

## Wortlaut der für die Packungsbeilage vorgesehenen Angaben

### Gebrauchsinformation: Information für den Anwender

**mitem® 10 mg**

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

MITOMYCIN

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Die Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist MITEM® 10 mg und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von MITEM® 10 mg beachten?
3. Wie ist MITEM® 10 mg anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist MITEM® 10 mg aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

---

### **1. Was ist MITEM® 10 mg und wofür wird es angewendet?**

Das Antibiotikum Mitomycin ist ein Zytostatikum, d.h. ein Arzneistoff, der die Zellteilung funktionell aktiver Zellen durch unterschiedliche Beeinflussung ihres Stoffwechsels verhindert oder erheblich verzögert. Die therapeutische Anwendung von Zytostatika in der Tumorthherapie basiert darauf, dass Tumorzellen sich von normalen Körperzellen unter anderem durch eine der Wachstumskontrolle entzogene gesteigerte Zellteilungsrate unterscheiden.

#### Anwendungsgebiete

Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie (Therapie zur Linderung der Beschwerden) eingesetzt.

Bei **intravenöser** Gabe ist es in der Monochemotherapie, d.h. der Behandlung mit nur einem Wirkstoff oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden (Tochtergeschwulst-bildenden) Tumoren wirksam:

- fortgeschrittenes kolorektales Karzinom
- fortgeschrittenes Leberzellkarzinom
- fortgeschrittenes Magenkarzinom
- fortgeschrittener und/oder metastasierender Brustkrebs (Mammakarzinom)
- fortgeschrittenes Speiseröhrenkarzinom (Ösophaguskarzinom)

- fortgeschrittener Gebärmutterhalskrebs (Zervixkarzinom)
- nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
- fortgeschrittenes Pankreaskarzinom

**Intravesikale** Anwendung (Anwendung in der Harnblase) zur Rezidivprophylaxe bei oberflächlichem Harnblasenkarzinom nach transurethraler Resektion (Abtragung von Gewebe durch die Harnröhre)

---

## **2. Was müssen Sie vor der Anwendung von MITEM® 10 mg beachten?**

---

### **MITEM® 10 mg darf nicht angewendet werden**

#### **Systemische und intravesikale Anwendung**

- Wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Mitomycin oder einen der sonstigen Bestandteile von MITEM® 10 mg sind.
- Schwangerschaft und Stillzeit

Mitomycin darf nicht intraarteriell verabreicht werden.

#### **Systemische Anwendung**

- Falls Sie an einer starken Verminderung der Blutzellen aller Systeme (Panzytopenie) oder einer isolierten Verminderung der Zahl der weißen Blutkörperchen (Leukopenie) oder der Blutplättchen (Thrombozyten), einer Blutungsneigung (hämorrhagische Diathese) sowie akuten Infekten leiden.

#### **Besondere Vorsicht bei der Anwendung von MITEM® 10 mg ist erforderlich**

- Wenn Sie an Lungen-, Nieren- und Leberfunktionsstörungen leiden.
- Wenn Sie sich in einem schlechten Allgemeinzustand befinden.
- Wenn Sie einer Strahlentherapie unterzogen werden.
- Wenn Sie mit anderen Zytostatika behandelt werden.

#### **Intravesikale Anwendung**

Bei Vorliegen einer Harnblasenentzündung ist Mitomycin nur unter bestimmten Bedingungen und nur mit besonderer Vorsicht anzuwenden.

#### **Allgemeine Hinweise**

Mitomycin ist als Immunsuppressivum (Arzneistoffe, die Reaktionen des Immunsystems unterdrücken bzw. abschwächen) nicht geeignet.

Wegen der schädigenden Wirkungen von Mitomycin auf das Knochenmark müssen andere Therapien, die ebenfalls schädigende Wirkungen auf das Knochenmark zeigen (insbesondere andere Zytostatika, Bestrahlung) mit besonderer Vorsicht gehandhabt werden, um eine Unterdrückung der Funktion des Knochenmarks in Grenzen zu halten.

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

Die Injektion muss streng intravasal (in ein Blutgefäß) erfolgen. Bei Injektion in das einem Gefäß umliegende Gewebe kommt es im betroffenen Bereich zu ausgedehnten schweren Schädigungen des Gewebes (Nekrosen).

Eine längerfristige Therapie kann zu einer sich verstärkenden gesundheitsschädigenden Wirkung auf das Knochenmark führen.

Mitomycin ist eine Substanz, die erbliche Veränderungen des genetischen Materials auslösen kann, sowie auch beim Menschen krebserregend wirken kann.

Haut- und Schleimhautkontakte sind zu vermeiden.

Bei Krankheitszeichen der Lunge, die nicht auf die Grundkrankheit zurückgeführt werden können, ist die Therapie sofort abzubrechen, ebenso bei Anzeichen eines Abbaus der roten Blutkörperchen (Hämolyse) oder Anzeichen einer Nierenfunktionsstörung.

## 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

### **Bei Anwendung von MITEM® 10 mg mit anderen Arzneimitteln**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Durch zusätzliche Anwendung anderer Therapiemodalitäten (insbesondere Zytostatika, Bestrahlung), die auch knochenmarkschädliche Wirkungen zeigen, ist eine Verstärkung dieser Wirkung möglich.

Eine Kombination mit Vinca-Alkaloiden oder Bleomycin (Arzneistoffe aus der Gruppe der Zytostatika) kann die schädigende Wirkung auf die Lunge verstärken.

Die gleichzeitige Gabe von Pyridoxinhydrochlorid (Vitamin B<sub>6</sub>) führte in Tierversuchen zu einem Wirkungsverlust von Mitomycin.

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

Die schädigende Wirkung auf das Herz von Adriamycin (Doxorubicin) (Arzneistoff aus der Gruppe der Zytostatika) kann durch Mitomycin verstärkt werden.

Beachten Sie bitte, dass diese Angaben auch für vor kurzem angewandte Arzneimittel gelten können.

### 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 in Abschnitt 5 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Mitomycin wirkt erbgutschädigend und kann die Entwicklung eines Embryos beeinträchtigen. Mitomycin sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden (siehe Abschnitt „MITEM® 10 mg darf nicht angewendet werden“). Bei vitaler Indikation zur Behandlung einer schwangeren Patientin sollte eine medizinische Beratung über das mit der Behandlung verbundene Risiko von schädigenden Wirkungen für das Kind erfolgen.

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 (siehe Abschnitt „MITEM® 10 mg darf nicht angewendet 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 Mitomy-

cin über eine Spermakonservierung beraten zu lassen.

### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

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

---

### **3. Wie ist MITEM® 10 mg anzuwenden?**

Mitomycin darf nur von in dieser Therapie erfahrenen Ärzten angewendet werden bei strenger Indikationsstellung und unter laufender Kontrolle der hämatologischen Parameter (Blutwerte). Die Injektion muss streng intravasal (in ein Gefäß) erfolgen. Bei paravasaler Injektion treten im betroffenen Bereich ausgedehnte schwere Schädigungen des Gewebes (Nekrosen) auf.

Falls vom Arzt nicht anders verordnet, ist die übliche Dosis:

#### Intravenöse Anwendung

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

In der Kombinationstherapie ist die Dosierung deutlich geringer. Wegen der Gefahr der additiven schädigenden Wirkung auf das Knochenmark darf von erprobten Therapieprotokollen ohne besonderen Grund nicht abgewichen werden.

#### Intravesikale Anwendung

Bei der intravesikalen Therapie werden 20 - 40 mg Mitomycin, entsprechend 2 - 4 Durchstechflaschen MITEM® 10 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. Zur intravesikalen Anwendung sollte vorrangig das Arzneimittel MITEM® 20 mg verwendet werden. Bei Patienten mit ausgiebiger zytostatischer Vortherapie und bei älteren Patienten muss eine Dosisreduktion erfolgen.

#### Art der Anwendung

Mitomycin darf nur von erfahrenen Onkologen (Ärzten, die sich mit der Lehre von den Tumoren und tumorbedingten Krankheiten beschäftigen) 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® 10 mg wird in 20 ml Wasser für Injektionszwecke durch Umschwenken gelöst. Sollte sich das Pulver nicht sofort lösen, bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Lösung stehen lassen. Der Inhalt der Durchstechflasche muss sich innerhalb von 2 Minuten klar lösen.

Zur intravenösen Infusion kann die Lösung von MITEM® 10 mg in 20 ml Wasser für Injektionszwecke mit isotonischer Natriumchlorid-Infusionslösung bis zu einer Konzentration von 20 - 40 Mikrogramm Mitomycin/ml verdünnt werden.

#### Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung zur intravesikalen Anwendung

Der Inhalt von 2 - 4 Durchstechflaschen MITEM® 10 mg wird in 20 - 40 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst.

#### Hinweise

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

#### **Wenn Sie eine größere Dosis von MITEM® 10 mg erhalten haben als Sie sollten**

Bei Überdosierung muss mit einer schweren Schädigung des Knochenmarks bis zu Knochenmark-

schwund gerechnet werden, die erst nach etwa 2 Wochen klinisch voll in Erscheinung tritt. Der Zeitraum bis zum Absinken der weißen Blutkörperchen (Leukozyten) auf den tiefsten Wert kann 4 Wochen betragen. Auch bei Verdacht auf Überdosierung muss daher eine längere, engmaschige Kontrolle der Blutwerte erfolgen.

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

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann MITEM® 10 mg Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

<u>Sehr häufig:</u> mehr als 1 von 10 Behandelten	<u>Häufig:</u> weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
<u>Gelegentlich:</u> weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1 000 Behandelten	<u>Selten:</u> weniger als 1 von 1 000, aber mehr als 1 von 10 000 Behandelten
<u>Sehr selten:</u> weniger als 1 von 10 000 Behandelten, oder unbekannt	

#### Mögliche Nebenwirkungen unter systemischer Anwendung

##### *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

Bei **systemischer** Anwendung tritt sehr häufig eine Unterdrückung der Knochenmarkfunktion ein, mit Verminderung der weißen Blutkörperchen (Leukopenie) und insbesondere der Blutplättchen (Thrombopenie). Sie kann sich erst verzögert mit maximaler Ausprägung nach 4 - 6 Wochen darstellen, nach längerer Anwendung größer werden (kumulieren) und erfordert deshalb häufig eine individuelle Dosisanpassung.

##### *Erkrankungen des Verdauungstrakts*

Die überwiegende Zahl der Patienten erleidet sehr häufig eine Schädigung des Verdauungstrakts mit Übelkeit und unterschiedlich stark ausgeprägtem Erbrechen sowie Appetitlosigkeit. Gelegentlich werden Schleimhautschäden in Form von Entzündungen der Mundschleimhaut und/oder Durchfälle beobachtet.

##### *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums*

Sehr häufig muss mit einer schwerwiegenden Schädigung der Lunge (interstitielle Pneumonie) gerechnet werden. In diesem Fall muss die Therapie unterbrochen werden.

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

##### *Erkrankungen der Niere und Harnwege*

Sehr häufig muss mit einer schwerwiegenden Schädigung der Nieren 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<sup>2</sup> 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 evt. angezeigt erscheinen.

*Herzerkrankungen*

Eine seltene Nebenwirkung ist die Ausbildung einer Herzinsuffizienz nach vorausgegangener Therapie mit Anthrazyklinen (Arzneistoff aus der Gruppe der Zytostatika).

*Leber- und Gallenerkrankungen*

Mitomycin ist potenziell leberschädigend. Dies führt selten zu Leberfunktionsstörungen (z.B. Transaminasenerhöhung, Ikterus [Gelbsucht]). Selten tritt eine veno-okklusive Erkrankung der Leber auf.

*Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

Gelegentlich kann Haarausfall auftreten.

Allergische Hautreaktionen (z.B. Kontaktdermatitis, auch in Form von Palmar- und Plantarerythemen, 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 Anwendung***Erkrankungen der Nieren und Harnwege*

Bei der **intravesikalen** Anwendung können eine erschwerte Harnentleerung (Dysurie) oder eine Blasenentzündung (Zystitis), u.U. blutiger Natur auftreten.

Verengungen (Stenosen) der Harnblase sind aufgrund einer direkt schädlichen Wirkung von Mitomycin auf das Urothel (Epithel, das den gesamten ableitenden Harnweg zwischen Nierenbecken und der äußeren Harnröhrenmündung innen auskleidet) als seltene Komplikation nicht auszuschließen.

Sehr selten wurden schwere Unverträglichkeitsreaktionen (nekrotisierende Zystitis) berichtet.

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

*Erkrankungen der Haut und des Unterzellgewebes*

Überempfindlichkeitsreaktionen (allergische Reaktionen) am ganzen Körper in unterschiedlicher Ausprägung (z.B. Kontaktdermatitis, auch in Form von Palmar- und Plantarerythemen, Juckreiz und Hautausschlag am ganzen Körper) können auch bei intravesikaler Anwendung auftreten.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

---

**5. Wie ist MITEM® 10 mg aufzubewahren?**

---

Aufbewahrungsbedingungen

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem Etikett und der Faltschachtel nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

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

Hinweis auf Haltbarkeit nach Anbruch oder 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 Stabilitätsuntersuchungsergebnisse zur chemischen und physikalischen Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung vorliegen sowie aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung

- mit Wasser für Injektionszwecke
- mit 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.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden.

Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

---

## 6. Weitere Informationen

---

### Was MITEM® 10 mg enthält

Der Wirkstoff ist Mitomycin.

1 Durchstechflasche mit 30 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung oder einer Lösung zur intravesikalen Anwendung enthält 10 mg Mitomycin.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Mannitol (Ph.Eur.)

Salzsäure 0,04 % und Natriumhydroxid zur pH-Einstellung

### Wie MITEM® 10 mg aussieht und Inhalt der Packung

Graues Pulver

MITEM® 10 mg ist in Packungen mit 1 Durchstechflasche (N1) mit Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung oder einer Lösung zur intravesikalen Anwendung erhältlich.

### Pharmazeutischer Unternehmer

SUBSTIPHARM

24 Rue Erlanger

75016 Paris

Frankreich

Mitvertrieb:

Dr. R. Pflieger Chemische Fabrik GmbH

Dr.-Robert-Pflieger-Str. 12

96052 Bamberg

Deutschland

### Hersteller

Pharma Resources Dr. Schluttig GmbH

Otto-Hahn-Straße 46

63303 Dreieich

Telefon: 06103-30096-0

Telefax: 06103-30096-20

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im März 2019.**

---