

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Mitomycin Accord 20 mg prášek pro injekční/infuzní nebo intravezikální roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 20 mg mitomycinu.  
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční/infuzní nebo intravezikální roztok  
Modrofialová hmota ve formě koláčku nebo prášku

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Mitomycin se používá k paliativní onkologické léčbě.

Mitomycin se podává **intravenózně** jako monochemoterapie nebo v kombinované cytostatické chemoterapii u dospělých s:

- pokročilým metastazujícím karcinomem žaludku
- pokročilým a/nebo metastazujícím karcinomem prsu

Mitomycin se rovněž podává **intravenózně** v kombinované chemoterapii u dospělých s:

- nemalobuněčným bronchiálním karcinomem
- pokročilým karcinomem pankreatu

**Intravezikální** podání jako prevence relapsu u dospělých s povrchovým karcinomem močového měchýře po transuretrální resekci.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Mitomycin smějí podávat pouze lékaři, kteří mají zkušenosti s touto léčbou, pokud existuje zcela zřejmá indikace a, v případě intravenózního podání, za průběžného monitorování hematologických parametrů.

##### *Intravenózní podání*

Je nezbytné, aby injekce byla podána intravenózně. Jestliže je léčivý přípravek podán perivaskulárně, vznikne v dané oblasti rozsáhlá nekróza.

Pokud není předepsáno jinak, dává se mitomycin následovně:

U cytostatické monochemoterapie je mitomycin obvykle podáván intravenózně jako bolusová injekce. Doporučené dávkování je 10 – 20 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla každých 6 – 8 týdnů, 8 – 12 mg/m<sup>2</sup> plochy

povrchu těla každé 3 – 4 týdny nebo 5 – 10 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla každých 1 – 6 týdnů v závislosti na použitém léčebném schématu.

Mitomycin Accord 20 mg prášek pro injekční/infuzní roztok se nesmí ředit vodou pro injekci.

Dávka vyšší než 20 mg/m<sup>2</sup> je spojena s větším množstvím toxických projevů bez terapeutických přínosů. Maximální kumulativní dávka mitomycinu je 60 mg/m<sup>2</sup>.

U kombinační terapie je dávkování značně nižší. Vzhledem k riziku aditivní myelotoxicity, není možné se bez specifického důvodu odklonit od ověřených léčebných protokolů.

#### *Intravezikální podání*

Při intravezikální terapii je do močového měchýře podáno týdně 20 – 40 mg mitomycinu ve 20 – 40 ml fosfátového pufru pH 7,4 nebo roztoku chloridu sodného (0,9 %) nebo vody pro injekci. Léčba trvá 8 – 12 týdnů. V případě intravezikálního podání musí být pH moči vyšší než pH 6.

Alternativní doporučené dávkování k prevenci rekurentních povrchových nádorů močového měchýře je 4 – 10 mg (0,06 – 0,15 mg/kg tělesné hmotnosti) podaných do močového měchýře močovým katetrem jednou nebo třikrát týdně. Roztok je třeba v močovém měchýři udržet 1 – 2 hodiny.

#### *Zvláštní populace*

Dávka se musí snížit u pacientů, kteří podstoupili extenzivní předchozí cytostatickou terapii, v případě myelosuprese nebo u starších pacientů (platí pouze pro intravenózní podání mitomycinu).

#### *Starší pacienti*

Údaje z klinických studií týkající se použití mitomycinu u pacientů ve věku  $\geq 65$  let nejsou dostatečné.

#### *Porucha funkce ledvin nebo jater*

Přípravek má být používán s opatrností u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater (viz bod 4.3).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost mitomycinu u dětí ve věku 0 až 17 let nebyla stanovena.

Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Způsob podání

Mitomycin je určen pouze k intravenózní injekci nebo infuzi do krevní cévy (intravenózní podání) nebo k intravezikální instilaci po rozpuštění. Nemusí se použít celý objem (platí pouze pro intravenózní podání mitomycinu).

#### Intravenózní podání

*Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním*

- Přípravek Mitomycin Accord se nesmí používat ve smíšených injekcích.
- Jiné injekční roztoky nebo infuzní roztoky se musí podat odděleně.
- Je nezbytné, aby injekce byla podána intravenózně.

#### Intravezikální podání

Doporučuje se používat tento léčivý přípravek při jeho optimálním pH (močové pH > 6) a udržovat koncentraci mitomycinu snížením příjmu tekutin před, během a po instilaci. Před instilací musí být močový měchýř vyprázdněn. Mitomycin se aplikuje do močového měchýře pomocí katétru a při nízkém tlaku. Délka individuální instilace má být 1–2 hodiny. Během tohoto období má mít roztok dostatečný kontakt s celým slizničním povrchem močového měchýře. Proto je třeba pacienta co nejvíce mobilizovat. Po 2 hodinách má pacient vymočit instilovaný roztok, nejlépe v poloze vsedě.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

### 4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Kojení (viz bod 4.6)

#### *Systémová terapie*

Absolutními kontraindikacemi jsou pancytopenie, izolovaná leukopenie/trombocytopenie, hemoragická diatéza a akutní infekce.

Relativními kontraindikacemi jsou restriční nebo obstrukční poruchy plicní ventilace, porucha funkce ledvin, porucha funkce jater a/nebo obecně špatný zdravotní stav. Časová souvislost s radioterapií nebo jiným cytostatikem může být další kontraindikací.

#### *Intravezikální terapie*

Absolutní kontraindikací je perforace stěny močového měchýře.

Relativní kontraindikací je cystitida.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Extravazace po systémovém podání

Je nezbytné, aby injekce byla podána intravenózně. Jestliže je léčivý přípravek podán perivaskulárně, vznikne v dané oblasti rozsáhlá nekróza. Aby se zabránilo nekróze, je třeba dodržet následující doporučení:

- Vždy podávejte injekci do velkých žil na pažích.
- Nepodávejte injekci přímo intravenózně, ale spíše do hadičky s dobře a bezpečně probíhající infuzí.
- Před odstraněním kanyly po centrálním žilním podání kanylu nejprve po dobu několika minut proplachujte pomocí infuze, aby se uvolnil veškerý zbývající mitomycin.

Pokud dojde k extravazaci, doporučuje se okamžité lokální použití dimethylsulfoxidu (DMSO 99%), opakované každých 4–8 hodin a také použití suchých, studených obkladů. V počáteční fázi (do 72 hodin) je třeba se poradit s (plastickým) chirurgem. Určitý přínos pro podporu opětovného růstu tkáně, které byly poškozeny, může mít systémová injekce 200 mg vitamínu B6.

#### Extravazace po intravezikálním podání

Příznaky extravazace po intravezikálním podání mitomycinu se mohou objevit hned po aplikaci nebo o několik týdnů či měsíců později. Nemusí být jasné, zda k extravazaci došlo v důsledku nepozorované perforace, ztenčené *muscularis propria* nebo zda nebyl léčivý přípravek podán správně. První příznaky se projevují jako pánevní nebo břišní bolest, která je refrakterní vůči jednoduché analgezii. Ve většině případů byla jako důsledek extravazace pozorována nekróza (tukové) tkáně v okolní oblasti. Hlášena byla rovněž perforace močového měchýře nebo rozvoj píštěle a/nebo abscesu (viz bod 4.8).

Lékaři proto mají zvážit možnost extravazace, pokud si pacient stěžuje na pánevní nebo břišní bolest, aby se předešlo závažným následkům.

#### Obecné zásady hygieny pro pacienta po instilaci

Po močení se doporučuje umýt si ruce a oblast genitálií. To platí zejména pro první močení po podání mitomycinu. Mitomycin je mutagenní a potenciálně kancerogenní látka pro člověka. Je třeba zabránit styku s kůží a sliznicemi.

Pokud se vyskytne cystitida, má být podána symptomatická léčba lokálními antiflogistiky a analgetiky. Ve většině případů lze v léčbě mitomycinem pokračovat, v případě potřeby ve snížené dávce. Byly hlášeny ojedinělé případy alergické (eozinofilní) cystitidy, které vyžadovaly přerušování terapie (viz bod 4.8).

### *Starší pacienti*

Starší pacienti mají často snížené fyziologické funkce, útlum kostní dřeně, který může být protrahovaný, a proto je mitomycin u této populace třeba podávat se zvláštní opatrností a pečlivě monitorovat pacientův zdravotní stav.

### *Toxicita pro kostní dřeň*

Vzhledem k toxickým účinkům mitomycinu na kostní dřeň se musí jiné modalities myelotoxické léčby (zejména jiná cytostatika, ozařování) podávat se zvláštní opatrností, aby se minimalizovalo riziko aditivní myelosuprese.

Dlouhodobá terapie může vést ke kumulativní toxicitě na kostní dřeň. Útlum kostní dřeně se může projevit pouze až s odstupem, v nejvyšší míře se projevuje po 4 – 6 týdnech, akumuluje se po prodlouženém používání, a proto často vyžaduje individuální úpravu dávky.

U pacientů současně léčených jinými cytostatiky byl hlášen výskyt akutní leukémie (v některých případech po preleukemické fázi) a myelodysplastického syndromu.

Zvláštní opatrnosti je třeba v případě, že může dojít k rozvoji nebo zhoršení infekčního onemocnění nebo sklonu ke krvácení.

V případě, že se u pacientů projeví plicní příznaky, které nemohou být spojeny se základním onemocněním, je léčbu třeba okamžitě ukončit. Plicní toxicitu lze dobře léčit steroidy.

Léčbu je třeba okamžitě ukončit také v případě, že se objeví příznaky hemolýzy nebo náznaky poruchy funkce ledvin (nefrotoxicita). Výskyt hemolyticko-uremického syndromu (HUS: ireverzibilní renální selhání, mikroangiopatická hemolytická anémie [syndrom MAHA] a trombocytopenie) je často fatální.

Při dávkách > 30 mg mitomycinu/m<sup>2</sup> tělesného povrchu byla pozorována mikroangiopatická hemolytická anémie. Doporučuje se pečlivé sledování funkce ledvin. Dosud nebyly po intravezikálním podání mitomycinu pozorovány žádné případy MAHA.

Nové nálezy naznačují, že k odstranění imunitních komplexů, které pravděpodobně hrají významnou roli v nástupu příznaků, může být vhodné provést terapeutický pokus za použití imunoadsorpce s kolonami obsahujícími stafylokokový protein A.

Imunizace živými virovými vakcínami (např. očkování proti žluté zimnici) zvyšuje riziko infekce a dalších nežádoucích účinků, jako je gangrenózní vakcínie a generalizované vakcínie, u pacientů se sníženou imunokompetencí, jako například v průběhu léčby mitomycinem. Z tohoto důvodu, živé virové vakcíny by neměly být podávány v průběhu terapie. Doporučuje se používat živé virové vakcíny s opatrností po zastavení chemoterapie, a očkovat nejdříve 3 měsíce po poslední dávce chemoterapie (viz bod 4.5).

Doporučené kontroly a bezpečnostní opatření v případě intravenózního podání:

### *Před zahájením léčby*

- Kompletní krevní obraz
- Vyšetření funkce plic, je-li podezření na existující plicní dysfunkci
- Vyšetření funkce ledvin k vyloučení poruchy funkce ledvin
- Vyšetření funkce jater k vyloučení poruchy funkce jater

### *Během léčby*

- Pravidelné kontroly krevního obrazu
- Pečlivé sledování funkce ledvin

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Jsou možné myelotoxické interakce s jinými léčebnými modalitami toxickými pro kostní dřev (obzvláště ostatní cytotoxické léčivé přípravky, radiace).

Kombinace s vinka alkaloidy nebo bleomycinem může zvýšit plicní toxicitu.

U pacientů, kterým byl mitomycin podáván souběžně s fluorouracilem nebo tamoxifenem, bylo hlášeno zvýšené riziko hemolyticko-uremického syndromu.

V experimentech na zvířatech vedlo podávání pyridoxin-hydrochlorid (vitamin B6) ke ztrátě účinnosti mitomycinu.

Ve spojení s léčbou mitomycinem se nemají podávat žádné injekce živých vakcín, protože by to mohlo vést ke zvýšenému riziku infekce živou vakcínou (viz bod 4.4).

Mitomycin může být posílit kardiotoxicitu doxorubicinu.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

Údaje o podávání mitomycinu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Mitomycin má mutagenní, teratogenní a kancerogenní účinky, a proto může poškozovat vývoj embrya. Mitomycin nemá být během těhotenství používán. Pokud je léčba těhotné pacientky vitálně indikována, mělo by být poskytnuto lékařské poradenství týkající se rizika škodlivých účinků na dítě spojených s léčbou.

##### Kojení

Mitomycin je pravděpodobně vylučován do mateřského mléka. Vzhledem k jeho prokázaným mutagenním, teratogenním a kancerogenním účinkům nesmí být během kojení podáván. Kojící ženy musí ukončit kojení před zahájením terapie mitomycinem.

##### Fertilita/Antikoncepce u mužů a žen

Pacientky ve fertilním věku musí během léčby a až 6 měsíců po ukončení chemoterapie používat antikoncepci nebo sexuálně abstinovat.

Mitomycin je genotoxický. Mužům léčeným mitomycinem se proto doporučuje nepočít dítě během léčby a 6 měsíců po ní a poradit se o konzervaci spermií před zahájením léčby vzhledem k možnosti ireverzibilní neplodnosti způsobené terapií mitomycinem.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

I při používání podle pokynů mohou tyto léčivé přípravky vyvolat nauzeu a zvracení, a tak snižovat reakční dobu do takové míry, že dojde k zhoršení schopnosti řídit motorové vozidlo nebo obsluhovat stroje. To platí ještě více ve spojení s alkoholem.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Níže jsou uvedeny nežádoucí účinky podle třídy orgánových systémů a frekvence. Frekvence uvedené níže jsou definovány takto:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $\geq 1/10000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

##### Možné nežádoucí účinky při systémové terapii

Nejčastějšími nežádoucími účinky systémově podávaného mitomycinu jsou gastrointestinální příznaky, jako je nauzea, zvracení, útlum kostní dřeně s leukopenií a většinou dominující trombocytopenií. Tento útlum kostní dřeně se objevuje až u 65 % pacientů. Jelikož účinek při prodlouženém podávání je kumulativní, útlum kostní dřeně často omezuje dávku.

Až u 10 % pacientů je třeba očekávat závažnou orgánovou toxicitu ve formě intersticiální pneumonie nebo nefrotoxicity.

Mitomycin je potenciálně hepatotoxický.

Poruchy krve a lymfatického systému	<p><u>Velmi časté</u> Útlum kostní dřeně, leukopenie, trombocytopenie</p> <p><u>Vzácné</u> Hemolytická anémie, trombotická mikroangiopatie (TMA), včetně trombotické trombocytopenické purpury (TTP)</p> <p><u>Není známo</u> Anémie</p>
Infekce a infestace	<p><u>Vzácné</u> Život ohrožující infekce, sepse</p> <p><u>Není známo</u> Infekce</p>
Poruchy imunitního systému	<p><u>Velmi vzácné</u> Těžká alergická reakce</p>
Srdeční poruchy	<p><u>Vzácné</u> Srdeční selhání po předchozí terapii antracykliny</p>
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<p><u>Časté</u> Intersticiální pneumonie, dyspnoe, kašel, dušnost</p> <p><u>Vzácné</u> Plicní hypertenze, plicní venookluzivní choroba (PVOD)</p>
Gastrointestinální poruchy	<p><u>Velmi časté</u> Nauzea, zvracení</p> <p><u>Méně časté</u> Mukozitida, stomatitida, průjem, anorexie</p>
Poruchy jater a žlučových cest	<p><u>Vzácné</u> Jaterní dysfunkce, zvýšené transaminázy, ikterus, venookluzivní onemocnění jater (VOD)</p>
Poruchy kůže a podkožní tkáň	<p><u>Časté</u> Exantém, alergická kožní vyrážka, kontaktní dermatitida, palmoplantární erytém</p> <p><u>Méně časté</u> Alopecie</p> <p><u>Vzácné</u> Generalizovaný exantém</p>

Poruchy ledvin a močových cest	<u>Časté</u> Renální dysfunkce, zvýšení sérového kreatininu, glomerulopatie, nefrotoxicita  <u>Vzácné</u> Hemolyticko-uremický syndrom (HUS) (často fatální), mikroangipatická hemolytická anemie (syndrom MAHA)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<u>Časté</u> V případě extravazace: Celulitida, nekróza tkáně  <u>Méně časté</u> Horečka

### Možné nežádoucí účinky při intravezikální terapii

Nežádoucí účinky mohou být způsobeny buď roztokem k intravezikální instilaci, nebo být následkem hluboké resekcce.

Nejčastějšími nežádoucími účinky intravezikálně podaného mitomycinu jsou alergické kožní reakce v podobě lokálního exantému (např. kontaktní dermatitida, také v podobě palmárního a plantárního erytému) a cystitida.

Poruchy kůže a podkožní tkáně	<u>Časté</u> Pruritus, alergická kožní vyrážka, kontaktní dermatitida, erytém dlaň-chodidlo  <u>Vzácné</u> Generalizovaný exantém
Poruchy ledvin a močových cest	<u>Časté</u> Cystitida (může být hemoragická), dysurie, nykturie, polakisurie, hematurie, lokální iritace stěny močového měchýře  <u>Velmi vzácné</u> Nekrotizující cystitida, alergická (eozinofilní) cystitida, stenóza vývodných močových cest, snížení kapacity močového měchýře, kalcifikace stěny močového měchýře a fibróza stěny močového měchýře, perforace močového měchýře  <u>Není známo</u> <i>V případě extravazace:</i> Perforace močového měchýře, nekróza (tukové) tkáně v okolní oblasti, píštěl močového měchýře, abscesy

Po intravezikálním podání se do systémového oběhu dostává jen malé množství mitomycinu. Nicméně ve velmi vzácných případech byly hlášeny následující systémové nežádoucí účinky:

Možné systémové nežádoucí účinky vyskytující se **velmi vzácně** po intravezikálním podání:

Poruchy krve a lymfatického systému	Leukocytopenie, trombocytopenie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Intersticiální plicní onemocnění

Gastrointestinální poruchy	Nauzea, zvracení, průjem
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšení hladin aminotransferáz
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie
Poruchy ledvin a močových cest	Porucha funkce ledvin
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Horečka

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře

[sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## 4.9 Předávkování

V případě předávkování je třeba očekávat těžkou myelotoxicitu nebo až myelofitúzu, s tím, že se klinický účinek zcela rozvine až po přibližně 2 týdnech.

Doba, za kterou počet leukocytů klesne na nejnižší hodnotu, může být 4 týdny. Proto je při podezření na předávkování třeba také provádět dlouhodobé pečlivé hematologické sledování.

Vzhledem k tomu, že k dispozici nejsou žádná účinná antidota, je během každého podání třeba nejvyšší opatrnosti.

Doposud však nebyly hlášeny žádné případy předávkování při intravezikálním podání mitomycinu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, jiná cytotoxická antibiotika, ATC kód: L01DC03

Antibiotikum mitomycin je cytostatický léčivý přípravek ze skupiny alkylačních látek.

Mitomycin je antibiotikum izolované ze *Streptomyces caespitosus* s cytostatickým účinkem. Je přítomen v neaktivní formě. K aktivaci na trifunkční alkylační látku dochází rychle, buď při fyziologickém pH za přítomnosti NADPH v séru nebo intracelulárně v téměř všech buňkách těla s výjimkou mozku, protože mitomycin nepřestupuje hematoencefalickou bariéru. Všechny 3 alkylační radikály vycházejí z chinonové, aziridinové a uretanové skupiny. Mechanismus účinku je založen převážně na alkylaci DNA (v menší míře RNA) s odpovídající inhibicí syntézy DNA. Stupeň poškození DNA koreluje s klinickým účinkem a je nižší v rezistentních buňkách než v senzitivních buňkách. Stejně jako u jiných alkylačních látek jsou proliferující buňky poškozeny více než ty, které jsou v klidové fázi (GO) buněčného cyklu. Navíc obzvláště při vyšších dávkách jsou uvolněny peroxidové radikály, které způsobují zlomy DNA. Uvolňování peroxidových radikálů je spojeno s orgánově specifickým výskytem nežádoucích účinků.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Po intravezikálním podání dosahuje séra pouze malá část mitomycinu. Maximální vrcholové plazmatické hladiny 0,05 µg/ml byly naměřeny 40 minut po intravezikální instilaci 40 mg mitomycinu. To je výrazně pod hladinou 0,4 µg/ml mitomycinu v séru, o níž je známo, že působí myelosupresivně. Není však možné zcela vyloučit systémové účinky.

Pro srovnání, po intravenózním podání 10 – 20 mg/m<sup>2</sup> mitomycinu byly naměřeny maximální plazmatické hladiny 0,4 – 3,2 µg/ml.

### Distribuce

Biologický poločas je krátký a pohybuje se mezi 40 a 50 minutami. Hladina v séru klesá biexponenciálně, prudce v průběhu prvních 45 minut a následně pomaleji.

Po přibližně 3 hodinách jsou hladiny v séru obvykle pod hranicí detekce.

### Biotransformace a eliminace

Hlavním místem metabolismu a eliminace po systémovém podání jsou játra. V souladu s tím byly vysoké koncentrace mitomycinu nalezeny ve žlučníku. Renální exkrece hraje s ohledem na eliminaci jen malou roli.

Během intravezikální terapie je mitomycin absorbován pouze v nevýznamných dávkách. Nicméně systémový účinek nemůže být úplně vyloučen.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

U zvířat je mitomycin toxický ke všem proliferujícím tkáním, obzvláště buňkám kostní dřeně a sliznici gastrointestinálního traktu, což vede k inhibici spermiogeneze.

Mitomycin má mutagenní, kancerogenní a teratogenní účinky, které lze prokázat v odpovídajících experimentálních systémech.

### ***Lokální snášenlivost***

V případě paravenózní injekce nebo prosakování z krevní cévy do okolní tkáně způsobuje mitomycin těžkou nekrózu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Mannitol

### **6.2 Inkompatibility**

Není známo

### **6.3 Doba použitelnosti**

Neotevřená injekční lahvička: 2 roky.

Rekonstituovaný přípravek je třeba použít okamžitě.

Obsah lahviček je určen pouze k jednorázovému použití. Nepoužitý roztok je třeba zlikvidovat.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Mitomycin Accord je uchováván v injekční lahvičce ze skla třídy I jantarové barvy s brombutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým víčkem.

20mg injekční lahvičky jsou baleny do krabiček obsahujících 1 nebo 5 injekční lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

### Intravenózní podání:

Mitomycin Accord se nesmí rekonstituovat vodou.

Obsah injekční lahvičky je třeba rekonstituovat fyziologickým roztokem nebo 20% roztokem glukózy v poměru: 20 ml na 20 mg mitomycinu.

Rekonstituce/naředění	Koncentrace	pH rozpětí	Osmolalita
Fyziologický roztok	1,0 mg/ml, (rekonstituce) 0,1 mg/ml (naředění)	4,5 – 7,5	přibližně 290 mosmol/kg
20% roztok glukózy	1,0 mg/ml, (rekonstituce) 0,1 mg/ml (naředění)	3,5 – 7,0	přibližně 1100 mosmol/kg

### Intravezikální podání:

Obsah injekční lahvičky je třeba rekonstituovat fyziologickým roztokem nebo fosfátovým pufrům 7,4 nebo vodou pro injekci v poměru: 20 ml na 20 mg mitomycinu.

Rekonstituce	Koncentrace	pH rozpětí	Osmolalita
Fyziologický roztok	1,0 mg/ml	4,5 – 7,5	přibližně 290 mosmol/kg
fosfátový pufr 7,4 pH	1,0 mg/ml	6,0 – 8,5	přibližně 185 mosmol/kg
Voda pro injekci	1,0 mg/ml	5,0 – 7,5	5 - 15 mosmol/kg

Těhotné zdravotnické pracovníce nesmí s tímto přípravkem manipulovat ani jej podávat. Přípravek Mitomycin Accord nesmí přijít do kontaktu s kůží. Pokud k tomu dojde, je třeba ji několikrát omýt 8,4% roztokem hydrogenuhličitanu sodného a následně mýdlem a vodou. Krémy na ruce a zvláčňující přípravky nesmějí být použity, protože mohou podpořit penetraci léku do epidermální tkáň.

V případě kontaktu s okem je oko třeba několikrát vypláchnout fyziologickým roztokem. Následně je nutné oko několik dní sledovat, zda nedošlo k poškození rohovky. V případě potřeby je třeba zahájit vhodnou léčbu.

Rekonstituovaný roztok je čirý, modrofialové barvy, bez viditelných částic.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,  
ul. Taśmowa 7,  
02-677, Varšava

Polsko

**8 REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

44/019/16-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 10. 2. 2016

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

4. 2. 2026