1. Bezeichnung des Arzneimittels

Mitem® 5 mg
Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung oder einer Lösung zur intravesikalen Anwendung
Mitem® 10 mg
Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung oder einer Lösung zur intravesikalen Anwendung
Mitem® 20 mg
Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung oder Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung zur intravesikalen Anwendung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff: Mitomycin

1 Durchstechflasche Mitem® 5 mg mit 15 mg Pulver enthält:
5 mg Mitomycin

1 Durchstechflasche Mitem® 10 mg mit 30 mg Pulver enthält:
10 mg Mitomycin

1 Durchstechflasche Mitem® 20 mg mit 60 mg Pulver enthält:
20 mg Mitomycin

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Mitem® 5 mg/ Mitem® 10 mg:
Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung oder einer Lösung zur intravesikalen Anwendung, graues Pulver

Mitem® 20 mg:
Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung oder Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung zur intravesikalen Anwendung, graues Pulver

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Mitomycin wird in der palliativen Tumortherapie eingesetzt.

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

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

Intravesikale Anwendung zur Rezidivprophylaxe bei oberflächlichem Harnblasenkarzinom nach transurethraler Resektion

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 intravasal erfolgen. Bei paravasaler Injektion treten im betroffenen Bereich ausgedehnte Nekrosen auf.

Soweit nicht anders verordnet, wird Mitomycin wie folgt dosiert:

Intravenöse Anwendung
In der zytostatischen Monochemotherapie wird Mitomycin zumeist als Bolusinjektion intravenös verabreicht. Als Dosierung können 10 - 20 mg/m^2 Körperoberfläche alle 6 - 8 Wochen oder 8 - 12 mg/m^2 Körperoberfläche alle 3 - 4 Wochen empfohlen werden.

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

Intravesikale Anwendung
Bei der intravesikalen Therapie werden 20 - 40 mg Mitomycin, entsprechend 4 - 8 Durchstechflaschen MITEM® 5 mg, 2 - 4 Durchstechflaschen MITEM® 10 mg bzw. 1 - 2 Durchstechflaschen MITEM® 20 mg in 20 - 40 ml Wasser für Injektionszwecke, wöchentlich in die Blase instilliert. Bei der intravesikalen Anwendung soll der Urin-pH höher als pH 6 sein.

Bei Patienten mit ausgiebiger zytostatischer Vortherapie und bei älteren Patienten muss eine Dosisreduktion erfolgen.

Art und Dauer der Anwendung
Mitomycin darf nur von erfahrenen Onkologen angewendet werden.

Mitomycin ist zur intravenösen Injektion bzw. Infusion oder zur intravesikalen Instillation nach Auflösen bestimmt.

Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung zur Injektion bzw. Infusion
Der Inhalt einer Durchstechflasche Mitem® 5 mg wird in 10 ml, einer Durchstechflasche MItem® 10 mg in 20 ml bzw. einer Durchstechflasche Mitem® 20 mg in 40 ml Wasser für Injektionszwecke durch Umschwenken gelöst. Mindestens 3 Minuten lang kräftig schütteln, bis die rekonstituierte Lösung klar ist und keine Partikel mehr enthält.

Die rekonstituierte Mitomycin-Lösung muss vor der intravenösen Verabreichung mit dem im Karton enthaltenen sterilen Einwegfilter gefiltert werden (siehe Abschnitt 6.6).

Zur intravenösen Infusion kann die mit 10 ml/20 ml/40 ml Wasser für Injektionszwecke hergestellte Mitem® 5 mg/10 mg/20 mg Lösung mit isotonischer Natriumchlorid-Infusionslösung auf eine Konzentration von 20 - 40 Mikrogramm Mitomycin/ml verdünnt werden.

Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung zur intravesikalen Anwendung
Der Inhalt von 4 - 8 Durchstechflaschen Mitem® 5 mg, 2 - 4 Durchstechflaschen Mitem® 10 mg bzw. 1 - 2 Durchstechflaschen Mitem® 20 mg (entsprechend 20 - 40 mg Mitomycin) wird in 20 - 40 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst.

Es sollte vorrangig Mitem® 20 mg verwendet werden. Bei Verwendung des Instillations-Sets von Mitem® 20 mg ist die entsprechende Gebrauchsanweisung zu beachten. Zur Herstellung der Lösung wird die sich im Beutel befindende 0,9 %ige NaCl-Lösung verwendet.

Die rekonstituierte Mitomycin-Lösung muss vor der intravesikalen Gabe nicht filtriert werden.

Hinweise
- Mitem® 5 mg/10 mg/20 mg darf nicht in Mischspritzen verwendet werden.
- Andere Injektionslösungen bzw. Infusionslösungen müssen getrennt verabreicht werden.
- Die Injektion muss streng intravasal erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Schwangerschaft und Stillzeit

Bei systemischer Therapie
Panzytopenie oder eine isolierte Leuko-/Thrombopenie, eine hämorrhagische Diathese, akute Infekte sowie eine Überempfindlichkeit gegenüber Mitomycin sind absolute Kontraindikationen.

Relative Kontraindikationen sind restriktive oder obstruktive Lungenventilations-, Nierenfunktions-, Leberfunktionsstörungen und/oder schlechter Allgemeinzustand. Eine weitere Kontraindikation kann eine in zeitlichem Zusammenhang stehende Radiotherapie oder andere zytostatische Therapie sein.

Mitomycin ist als Immunsuppressivum nicht geeignet.

Mitomycin darf nicht intraarteriell verabreicht werden.

Bei intravesikaler Therapie
Eine relative Kontraindikation ist eine Harnblasenentzündung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Die Anwendung von Mitomycin darf nur bei strenger Indikationsstellung, unter laufender Kontrolle der hämatologischen Parameter und von in dieser Therapie erfahrenen Ärzten erfolgen.

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

Eine längerfristige Therapie kann zu einer kumulativen Knochenmarktoxizität führen. Mitomycin ist eine mutagene, potenziell auch beim Menschen karzinogene Substanz. Haut- und Schleimhautkontakte sind zu vermeiden.

Bei pulmonaler Symptomatik, die nicht auf die Grundkrankheit zurückgeführt werden kann, ist die Therapie sofort abzubrechen, ebenso bei Hämolysezeichen oder Anzeichen einer Nierenfunktionsstörung.

Die intravesikale Anwendung des Arzneimittels sollte mit Vorsicht erfolgen, da das Risiko einer Harnblasenperforation besteht, die unmittelbar oder Wochen nach der Instillation des Arzneimittels auftreten kann.

Empfohlene Kontrolluntersuchungen und Sicherheitsmaßnahmen bei intravenöser Anwendung:

Vor Therapiebeginn

- Kompletter Blutstatus

- Lungenfunktionsprüfung 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

Eine Dosiereinheit von Mitem® 20 mg nach Auflösung im Lösungsmittel-Beutel enthält 3.08 mmol (70,8 mg) Natrium pro 20 ml Lösung. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarmer) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Myelotoxische Interaktionen mit anderen knochenmarktoxischen Therapiemodalitäten (insbesondere anderen Zytostatika, Bestrahlung) sind möglich.
Eine Kombination mit Vinca-Alkaloiden oder Bleomycin kann die pulmonale Toxizität verstärken.

Pyridoxinhydrochlorid (Vitamin B_6) führte in Tierversuchen zu einem Wirkungsverlust von Mitomycin.

Im Zusammenhang mit einer Mitomycin-Behandlung sollten keine Impfungen mit Lebendvakzinen erfolgen.

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Zur Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit siehe Abschnitt 4.3. Gegenanzei- gen.

Mitomycin wirkt erbgutschädigend und kann die Entwicklung eines Embryos beeinträchtigen. Mitomycin sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden. Bei vitaler Indikation zur Behandlung einer schwangeren Patientin sollte eine medizinische Beratung über das mit der Behandlung verbundene Risiko von schädigenden Wirkungen für das Kind erfolgen.
Frauen dürfen während einer Behandlung mit Mitomycin nicht schwanger werden. Tritt während der Behandlung eine Schwangerschaft ein, so ist die Möglichkeit einer genetischen Beratung zu nutzen.

Patientinnen im geschlechtsreifen Alter sollten während und bis zu 6 Monate nach Beendigung der Chemotherapie empfängnisverhütende Maßnahmen ergreifen bzw. sexuelle Abstinenz einhalten.

Mitomycin geht in die Muttermilch über. Während der Behandlung darf nicht gestillt werden.

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

Diese Arzneimittel können 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 wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenhang mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000 oder unbekannt)

Mögliche Nebenwirkungen unter systematischer Therapie

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Bei *systemischer* Therapie tritt sehr häufig eine Knochenmarksuppression mit Leuko- und zumeist dominanter Thrombopenie auf. Sie kann sich erst verzögert mit maximaler Ausprägung nach 4 - 6 Wochen manifestieren, nach längerer Anwendung kumulieren und erfordert deshalb häufig eine individuelle Dosisanpassung.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes
Die überwiegende Zahl der Patienten erleidet sehr häufig eine gastrointestinale Toxizität mit Übelkeit und unterschiedlich stark ausgeprägtem Erbrechen sowie Appetitlosigkeit.
Gelegentlich werden Schleimhautschäden in Form einer Stomatitis und/oder Durchfälle beobachtet.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums
Sehr häufig muss mit einer schwerwiegenden Organtoxizität in Form einer interstitiellen Pneumonie gerechnet werden. In diesem Fall muss die Therapie unterbrochen werden.

Eine pulmonale Beteiligung führt häufig zu zunehmender Atemnot und nicht-produktivem Husten, kann sich jedoch auch in plötzlich einsetzender Kurzatmigkeit manifestieren. Die pulmonale Toxizität ist mit Steroiden gut behandelbar.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Sehr häufig muss mit einer schwerwiegenden Organtoxizität in Form einer Nephrotoxizität gerechnet werden. In diesem Fall muss die Therapie unterbrochen werden.

Die Nierentoxizität von Mitomycin kann zu rasch-progressiv oder chronisch-progressiv verlaufenden Nierenfunktionsstörungen führen. Bei Auftreten eines hämolytisch-urämischen Syndroms (HUS: irreversibles Nierenversagen, mikroangiopathische hämolytische Anämie [MAHA-Syndrom] und Thrombozytopenie) sind letale Verläufe häufig.

Das MAHA-Syndrom wurde bisher bei Dosen von > 30 mg Mitomycin/m^2 Körperoberfläche beobachtet und scheint dosisabhängig zu sein. Eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion wird empfohlen.

Neue Erkenntnisse lassen einen Therapieversuch zur Entfernung von Immunkomplexen, die eine wesentliche Rolle bei der Manifestation der Symptome zu spielen scheinen, mittels Staphylococcus-Protein A evtl. angezeigt erscheinen.

Herzerkrankungen
Eine seltene Nebenwirkung ist die Manifestation einer Herzinsuffizienz nach vorausgegangener Anthrazyklintherapie.

Leber- und Gallenerkrankungen
Mitomycin ist potenziell hepatotoxisch. Dies führt selten zu Leberfunktionsstörungen (z.B. Transaminasenerhöhung, Ikterus).

Selten kann eine venookklusive Erkrankung der Leber auftreten.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
Gelegentlich kann eine Alopezie auftreten.

Allergische Hautreaktionen (z.B. Kontaktdermatitis, auch in Form von Palmar- und Plantaerythemen, generalisierte Exantheme) können auftreten.

Hinweis
Paravasate
Bei nicht sachgerechter Injektion oder beim Übertritt aus dem Gefäß in umliegendes Gewebe kommt es zu schweren Schädigungen des Gewebes (Nekrosen).

Mögliche Nebenwirkungen unter intravesikaler Therapie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Bei der *intravesikalen* Therapie können eine Dysurie oder eine Zystitis, u.U. hämorrhagischer Natur auftreten. Stenosen aufgrund einer direkt toxischen Wirkung von Mitomycin auf das Urothel sind als seltene Komplikation nicht auszuschließen.

Sehr selten wurden schwere Unverträglichkeitsreaktionen (nekrotisierende Zystitis) berichtet.

In der Literatur wurde sehr selten von Blasenwandverkalkung, Blasenwandfibrose und Harnblasenperforation berichtet.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Generalisierte allergische Reaktionen verschiedener Ausprägung (z.B. Kontaktdermatities, auch in Form von Palmar- und Plantarerythemen), Pruritus und generalisiertes Exanthem können auch bei intravesikaler Anwendung auftreten.

4.9 Überdosierung

Bei Überdosierung muss mit einer schweren Myelotoxizität bis zur 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 4 Wochen betragen. Auch bei Verdacht auf Überdosierung muss daher eine längere, engmaschige hämatologische Kontrolle erfolgen.

Da effektive Gegenmittel nicht verfügbar sind, ist bei jeder Applikation größte Vorsicht geboten.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Zytotoxische Antibiotika
ATC-Code: L01DC03
Das Antibiotikum Mitomycin ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Alkylanzien.

Mitomycin ist ein aus Streptomyces caespitosus isoliertes Antibiotikum mit anti-neoplastischer 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 RNS) mit entsprechender Hemmung der DNS-Synthese. Der Grad der DNS-Schädigung korreliert mit dem klinischen Effekt und ist in resistenten Zellen geringer als in sensiblen. Wie bei anderen Alkylanzien werden proliferierende Zellen stärker geschädigt als solche, die sich in der Ruhephase (GO) 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/m^2 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

Durchstechflasche: Mannitol (Ph.Eur.), Salzsäure 36 % (Mitem® 5 mg/20 mg) bzw. Salzsäure 0.04 % (Mitem® 10 mg) und Natriumhydroxid zur pH-Einstellung
Instillationsset (Mitem®20 mg): Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten treten mit stark sauren oder alkalischen Substanzen auf. Der optimale pH-Wert der gebrauchsfertigen Mitomycin-Lösung beträgt 7,0.

Das Arzneimittel darf, außer den unter Abschnitt 6.3 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Mitem® 5 mg/10 mg, Durchstechflasche
2 Jahre

Mitem® 20 mg, Durchstechflasche
3 Jahre

Mitem® 20 mg, Instillations-Set
Die maximale Haltbarkeitsdauer beträgt 2 Jahre und entspricht dem kürzesten Verfallsdatum unter den Komponenten des Sets (Durchstechflasche und Beutel mit 0,9 %iger Natriumchloridlösung).

Gebrauchsfertige Zubereitung:
Sämtliche Lösungen sind zum sofortigen Verbrauch bestimmt!
Es dürfen nur klare Lösungen verwendet werden.
Der Inhalt der Durchstechflaschen ist zur einmaligen Entnahme bestimmt.
Nicht verbrauchte Lösungen sind zu verwerfen.

Da bisher keine ausreichenden Untersuchungsergebnisse zur chemischen und physikalischen Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung vorliegen sowie aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung mit

- Wasser für Injektionszwecke
- 0.9%iger Natriumchloridlösung

sofort verwendet werden.
Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen!

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten/verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Mitem® 5 mg/10 mg/20 mg Durchstechflaschen
Packungen mit 1 Durchstechflasche und 1 steriler Einwegfilter aus Poly(vinylidenfluorid) (PVDF)(N1).
Klinikpackungen mit 5 Durchstechflaschen und 5 sterilen Einwegfiltern aus Poly(vinylidenfluorid) (PVDF).

Mitem® 20 mg Instillations-Set
Packungen mit 1 Durchstechflasche, 1 Beutel a 20 ml mit 0,9 %iger Natriumchloridlösung, 1 Tiemann-Katheter (N1)

Packungen mit 4 Durchstechflaschen, 4 Beuteln a 20 ml mit 0,9 %iger Natriumchloridlösung, 4 Tiemann-Kathetern

Packungen mit 5 Durchstechflaschen, 5 Beuteln a 20 ml mit 0,9 %iger Natriumchloridlösung, 5 Tiemann-Kathetern (N2)

Wird eine Durchstechflasche aus dem Instillationsset für eine intravenöse Injektion oder Infusion verwendet, muss die rekonstituierte Lösung vor der Verabreichung mit einem sterilen Einwegfilter (PVDF) filtriert werden.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

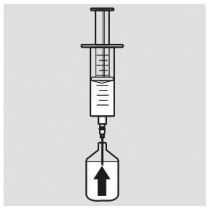
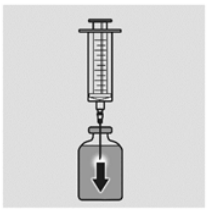
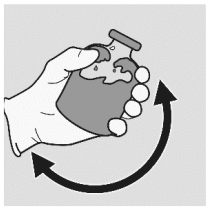
und sonstige Hinweise für die Handhabung
Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung von nicht verwendeten Zytostatika sollten beachtet werden.
Die rekonstituierte Lösung muss vor der intravenösen Verabreichung mit dem mit der Durchstechflasche mitgelieferten sterilen Einmalfilter filtriert werden. Die Anweisungen zur Rekonstitution und Filtration sind nachstehend beschrieben:

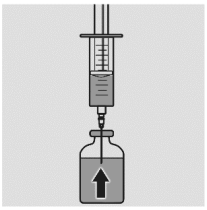
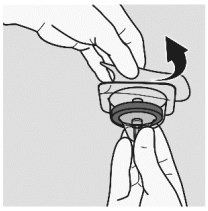
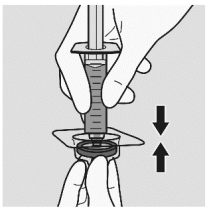
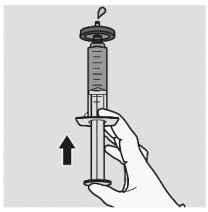
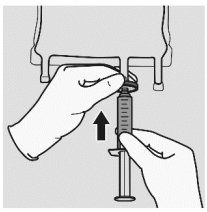
Eine Filtration der Lösung ist bei intravesikaler Anwendung nicht erforderlich.

Vorbereitende Anweisungen:

- Um die Sterilität zu gewährleisten, verwenden Sie dieses Produkt nicht, wenn die Verpackung beschädigt ist.
- Verwenden Sie dieses Produkt nicht als Filter für intravenöse Injektionen von Flüssigkeiten; es ist nicht für den langfristigen Dauereinsatz vorgesehen.
- Verwenden Sie keine Spritzen mit einem Volumen von weniger als 10 ml, da dabei ein Druck erreicht werden kann, der den maximalen Nenndruck übersteigt. Dies kann zu einer Beschädigung des Filters und/oder zu Personenschäden führen.
- Die rekonstituierte Lösung von Mitem® 20 mg darf nicht mit dem Filter entnommen werden, sondern muss mit dem Filter entweder in den Katheter oder in den Infusionsbeutel injiziert werden (siehe Schritt 8).
- Die Verwendung eines anderen Filters als dem mit der Flasche Mitem® 20 mg mitgelieferten wurde nicht getestet und wird daher nicht empfohlen.
- Diese Anweisungen gelten nicht für die intravesikale Verabreichung.

Anweisungen zur Rekonstitution und Filtration (nur zur intravenösen Anwendung)

	1) Ziehen Sie Wasser für Injektionszwecke in die Spritze auf.
	2) Rekonstituieren Sie Mitem® 20 mg in der erforderlichen Menge Lösungsmittel, um die gewünschte Konzentration zu erhalten.
	3) Schütteln Sie die Flasche, bis die rekonstituierte Lösung klar und optisch frei von Partikeln ist (Schütteln Sie die Flasche mindestens 3 Minuten lang).

	4) Ziehen Sie die rekonstituierte Lösung in die Spritze auf.
	5) Entfernen Sie aseptisch die Schutzfolie von der Verpackung des Filters.
	6) Bringen Sie die gefüllte Spritze am Eingangsanschluss des Filters (Luer-System) an und nehmen Sie die Einheit aus der Packung.
	7) Halten Sie die gefüllte Spritze mit dem Filter senkrecht und drücken Sie einige Tropfen in den Filter, um Luftblasen zu entfernen und die Membran des Filters zu befeuchten. Achten Sie darauf, die Unterseite der Filtereinheit nicht mit den Fingern zu verunreinigen.
	8) Verbinden Sie den Filter mit der gefüllten Spritze und einem kompatiblen Aufsatz (Luer-System) am Auslass eines intravenösen Katheters oder eines Infusionsbeutels. Drücken Sie den Spritzenkolben langsam und gleichmäßig nach unten, um die Lösung durch den Filter zu drücken.

Die Filtration verändert weder die Konzentration von Mitomycin in der Lösung noch beeinträchtigt sie die Wirksamkeit des Arzneimittels.

7. Inhaber der Zulassung

SUBSTIPHARM
24 Rue Erlanger
75016 Paris
Frankreich

Vertrieb:
Dr. Pfleger Arzneimittel GmbH
Dr.-Robert-Pfleger-Str. 12
96052 Bamberg
Deutschland

8. Zulassungsnummern

Mitem® 5 mg/10 mg/20 mg
40378.00.00/40378.02.00/40378.01.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Mitem® 5 mg/20 mg
08.11.2000/22.12.2010

Mitem® 10 mg
10.01.2002/22.12.2010

10. Stand der Information

06/2026.

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig