

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mitomycin medac 1 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder 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-/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 ist zur **intravesikalen** Anwendung zur Rezidivprophylaxe bei Erwachsenen mit oberflächlichem Harnblasenkarzinom nach transurethraler Resektion angezeigt.

## 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 Anwendung*

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

Soweit nicht anders verordnet, wird Mitomycin wie folgt dosiert:

In der zytostatischen Monochemotherapie wird Mitomycin gewöhnlich als intravenöse Bolusinjektion verabreicht.

Je nach verwendetem Therapieschema sind die empfohlenen Dosen 10 - 20 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche alle 6 - 8 Wochen, 8 - 12 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche alle 3 - 4 Wochen oder 5 - 10 mg/m<sup>2</sup>

Körperoberfläche alle 3 - 6 Wochen.

In der Kombinationstherapie ist die Dosis erheblich geringer. Wegen des Risikos einer additiven Myelotoxizität darf von den bewährten Therapieplänen nicht ohne besonderen Grund abgewichen werden.

#### *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 Dosis 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 soll vom Facharzt anhand der individuellen Patientensituation getroffen werden.

#### *Besondere Patientengruppen*

Bei Patienten, die im Vorfeld eine extensive zytostatische Therapie erhalten haben, muss die Dosis reduziert werden, falls eine Knochenmarkdepression auftritt oder es sich um ältere Patienten handelt (gilt nur für die intravenöse Anwendung von Mitomycin).

#### *Ältere Patienten*

Hinsichtlich der Anwendung von Mitomycin bei Patienten  $\geq 65$  Jahren liegen aus klinischen Studien nur unzureichende Daten vor.

#### *Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion*

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion sollte das Arzneimittel 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 Anwendung*

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

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

### *Intravesikale Anwendung*

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 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. 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.

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
- Stillzeit

### *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 Blasenwand, 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 Gabe 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 Miktion Hände und Genitalbereich zu waschen. Dies gilt insbesondere für die ersten Miktionen nach Anwendung von Mitomycin. Mitomycin ist bei Menschen eine mutagene und potenziell karzinogene Substanz. Haut- und Schleimhautkontakt ist zu vermeiden.

Bei Auftreten einer Zystitis ist diese symptomatisch durch lokale antiphlogistische und analgetische Maßnahmen zu behandeln. 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*

Aufgrund der bei älteren Patienten häufig herabgesetzten physiologischen Funktion kann eine Knochenmarkdepression protrahiert auftreten. Daher muss die Anwendung von Mitomycin in dieser Patientengruppe mit besonderer Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung des Patientenzustands erfolgen.

#### *Knochenmarkstoxizität*

Wegen der mit der Anwendung von Mitomycin verbundenen toxischen Wirkung auf das Knochenmark muss die Anwendung weiterer myelotoxischer Therapiemodalitäten (insbesondere andere Zytostatika, Bestrahlung) mit besonderer Vorsicht erfolgen, um das Risiko eines additiven myelosuppressiven Effekts zu minimieren.

Langzeittherapie kann eine kumulierende Knochenmarkstoxizität zur Folge haben. Eine Knochenmarkdepression kann sich erst verzögert, mit maximaler Ausprägung nach 4-6 Wochen, manifestieren, wobei nach längerer Anwendung ein Kumulationseffekt auftreten kann. Daher ist häufig eine individuelle Anpassung der Dosis erforderlich.

Bei den Patienten, die gleichzeitig intravenös mit Mitomycin und anderen antineoplastischen Wirkstoffen behandelt wurden, sind Fälle von akuter Leukämie (der in einigen Fällen eine präleukämische Phase vorausging) und eines myelodysplastischen Syndroms berichtet worden.

Beim Auftreten pulmonaler Symptome, die nicht auf die Grunderkrankung zurückgeführt werden können, muss die Therapie unverzüglich abgebrochen werden. Pulmonale Toxizität ist mit Steroiden gut behandelbar.

Auch beim Auftreten von Symptomen einer Hämolyse oder bei Anzeichen einer Nierenfunktionsstörung (Nephrotoxizität) ist die Therapie unverzüglich abzubrechen. Ein auftretendes hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS: irreversibles Nierenversagen, mikroangiopathische hämolytische Anämie [MAHA-Syndrom] und Thrombozytopenie) verläuft gewöhnlich tödlich.

Bei intravenösen Dosierungen von  $> 30$  mg Mitomycin/m<sup>2</sup> Körperoberfläche ist eine mikroangiopathische hämolytische Anämie beobachtet worden. Eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion wird empfohlen. Nach einer intravesikalen Anwendung von Mitomycin sind bislang keine Fälle von MAHA beobachtet worden.

Neuere Erkenntnisse deuten darauf hin, dass ein Therapieversuch mittels Immunadsorption mit Staphylokokken-Protein-A-Säulen zur Entfernung von Immunkomplexen, die beim Einsetzen der Symptome eine wesentliche Rolle zu spielen scheinen, geeignet sein kann.

Empfohlene Kontrolluntersuchungen und Sicherheitsmaßnahmen bei intravenöser Anwendung:

#### *Vor Therapiebeginn*

- Großes Blutbild
- Lungenfunktionstest bei Verdacht auf eine vorbestehende Lungenfunktionsstörung
- Nierenfunktionstest zum Ausschluss einer Niereninsuffizienz
- Leberfunktionstest 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 knochenmarktoxisch wirkenden Therapiemodalitäten (insbesondere andere zytotoxische Arzneimittel, Bestrahlung) sind möglich.

Eine Kombination mit Vinca-Alkaloiden oder Bleomycin kann zu verstärkter pulmonaler Toxizität führen.

Bei Patienten, die Mitomycin intravenös begleitend zu 5-Fluorouracil oder Tamoxifen erhielten, wurde ein erhöhtes Risiko für das hämolytisch-urämische Syndrom beobachtet.

Pyridoxinhydrochlorid (Vitamin B6) führte in Tierversuchen zu einem Wirkungsverlust von Mitomycin.

Im Zusammenhang mit einer Mitomycin-Behandlung sollen keine Impfungen mit Lebendvakzinen 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 darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden. Bei vitaler Indikation zur Behandlung einer schwangeren Patientin soll eine medizinische Beratung hinsichtlich des mit der Behandlung verbundenen Risikos 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 oder sexuelle Abstinenz praktizieren.

Mitomycin wirkt genotoxisch. Männern, die mit Mitomycin behandelt werden, wird daher geraten, während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach kein Kind zu zeugen und sich vor Therapiebeginn über eine Spermakonservierung beraten zu lassen, da durch die Therapie mit Mitomycin eine irreversible Infertilität verursacht werden kann.

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

Auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch kann dieses Arzneimittel durch Auslösen von Übelkeit und Erbrechen das Reaktionsvermögen so weit herabsetzen, dass die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße, wenn gleichzeitig Alkohol konsumiert wird.

### **4.8 Nebenwirkungen**

Die Nebenwirkungen sind im Folgenden nach Organsystemklasse und Häufigkeit kategorisiert angegeben. Die Häufigkeiten werden 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

Als häufigste Nebenwirkungen einer systemischen Anwendung von Mitomycin treten gastrointestinale Symptome wie Übelkeit und Erbrechen sowie Knochenmarkdepression mit Leukopenie und zumeist dominanter Thrombozytopenie auf. Eine Knochenmarkdepression tritt bei bis zu 65 % der Patienten auf. 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 einer interstitiellen Pneumonie oder einer Nephrotoxizität gerechnet werden.

Mitomycin wirkt potenziell hepatotoxisch.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<p><u>Sehr häufig</u> Knochenmarkdepression, Leukopenie Thrombozytopenie</p> <p><u>Selten</u> Hämolytische Anämie, thrombotische Mikroangiopathie (TMA) einschl. thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)</p> <p><u>Nicht bekannt</u> Anämie</p>
--	--

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, pulmonale veno-okklusive Erkrankung (PVOD)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<u>Sehr häufig</u> Übelkeit, Erbrechen <u>Gelegentlich</u> Mukositis, Stomatitis, Diarrhö, Appetitlosigkeit
Leber- und Gallenerkrankungen	<u>Selten</u> Leberfunktionsstörung, Transaminasen erhöht, Ikterus, hepatische veno-okklusive Erkrankung (VOD)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	<u>Häufig</u> Exanthem, allergischer Hautausschlag, Kontaktdermatitis, palmar-plantares Erythem <u>Gelegentlich</u> Alopezie <u>Selten</u> Generalisiertes Exanthem
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<u>Häufig</u> Nierenfunktionsstörung, erhöhtes Kreatinin im Serum, Glomerulopathie, Nephrotoxizität <u>Selten</u> Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) (im Allgemeinen letal), mikroangiopathische hämolytische Anämie (MAHA-Syndrom)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<u>Häufig</u> <i>Bei Paravasation:</i> Zellulitis, Gewebsnekrose <u>Gelegentlich</u> Fieber

## Mögliche Nebenwirkungen der intravesikalen 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, palmar-plantares Erythem <u>Selten</u> Generalisiertes Exanthem
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<u>Häufig</u> (möglicherweise hämorrhagische) Zystitis, Dysurie, Nykturie, Pollakisurie, Hämaturie, lokale Blasenwandirritation <u>Sehr selten</u> Nekrotisierende Zystitis, allergische (eosinophile) Zystitis, Stenose der ableitenden Harnwege, verringerte Blasenkapazität, Kalkablagerung in der Blasenwand und Fibrose der Blasenwand, Blasenperforation <u>Nicht bekannt</u> <i>Im Falle einer Paravasation:</i> Blasenperforation, (Fett-)Gewebsnekrose im umliegenden Bereich, vesikale Fistel, Abszesse

Nach intravesikaler Anwendung 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 über das

Traisengasse 5  
1200 WIEN  
ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

Bei Überdosierung muss mit einer schweren Myelotoxizität bis zur 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 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 kein wirksames Antidot verfügbar ist, 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 Alkylanzien.

#### 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 praktisch allen Körperzellen mit Ausnahme des Gehirns, da die Blut-Hirn-Schranke von Mitomycin nicht überwunden wird. Die drei alkylierenden Radikale stammen je von einer Chinon-, einer Aziridin- und einer Urethangruppe. Der Wirkmechanismus beruht überwiegend auf einer Alkylierung der DNS (in geringerem Maße der RNS) mit entsprechender Hemmung der DNS-Synthese. Der Grad der DNS-Schädigung korreliert mit der klinischen Wirkung 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 Anwendung von 10 – 20 mg/m<sup>2</sup> 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 Abfall des Serumspiegels verläuft biexponentiell, zunächst innerhalb der ersten 45 Minuten steil, danach langsamer.  
Nach etwa 3 Stunden liegen die Serumspiegel gewöhnlich unterhalb der Nachweisgrenze.

### Biotransformation und Elimination

Der Hauptort der Metabolisierung und Elimination nach systemischer Anwendung ist die Leber. Dementsprechend 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**

In tierexperimentellen Studien wirkt Mitomycin toxisch auf alle proliferierenden Gewebe, insbesondere auf die Zellen des Knochenmarks und der gastrointestinalen Schleimhaut, und es kommt zu einer Hemmung der Spermatogenese.  
Mitomycin besitzt mutagene, karzinogene und teratogene Wirkungen, die in entsprechenden experimentellen Modellen nachweisbar sind.

Bei paravenöser Injektion oder beim Auftreten von Paravasaten im umliegenden Gewebe verursacht Mitomycin schwere Nekrosen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Urea

### **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 blauviolette 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 blauviolette 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 blauviolette 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 blauviolette Lösung bilden.

Es dürfen nur klare Lösungen verwendet werden.

Der Inhalt der Durchstechflaschen ist nur zum einmaligen Gebrauch/zur 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**

Z.Nr.: 137116

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. August 2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28.10.2020

## **10. STAND DER INFORMATION**

05/2024

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten