

**ZUSAMMENFASSUNG DER
MERKMALE DES ARZNEIMITTELS
FACHINFORMATION**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Urocin 40 mg

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Mitomycin

1 Durchstechflasche 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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Urocin 40 mg wird angewendet bei Erwachsenen.

Intravesikale Anwendung zur Rezidivprophylaxe bei nicht-invasivem Harnblasenkarzinom nach transurethraler Resektion.

Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt.

Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden Tumoren wirksam:

- nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
- fortgeschrittenes kolorektales Karzinom
- fortgeschrittenes Leberzellkarzinom
- fortgeschrittenes Magenkarzinom
- fortgeschrittenes und/oder metastasierendes Mammakarzinom
- fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom
- fortgeschrittenes Pankreaskarzinom
- fortgeschrittenes Zervixkarzinom
- fortgeschrittener Kopf-Hals-Tumor

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Mitomycin darf nur von in dieser Therapie erfahrenen Ärzten angewendet werden bei strenger Indikationsstellung und unter laufender Kontrolle der hämatologischen Parameter.

Die Injektion muss streng intravenös erfolgen. Bei paravasaler Injektion treten im betroffenen Bereich ausgedehnte Nekrosen auf.

Dosierung

Soweit nicht anders verordnet, wird Mitomycin wie folgt dosiert:

Intravesikale Anwendung

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 Dosierung von 40 mg einmal wöchentlich in die Harnblase instilliert. Therapieregimes 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.

Intravenöse Anwendung

In der zytostatischen Monochemotherapie wird Mitomycin zumeist als Bolusinjektion intravenös verabreicht. Abhängig vom Behandlungsschema beträgt die empfohlene Dosis 10 - 20 mg/m² KOF alle 6 - 8 Wochen, 8 - 12 mg/m² KOF alle 3 - 4 Wochen oder 5 - 10 mg/m² KOF alle 1 - 6 Wochen. Eine Dosierung von mehr als 20 mg/m² führt zu mehr toxischen Erscheinungen, bringt jedoch keinen therapeutischen Nutzen. Die maximale kumulative Dosis Mitomycin darf nicht mehr als 60 mg/m² betragen.

In der Kombinationschemotherapie ist die Dosierung deutlich geringer. Wegen der Gefahr der additiven Myelotoxizität darf von erprobten Therapieprotokollen ohne besonderen Grund nicht abgewichen werden.

Bestimmte Patientengruppen

Bei Patienten mit ausgiebiger zytostatischer Vorbehandlung, bei Vorliegen einer Knochenmarksuppression und bei älteren Patienten muss eine Dosisreduktion erfolgen.

Zur Anwendung von Mitomycin bei Patienten ≥ 65 Jahre sind keine ausreichenden Daten aus klinischen Studien verfügbar.

Das Arzneimittel sollte nicht bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Das Arzneimittel wird für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion aufgrund fehlender Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Mitomycin bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Urocin 40 mg ist zur intravenösen Injektion oder Infusion oder zur intravesikalen Instillation nach Auflösen des Pulvers bestimmt.

Intravesikale Anwendung

Zur Zubereitung einer Lösung zur intravesikalen Anwendung wird 1 Durchstechflasche Urocin 40 mg, entsprechend 40 mg Mitomycin, in 40 ml 0,9%iger isotonischer Natriumchloridlösung gelöst.

Die gebrauchsfertige Lösung sollte nicht mehr als 1 mg Mitomycin pro ml enthalten.

Es wird empfohlen, dieses Arzneimittel bei seinem optimalen pH-Wert (Urin-pH > 6) anzuwenden und durch eine reduzierte Flüssigkeitsaufnahme vor, während und nach der Instillation die Konzentration von Mitomycin aufrechtzuerhalten. Die Harnblase muss vor der Instillation mit einem Katheter entleert werden. Mitomycin wird mithilfe eines Katheters und mit geringem Druck in die Harnblase 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. Es sollte daher darauf geachtet werden, dass der Patient so weit wie möglich mobil bleibt. Nach 2 Stunden sollte der Patient die instillierte Lösung ausscheiden, vorzugsweise sitzend.

Intravenöse Anwendung

Zur Zubereitung der Stammlösung (0,5 mg Mitomycin/ml) wird der Inhalt einer Durchstechflasche in 80 ml Wasser für Injektionszwecke durch Umschwenken gelöst. Der Inhalt der Durchstechflasche muss sich innerhalb von 5 Minuten klar lösen.

Zur Zubereitung der Infusionslösung kann isotonische Natriumchloridlösung verwendet werden. Die gebrauchsfertige Lösung sollte nicht mehr als 0,5 mg Mitomycin pro ml enthalten.

4.3 Gegenanzeigen

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

Während der Behandlung mit Mitomycin darf nicht gestillt werden (siehe Abschnitt 4.6).

Bei intravesikaler Therapie

- Vorliegen einer Harnblasenwandperforation
- Zystitis

Bei systemischer Therapie

Absolute Kontraindikationen:

- Panzytopenie oder isolierte Leuko-/Thrombozytopenie
- hämorrhagische Diathese
- akute Infektionen

Relative Kontraindikationen:

- restriktive oder obstruktive Lungen ventilationsstörungen
- Nierenfunktionsstörungen
- Leberfunktionsstörungen
- schlechter Allgemeinzustand
- eine in zeitlichem Zusammenhang stehende Strahlentherapie oder andere zytostatische Therapie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die intravesikale und intravenöse Anwendung

Mitomycin ist bei Menschen eine mutagene und potenziell karzinogene Substanz. Haut- und Schleimhautkontakte sind zu vermeiden.

Wegen der knochenmarktoxischen Wirkung von Mitomycin müssen andere myelotoxische Therapiemodalitäten (insbesondere andere Zytostatika, Bestrahlung) mit besonderer Vorsicht gehandhabt werden, um eine additive Myelosuppression in Grenzen zu halten.

Eine Langzeittherapie kann zu einer kumulativen Knochenmarktoxizität führen.

Bei systemischer Therapie tritt regelmäßig eine Knochenmarksuppression mit Leuko- und zumeist dominanter Thrombozytopenie auf. Sie kann sich erst verzögert mit maximaler Ausprägung nach 4 - 6 Wochen manifestieren und nach längerer Anwendung kumulieren. Daher ist häufig eine individuelle Dosisanpassung erforderlich.

Mit der Knochenmarksuppression kann eine lebensbedrohliche Infektion bzw. Sepsis mit potenziell letalem Ausgang einhergehen.

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 geben.

Besondere Vorsicht ist erforderlich bei Auftreten oder sich verschlechternden Infektionskrankheiten und bei Vorliegen einer Blutungsneigung.

Bei pulmonaler Symptomatik, die nicht auf die Grunderkrankung zurückgeführt werden kann, ist die Therapie sofort abzubrechen. Die pulmonale Toxizität ist mit Steroiden gut behandelbar.

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 Dosen von $> 30 \text{ mg Mitomycin/m}^2$ Körperoberfläche wurde eine mikroangiopathische hämolytische Anämie (MAHA) 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 Staphylokokken-Protein-A-Säulen angezeigt erscheinen.

Bei Patienten mit reduzierter Immunkompetenz, wie z. B. bei der Behandlung mit Mitomycin, erhöht eine Impfung mit Lebendvakzinen (z. B. Gelbfieberimpfstoff) das Risiko für Infektionen und andere unerwünschte Reaktionen wie z. B. *Vaccinia gangraenosum* und generalisierte *Vaccinia*. Während der Behandlung dürfen daher keine Impfungen mit Lebendvakzinen verabreicht werden. Nach Beendigung einer Chemotherapie sollten Lebendvakzine mit Vorsicht angewendet werden und die Impfung frühestens 3 Monate nach der letzten Dosis Chemotherapie erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die intravesikale Anwendung

Es wird empfohlen, nach der Miktion Hände und Genitalbereich zu waschen. Dies gilt insbesondere für die ersten Miktionen nach Anwendung von Mitomycin.

Symptome einer Extravasation nach intravesikaler Anwendung von Mitomycin können direkt nach der Applikation oder erst Wochen oder Monate später auftreten. Es kann unklar sein, ob die Extravasation 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 Extravasation eine (Fett-)Gewebsnekrose im umliegenden Bereich beobachtet. Es wurde auch über eine Harnblasenperforation 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 Extravasation in Betracht ziehen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die intravenöse Anwendung

Die Injektion muss streng intravenös erfolgen. Bei paravasaler Injektion treten im betroffenen Bereich ausgedehnte Nekrosen auf.

Zur Vermeidung von Nekrosen sind folgende Empfehlungen zu beachten:

- Immer in große Armvenen injizieren.
- Nicht direkt intravenös injizieren, sondern besser in den Schlauch einer gut und sicher laufenden Infusion.
- Vor Entfernen der Kanüle nach zentralvenöser Gabe einige Minuten mit der Infusionslösung nachspülen, um restliches Mitomycin auszuspülen.

Bei Auftreten einer Paravasation werden die lokale Applikation von Dimethylsulfoxid (DMSO 99 %) sowie die Anwendung trockener Kälte empfohlen. Ein (plastischer) Chirurg sollte frühzeitig (innerhalb von 72 Stunden) hinzugezogen werden.

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

Empfohlene Kontrolluntersuchungen und Sicherheitsmaßnahmen bei intravenöser Anwendung:

Vor Therapiebeginn:

- kompletter Blutstatus
- Lungenfunktionstest bei Verdacht auf eine vorbestehende Lungenfunktionsstörung
- Nierenfunktionsprüfung zum Ausschluss einer Niereninsuffizienz
- Leberfunktionsprüfung zum Ausschluss einer Leberinsuffizienz

Während der Therapie:

- regelmäßige Überprüfung des Blutstatus
- engmaschige Überwachung der Nierenfunktion

Zu Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung von Urocin 40 mg siehe Abschnitt 6.6.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Chemotherapeutika und Radiotherapie

Myelotoxische Wechselwirkungen mit anderen knochenmarktoxischen Therapiemodalitäten (insbesondere Behandlung mit anderen Zytostatika oder Bestrahlung) sind möglich.

Die Kardiotoxizität von Doxorubicin kann durch Mitomycin verstärkt werden.

Eine Kombination mit Vinca-Alkaloiden oder Bleomycin kann die pulmonale Toxizität von Mitomycin verstärken.

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

Vitamine

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

Impfstoffe

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

Beachten Sie bitte, dass diese Angaben auch für kürzlich angewendete Arzneimittel gelten können.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Mitomycin bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Mitomycin hat eine mutagene, teratogene und karzinogene Wirkung und kann daher die Entwicklung eines Embryos beeinträchtigen. Frauen dürfen während einer Behandlung mit Mitomycin nicht schwanger werden. Falls während der Behandlung eine Schwangerschaft eintritt, muss eine genetische Beratung angeboten werden.

Stillzeit

Es gibt Hinweise dafür, dass Mitomycin in die Muttermilch übergeht.

Aufgrund seiner erwiesenen mutagenen, teratogenen und karzinogenen Wirkung darf Mitomycin während der Stillzeit nicht gegeben werden. Daher ist Urocin 40 mg während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Patientinnen im geschlechtsreifen Alter sollten während und bis zu 6 Monate nach Beendigung der Chemotherapie empfängnisverhütende Maßnahmen ergreifen 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

Urocin 40 mg kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch durch Auslösen von Übelkeit und Erbrechen das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt ist. Dies gilt besonders in Verbindung mit Alkohol.

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: $< 1/10.000$

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 zumeist dominanter Thrombozytopenie.

Siehe Tabelle 1.

Die Knochenmarksuppression tritt bei bis zu 65 % der Patienten auf. Bei bis zu 10 % der Patienten muss mit schwerwiegender Organtoxizität in Form einer interstitiellen Pneumonie oder Nephrotoxizität gerechnet werden. Die Nephrotoxizität von Mitomycin kann zu rasch-progressiv oder chronisch-progressiv verlaufenden Nierenfunktionsstörungen (Anstieg des Serumkreatinins, Glomerulopathie) führen.

Mitomycin ist potenziell hepatotoxisch.

Tabelle 1

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> Lebensbedrohliche Infektion, Sepsis <u>Nicht bekannt</u> Infektion
Erkrankungen des Immunsystems	<u>Sehr selten</u> Schwere allergische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<u>Gelegentlich</u> Anorexie
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> Pulmonaler Hypertonus, venookklusive Erkrankung der Lunge (PVOD)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<u>Sehr häufig</u> Übelkeit, Erbrechen <u>Gelegentlich</u> Mukositis, Stomatitis, Diarrhoe
Leber- und Gallenerkrankungen	<u>Selten</u> Leberfunktionsstörung, Transaminasenerhöhung, Ikterus, venookklusive Erkrankung der Leber (VOD)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<u>Häufig</u> Exantheme, allergischer Hautausschlag, Kontaktdermatitis, palmar-plantare Erythrodyssäthesie (PPE) <u>Gelegentlich</u> Alopezie <u>Selten</u> Generalisierte Exantheme
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<u>Häufig</u> Nierenfunktionsstörung, erhöhtes Serumkreatinin, Glomerulopathie, Nephrotoxizität <u>Selten</u> Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS, häufig mit letalem Ausgang), mikroangiopathische hämolytische Anämie (MAHA-Syndrom)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am	<u>Häufig</u> Bei Paravasation: Zellulitis, Gewebnekrosen

Verabreichungsort	<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.

Siehe Tabelle 2.

Tabelle 2

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<u>Häufig</u> Pruritus, allergischer Hautausschlag, Kontaktdermatitis, palmar-plantare Erythrodyästhesie (PPE) <u>Selten</u> Generalisiertes Exanthem
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<u>Häufig</u> Zystitis (möglicherweise hämorrhagisch), Dysurie, Nykturie, Pollakisurie, Hämaturie, lokale Reizung der Harnblasenwand <u>Sehr selten</u> Nekrotisierende Zystitis, allergische (eosinophile) Zystitis, Stenosen der ableitenden Harnwege, verminderte Harnblasenkapazität, Kalzifizierung der Harnblasenwand, Harnblasenwandfibrose, Harnblasenwandperforation <u>Nicht bekannt</u> <i>Im Falle einer Extravasation:</i> Harnblasenperforation, (Fett-)Gewebsnekrose im umliegenden Bereich, vesikale Fistel, Abszesse

Eine Zystitis wird symptomatisch durch lokale antiphlogistische und analgetische Maßnahmen behandelt. In den meisten Fällen kann die Therapie mit Mitomycin, ggf. dosisreduziert, fortgesetzt werden.

In Einzelfällen ist eine allergische (eosinophile) Zystitis beschrieben worden, die zum Therapieabbruch zwang.

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.

Siehe Tabelle 3.

Tabelle 3

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<u>Sehr selten</u> Leukozytopenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<u>Sehr selten</u> Interstitielle Lungenerkrankung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<u>Sehr selten</u> Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe
Leber- und Gallenerkrankungen	<u>Sehr selten</u> Transaminasen erhöht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<u>Sehr selten</u> Alopezie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<u>Sehr selten</u> Nierenfunktionsstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<u>Sehr selten</u> 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: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

Bei Überdosierung muss mit einer schweren Myelotoxizität bis hin zu Myelophthase 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 bis zu 4 Wochen betragen. Auch bei Verdacht auf Überdosierung muss daher eine längere, engmaschige hämatologische Kontrolle erfolgen. Bislang sind jedoch keine Fälle von Überdosierung bei intravesikaler Anwendung von Mitomycin berichtet worden.

Therapie bei Intoxikation

Da keine effektiven Gegenmittel verfügbar sind, ist bei der Gabe dieses Arzneimittels größtmögliche Sorgfalt 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 Alkylantien. 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 praktisch in allen Körperzellen intrazellulär 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 Wirkungsmechanismus 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 Alkylantien 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 an Nebenwirkungen in Verbindung gebracht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Gabe von 10 - 20 mg/m² Mitomycin wurden maximale Plasmaspiegel von 0,4 - 3,2 µg/ml gemessen. 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. Der Hauptort der Metabolisierung und Elimination ist die Leber. Entsprechend wurden hohe Konzentrationen von Mitomycin in der Gallenblase gefunden. Die renale Ausscheidung spielt für die Elimination nur eine untergeordnete Rolle.

Bei der intravesikalen Therapie wird Mitomycin in nur unwesentlichen Dosen resorbiert. Trotzdem kann eine systemische Wirkung nicht vollständig ausgeschlossen werden.

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.

Lokale Verträglichkeit

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten treten mit stark sauren oder alkalischen Substanzen auf.

Mitomycin ist kompatibel mit isotonischer Natriumchloridlösung.

Urocin 40 mg darf, außer mit der unter Abschnitt 4.2 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Der optimale pH-Wert der gebrauchsfertigen Mitomycin-Stammlösung in Wasser für Injektionszwecke beträgt 7,0.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Haltbarkeit der Stammlösung bzw. der gebrauchsfertigen Zubereitung:

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Stammlösung bzw. die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden.

Wenn die Stammlösung oder die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Durchstechflasche: Nicht über 25 °C lagern.

Applikationssystem: Nicht unter 2 °C und nicht über 25 °C lagern.

Katheter: Nicht unter 5 °C und nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Packungen mit 1, 4, 5 und 6 Durchstechflaschen mit jeweils 40 mg Mitomycin (mit Applikationsausstattung zur intravesikalen Instillation).

Klinikpackungen mit 1, 4, 5, 6 und 10 Durchstechflaschen mit jeweils 40 mg Mitomycin (mit Applikationsausstattung zur intravesikalen Instillation).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Jede Durchstechflasche ist mit einer Folie zur Sicherung gegen Glassplitterung und Kontamination ummantelt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Es dürfen nur klare Lösungen verwendet werden.

Der Inhalt der Durchstechflasche ist zur einmaligen Entnahme bestimmt.

Nicht verbrauchte Lösung ist zu verworfen.

Urocin 40 mg darf nicht in Mischspritzen verwendet werden.

Andere Injektionslösungen bzw. Infusionslösungen müssen getrennt verabreicht werden.

Beim Umgang mit Mitomycin sollten die Inhalation des Pulvers sowie Haut- und Schleimhautkontakte vermieden werden (Handschuhe tragen!). Die Zubereitung sollte durch geschultes Personal erfolgen.

Schwangeres Personal ist vom Umgang mit Zytostatika auszuschließen.

Kontaminierte Körperstellen sollen umgehend sorgfältig mit Wasser und Seife gereinigt werden.

Handcremes dürfen nicht verwendet werden, da sie das Eindringen des Arzneimittels in die Epidermis begünstigen können.

Im Falle eines Kontakts mit den Augen muss das betroffene Auge mehrere Male mit Kochsalzlösung gespült werden. Das Auge muss mehrere Tage lang auf eine Schädigung der Hornhaut beobachtet werden. Sofern erforderlich, ist eine geeignete Behandlung einzuleiten.

Die Injektion muss streng intravenös erfolgen. Eine einwandfreie Injektionstechnik ist wichtig für die Vermeidung von Nekrosen und Verschorfungen, die immer dann entstehen, wenn Mitomycin aus dem Blutgefäß in das umliegende Gewebe austritt. Daher sollte nur in möglichst große Gefäße gespritzt werden (siehe Abschnitt 4.4). Nekrosen können auch verzögert und vom Injektionsort entfernt auftreten. Zu Gegenmaßnahmen bei Auftreten von Paravasaten siehe Abschnitt 4.4.

Das Merkblatt "Sichere Handhabung von Zytostatika" der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege ist zu beachten.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

APOGEPHA Arzneimittel GmbH
Kyffhäuserstr. 27
01309 Dresden
Telefon 0351 3363-3
Telefax 0351 3363-440
info@apogepha.de
www.apogepha.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

97787.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27.12.2017

10. STAND DER INFORMATION

11.2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

INFORMATIONEN ZUR APPLIKATIONS-AUSSTATTUNG

Dem Arzneimittel liegen als Applikationshilfen ausschließlich zur intravesikalen Instillation die folgenden Medizinprodukte als Applikationsausstattung bei:

- 0,9%ige isoton. Natriumchloridlösung, Medizinprodukt zur intravesikalen Instillation nach Rekonstitution von kompatiblen Arzneimitteln: CE 0482
- Katheter
- Entsorgungsbeutel mit Zip-Verschluss
(Entsorgungsvorschriften für Zytostatika beachten)

ANLEITUNG APPLIKATIONS-AUSSTATTUNG ZUR INTRAVESIKALEN INSTILLATION

Die 0,9%ige Natriumchlorid-Lösung und der Katheter der Applikationsausstattung sind ausschließlich zur intravesikalen Instillation geeignet und nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Sie können nach dem Gebrauch zusammen mit der entleerten Durchstechflasche im beiliegenden Entsorgungsbeutel entsorgt werden.

Die Entsorgungsvorschriften für Zytostatika sind zu beachten.

Die Medizinprodukte dürfen nach Ablauf der aufgedruckten Verwendbarkeitsdaten nicht mehr verwendet werden.

Rekonstitution und intravesikale Instillation von Urocin 40 mg

Der Inhalt einer Durchstechflasche Urocin 40 mg kann mit dem beiliegenden Applikationssystem mit 0,9%iger isotonischer Natriumchloridlösung zu einem Gesamtvolumen von 40 ml rekonstituiert werden.

1. Aluminiumverpackung an der Einkerbung einreißen und Sterilverpackung mit 0,9%iger Natriumchloridlösung aus der Verpackung entnehmen.



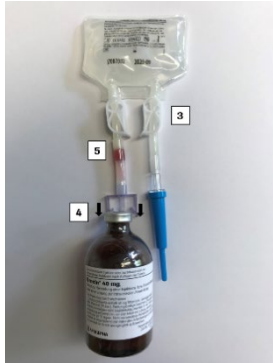
2. Klarsicht-Sterilverpackung oben mittig aufreißen und das Applikationssystem mit der 0,9%igen Natriumchloridlösung entnehmen.



3. Weiße Klemmverschlüsse (Clips) auf beiden Seiten durch Drücken der Riffelfläche schließen.
4. Urocin 40 mg Flasche auf festen Untergrund stellen, blaue Deckel-Kappe entfernen und den Anstechdorn des Applikationssystems durch den Gummistopfen der Flasche senkrecht einstechen.

Der Klemm-Bügel des Applikationssystems ist abschließend unter dem Alurand der Urocin 40 mg Flasche fixiert (hörbares Einrasten).

5. Roten Knickverschluss an der Sollbruchstelle durch Hin- und Herbiegen aufbrechen, weißen Klemmverschluss zur Flasche durch Zurückdrücken des unteren Klemmenrandes öffnen und die gesamte Natriumchloridlösung durch Zusammendrücken des Beutels in die Urocin 40 mg Flasche pumpen. Durch leichtes, kurzes Schwenken entsteht eine klare, blaue Lösung. Applikationssystem mit der Urocin 40 mg Flasche nach oben drehen.



6. Mitomycin-Lösung vollständig in den Beutel zurückpumpen und weißen Klemmverschluss zur Urocin 40 mg Flasche schließen.
7. Blaue Steril-Schutzkappe am Katheteranschluss an der Spitze knicken. Somit wird der darunterliegende Katheteranschluss geöffnet. Danach die blaue Kappe abziehen.
8. Das Applikationssystem an den in der Harnröhre positionierten, kompatiblen Katheter anschließen (konische Aufsteckverbindung).
9. Weißen Klemmverschluss am Katheteranschluss öffnen und die gesamte Mitomycin-Lösung (40 ml) durch Zusammendrücken des Beutels via Katheter in die Harnblase instillieren. Beutel zusammengedrückt lassen und das gesamte Applikationssystem zusammen mit dem Katheter im beiliegenden verschließbaren Entsorgungsbeutel gemäß den Vorschriften zur Entsorgung von Zytostatika entsorgen.

