

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mitomycin medac 1 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung oder einer Lösung zur intravesikalen Anwendung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche Mitomycin medac enthält 2 mg Mitomycin.
Jede Durchstechflasche Mitomycin medac enthält 10 mg Mitomycin.
Jede Durchstechflasche Mitomycin medac enthält 20 mg Mitomycin.
Jede Durchstechflasche Mitomycin medac enthält 40 mg Mitomycin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung oder einer Lösung zur intravesikalen Anwendung.

Graues bis blaugraues Pulver oder Kuchen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Intravenöse Anwendung

Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt.

Die **intravenöse** Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt:

- fortgeschrittenes kolorektales Karzinom
- fortgeschrittenes Magenkarzinom
- fortgeschrittenes und/oder metastasierendes Mammakarzinom
- fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom
- fortgeschrittenes Zervixkarzinom
- nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
- fortgeschrittenes Pankreaskarzinom
- fortgeschrittene Kopf-Hals-Tumoren

Intravesikale Anwendung

Mitomycin wird angewendet zur **intravesikalen** Anwendung zur Rezidivprophylaxe bei Erwachsenen mit oberflächlichem Harnblasenkarzinom nach transurethraler Resektion.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Mitomycin darf nur bei strenger Indikation und – bei intravenöser Anwendung – unter laufender Überwachung der hämatologischen Parameter angewendet werden. Die behandelnden Ärzte müssen über Erfahrung mit dieser Therapie verfügen.

Intravenöse Verabreichung

Es ist wichtig, dass die Injektion strikt intravenös erfolgt. Bei paravasaler Injektion des Arzneimittels treten im betroffenen Bereich ausgedehnte Nekrosen auf.

Soweit nicht anders verordnet, wird Mitomycin wie folgt dosiert:

In der zytostatischen Monotherapie wird Mitomycin gewöhnlich intravenös als Bolusinjektion verabreicht.

Die empfohlenen Dosen sind 10 – 20 mg/m² Körperoberfläche alle 6 – 8 Wochen, 8 - 12 mg/m² Körperoberfläche alle 3 – 4 Wochen oder 5 – 10 mg/m² Körperoberfläche alle 3 – 6 Wochen je nach verwendetem Therapieschema.

In der Kombinationstherapie ist die Dosis erheblich geringer. Da die Gefahr einer zusätzlichen Myelotoxizität besteht, darf von den erprobten Therapieprotokollen nicht ohne speziellen Grund abgewichen werden.

Intravesikale Verabreichung

Es gibt eine Vielzahl intravesikaler Therapieregimes für Mitomycin, die sich hinsichtlich der verwendeten Dosis, der Instillationshäufigkeit sowie der Therapiedauer unterscheiden.

Sofern nicht anders angegeben, wird Mitomycin in einer Dosis von 40 mg einmal wöchentlich in die Harnblase instilliert. Therapieregime mit einer alle 2 Wochen, einmal monatlich oder alle 3 Monate erfolgenden Instillation können ebenfalls angewendet werden.

Die Entscheidung für das bestmögliche Regime mit optimaler Anwendungshäufigkeit und Therapiedauer sollte vom Facharzt anhand der individuellen Patientensituation getroffen werden.

Besondere Patientengruppen

Die Dosis muss bei Patienten reduziert werden, die sich einer vorausgegangenen extensiven Zytostatikatherapie unterzogen haben, falls eine Knochenmarkdepression auftritt oder es sich um ältere Patienten handelt (gilt nur für die intravenöse Anwendung von Mitomycin).

Ältere Patienten

Zur Anwendung von Mitomycin bei Patienten ≥ 65 Jahre liegt nur unzureichendes Datenmaterial aus klinischen Studien vor.

Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion

Das Arzneimittel sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Mitomycin medac bei Kindern ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Mitomycin ist nur zur Injektion oder Infusion in ein Blutgefäß (intravenöse Anwendung) oder zur intravesikalen Instillation nach Rekonstitution bestimmt. Eine Teilnutzung ist möglich (gilt nur für die intravenöse Anwendung von Mitomycin).

Intravenöse Verabreichung

Vorsichtsmaßnahmen vor / bei der Handhabung bzw. vor / während der Anwendung des Arzneimittels

- Mitomycin medac darf nicht in Mischinjektionen verwendet werden.
- Andere Injektions- oder Infusionslösungen müssen separat verabreicht werden.
- Es ist wichtig, dass die Injektion strikt intravenös erfolgt.

Intravesikale Verabreichung

Es wird empfohlen, dieses Arzneimittel bei seinem optimalen pH-Wert (Urin-pH > 6) anzuwenden und die Konzentration von Mitomycin durch eine reduzierte Flüssigkeitsaufnahme vor, während und nach der Instillation aufrechtzuerhalten. Die Harnblase muss vor der Instillation entleert sein. Mitomycin wird mithilfe eines Katheters und mit geringem Druck in die Blase eingeführt. Die Dauer der einzelnen Instillation sollte 1 – 2 Stunden betragen. Während dieser Zeit sollte die Lösung einen ausreichenden Kontakt mit der gesamten Schleimhautoberfläche der Harnblase haben. Der Patient sollte deshalb so viel wie möglich mobilisiert werden. Nach 2 Stunden sollte der Patient die instillierte Lösung ausscheiden, vorzugsweise in sitzender Position.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Stillen

Systemische Therapie

Panzytopenie oder isolierte Leukopenie/Thrombozytopenie, hämorrhagische Diathese und akute Infektionen sind absolute Kontraindikationen.

Restriktive oder obstruktive Störungen der Lungenventilation, Störungen der Nieren- oder Leberfunktion und/oder ein schlechter allgemeiner Gesundheitszustand sind relative Kontraindikationen. Eine zeitnah durchgeführte Strahlentherapie oder eine Behandlung mit anderen Zytostatika können weitere Kontraindikation darstellen.

Intravesikale Therapie

Perforation der Harnblasenwand, Zystitis

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Paravasation nach systemischer Anwendung

Es ist wichtig, dass die Injektion strikt intravenös erfolgt. Bei paravasaler Injektion des Arzneimittels treten im betroffenen Bereich ausgedehnte Nekrosen auf. Zur Verhinderung einer Nekrose sind folgende Empfehlungen zu berücksichtigen:

- Immer in große Armvenen injizieren.
- Die intravenöse Injektion nicht direkt, sondern über den Schlauch einer gut und sicher laufenden Infusion verabreichen.
- Vor Entfernen der Kanüle nach zentralvenöser Verabreichung einige Minuten mit der Infusionslösung nachspülen, um restliches Mitomycin auszuspülen.

Im Falle einer Paravasation wird die sofortige und alle 4-8 Stunden wiederholte lokale Anwendung von Dimethylsulfoxid (DMSO 99 %) empfohlen, ebenso die Anwendung trockener kalter Kompressen. Ein (plastischer) Chirurg sollte im frühen Stadium (innerhalb von 72 Stunden)

konsultiert werden. Um das Nachwachsen des beschädigten Gewebes zu fördern, kann eine systemische Injektion von 200 mg Vitamin B6 hilfreich sein.

Paravasation nach intravesikaler Anwendung

Symptome einer Paravasation nach intravesikaler Anwendung von Mitomycin können direkt nach der Applikation oder erst Wochen oder Monate später auftreten. Es kann unklar sein, ob die Paravasation durch eine unbemerkte Perforation oder eine zu dünne *Tunica muscularis* bedingt ist oder ob das Arzneimittel nicht korrekt verabreicht wurde.

Als erste Symptome treten Schmerzen im Becken oder Bauchraum auf, die nicht auf eine einfache Analgesie ansprechen. In den meisten Fällen wurde infolge der Paravasation eine (Fett-)Gewebsnekrose im umliegenden Bereich beobachtet. Es wurde auch über eine Blasenperforation oder die Entwicklung einer Fistel und/oder eines Abszesses berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Um schwerwiegende Konsequenzen zu vermeiden, sollten Ärzte daher bei Patienten, die über Becken- oder Bauchschmerzen klagen, die Möglichkeit einer Paravasation in Betracht ziehen.

Allgemeine Hygiene für den Patienten nach der Instillation

Es wird empfohlen, nach der Miktio n Hände und Genitalbereich zu waschen. Dies gilt insbesondere für die ersten Miktio n nach Anwendung von Mitomycin. Mitomycin ist bei Menschen eine mutagene und potenziell karzinogene Substanz. Haut- und Schleimhautkontakt ist zu vermeiden.

Bei Auftreten einer Zystitis sollte diese symptomatisch durch lokale antiphlogistische und analgetische Maßnahmen behandelt werden. In den meisten Fällen kann die Therapie mit Mitomycin fortgesetzt werden, bei Bedarf mit reduzierter Dosis. In Einzelfällen ist eine allergische (eosinophile) Zystitis beschrieben worden, die einen Therapieabbruch erforderlich machte (siehe Abschnitt 4.8).

Ältere Patienten

Ältere Patienten leiden häufiger unter reduzierter physiologischer Funktion und Knochenmarkdepression, die längerfristig anhalten kann. Daher ist Mitomycin in dieser Patientengruppe mit besonderer Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung des Patientenzustands zu verabreichen.

Knochenmarkstoxizität

Aufgrund der toxischen Wirkung von Mitomycin auf das Knochenmark müssen andere myelotoxische Therapiemodalitäten (insbesondere andere Zytostatika, Strahlentherapie) mit besonderer Vorsicht gehandhabt werden, um das Risiko einer additiven Myelosuppression zu minimieren.

Eine Langzeittherapie kann zu kumulativer Knochenmarkstoxizität führen. Die Knochenmarksuppression kann sich mit Verzögerung manifestieren, mit einer maximalen Ausprägung nach 4 – 6 Wochen und nach längerer Anwendung kumulieren. Daher ist häufig eine individuelle Anpassung der Dosis erforderlich.

Bei Patienten, die gleichzeitig intravenös mit Mitomycin und anderen antineoplastischen Wirkstoffen behandelt wurden, wurde vom Auftreten akuter Leukämie (in einigen Fällen nach präleukämischer Phase) und myelodysplastischem Syndrom berichtet.

Bei Symptomen einer Lungenerkrankung, die nicht auf die Grunderkrankung zurückgeführt werden kann, ist die Therapie sofort abzubrechen. Lungentoxizität kann mit Steroiden gut behandelt werden.

Die Therapie sollte ebenfalls sofort abgebrochen werden, wenn sich Symptome einer Hämolyse oder Indikationen für eine Nierenfunktionsstörung (Nephrotoxizität) zeigen. Ein auftretendes hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS: irreversibles Nierenversagen, mikroangiopathische hämolytische Anämie [MAHA-Syndrom] und Thrombozytopenie) verläuft gewöhnlich tödlich.

Bei intravenösen Dosierungen von $> 30 \text{ mg Mitomycin/m}^2$ Körperoberfläche wurde eine mikroangiopathisch-hämolytische Anämie beobachtet. Eine engmaschige Überwachung der

Nierenfunktion wird empfohlen. Nach einer intravesikalen Anwendung von Mitomycin sind bislang keine Fälle von MAHA beobachtet worden.

Neue Erkenntnisse lassen einen Therapieversuch zur Entfernung von Immunkomplexen, die anscheinend bei der Auslösung der Symptome eine signifikante Rolle spielen, mittels Immunadsorption mit Staphylococcus-Protein-A-Säulen angezeigt erscheinen.

Empfohlene Kontrolluntersuchungen und Sicherheitsmaßnahmen bei intravenöser Anwendung:

Vor Therapiebeginn

- Großes Blutbild
- Lungenfunktionstest bei Verdacht auf eine vorbestehende Lungenfunktionsstörung
- Nierenfunktionsprüfung zum Ausschluss einer Niereninsuffizienz
- Leberfunktionsprüfung zum Ausschluss einer Leberinsuffizienz

Während der Therapie

- Regelmäßige Überwachung des Blutbildes
- Engmaschige Überwachung der Nierenfunktion.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mögliche Wechselwirkungen unter systemischer Therapie

Myelotoxische Wechselwirkungen mit anderen Knochenmark schädigenden Therapiemodalitäten (besonders andere zytotoxische Arzneimittel, Strahlentherapie) sind möglich.

Eine Kombination mit Vincaalkaloiden oder Bleomycin kann die pulmonale Toxizität verstärken.

Bei Patienten, die eine gleichzeitige intravenöse Verabreichung von Mitomycin und 5-Fluorouracil oder Tamoxifen erhielten, wurde von einem erhöhten Risiko für ein hämolytisch-urämisches Syndrom berichtet.

Die gleichzeitige Gabe von Pyridoxinhydrochlorid (Vitamin B6) führte im Tierversuch zum Wirkungsverlust von Mitomycin.

Während einer Mitomycin-Behandlung sollten keine Impfungen mit Lebendimpfstoffen erfolgen, da durch den Lebendimpfstoff ein erhöhtes Infektionsrisiko entstehen könnte.

Die Kardiotoxizität von Adriamycin (Doxorubicin) kann durch Mitomycin verstärkt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Mitomycin wirkt genotoxisch und kann die embryonale Entwicklung beeinträchtigen (siehe Abschnitt 5.3). Mitomycin medac sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Bei vitaler Indikation zur Behandlung einer schwangeren Patientin sollte eine medizinische Beratung über das mit der Behandlung verbundene Risiko von schädigenden Wirkungen für das Kind erfolgen.

Stillzeit

Mitomycin geht in die Muttermilch über. Aufgrund der nachgewiesenen mutagenen, teratogenen und karzinogenen Wirkung des Arzneimittels darf während der Behandlung mit Mitomycin medac nicht gestillt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Frauen dürfen während einer Behandlung mit Mitomycin nicht schwanger werden. Falls während der Behandlung eine Schwangerschaft eintritt, muss eine genetische Beratung angeboten werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Chemotherapie und bis zu 6 Monate nach deren Beendigung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden bzw. sexuelle Abstinenz einhalten.

Mitomycin wirkt erbgutschädigend. Männern, die mit Mitomycin behandelt werden, wird daher empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach kein Kind zu zeugen und sich vor Therapiebeginn wegen der Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität durch die Therapie mit Mitomycin über eine Spermakonservierung beraten zu lassen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßer Anwendung durch Auslösen von Übelkeit und Erbrechen das Reaktionsvermögen soweit verändern, dass die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sind. Das gilt besonders, wenn gleichzeitig Alkohol konsumiert wird.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind im Folgenden nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Mögliche Nebenwirkungen unter systemischer Therapie

Die häufigsten Nebenwirkungen von systemisch gegebenem Mitomycin sind gastrointestinale Symptome wie Übelkeit und Erbrechen sowie Knochenmarksuppression mit Leukopenie und, meist vorherrschend, Thrombozytopenie. Zur Knochenmarksuppression kommt es bei bis zu 65 % der Patienten. Da die Wirkung bei längerer Anwendungsdauer kumuliert, ist eine Knochenmarkdepression häufig dosislimitierend.

Bei bis zu 10 % der Patienten muss mit einer schwerwiegenden Organtoxizität in Form von interstitieller Pneumonie oder Nephrotoxizität gerechnet werden.

Mitomycin ist potenziell hepatotoxisch.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<u>Sehr häufig</u> Knochenmarksuppression, Leukopenie, Thrombozytopenie <u>Selten</u> Hämolytische Anämie, thrombotische Mikroangiopathie (TMA) einschl. thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) <u>Nicht bekannt</u> Anämie
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<u>Selten</u> Lebensbedrohende Infektion, Sepsis <u>Nicht bekannt</u> Infektion
Erkrankungen des Immunsystems	<u>Sehr selten</u> Schwere allergische Reaktion
Herzerkrankungen	<u>Selten</u> Herzinsuffizienz nach vorausgegangener Anthrazyklintherapie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<u>Häufig</u> Interstitielle Pneumonie, Dyspnoe, Husten, Kurzatmigkeit <u>Selten</u> Pulmonale Hypertonie, Lungenvenenverschlusskrankheit (PVOD)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<u>Sehr häufig</u> Übelkeit, Erbrechen <u>Gelegentlich</u> Mukositis, Stomatitis, Diarrhö, Anorexie
Leber- und Gallenerkrankungen	<u>Selten</u> Leberfunktionsstörung, Transaminasen erhöht, Ikterus, Lebervenenverschlusskrankheit (VOD)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	<u>Häufig</u> Exanthem, allergischer Hautausschlag, Kontaktdermatitis, palmoplantares Erythem <u>Gelegentlich</u> Alopezie <u>Selten</u> Generalisiertes Exanthem
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<u>Häufig</u> Nierenfunktionsstörung, erhöhtes Serumkreatinin, Glomerulopathie, Nephrotoxizität <u>Selten</u> Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) (häufig tödlich), Mikroangiopathisch-hämolytische Anämie (MAHA-Syndrom)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<u>Häufig</u> <i>Bei Paravasation:</i> Cellulitis, Gewebsnekrose <u>Gelegentlich</u> Fieber

Mögliche Nebenwirkungen unter intravesikaler Therapie

Nebenwirkungen können durch die Lösung zur intravesikalen Instillation verursacht werden oder infolge einer tiefen Resektion auftreten.

Bei intravesikaler Anwendung von Mitomycin sind die häufigsten Nebenwirkungen allergische Hautreaktionen in Form von lokalen Exanthenen (z. B. Kontaktdermatitis, auch in Form von Palmar- und Plantarerythemen) und Zystitis.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	<u>Häufig</u> Pruritus, allergischer Hautausschlag, Kontaktdermatitis, palmoplantares Erythem <u>Selten</u> Generalisiertes Exanthem
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<u>Häufig</u> Zystitis (möglicherweise hämorrhagische), Dysurie, Nykturie, Pollakisurie, Hämaturie, lokale Reizung der Harnblasenwand <u>Sehr selten</u> Nekrotisierende Zystitis, allergische (eosinophile) Zystitis, Stenose der ableitenden Harnwege, verminderte Harnblasenkapazität, Kalzifizierung der Harnblasenwand und Harnblasenwandfibrose, Blasenperforation <u>Nicht bekannt</u> <i>Im Falle einer Paravasation:</i> Blasenperforation, (Fett-)Gewebsnekrose im umliegenden Bereich, vesikale Fistel, Abszesse

Bei der intravesikalen Therapie gelangt Mitomycin nur in geringfügiger Menge in den Körperkreislauf. Gleichwohl sind in sehr seltenen Fällen die folgenden systemischen Nebenwirkungen berichtet worden:

Mögliche systemische Nebenwirkungen, die **sehr selten** nach intravesikaler Anwendung aufgetreten sind:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Leukozytopenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Interstitielle Lungenerkrankung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö
Leber- und Gallenerkrankungen	Transaminasen erhöht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Alopezie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nierenfunktionsstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung muss mit einer schweren Myelotoxizität bis zur Myelophthisis gerechnet werden, die erst nach etwa 2 Wochen klinisch voll in Erscheinung tritt.

Der Zeitraum bis zum Absinken der Leukozyten auf den tiefsten Wert kann 4 Wochen betragen. Auch bei Verdacht auf Überdosierung muss daher eine längere, engmaschige hämatologische Überwachung erfolgen.

Bislang sind jedoch keine Fälle von Überdosierung bei intravesikaler Anwendung von Mitomycin berichtet worden.

Da keine effektiven Gegenmittel verfügbar sind, ist bei jeder Anwendung äußerste Vorsicht geboten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: antineoplastische Mittel, zytotoxische Antibiotika und verwandte Substanzen, andere zytotoxische Antibiotika, ATC-Code: L01DC03

Das Antibiotikum Mitomycin ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Alkylanzienalkylierenden Wirkstoffe.

Wirkmechanismus

Mitomycin ist ein aus *Streptomyces caespitosus* isoliertes Antibiotikum mit antineoplastischer Wirkung. Es liegt in inaktiver Form vor. Die Aktivierung zu einem trifunktionellen Alkylans erfolgt rasch, entweder bei physiologischem pH in Anwesenheit von NADPH im Serum oder intrazellulär in nahezu allen Körperzellen mit Ausnahme des Cerebrums, da die Blut-Hirn-Schranke von Mitomycin nicht überwunden wird. Die 3 alkylierenden Radikale stammen je von einer Chinon-, einer Aziridin- und einer Urethangruppe. Der Wirkmechanismus beruht überwiegend auf einer Alkylierung der DNS (weniger der RNS) mit entsprechender Hemmung der DNS-Synthese. Der Grad der DNS-Schädigung korreliert mit dem klinischen Effekt und ist in resistenten Zellen geringer als in sensiblen. Wie bei anderen Alkylanzien werden proliferierende Zellen stärker geschädigt als solche, die sich in der Ruhephase (G0) des Zellzyklus befinden. Zusätzlich werden, insbesondere bei Anwendung höherer Dosen, freie Peroxidradikale freigesetzt, die zu DNS-Brüchen führen. Die Freisetzung von Peroxidradikalen wird mit dem organspezifischen Muster der Nebenwirkungen in Verbindung gebracht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach intravesikaler Verabreichung erreicht nur ein kleiner Teil von Mitomycin das Serum. Vierzig Minuten nach intravesikaler Instillation von 40 mg Mitomycin wurden im Plasma Spitzenkonzentrationen von maximal 0,05 µg/ml gemessen. Dies liegt deutlich unter dem Mitomycin-Serumspiegel von 0,4 µg/ml, der als myelosuppressiv bekannt ist. Gleichwohl lässt sich eine systemische Wirkung nicht völlig ausschließen.

Im Vergleich dazu wurden nach intravenöser Verabreichung von 10 - 20 mg/m² Mitomycin maximale Plasmaspiegel von 0,4 - 3,2 µg/ml gemessen.

Verteilung

Die biologische Halbwertszeit ist kurz und liegt zwischen 40 und 50 Minuten. Der Serumspiegel fällt biexponentiell, zunächst innerhalb der ersten 45 Minuten steil, danach langsamer ab. Nach ca. 3 Stunden liegen die Serumspiegel meist unter der Nachweisgrenze.

Biotransformation und Elimination

Der Hauptort der Metabolisierung und Elimination nach systemischer Anwendung ist die Leber. Entsprechend wurden hohe Konzentrationen von Mitomycin in der Gallenblase gefunden. Die renale Ausscheidung spielt für die Elimination nur eine untergeordnete Rolle.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Im Tierversuch wirkt Mitomycin toxisch auf alle proliferierenden Gewebe, insbesondere auf die Zellen des Knochenmarks und die der Schleimhaut des Magen-Darm-Kanals, und es kommt zu einer Hemmung der Spermiogenese.

Mitomycin besitzt mutagene, karzinogene und teratogene Wirkungen, die in entsprechenden experimentellen Systemen nachweisbar sind.

Bei paravenöser Injektion oder beim Übertritt aus dem Gefäß in umliegendes Gewebe verursacht Mitomycin schwere Nekrosen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Harnstoff

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Mitomycin medac, Durchstechflaschen mit 2 mg (10 mg, 20 mg, 40 mg) Mitomycin
2 Jahre

Nach Rekonstitution ist das Arzneimittel sofort zu verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Mitomycin medac 2 mg

Packungen mit 1, 5 oder 10 klaren 6-ml-Durchstechflaschen aus Typ-I-Glas mit einem Bromobutyl-Gummistopfen mit Fluoropolymerbeschichtung und einem Flip-off-Aluminiumverschluss

Mitomycin medac 10 mg

Packungen mit 1, 5 oder 10 klaren 10-ml-Durchstechflaschen aus Typ-I-Glas mit einem Bromobutyl-Gummistopfen mit Fluoropolymerbeschichtung und einem Flip-off-Aluminiumverschluss

Mitomycin medac 20 mg

Packungen mit 1, 5 oder 10 klaren 20-ml-Durchstechflaschen aus Typ-I-Glas mit einem Bromobutyl-Gummistopfen mit Fluoropolymerbeschichtung und einem Flip-off-Aluminiumverschluss

Mitomycin medac 40 mg

Packungen mit 1, 5 oder 10 klaren 50-ml-Durchstechflaschen aus Typ-I-Glas mit einem Bromobutyl-Gummistopfen mit Fluoropolymerbeschichtung und einem Flip-off-Aluminiumverschluss

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Rekonstitution der gebrauchsfertigen Injektions- oder Infusionslösung

Mitomycin 2 mg

Den Inhalt einer 2-mg-Durchstechflasche Mitomycin medac in 2 ml Wasser für Injektionszwecke durch Überkopfschwenken der Durchstechflasche lösen.

Falls das Pulver sich nicht sofort auflöst, bis zur vollständigen Lösung bei Raumtemperatur stehen lassen. Der Inhalt der Durchstechflasche muss sich innerhalb von 2 Minuten lösen und eine klare blauviolette Lösung bilden.

Mitomycin 10 mg

Den Inhalt einer 10-mg-Durchstechflasche Mitomycin medac in 10 ml Wasser für Injektionszwecke durch Überkopfschwenken der Durchstechflasche lösen.

Falls das Pulver sich nicht sofort auflöst, bis zur vollständigen Lösung bei Raumtemperatur stehen lassen. Der Inhalt der Durchstechflasche muss sich innerhalb von 2 Minuten lösen und eine klare blauviolette Lösung bilden.

Mitomycin 20 mg

Den Inhalt einer 20-mg-Durchstechflasche Mitomycin medac in 20 ml Wasser für Injektionszwecke durch Überkopfschwenken der Durchstechflasche lösen.

Falls das Pulver sich nicht sofort auflöst, bis zur vollständigen Lösung bei Raumtemperatur stehen lassen. Der Inhalt der Durchstechflasche muss sich innerhalb von 2 Minuten lösen und eine klare blauviolette Lösung bilden.

Mitomycin 40 mg

Den Inhalt einer 40-mg-Durchstechflasche Mitomycin medac in 40 ml Wasser für Injektionszwecke durch Überkopfschwenken der Durchstechflasche lösen.

Falls das Pulver sich nicht sofort auflöst, bis zur vollständigen Lösung bei Raumtemperatur stehen lassen. Der Inhalt der Durchstechflasche muss sich innerhalb von 2 Minuten lösen und eine klare blauviolette Lösung bilden.

Mitomycin medac darf nicht in Mischinjektionen verwendet werden. Andere Injektions- oder Infusionslösungen sind gesondert anzuwenden.

Bei intravenöser Anwendung ist unbedingt darauf zu achten, eine Paravasation zu vermeiden.

Rekonstitution der gebrauchsfertigen Lösung zur intravesikalen Anwendung

Mitomycin 2 mg

Den Inhalt von 10 – 20 Durchstechflaschen Mitomycin medac 2 mg (entsprechend 20 - 40 mg Mitomycin) in 20 - 40 ml steriler Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) auflösen. Der

Inhalt der Durchstechflasche muss sich innerhalb von 2 Minuten lösen und eine klare blaviolette Lösung bilden.

Mitomycin 10 mg

Den Inhalt von 2 - 4 Durchstechflaschen Mitomycin medac 10 mg (entsprechend 20 - 40 mg Mitomycin) in 20 - 40 ml steriler Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) auflösen. Der Inhalt der Durchstechflasche muss sich innerhalb von 2 Minuten lösen und eine klare blaviolette Lösung bilden.

Mitomycin 20 mg

Den Inhalt von 1 – 2 Durchstechflaschen Mitomycin medac 20 mg (entsprechend 20 - 40 mg Mitomycin) in 20 - 40 ml steriler Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) auflösen. Der Inhalt der Durchstechflasche muss sich innerhalb von 2 Minuten lösen und eine klare blaviolette Lösung bilden.

Mitomycin 40 mg

Den Inhalt einer Durchstechflasche Mitomycin medac 40 mg (entsprechend 40 mg Mitomycin) in 40 ml steriler Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) auflösen. Der Inhalt der Durchstechflasche muss sich innerhalb von 2 Minuten lösen und eine klare blaviolette Lösung bilden.

Es dürfen nur klare Lösungen verwendet werden.

Der Inhalt der Durchstechflaschen ist nur zur einmaligen Anwendung/einmaligen Entnahme bestimmt. Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

Die rekonstituierte Lösung ist vor Licht zu schützen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

medac Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Deutschland
Tel.: +49 4103 8006-0
Fax: +49 4103 8006-100

8. ZULASSUNGSNUMMER

91370.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. April 2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28. Oktober 2020

10. STAND DER INFORMATION

05.2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig