

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mitomycin medac, 40 mg intravesikaallahuse pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks Mitomycin medac'i viaal sisaldab 40 mg mitomütsiini.

INN. *Mitomycinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Intravesikaallahuse pulber ja lahusti.

Pulber: hall kuni hallikassinine pulber või kook.

Lahusti: selge ja värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Mitomütsiin on näidustatud **intravesikaalsel** manustamisel pindmise kusepõievähi retsidiivi ennetamiseks täiskasvanutel pärast transuretraalset reseksiooni.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Mitomycin medac'i peab manustama selles ravis kogenud arst ainult rangelt selle näidustuse korral.

Mitomycin medac on ette nähtud ainult intravesikaalseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

Annustamine

Ühe viaali sisu on vajalik üheks põie instillatsiooniks.

Mitomütsiiniga on mitu intravesikaalset raviskeemi, mis erinevad kasutatava mitomütsiini annuse, instillatsiooni sageduse ja ravi kestuse poolest.

Kui ei ole teisiti ette nähtud, on mitomütsiini annus 40 mg mitomütsiini, mis instilleeritakse põide üks kord nädalas. Võib kasutada ka raviskeeme, mille korral tehakse instillatsioone iga 2 nädala järel, üks kord kuus või iga 3 kuu järel.

Optimaalse raviskeemi, manustamissageduse ja ravi kestuse peab määrama eriarst konkreetse patsiendi põhjal.

Erirühmad

Eakad

Kliinilistest uuringutest ei ole saadud piisavalt andmeid mitomütsiini kasutamise kohta patsientidel vanuses ≥ 65 aastat.

Neeru- või maksakahjustus

Neeru- või maksakahjustusega patsientidel tuleb ravimit kasutada ettevaatlikult.

Lapsed

Mitomycin medac'i ohutus ja efektiivsus lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Mitomycin medac on ette nähtud ainult intravesikaalseks instillatsiooniks pärast lahustamist.

Seda ravimpreparaati on soovitatav kasutada selle optimaalse pH juures (kuseteede pH > 6) ning säilitada mitomütsiini kontsentratsiooni, vähendades vedeliku tarbimist enne instillatsiooni, selle ajal ja pärast seda. Põis tuleb enne instillatsiooni tühjendada. Mitomütsiin sisestatakse põie kateetri kaudu ja väikese survega. Iga instillatsiooni kestus peaks olema 1...2 tundi. Selle aja jooksul peaks lahusel olema piisav kokkupuude kogu põie limaskestaga. Seetõttu peaks patsient võimalikult palju liikuma. Pärast 2 tunni möödumist peaks patsient instilleeritud lahuse väljutama, eelistatavalt istuvas asendis.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes
- Imetamine
- Põieseina perforatsioon
- Tsüstiit

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tsüstiidi tekkimisel tuleb alustada sümptomaatilist ravi paiksete põletiku- ja valuvaistavate ravimitega. Enamikul juhtudel võib ravi mitomütsiiniga jätkata, vajadusel vähendatud annusega. Üksikjuhtudel on esinenud allergilist (eosinofiilset) tsüstiiti, mille tõttu tuli ravi lõpetada (vt lõik 4.8).

Mitomütsiini toksilise toime tõttu luuüdile tuleb olla eriti ettevaatlik müelotoksilise ravi teiste vormide (eelkõige teised tsütostaatikumid, kiiritus) manustamisel, et vähendada lisanduva müelosupressiooni riski.

Pikaajaline ravi võib põhjustada kumulatiivset toksilisust luuüdile. Luuüdi supressioon võib avalduda alles hiljem, väljendudes kõige tugevamini 4...6 nädala pärast, akumulierudes pikaajalise kasutamise järel ja vajades seetõttu sageli annuse individuaalset kohandamist.

Eakad

Eakatel patsientidel on sageli vähenenud füsioloogiline funktsioon, luuüdi depressioon, mis võib olla pikaajaline, seetõttu tuleb olla mitomütsiini manustamisel sellele rühmale eriti ettevaatlik ja jälgida hoolikalt patsiendi seisundit.

Mitomütsiin on inimesele mutageenne ja potentsiaalselt kantserogeenne aine. Tuleb vältida selle kokkupuudet naha ja limaskestadega.

Kopsusümptomite tekkimisel, mis ei ole põhjendatavad olemasoleva haigusega, tuleb ravi kohe lõpetada. Toksilisust kopsudele saab hästi ravida steroididega.

Ravi tuleb kohe lõpetada ka hemolüüsi sümptomite või neerufunktsiooni häirete (nefrotoksilisus) nähtude korral. Hemolüütilis-ureemilise sündroomi (HUS: pöördumatu neerupuudulikkus, mikroangiopaatiline hemolüütiline aneemia [MAHA sündroom] ja trombotsütopeenia) tekkimine lõpeb sageli surmaga.

Mikroangiopaatilist hemolüütilist aneemiat (MAHA) on täheldatud intravenoosete annuste > 30 mg mitomütsiini keha pindala 1 m² kohta kasutamisel. Soovitav on jälgida hoolikalt neerufunktsiooni. Seni ei ole täheldatud MAHA esinemist pärast mitomütsiini intravesikaalset kasutamist.

Uute uurimistulemuste kohaselt võib osutada vajalikuks teha prooviravi immuunkomplekside eemaldamiseks, millel näib olevat tähtis roll sümptomite tekkimises immunoadsorptsiooni kaudu stafülokoki A-valgu kolonnidega.

Samaaegselt intravenoosse mitomütsiini ja teiste kasvajavastaste ainetega ravitud patsientidel on esinenud ägedat leukeemiat (mõnel juhul pärast preleukeemilist faasi) ja müelodüsplastilist sündroomi.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Võimalik koostoime süsteemse ravi korral

Võimalikud on müelotoksilised koostoimed teiste luudile toksiliste ravivormidega (eriti teised tsütotoksilised ravimid, kiiritus).

Kombineeritud ravi tungaltera alkaloididega või bleomütsiiniga võib kopsudele avaldavat toksilisust tugevdada.

Patsientidel, kellele manustati intravenoosselt mitomütsiini samaaegselt 5-fluorouratsiili või tamoksifeeniga, suurenes hemolüütilis-ureemilise sündroomi tekkimise risk.

Loomkatsetes põhjustas püridoksiinvesinikkloriid (B₆-vitamiin) mitomütsiini toime kadumist.

Samaaegselt mitomütsiini raviga ei tohi teha elusvaktsiinide süste, sest see võib suurendada elusvaktsiiniga nakatumise ohtu.

Mitomütsiin võib tugevdada doksorubitsiini kardiotoksilisust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Mitomütsiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Mitomütsiinil on mutageenne, teratogeenne ja kantserogeenne toime ning seetõttu võib kahjustada loote arengut.

Naised ei tohi ravi ajal mitomütsiiniga rasestuda. Ravi ajal rasestumise korral tuleb patsienti geneetiliselt nõustada.

Imetamine

Mitomütsiin eeldatavalt eritub inimese rinnapiima. Ravimi tõestatud mutageense, teratogeense ja kantserogeense toime tõttu tuleb imetamine ravi ajaks Mitomycin medac[®]iga katkestada (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Suguküpsed patsiendid peavad kasutama keemiaravi ajal ja 6 kuu jooksul pärast ravi tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid või suguelust hoiduma.

Mitomütsiin on genotoksiline. Seetõttu on mitomütsiiniga ravitavatel meestel soovitatav ravi ajal ja 6 kuu jooksul pärast ravi mitte eostada last ning enne ravi algust küsida nõu sperma säilitamise kohta, sest ravi mitomütsiiniga võib põhjustada pöördumatut viljatust.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravim võib põhjustada iiveldust ja oksendamist ka selle kasutamisel juhiste kohaselt ning seetõttu pikendada reageerimisega sel määral, et mõjutab masinate juhtimise ja kasutamise võimet. Seoses alkoholi tarbimisega on see veelgi olulisem.

4.8 Kõrvaltoimed

Allpool on loetletud esinenud kõrvaltoimed organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) või teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Intravesikaalse ravi võimalikud kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed võivad tekkida kas intravesikaalse instillatsioonilahuse tõttu või pärast sügavat resektsiooni.

Intravesikaalselt manustatava mitomütsiini kõige sagedamad kõrvaltoimed on allergilised nahareaktsioonid paikse eksanteemi kujul (nt kontaktdermatiit, samuti palmaarse ja plantaarse erüteemina) ja tsüstiit.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<u>Sage</u> allergiline nahalööve, kontaktdermatiit, palmaar-plantaarne erüteem, sügelus <u>Harv</u> generaliseerunud eksanteem
Neerude ja kuseteede häired	<u>Sage</u> tsüstiit (võib olla hemorraagiline), düsuuria, noktuuria, pollakisuuria, hematuuria, paikne põieseina ärritus <u>Väga harv või teadmata</u> nekrotiseeriv tsüstiit, allergiline (eosinofiilne) tsüstiit, eferentsete kuseteede stenoos, põiemahu vähenemine, põieseina kaltsifikatsioon, põieseina fibroos, põie perforatsioon

Pärast intravesikaalset manustamist jõuab mitomütsiin süsteemsesse vereringesse vaid väikestes kogustes. Väga harvadel juhtudel on siiski tekkinud järgmisi süsteemseid kõrvaltoimeid:

Pärast intravesikaalset manustamist **väga harva** esinenud võimalikud süsteemsed kõrvaltoimed:

Vere ja lümfisüsteemi häired	Leukotsütopeenia, trombotsütopeenia
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Interstitsiaalne kopsuhaigus
Seedetrakti häired	Iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus
Maksa ja sapiteede häired	Transaminaaside aktiivsuse tõus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia
Neerude ja kuseteede häired	Neerude funktsioonihäire
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik

Süsteemse ravi võimalikud kõrvaltoimed

Süsteemselt manustatava mitomütsiini kõige sagedamad kõrvaltoimed on seedetrakti sümptomid, nagu iiveldus ja oksendamine ning luuüdi supressioon koos leukopeeniaga ja valdavalt dominantne trombotsütopeenia. See luuüdi supressioon tekib kuni 65%-l patsientidest.

Kuni 10%-l patsientidest tuleb eeldada tõsise elunditoksilisuse tekkimist interstitsiaalse kopsupõletiku või nefrotoksilisusena.

Mitomütsiin on potentsiaalselt hepatotoksiline.

Vere ja lümfisüsteemi häired	<u>Väga sage</u> luuüdi supressioon, leukopeenia, trombotsütopeenia <u>Harv</u> eluohtlik infektsioon, sepsis, hemolüütiline aneemia, trombootiline mikroangiopaatia (TMA), sh trombootiline trombotsütopeeniline purpur (TTP)
Immuunsüsteemi häired	<u>Väga harv</u> raske allergiline reaktsioon
Südame häired	<u>Harv</u> südamepuudulikkus pärast varasemat ravi antratsükliinidega
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	<u>Sage</u> interstitsiaalne kopsupõletik, düspnoe, köha, õhupuudus <u>Harv</u> pulmonaalne hüpertensioon, pulmonaalne venooklusiivne haigus
Seedetrakti häired	<u>Väga sage</u> iiveldus, oksendamine <u>Aeg-ajalt</u> mukosiit, stomatiit, kõhulahtisus, anoreksia
Maksa ja sapiteede häired	<u>Harv</u> maksa funktsioonihäire, transaminaaside aktiivsuse tõus, kollatõbi, venooklusiivne maksahaigus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<u>Sage</u> eksanteem, allergiline nahalööve, kontaktdermatiit, palmar-plantaarne erüteem <u>Aeg-ajalt</u> alopeetsia <u>Harv</u> generaliseerunud eksanteem
Neerude ja kuseteede häired	<u>Sage</u> neerude funktsioonihäire, seerumi kreatiniinitaseme tõus, glomerulopaatia, nefrotoksilisus <u>Harv</u> hemolüütilis-ureemiline sündroom (HUS) (sageli surmaga lõppev), mikroangiopaatiline hemolüütiline aneemia (MAHA sündroom)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	<u>Sage</u> pärast ekstravasatsiooni: tselluliit, koenekroos <u>Aeg-ajalt</u> palavik

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.raviamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral tuleb eeldada raske müelotoksilisuse või isegi müeloftiisi tekkimist, mille täielik kliiniline toime ilmneb alles ligikaudu 2 nädala pärast.

Leukotsüütide arvu langus madalaimale tasemele võib toimuda 4 nädala jooksul. Üleannustamise kahtluse korral tuleb patsienti seetõttu hoolikalt ka hematoloogiliselt pikaajaliselt jälgida.

Mitomütsiini intravesikaalsel manustamisel ei ole seni üleannustamise juhtumeid esinenud. Kuna efektiivne antidoot puudub, tuleb olla igal manustamisel ülimalt ettevaatlik.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, tsütotoksilised antibiootikumid ja sarnased ained, teised tsütotoksilised antibiootikumid, ATC-kood: L01DC03.

Antibiootikum mitomütsiin on alküülivate ainete rühma kuuluv tsütostaatiline ravim.

Toimemehhanism

Mitomütsiin on kasvajavastase toimega antibiootikum, mis on isoleeritud bakteriliigist *Streptomyces caespitosus*. See sisaldub inaktiivsel kujul. Aktiveerumine trifunktsionaalseks alküülivaks aineks toimub kiiresti, kas füsioloogilise pH korral NADPH sisaldumisel seerumis või intratsellulaarselt praktiliselt kõikides keharakkudes, välja arvatud ajus, sest mitomütsiin ei läbi hematoentsefaalset barjääri. Kolm alküülivat radikaali pärinevad kõik kinoonist, asiridiinist ja uretaanrühmast. Toimemehhanism põhineb valdavalt DNA (vähemal määral RNA) alküülimisel koos vastava DNA sünteesi inhibeerimisega. DNA kahjustuse aste on korrelatsioonis kliinilise toimega ning on resistentsetes rakkudes väiksem kui tundlikes rakkudes. Nagu teistegi alküülivate ainete puhul, kahjustatakse paljunevaid rakke rohkem kui rakutsükli puhkefaasis (G0) olevaid rakke. Peale selle vabanevad vabad peroksiidradikaalid, eriti suuremate annuste kasutamisel, mille tulemuseks on DNA katkestused. Peroksiidradikaalide vabanemine on seotud kõrvaltoimete elundispetsiifilise muustriga.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast intravesikaalset manustamist jõuab vaid väike osa mitomütsiinist seerumisse. Maksimaalne mõõdetud plasmataase 40 minutit pärast 40 mg mitomütsiini intravesikaalset instillatsiooni on 0,05 µg/ml. See on kaugelt allpool mitomütsiini 0,4 µg/ml seerumitaset, mis on teadaolevalt müelosupressiivne. Siiski ei saa süsteemset toimet täielikult välistada.

Võrdluseks, maksimaalne mõõdetud plasmataase pärast 10...20 mg/m² mitomütsiini intravenoosset manustamist on 0,4...3,2 µg/ml.

Jaotumine

Bioloogiline poolestusaeg on lühike, vahemikus 40 kuni 50 minutit. Seerumi tase langeb biekspponentsiaalselt: esimese 45 minuti jooksul kiiresti ja seejärel aeglasemalt. Pärast ligikaudu 3 tundi on seerumi tase tavaliselt allpool avastamisiiri.

Biotransformatsioon ja eritumine

Peamine metabolismi ja eritumise asukoht pärast süsteemset manustamist on maks. Sellest tulenevalt on suures kontsentratsioonis mitomütsiini leitud sapipõiest. Renaalne ekskretsioon on eritumises väheoluline.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Loomkatsetes on mitomütsiinil toksiline toime kõikidele vohavatele kudedele, eelkõige luuüdi ja seedetrakti limaskestast rakkudele, ning see pärsib spermatogeneesi. Mitomütsiinil on mutageensed, kantserogeensed ja teratogeensed omadused, mida saab tõestada sobivate katsemudelitega.

Veenist väljapoole süstimisel või ekstravasatsiooni tekkimisel ümbritsevasse kudedesse põhjustab mitomütsiin rasket nekroosi.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Intravesikaallahuse pulber: urea.

Intravesikaallahuse lahusti: naatriumkloriid ja süstevesi.

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Mitomycin medac'i viaalid 40 mg mitomütsiini ja instillatsioonikomplektiga
1 aasta

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb ravimpreparaat kohe ära kasutada.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Mitomycin medac sisaldub läbipaistvates (I tüüpi) klaasist viaalides, millel on fluoropolümeerkattega bromobutüülkummist punnkork ja äratõmmatav alumiiniumsulgur.

Pakendis on 1 viaal (50 ml), 1 polüvinüülkloriidist kott 40 ml, milles on 0,9% naatriumkloriidi lahus, kateetrid.

Pakendis on 4 viaali (50 ml), 4 polüvinüülkloriidist kotti 40 ml, milles on 0,9% naatriumkloriidi lahus, kateetrid.

Pakendis on 5 viaali (50 ml), 5 polüvinüülkloriidist kotti 40 ml, milles on 0,9% naatriumkloriidi lahus, kateetrid.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Lahustada Mitomycin medac'i ühe viaali sisu (vastab 40 mg mitomütsiinile) 40 ml steriilses 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuses. Viaali sisu peab lahustuma 2 minuti jooksul, moodustades sinakaslilla läbipaistva lahuse.

Kasutada võib ainult selgeid lahuseid.

Viaalide sisu on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks / nõela ühekordseks sisestamiseks. Kasutamata jäänud lahus tuleb hävitada.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahust hoida valguse eest kaitstult.

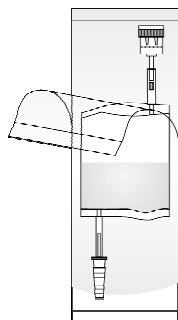
Mitomycin medac'i ei tohi segada kasutamiseks teiste süstelahustega. Teisi süste- või infusioonilahuseid tuleb manustada eraldi.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Juhised intravesikaallahuse lahusti kasutamiseks (instillatsioonikomplekt)

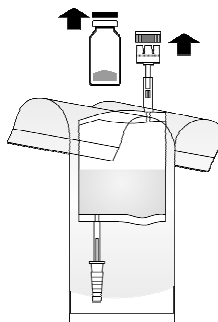
Joonised 1...8.

(1)



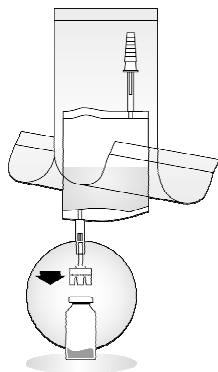
Rebige kaitsekate lahti, kuid ärge eemaldage täielikult! See kaitseb instillatsioonisüsteemi otsa saastumise eest kuni viimase hetkeni.

(2)



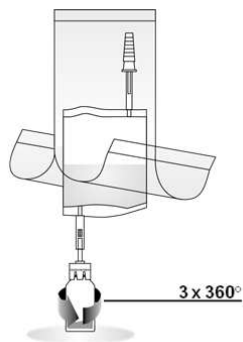
Eemaldage viaali ja instillatsioonisüsteemi korgid.

(3)



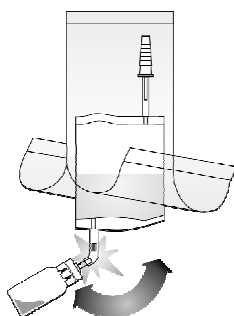
Asetage viaal kindlale pinnale ning suruge instillatsioonisüsteemi konektor tugevasti otse viaali külge.

(4)



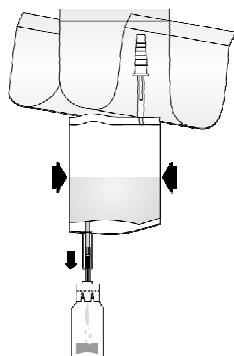
Pöörake viaali kindlasti 3 täispöoret.

(5)



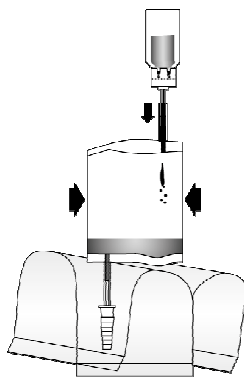
Murdke konektori torus asuv mehhanism lahti, painutades seda korduvalt edasi-tagasi. See loob voolutee. Palun hoidke selle toimingu ajal toru, mitte viaali!

(6)



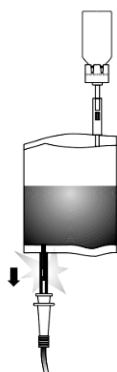
Pumbake vedelik viaali, kuid ärge täitke viaali täielikult. Juhul kui vool ei ole võimalik, pöörake viaali uuesti kolm korda teises suunas, et tagada vaheseina täielik läbistamine. Korrake seda sammu, kuni vool muutub võimalikuks.

(7)



Pöörake kogu süsteem ümber. Pumbake õhk instillatsioonisüsteemist ülal asuvasse viaali. Tõmmake suspensioonina lahustatud mitomütsiin instillatsioonisüsteemi. Ärge eemaldage viaali.

(8)



Hoidke instillatsioonisüsteemi püstiasendis. Nüüd eemaldage kaitsekate täielikult. Ühendage kateeter instillatsioonisüsteemiga. Nüüd murdke toruosa tihendusmehhanism, seda edasi-tagasi painutades, ja instilleerige lahust. Instillatsiooni lõpus vabastage kateeter, surudes õhku läbi. Hoidke instillatsioonisüsteemi kokkupigistatuna ja asetage see koos kateetriga jäätmete kotti.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

899515

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12.01.2016
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19.05.2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

mai 2020