечению кортикостероидами.

Также лечение должно быть немедленно отменено при появлении симптомов гемолиза или признаков нарушения функции почек (нефротоксичности). Развитие гемолитико-уремического синдрома (сочетание необратимой почечной недостаточности, микроангиопатической гемолитической анемии и тромбоцитопении) обычно заканчивается летальным исходом.

При применении митомицина в дозах, превышающих 30 мг/м² поверхности тела, наблюдалась микроангиопатическая гемолитическая анемия; в случае применения таких доз препарата необходимо клиническое наблюдение пациента с тщательным мониторингом функции почек. После внутривенного применения митомицина случаев микроангиопатической гемолитической анемии до настоящего времени не наблюдалось.

Экстракорпоральная плазмаферез (с использованием иммуносорбентных колонок со стафилококковым протеином А) считается потенциально эффективной в таких случаях и может играть важную роль при появлении рассматриваемых симптомов.

Сообщалось о развитии острого лейкоза (в некоторых случаях с предшествующей предлейкемической фазой) и миелодиспластического синдрома у пациентов, получавших внутривенную терапию митомицином совместно с другими противоопухолевыми препаратами.

Рекомендуемые обследования и меры безопасности при применении митомицина внутривенно

Перед началом терапии:

- развернутый клинический анализ крови;
- при подозрении на предшествующее нарушение функции легких – функциональное тестирование легких;
- исследование функции почек для исключения почечной недостаточности;
- исследование функции печени для исключения печеночной недостаточности.

Во время лечения:

- регулярный анализ крови;
- тщательный контроль функции почек.

В случае применения митомицина в виде инстилляций в мочевой пузырь необходимо следить за тем, чтобы значение pH мочи было выше 6; при невыполнении этого условия необходимо провести подщелачивание мочи.

В случае появления цистита следует провести симптоматическое местное лечение противовоспалительными препаратами и анальгетиками. В большинстве случаев лечение митомицином может быть продолжено, в случае необходимости следует снизить дозу препарата. Сообщалось об отдельных случаях аллергического (эозинофильного) цистита, требующих отмены препарата (см. раздел «Побочное действие»).

Экстравазация при внутривульварном применении

Симптомы экстравазации при внутривульварном применении митомицина могут появиться как сразу после введения, так и через несколько недель или месяцев после него. Экстравазация возможна из-за незамеченной перфорации, истончения мышечной ткани или неправильного введения митомицина.

Первыми симптомами экстравазации являются боли в области таза или живота, которые рефрактерны к простым способам обезболивания. (жировой) некроз окружающих тканей, являющийся следствием экстравазации, наблюдался в большинстве таких случаев. Также сообщалось о перфорации мочевого пузыря, развитии фистулы и/или абсцесса.

В связи с этим в случае жалоб пациентов на боль в области таза или живота врач должен учесть возможность экстравазации с тем, чтобы исключить её тяжелые последствия.

Общая гигиена пациента после инстилляций

Рекомендуется вымыть руки и область гениталий после мочеиспускания. Это особенно касается первых мочеиспусканий после введения митомицина.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Некоторые нежелательные реакции, такие как тошнота, рвота, могут отрицательно влиять на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами. В особенности это касается сочетания с употреблением алкоголя. В период лечения препаратом необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и внутривузырного введения 2 мг, 10 мг, 20 мг

По 2,0 мг, 10,0 мг, 20,0 мг действующего вещества (митомицина) в стеклянные флаконы марки НС-1, НС-3 или 1-го гидролитического класса, герметично закупоренные пробками резиновыми на основе бутылкаучука или бромбутиловыми пробками для лиофильной сушки, обжатыми алюминиевыми или комбинированными колпачками.

1 флакон с инструкцией по медицинскому применению помещают в индивидуальную пачку из картона.

10 флаконов с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

50 флаконов (для дозировки 2,0 мг) с равным количеством инструкций по медицинскому применению помещают в коробку из картона (для стационаров).

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности 2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение/

Организация, принимающая претензии

ООО «КОМПАНИЯ «ДЕКО», Россия

129344, г. Москва, ул. Енисейская, д. 3, к. 4

телефон (499) 189-63-25

Производитель

ООО «КОМПАНИЯ «ДЕКО», Россия

Юридический адрес:

129344, г. Москва, ул. Енисейская, д. 3, к. 4

Адрес производства:

Тверская обл., г.о. Вышневолоцкий, п. Зеленогорский, ул. Советская, д. 6а