

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MİSİNTU 20 mg Enjeksiyonluk/İnfüzyonluk Çözelti Hazırlamak İçin Toz  
Steril, Sitotoksik

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

20 mg Mitomisin içerir.

#### Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1' e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Kullanılmadan önce sulandırılan enjeksiyonluk çözelti için liyofilize toz.

Toz Görünüş: Amber cam flakon içerisinde, mavimsi mor-gri liyofilize kek veya toz.

Çözelti Görünüş: Gözülebilen partikül içermeyen, mavimsi mor-gri ve berrak çözelti.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Mesane kanserinde sistemik ve mesane içi uygulamalarda, meme kanseri, baş-boyun yassı hücreli kanserleri, mide ve pankreas kanserleri, prostat kanseri, serviks uterusinin yassı hücreli kanseri.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

##### *İntravenöz uygulama*

İntravenöz uygulama mümkün olduğunca yavaş ve ekstrevasyonu önlemek için çok dikkatli olarak yapılmalıdır.

Mutad doz aralığı 4-10 mg (0.06- 0.15 mg/kg) olup diğer ilaçlarla kombinasyon şeklinde ya da kemik iliği yenilenmesine bağlı olarak 1-6 haftalık intervale uygulanır.

Kombinasyon tedavisinde genel doz şeması 10 mg /m<sup>2</sup> vücut yüzey alanı şeklindedir ve doz ihtiyaç duyulduğunda tekrarlanır. Tek başına ya da kombinasyon tedavisinde dozun 40-80 mg (0.58- 1.2 mg/kg) olarak uygulanmasıyla yeterli cevap sağlanmıştır. Daha yüksek doz rejimi 2 mg/kg olarak toplam kümülatif doz şeklinde tek başına ya da kombinasyon olarak da uygulanabilir.

##### *İntraarteriyel uygulama*

Spesifik dokular içine uygulamada, MİSİNTU intraarteriyel yolla doğrudan tümör içine verilebilir.

### *Doz azaltılması*

Kümülatif miyelosüpresyondan dolayı hastalar her bir uygulamadan sonra gözetim altında tutulmalı ve toksik etkilerin ortaya çıkması durumunda doz azaltılmasına gidilmelidir. 0.6 mg/kg'dan yüksek dozların, miyelosüpresyona yol açma açısından düşük dozlardan daha etkili ve daha toksik olmadığı görülmüştür.

### *Hastalığın ilerlemesi*

İki tedavi rejimi arasında hastalığın ilerlemesi durumunda, minimum cevap elde edilinceye kadar ilaç durdurulmalıdır.

### *Mesane tümörlü hastalarda kullanım*

Yüzeyel mesane tümörünün tedavisinde mutad doz 20-40 mg (20-40 ml çözelti şeklinde)'dir ve haftada bir ya da 3 haftada bir üretral kateter yardımıyla mesane içine instilasyon yoluyla uygulanır. Çözelti mesanede minimum 1 saat tutulmalıdır. İlacın tutulduğu süre boyunca hastanın konumu her 15 dakikada bir değiştirilerek MİSİNTU'nun tüm mesane epiteline temas etmesi sağlanmalıdır.

Mesanenin boşaltılması esnasında, kasık ya da genital bölgeden kaynaklanabilecek kontaminasyon açısından gerekli önlemler alınmalıdır.

Yüzeyel mesane tümörünün tekrarlanmasının önlenmesi amacıyla çeşitli dozlar uygulanabilir. Bu dozlar 20 mg (20 ml çözelti şeklinde) her 2 haftada bir ve 40 mg (40 ml çözelti şeklinde) ayda bir ya da 3 ayda bir şeklinde bir üreter kateter yardımıyla mesaneye instilasyon şeklindedir.

Tüm vakalarda doz, hastanın yaşı ve durumuna uygun şekilde ayarlanmalıdır.

### **Uygulama şekli:**

İntravenöz olarak uygulanır. Gerekliği takdirde, intraarteriyel veya intravezikal yolla erişkinlerde uygulanabilir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek veriler:**

#### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Advers reaksiyonlar artabileceğinden doz azaltılmalı veya uygun önlemler alınmalıdır.

Peritonal diyaliz altındaki hastalarda gerekli dozun % 75'i uygulanmalıdır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Prematüre bebeklerde, yeni doğanlarda, bebeklerde ve çocuklarda MİSİNTU'nun güvenliği kanıtlanmamıştır.

#### **Geriatrik popülasyon:**

Yaşlı hastalarda fizyolojik fonksiyon azaldığından süresi uzamış kemik iliği depresyonu ve renal bozukluklar görülmesi mümkündür. Bu yüzden MİSİNTU'nun enjeksiyonu alan hastalar yakından izlenip, doz ve doz aralıklarına önem verilerek yaşlı hastalara dikkatle uygulanmalıdır.

### 4.3. Kontrendikasyonları

MİSİNTU'ya karşı geçmişlerinde aşırı duyarlılık bulunan hastalarda, platelet sayısının 75000/mm<sup>3</sup>, lökosit sayısının 3000/ mm<sup>3</sup>, kreatinin değerinin 1.7 mg/dl olduğu hastalarda ve protrombin zamanı veya kanama zamanının uzadığı hastalarda, koagülasyon bozukluklarında, ciddi enfeksiyonlarda ve gebelikte kontrendikedir.

### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

MİSİNTU aşağıdaki hastalara çok dikkatli şekilde uygulanmalıdır:

- Karaciğer ya da böbrek bozuklukları olan hastalar (advers reaksiyonlar artabilir)
- Kemik iliği depresyonu bulunan hastalar (bu ürünün uygulaması kemik iliği depresyonunu şiddetlendirebilir)
- Enfeksiyon hastalıkları bulunan hastalar (bu ürünün uygulaması kemik iliği depresyonu sebebiyle enfeksiyonu ağırlaştırabilir)
- Varicella'lı hastalar (ölümcül sistemik bozukluklar meydana gelebilir)

MİSİNTU sitotoksik kanser kemoterapisinde deneyimli bir hekim gözetiminde uygulanmalıdır.

Doku ekstrasvazasyonu ile lokal ülserasyon ve selülitise ortaya çıkabileceğinden intravenöz enjeksiyon ve uygulama süresince azami dikkat gösterilmelidir. Ekstrasvazasyon ortaya çıkması durumunda etkilenen bölgeye derhal % 8.4'lük sodyum bikarbonat çözeltisinin uygulanması ve ardından 4 mg doksametazon enjeksiyonu önerilmektedir. Sistemik olarak uygulanacak 200 mg Vitamin B6 enjeksiyonunun, meydana gelen tahribata karşı dokuların yenilenmesini desteklediği belirtilmiştir.

Hastalar, sık laboratuvar kontrolleriyle (hematolojik test, karaciğer fonksiyon testi ve böbrek fonksiyon testi vb. gibi) dikkatlice izlenmelidirler çünkü kemik iliği depresyonu gibi ciddi yan etkiler meydana gelebilir. Herhangi bir bozukluk görüldüğü takdirde, dozu azaltmak veya uygulamayı ertelemek gibi yeterli düzeyde önlemler alınmalıdır. Ek olarak, uzun süreli uygulama, yan etkilerin artmasına neden olabileceğinden dolayı büyük bir dikkat ile yapılmalıdır.

Lökosit sayısı 4000/mm<sup>3</sup>, platelet sayısı 150000/ mm<sup>3</sup> veya altında ise veya bu değerlerde progresif bir düşme gözlemlenirse hematolojik düzelme oluşuncaya kadar ilaç kesilmelidir.

Pulmoner toksisite geliştirse ilaç kesilmelidir.

Enfeksiyon ve kanama eğiliminin belirginleşmesi veya ağırlaşması olasılığına karşı özel önlemler gerekir.

Sistemik MİSİNTU uygulanan hastalarda, öncelikle mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve geri dönüşümsüz böbrek yetmezliğiyle ortaya çıkan ciddi komplikasyonlar gösteren ölümcül olabilen Hemolitik Üremik Sendrom (HUS) rapor edilmiştir. HUS, sistemik tedavinin herhangi bir zamanında, MİSİNTU'nun tek ajan ya da diğer ilaçlarla kombine şekilde kullanımıyla görülmesine rağmen, vakaların birçoğunda 60 mg'ın üzerindeki MİSİNTU dozlarının uygulanmasıyla ortaya çıkabilmektedir. Kan ürünü preparatlarının transfüzyonuyla bu semptomların şiddetlenebileceği ilişkilendirilmektedir. Sendromun insidansı belirtilmemiştir.

MİSİNTU ve diğer antikanser ajanlarını kombine kullanan hastalar akut lösemi veya myelodisplastik sendrom (MDS) oluşma ihtimaline karşı uyarılmalıdır.

MİSİNTU'nun uygulanması sırasında yan etkilerin özellikle başlangıcına dikkat edilmeli ve enjeksiyon uygulaması çok dikkatli yapılmalıdır.

Yapılan hayvan çalışmalarında, subkutan uygulandığı farelerde ve intraperitoneal ya da intravenöz uygulandığı sıçanlarda çeşitli tümör oluşumu rapor edilmiştir.

Intravenöz uygulama vasküler ağrı, flebit, tromboz, enjeksiyon yerinde sertleşme ve nekroza neden olabileceğinden MİSİNTU olabildiğince yavaş enjekte edilmeli, uygulama yeri ve yöntemine büyük dikkat gösterilmelidir.

İlacın damar dışına çıkması enjeksiyon yerinde ülserasyon, selülit, sertleşme veya nekroza yol açabileceğinden ilacın damar dışına çıkmasından kaçınmak için ilaç, dikkatli bir şekilde enjekte edilmelidir.

İntraarteriyel uygulama, deri/kas nekroz öncülüğü olan bölgeyi içeren yerde ülser, sertleşme, ağrı, kırmızılık, eritem, kabarcık ve erozyon gibi deri bozukluklarına sebep olabilir. Semptomlardan herhangi biri geliştiğinde uygulama durdurulmalı ve uygun önlemler alınmalıdır. Özellikle parankimatöz karaciğer bozuklukları, bilioma, kolanjit (hatta sklerozan) ve safra kanalı nekrozları ilacın hepatik arteriyel uygulanmasından sonra meydana gelebilir.

Hepatik artere uygulamada ilacın hedeflenen alandan diğer alanlara akmasından dolayı gastroduodenal ülser, hemoraji, perforasyon meydana gelebilir, kateter sonunun konumu ve ilacın dağıldığı bölge fotoğrafla ya da diğer ölçümlerle konfirme edilmeli, olası sapmaya veya kateterin değiştirilmesi ve infüzyon oranına dikkat edilmelidir. Semptomlardan herhangi biri geliştiğinde uygulama durdurulmalı ve uygun önlemler alınmalıdır.

Pazarlama sonrası verilerden intravezikal uygulama sonrasında mesane fibrozu/kasılması, bazı seyrek vakalarda ise sistektomiye gerek duyulduğu rapor edilmiştir. Mesane nekrozu ya da penil nekroz da rapor edilmiştir (Bkz. bölüm 4.8 Advers Etkiler).

Hastalar, intravezikal uygulama sonrasındaki ürinasyonun ardından kontakt dermatitin engellenmesi açısından ellerin ve genital bölgenin yıkanması konusunda uyarılmalıdır.

#### 4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

MİSİNTU enjeksiyonu aşağıda belirtilen ilaçlarla birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

İlaçlar	Belirti, semptom ve tedavi	Mekanizma ve risk faktörleri
Diğer antineoplastik ajanlar Işınlama	Kemik iliği depresyonu gibi advers reaksiyonlar artabilir	Her bir ilacın advers reaksiyonları artabilir.
Vinka alkaloidleri Antikanser ajanlar Vindesin sülfat vb.	Nefes darlığı ve bronkospazm meydana gelebilir	Etki mekanizması bilinmiyor

MİSİNTU tedavisi süresince ve tedaviden sonra en az 6 ay boyunca canlı aşılarda (OPV, MMR, BCG, oral tifo, sarı humma, varicella) ile immünizasyon yapılmamalıdır.

#### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Mevcut veri bulunmamaktadır.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi D'dir.

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü(Kontrasepsiyon)**

Gebe olduğundan şüphelenilen kadınlara uygulanması önerilmemektedir.

##### **Gebelik dönemi**

MİSİNTU enjeksiyonunun gebe hastalara uygulanması önerilmemektedir. Farelerle yapılan hayvan çalışmaları, bu ilacın gelişimle ilgili inhibisyon, yarık damak, kuyruğun tam gelişmemesi, çenelerin tam gelişmemesi, bir ya da birkaç parmağın doğuştan olmayışı (ektrodaktili) v.b. gibi bu ilacın teratojenitesini göstermiştir.

##### **Laktasyon dönemi**

Emziren anneler, tedavi süresince emzirmeyi durdurmaldırlar. MİSİNTU süte geçer ve emziren annelerde kullanımı kontrendikedir.

##### **Üreme yeteneği/ Fertilite**

Üreme yeteneğine sahip yaşlardaki hastalara bu ilacın uygulanması gerektiğinde ilacın üreme organları üzerindeki potansiyel etkisi göz önünde bulundurulmalıdır.

#### **4.7. Araç ve makine kullanımına etkisi**

MİSİNTU yorgunluk ve güçsüzlüğe neden olabilir. Bu belirtilerin görüldüğü hastalar araç ve makine kullanmamaları konusunda uyarılmalıdır.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Rapor edilen istenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecesine göre listelenmiştir.

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

*Sistemik uygulama ile görülen advers etkiler*

##### **Enfeksiyon ve infestasyonlar**

Bilinmiyor: Bakteriyel enfeksiyon, viral veya mantar enfeksiyonu, sepsis ve septik şok

##### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Lökopeni, trombositopeni, anemi, kanama eğilimi,

Yaygın: Pansitopeni, granülositopeni, febril nötropeni, eritropeni, trombotik trombositopenik purpura, miyelodisplastik sendrom, akut myeloid lösemi ve akut lösemi

Seyrek: Hemolitik Üremik Sendrom (HUS)

##### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Hipersensitivite, anaflaktik reaksiyonlar, anaflaktik şok (Eozinofil sayısının artması, terleme, kan basıncının düşmesi, dispne)

## **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Çok yaygın: Kilo kaybı  
Yaygın: Anoreksiya

## **Sinir sistemi hastalıkları:**

Yaygın: Konfüzyon

## **Göz hastalıkları**

Yaygın: Bulanık görme

## **Kardiyak hastalıkları**

Seyrek: Kardiyak bozukluk (özellikle bir önceki tedavisi antrasiklin ile yapılmış hastalarda)  
Bilinmiyor: Konjestif kalp yetmezliği (doz > 30 mg/m<sup>2</sup> üzerinde)

## **Vasküler hastalıkları**

Yaygın: Tromboflebit  
Bilinmiyor: Flushing, hipertansiyon

## **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

Yaygın olmayan: İnterstisyel pulmoner fibrozis  
Bilinmiyor: Solunum bozuklukları, bronkospazm, pnömoni ve öksürük

## **Gastrointestinal hastalıkları**

Çok yaygın: Bulantı/kusma, iştahsızlık  
Yaygın: Stomatit, diyare, konstipasyon, karın ağrısı

## **Hepatobilyer hastalıklar**

Bilinmiyor: Parankimatöz karaciğer bozukluğu, kolesistit, sarılık, safra kesesi iltihabı, safra kanalı nekrozu

## **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın: Deri ve mukus membranlarda reaksiyonlar; Eritem, ülserasyonlar, stomatit, alopesi.

## **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Yaygın: Ağırıklı olarak glomerüler tipte böbrek hasarı, serum kreatinin seviyelerinde yükselme  
Bilinmiyor: Akut renal yetmezlik, renal bozukluk, albuminüri, ödem, sistit, hemattüri, proteinüri, mesane atrofisi

## **Genel bozukluklar ve uygulama yeri hastalıkları**

Çok yaygın: Halsizlik  
Bilinmiyor: Yüksek ateş (ürperti), enjeksiyon yerinde iltihap, ülserasyon, selülitis, nekroz

*Intravezikal uygulama*

## **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın: Ellerde ve genital bölgede dermatit ve prurit

## **Genito-üriner sistem bozuklukları**

Yaygın: Genital bölgede ve üriner yolda iritasyon, disüri, sistit, noktüri, miksiyon sıklığında artma ve hematüri

### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e- posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

## **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Doz aşımı, süresi uzamış kemik iliği fonksiyonlarının supresyonu gibi ciddi advers reaksiyonlarla sonuçlanabilir. Herhangi bir özel antidotun yokluğunda, B2, B6 ve C vitaminleri veya glutatyon'un büyük miktarlarda uygulanmasının, ilacın metabolik bozulmasının hızlanması ile ilacın deaktivasyonunda etkili olduğu bildirilmiştir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grubu: Antineoplastik ajanlar / diğer Sitotoksik antibiyotikler

ATC Kodu: L01DC03

MİSİNTU'nun alkilleyici ajan olarak, tümör hücrelerinde DNA'ya bağlandığı ve DNA çift sarmalının iki kolu arasında çapraz bağlar oluşturmak suretiyle DNA replikasyonunu önleyerek antitümöral etki gösterdiği sanılmaktadır. Faza özgü bir ajan olmasa da Mitomisin- C'ye duyarlılığın DNA'nın son G<sub>1</sub> fazında, DNA sentezinin erken S fazı boyunca yüksek olduğu ispatlanmıştır.

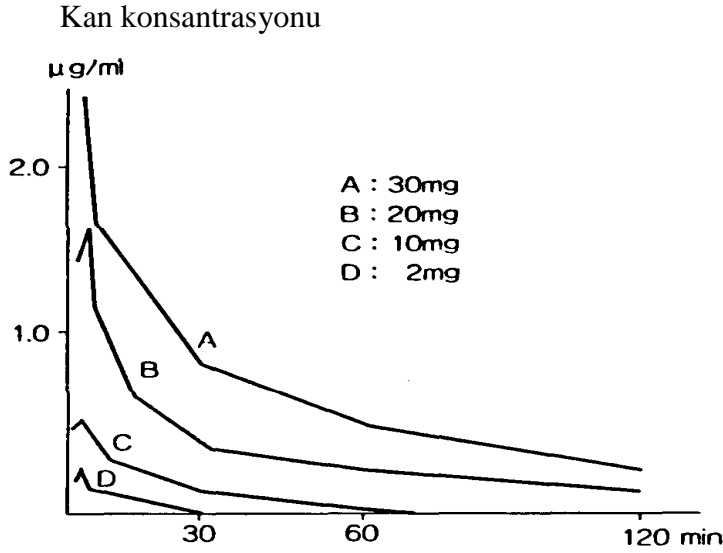
MİSİNTU, çeşitli tümörler nakledilmiş fare ve sıçanlarda intraperitoneal olarak 1-2 mg/kg dozlarında uygulanmıştır, geniş antikanser spektrum önerilerek Ehrlich's carcinoma, Sarcoma 180, Leukemia P388, Yoshida's sarcoma, vb. karşı güçlü antikanser aktivite göstermiştir.

### **5.2. Farmakokinetik özellikler**

#### **Genel özellikler**

##### Emilim:

MİSİNTU'nun kan seviyelerindeki değişiklikler, kanser hastalarında 2-30 mg'lık dozun bir defada intravenöz enjeksiyonundan sonra aşağıdaki gibidir:



A,B,C,D= İntravenöz olarak uygulanan MİSİNTU Dozu

Farmakokinetik parametreler

Parametre Doz	Yarılanma ömrü (dak)		AUC <sub>0-∞</sub> (µg/mL.dak)
	T <sub>1/2α</sub>	T <sub>1/2β</sub>	
10 mg IV	1.3	32.9	10.0
20 mg IV	4.7	41.2	42.8
30 mg IV	5.2	50.2	98.9

( Referans: US çalışma verisi)

Parametre Doz	n	CL (mL/dak/m <sup>2</sup> )	V <sub>1</sub> (L/m <sup>2</sup> )	V <sub>2</sub> (L/m <sup>2</sup> )
6 - 8	9	314.7	9.0	23.0
10	9	320.8	9.6	32.2
15 - 20	12	355.6	10.1	23.6

#### Dağılım:

Dokularda dağılım (farelerle yapılan deney verileri)

MİSİNTU konsantrasyonu, kanserli sıçanlara 8 mg/kg Mitomisin intravenöz olarak uygulandıktan 5 dakika sonra en yüksek akciğerde, takiben deri, böbrek, kas, kalp, ince bağırsak, dalak, tümör, mide ve sonra karaciğerde bulunmuştur. MİSİNTU, SSS'e büyük olasılıkla geçmemektedir.

Protein bağlama oranı (denge diyaliz ile)

Konsantrasyon (µg/mL)	0.1	1.0	10.0
Bağlama oranı (%)	12.8	9.4	8.4

### Biyotransformasyon:

MİSINTU büyük ihtimalle karaciğerde sonradan aktive veya inaktive olan redüktant bir maddeye metabolize olur (US *in vitro* çalışma verisi).

### Eliminasyon:

İdrarda değişmemiş MİSINTU'nun itrah oranı, kanser hastalarında 10-30 mg Mitomisin'in bir defada enjekte edildikten sonraki 4 saat içinde dozun % 4.3-8.8'i olmuştur.

### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Mevcut veri bulunmamaktadır.

### **5.3. Preklinik güvenlik bilgileri**

Tek doz toksisite (LD<sub>50</sub> mg/kg):

Uygulama yolu	Hayvan türleri		
	I.V	i.p.	p.o.
Fare (ICR türü farelerde)	4.3	8.4	53.5
(ddy türü farelerde)	8.2	8.4	26.8
Sıçan	3.1	5.0	67.4
Tavşan	3.4	N/A	N/A
Köpek	0.72	N/A	N/A

Tekrar doz toksisitesi:

Sıçanlara, 6 ay için günlük 0,4; 1,2; 3,6; 11; 33 veya 100 µg/kg'lık doz intraperitoneal olarak uygulandığında, 11µg/kg ve daha yüksek doz grubundaki hayvanlarda kilo artışının önlendiği, 100 µg/kg grubunda ise istemli hareketlerde ve sklerotik gelişimde azalma ile 130 gün sonra ölümler kaydedilmiştir. Hematolojik ve biyokimyasal laboratuvar testlerinde (uygulamadan sonra 150. günde), erkekler ve 100 µg/kg'lık dişi grubunda, WBC'de (lökosit sayısı) azalma eğilimi, K<sup>+</sup> yükselmesi, BUN ve NPN değerlerinde yükselme, 100 µg/kg'lık erkek grubunda ise eritropeni, hematokrit miktarında azalma, hemoglobin konsantrasyonunda düşme, retikülositoz ve serum proteininde azalma ortaya çıkmıştır. Histopatolojik testlerde (uygulamadan sonra 150. günde), erkek ve dişilerde timus veya dalak atrofisi, erkeklerde testis, seminal vezikül ve prostat atrofisi ve 100 µg/kg'lık dişi grubunda yumurtalık atrofisi olduğu ortaya çıkmıştır.

Teratojenite:

2.0-10.0 mg/kg tek intravenöz dozun, farelerde hamileliğin 10-14. günlerinde yaşayan fetusun büyümesini önemli ölçüde engellemiştir. 7.5 mg/kg doz grubunda, yarık damak, kuyruk kısalığı, çenenin normale oranla çok küçük oluşu ve oligodaktili ile teratojenite görülmüştür.

Karsinojenite:

Ürünün 0.2 µg'ı, toplam olarak 35 defa haftada 2 kere farelere subkutan uygulandığında, uygulamanın 39-54. haftasında lokal olarak sarkom kaydedilmiştir.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol  
Azot gazı

### 6.2. Geçimsizlikler

Mitomisin potensi çözünme için düşük pH çözeltisi kullanıldığında azalabilir, çözüldükten hemen sonra kullanılması tavsiye edilir. Ek olarak, düşük pH'lı enjeksiyonluk çözeltiler ile karıştırılmaktan kaçınılması önerilir. MİSİNTU' nun, düşük pH'lı sefam antibiyotikleri, B<sub>1</sub> vitamin ürünleri ve enjeksiyonluk sisplatin karışımı ile potensinin azaldığı bildirilmiştir. Bundan dolayı bu ürünlerle direkt karışımdan kaçınılmalıdır. Ayrıca, yüksek miktarlarda glukoz ya da laktoz içeren infüzyon solüsyonlarında MİSİNTU stabil olmadığından, kullanım öncesinde, bu infüzyon solüsyonları ile birlikte hazırlanmasından kaçınılması tavsiye edilir.

Kullanım stabilitesi analizlerinde enjeksiyonluk dekstroz çözeltisi (%20) ve pH 7.4 Fosfat Tampon çözeltisi ile seyreltme stabilitesinde geçimsizlik tespit edilmiştir.

### 6.3. Raf ömrü

24 aydır.

### 6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında ışıktan koruyarak saklayınız.

Dondurmayınız.

Orijinal ambalajında saklayınız.

MİSİNTU intravenöz uygulama için steril su ile son konsantrasyon 1.0 mg/mL, % 0.9 Sodyum Klorür Çözelti ile son konsantrasyon 0.1 mg/mL olacak şekilde seyreltildiğinde kimyasal ve mikrobiyolojik açıdan mümkün olan en kısa sürede kullanılmalıdır. Intravezikal uygulama için % 0.9 Sodyum Klorür Çözeltisi ile son konsantrasyon 1.0 mg/mL olacak şekilde seyreltildiğinde kimyasal ve mikrobiyolojik açıdan mümkün olan en kısa sürede kullanılmalıdır.

### 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

20 mg mavimsi mor-gri, steril kek veya toz içeren, 20 mm liyofilizasyon için uygun bromobütil tıpa ve 20 mm alüminyum flip off şeffaf kapak ile kapatılmış, Tip 1 nötral, amber 50 H (60ml) cam flakondur.

### 6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

MİSİNTU sitotoksik kanser kemoterapisinde deneyimli bir hekim gözetiminde uygulanmalıdır.

### Hazırlama Talimatları:

#### *İnfüzyonluk çözeltinin hazırlanması:*

MİSİNTU intravenöz uygulamadan önce steril distile su ile rekonstitüe edilerek ön çözelti (konsantre çözelti) hazırlanmalıdır.

Konsantre çözelti: MİSİNTU konsantre çözeltisi, steril enjeksiyonluk su kullanılarak 1 mg/2 mL (0,5 mg/1 mL) konsantrasyon oluşturacak şekilde hazırlanır. Bunun için;

- 2 mg toz içeren flakona; 4 ml steril enjeksiyonluk su,
- 10 mg toz içeren flakona; 20 ml steril enjeksiyonluk su,
- 20 mg toz içeren flakona; 40 ml steril enjeksiyonluk su eklenir.

Çözünmesi için çalkalanır, çözünme hemen sağlanmazsa oda sıcaklığına gelene kadar bekletilebilir.

İnfüzyonluk çözelti: Hesaplanan miktarda MİSİNTU içeren konsantre çözelti 100 mL % 0,9 sodyum klorür çözeltisi içine enjekte edilir.

#### *Uzun süreli uygulama için intravenöz infüzyonluk çözelti:*

- 500 ml % 0,9'luk sodyum klorür çözeltisi, infüzyon için bir kanüle bağlanır ve infüzyon süresi 60 dakika olarak ayarlanır. MİSİNTU çözeltisi de bir kanül yardımıyla 30-40 dakika boyunca % 0,9'luk sodyum klorür çözeltisi ile eş zamanlı olarak uygulanır.
- Arta kalan % 0,9'luk sodyum klorür çözeltisi (100-200 mL) 20 dakika boyunca verilir.

Intravenöz uygulamada infüzyon boyunca enjektörün ven içinde olduğundan emin olunmalıdır. Ektravazasyon oluşması durumunda ciddi inflamatuvar reaksiyonlar meydana gelebilir. Böyle bir durumda intravenöz uygulamaya başka bir venden devam edilmelidir.

#### *İntravezikal uygulama çözeltisinin hazırlanması:*

Hesaplanan doz MİSİNTU tozu, 1mg/ml konsantrasyon oluşturacak şekilde steril enjeksiyonluk su ile çözülür. Bunun için;

- 2 mg toz içeren flakona; 2 ml steril enjeksiyonluk su,
- 10 mg toz içeren flakona; 10 ml steril enjeksiyonluk su,
- 20 mg toz içeren flakona; 20 ml steril enjeksiyonluk su eklenir.

Rekonstitüe çözeltide çözünmeyen partiküller kalırsa, ılık su altında 2 dakika boyunca şeffaf çözelti elde edilinceye kadar dikkatlice çalkalanmalıdır.

Hazırlanan çözelti bir kateter yardımıyla mümkün olan en kısa sürede mesaneye uygulanmalıdır.

MİSİNTU, cilt ile temas ettirilmemelidir. Temas halinde derhal bol miktarda sabunlu suyla yıkanmalıdır ve ardından etkilenen bölgeye % 8,4 sodyum bikarbonat çözeltisi uygulanmalıdır. Epidermal dokudan penetrasyonu arttırabileceğinden krem ya da nemlendirici kullanılmamalıdır.

MİSİNTU'nun gözle teması halinde birkaç kez bol miktarda izotonik sodyum klorür (salin) çözeltisi ile yıkanmalıdır. Korneal hasara karşı birkaç gün gözetim altında tutulmalı, gerekirse medikal tedavi alınmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri" ne uygun olarak imha edilmelidir

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Koçsel İlaç San. ve Tic. A.Ş.  
Koşuyolu Cad. No:34,  
34718, Kadıköy / İstanbul  
Tel: (0216) 544 90 00  
Faks: (0216) 545 59 92

## **ÜRETİM YERİ:**

Onko İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.  
Gebze Organize San. Bölgesi 1700 Sokak, No: 1703  
41480 Gebze/Kocaeli

## **8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

2019 / 480

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 01.10.2019  
Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**