

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Urocin® 20 mg,
Pulver zur Herstellung einer Injektions-
bzw. Infusionslösung oder einer Lö-
sung zur intravesikalen Anwendung

**2. Qualitative und quantitative Zusammen-
setzung**

Wirkstoff: Mitomycin
1 Durchstechflasche enthält 20 mg
Mitomycin.
Vollständige Auflistung der sonstigen
Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

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

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Urocin® 20 mg wird angewendet bei
Erwachsenen.

Intravesikale Anwendung zur Rezidiv-
prophylaxe bei nicht-invasivem Harn-
blasenkarzinom nach transurethraler
Resektion.

Mitomycin wird in der palliativen Tu-
mortherapie eingesetzt.

Bei intravenöser Gabe ist es in der Mo-
nochemotherapie oder in kombinierter
zytostatischer Chemotherapie bei fol-
genden Tumoren wirksam:

- nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
- fortgeschrittenes kolorektales Karzi-
nom
- fortgeschrittenes Leberzellkarzinom
- fortgeschrittenes Magenkarzinom
- fortgeschrittenes und/oder metas-
tasierendes Mammakarzinom
- fortgeschrittenes Ösophaguskarzi-
nom
- fortgeschrittenes Pankreaskarzinom
- fortgeschrittenes Zervixkarzinom
- fortgeschrittener Kopf-Hals-Tumor

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Mitomycin darf nur von in dieser The-
rapie erfahrenen Ärzten angewendet
werden bei strenger Indikationsstel-
lung und unter laufender Kontrolle der
hämatologischen Parameter.

Die Injektion muss streng intravenös
erfolgen. Bei paravasaler Injektion tre-
ten im betroffenen Bereich ausge-
dehnte 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 Do-
sis, der Instillationshäufigkeit sowie
der Therapiedauer unterscheiden.

Sofern nicht anders angegeben, wird
Mitomycin in einer Dosierung von
20-40 mg einmal wöchentlich in die
Harnblase instilliert. Therapieregimes
mit einer alle 2 Wochen, einmal monat-

lich oder alle 3 Monate erfolgenden
Instillation können ebenfalls angewen-
det werden.

Die Entscheidung für das bestmögli-
che Regime mit optimaler Anwen-
dungshäufigkeit und Therapiedauer
sollte vom Facharzt anhand der indivi-
duellen Patientensituation getroffen
werden.

Intravenöse Anwendung

In der zytostatischen Monochemo-
therapie 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 Wo-
chen.

Eine Dosierung von mehr als 20 mg/m²
führt zu mehr toxischen Erscheinun-
gen, bringt jedoch keinen therapeuti-
schen Nutzen. Die maximale kumula-
tive Dosis Mitomycin darf nicht mehr
als 60 mg/m² betragen.

In der Kombinationschemotherapie ist
die Dosierung deutlich geringer. We-
gen der Gefahr der additiven Myeloto-
xizität darf von erprobten Therapiepro-
tokollen ohne besonderen Grund nicht
abgewichen werden.

Bestimmte Patientengruppen

Bei Patienten mit ausgiebiger zytosta-
tischer Vorbehandlung, bei Vorliegen
einer Knochenmarksuppression und
bei älteren Patienten muss eine Dosis-
reduktion erfolgen.

Zur Anwendung von Mitomycin bei Pa-
tienten ≥ 65 Jahre sind keine ausrei-
chenden Daten aus klinischen Studien
verfügbar.

Das Arzneimittel sollte nicht bei Pati-
enten mit eingeschränkter Nierenfunk-
tion angewendet werden (siehe Ab-
schnitt 4.3).

Das Arzneimittel wird für Patienten mit
eingeschränkter Leberfunktion auf-
grund fehlender Wirksamkeits- und Si-
cherheitsdaten bei dieser Patienten-
gruppe nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit der
Anwendung von Mitomycin bei Kin-
dern und Jugendlichen ist nicht erwie-
sen.

Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Urocin® 20 mg ist zur intravenösen In-
jektion oder Infusion oder zur intrave-
sikal Instillation nach Auflösen des
Pulvers bestimmt.

Intravesikale Anwendung

Zur Zubereitung einer Lösung zur intra-
vesikalen Anwendung wird 1 Durch-
stechflasche Urocin® 20 mg, entspre-
chend 20 mg Mitomycin, in 20 ml
0,9%iger isotonischer Natriumchlorid-
lösung gelöst.

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

Es wird empfohlen, dieses Arznei-
mittel bei seinem optimalen pH-Wert

(Urin-pH > 6) anzuwenden und durch
eine reduzierte Flüssigkeitsaufnahme
vor, während und nach der Instillation
die Konzentration von Mitomycin auf-
rechtzuerhalten. Die Harnblase muss
vor der Instillation mit einem Katheter
entleert werden. Mitomycin wird mit-
hilfe eines Katheters und mit geringem
Druck in die Harnblase eingeführt. Die
Dauer der einzelnen Instillation sollte
1 – 2 Stunden betragen. Während die-
ser Zeit sollte die Lösung einen ausrei-
chenden 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 40 ml Was-
ser für Injektionszwecke durch Um-
schwenken gelöst. Der Inhalt der
Durchstechflasche muss sich inner-
halb von 5 Minuten klar lösen.

Zur Zubereitung der Infusionslösung
kann isotonische Natriumchloridlö-
sung verwendet werden.

Die gebrauchsfertige Lösung sollte
nicht mehr als 0,5 mg Mitomycin pro ml
enthalten.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirk-
stoff oder einen der in Abschnitt 6.1
genannten sonstigen Bestandteile.
Während der Behandlung mit Mitomy-
cin darf nicht gestillt werden (siehe Ab-
schnitt 4.6).

Bei intravesikaler Therapie

- Vorliegen einer Harnblasenwandper-
foration
- 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 an-
dere zytostatische Therapie

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-
sichtsmaßnahmen für die Anwen-
dung**

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnah-
men für die intravesikale und intrave-
nöse Anwendung

Mitomycin ist bei Menschen eine mu-
tagene und potenziell karzinogene
Substanz. Haut- und Schleimhautkon-
takte sind zu vermeiden.

Wegen der knochenmarktoxischen Wir-
kung 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 mg Mitomycin/m² 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 Immunsorption 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 gangraenosa 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 Miktions 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 ausge dehnte Nekrosen auf.

Zur Vermeidung von Nekrosen sind folgende Empfehlungen zu beachten:
- Immer in große Arerven 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® 20 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® 20 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® 20 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: ≥ 1/10
- Häufig: ≥ 1/100, < 1/10
- Gelegentlich: ≥ 1/1.000, < 1/100
- Selten: ≥ 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.

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 1

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig Knochenmarksuppression, Leukopenie, Thrombozytopenie Selten Hämolytische Anämie, thrombotische Mikroangiopathie (TMA) einschl. thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) Nicht bekannt Anämie
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Selten Lebensbedrohliche Infektion, Sepsis Nicht bekannt Infektion
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten Schwere allergische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich Anorexie
Herzkrankungen	Selten Herzinsuffizienz nach vorausgegangener Anthrazyklintherapie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig Interstitielle Pneumonie, Dyspnoe, Husten, Kurzatmigkeit Selten Pulmonaler Hypertonus, venookklusive Erkrankung der Lunge (PVOD)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig Übelkeit, Erbrechen Gelegentlich Mukositis, Stomatitis, Diarrhoe
Leber- und Gallenerkrankungen	Selten Leberfunktionsstörung, Transaminasenerhöhung, Ikterus, venookklusive Erkrankung der Leber (VOD)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig Exantheme, allergischer Hautausschlag, Kontaktdermatitis, palmar-plantare Erythrodyssästhesie (PPE) Gelegentlich Alopezie Selten Generalisierte Exantheme
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig Nierenfunktionsstörung, erhöhtes Serumkreatinin, Glomerulopathie, Nephrotoxizität Selten Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS, häufig mit letalem Ausgang), mikroangiopathische hämolytische Anämie (MAHA-Syndrom)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig Bei Paravasation: Zellulitis, Gewebnekrosen Gelegentlich Fieber

Tabelle 2

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

Tabelle 3

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

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.

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 Myelophthise 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 Spermio-genese. Mitomycin besitzt mutagene, karzino-gene und teratogene Wirkungen, die in entsprechenden experimentellen Sys-temen nachweisbar sind.

Lokale Verträglichkeit

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

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol, Salzsäure

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten treten mit stark sau-ren oder alkalischen Substanzen auf. Mitomycin ist kompatibel mit isotonischer Natriumchloridlösung. Urocin® 20 mg darf, außer mit der un-ter 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 ge-brauchsfertige Lösung nicht sofort ver-wendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Auf-bewahrung 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 Lö-sung zur intravesikalen Anwendung in einer Durchstechflasche.

OP mit 1 Durchstechflasche (N1) mit 20 mg Mitomycin (mit Applikationssys-tem zur intravesikalen Instillation)

OP mit 4 Durchstechflaschen mit je-weils 20 mg Mitomycin (mit Applika-tionssystem zur intravesikalen Instilla-tion)

OP mit 6 Durchstechflaschen (N2) mit jeweils 20 mg Mitomycin (mit Applika-tionssystem zur intravesikalen Instilla-tion)

Klinikpackungen mit 5 und 10 Durch-stechflaschen mit jeweils 20 mg Mitomycin (ohne Applikationssystem). Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr ge-bracht.

Jede Durchstechflasche ist mit einer Folie zur Sicherung gegen Glassplitte-rung und Kontamination ummantelt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Es dürfen nur klare Lösungen verwen-det werden.

Der Inhalt der Durchstechflasche ist zur einmaligen Entnahme bestimmt.

Nicht verbrauchte Lösung ist zu ver-werfen.

Urocin® 20 mg darf nicht in Mischsprit-zen verwendet werden.

Andere Injektionslösungen bzw. Infusi-onlösungen müssen getrennt verarb-eitert werden.

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

Schwangeres Personal ist vom Um-gang 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 begün-stigen können.

Im Falle eines Kontakts mit den Augen muss das betroffene Auge mehrere Male mit Kochsalzlösung gespült wer-den. Das Auge muss mehrere Tage lang auf eine Schädigung der Horn-haut beobachtet werden. Sofern erfor-derlich, ist eine geeignete Behandlung einzuleiten.

Die Injektion muss streng intravenös erfolgen. Eine einwandfreie Injektions-technik 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 Berufsgenossen-schaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege ist zu beachten.

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

Dem Arzneimittel liegen als Applikati-onshilfen ausschließlich zur intravesi-kalen Instillation die folgenden Medi-zinprodukte als SICS-Applikations-ausstattung bei:

- 0,9%ige isoton. Natriumchloridlö-sung, Medizinprodukt zur intravesi-kalen Instillation nach Rekonstitu-tion von kompatiblen Arzneimitteln: CE 0482
- Katheter
- Sowie ein Entsorgungsbeutel mit Zip-Verschluss (Entsorgungsvor-schriften für Zytostatika beachten)

Bitte beachten Sie zu deren korrekten Anwendung und für weitere Informa-tionen die jeweilig beiliegenden Informa-tionen der Hersteller sowie die unten beschriebene Anleitung zur Verwen-dung der SICS-Applikationsausstat-tung zur intravesikalen Instillation.

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)

37444.01.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
23.10.2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23.09.2013

10. Stand der Information

10.2022

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anleitung SICS-Applikationsausstattung zur intravesikalen Instillation

Die 0,9%ige Natriumchlorid-Lösung und der Katheter der SICS-Applikationsausstattung sind ausschließlich zur intravesikalen Instillation geeignet und sind nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt und können nach dem Gebrauch zusammen mit Urocin® 20 mg im beiliegenden Entsorgungsbeutel entsorgt werden.

Die Entsorgungsvorschriften für Zytostatika sind zu beachten.

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

Bitte beachten Sie auch die beiliegenden Informationen zu den einzelnen Medizinprodukten.

Rekonstitution und intravesikale Instillation von Urocin® 20 mg

Der Inhalt einer Durchstechflasche Urocin® 20 mg kann mit der beiliegenden 0,9%igen isotonischen Natriumchloridlösung zu einem Gesamtvolumen von 20 ml rekonstituiert werden.



▪ Aluverpackung

1. Aluverpackung an der Einkerbung öffnen und Beutel mit 0,9%iger Natriumchloridlösung aus der Aluverpackung entnehmen.



▪ Klarsicht-Sterilverpackung

2. Klarsicht-Sterilverpackung an der oberen Kante aufreißen und die 0,9%ige Natriumchloridlösung entnehmen.



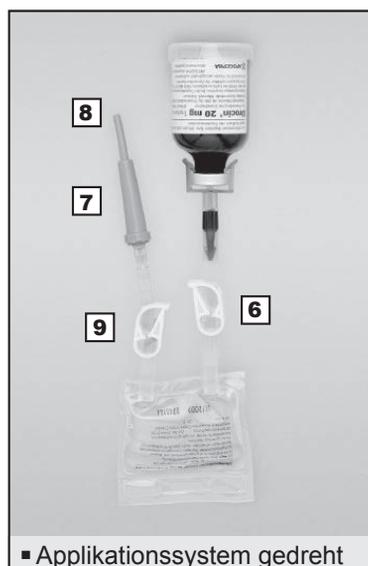
▪ Applikationssystem

3. Clips sind durch die Klemmschlüsse auf beiden Seiten zu schließen.

4. Deckel-Kappe von der Urocin® 20 mg Durchstechflasche entfernen und den Anstechdorn durch den Gummistopfen der auf festem Untergrund stehenden Urocin® 20 mg Durchstechflasche kräftig mit vertikalem Druck einstechen. Der Klemm-Bügel ist dabei unter dem Alurand der Urocin® 20 mg Durchstechflasche fixiert.

5. Roten Knickverschluss an der Sollbruchstelle aufbrechen und den gesamten Inhalt der NaCl-Lösung durch Zusammendrücken des Beutels in die Urocin® 20 mg Durchstechflasche pumpen.

Applikationssystem mit der Urocin® 20 mg Durchstechflasche nach oben drehen.



▪ Applikationssystem gedreht

6. Mitomycin-Lösung vollständig in den NaCl-Beutel zurückpumpen und Clip zur Urocin® 20 mg Durchstechflasche schließen.

7. Blaue Steril-Schutzkappe am Katheteranschluss entfernen und Spitze des Katheteranschlusses abbrechen.

8. Den Beutel an den in der Harnröhre positionierten kompatiblen Katheter anschließen (konische Aufsteckverbindung).

9. Clip öffnen und die gesamte Lösung (20 ml) durch Zusammendrücken des NaCl-Beutels via Katheter in die Harnblase instillieren.

NaCl-Beutel zusammengedrückt lassen und das gesamte Applikationssystem zusammen mit dem Katheter im beiliegenden verschließbaren Entsorgungsbeutel gemäß den Vorschriften zur Entsorgung von Zytostatika entsorgen.