

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bleomedac®

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Bleomycinsulfat

Eine Durchstechflasche enthält 7,0 bis 10,0 (14,0 bis 20,0) mg lyophilisiertes Bleomycinsulfat, entsprechend einer standardisierten biologischen Aktivität von 15 (30) mg Bleomycin (entspr. 15.000 (30.000) I.E. = 15 (30) E (USP) Bleomycin).

Bleomedac ist ein Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; die Aktivität ist standardisiert, wobei das Absolutgewicht des Inhalts chargenabhängig Schwankungen aufweisen kann.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

- Hodentumore (Nicht-Seminom und Seminom)
- Frühstadium des Hodgkin-Lymphoms (Stadium I–II) bei schlechter Prognose, fortgeschrittenes Hodgkin-Lymphom (Stadium III–IV)
- Non-Hodgkin-Lymphome von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad im Erwachsenenalter
- Palliative intrapleurale Therapie maligner Pleuraergüsse

Bleomycinsulfat wird bei diesen Erkrankungen üblicherweise in Kombination mit anderen Zytostatika verwendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Anwendung darf nur bei strenger Indikationsstellung und laufender Kontrolle der Lungen- und Nierenfunktion und nur von Ärzten erfolgen, die mit dieser Therapie nachweislich Erfahrung haben.

Dosierung**Besonderer Hinweis:**

Eine intravenöse oder intramuskuläre Testdosis von 1 mg Bleomycin, gefolgt von einer vierstündigen Beobachtungszeit, sollte vor jeder Erstapplikation erfolgen.

Die Dosierung sollte stets individuell erfolgen. Es gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

Hodentumore

Bei Erwachsenen wird Bleomycin im Rahmen des PEB-Protokolls (PEB: Cisplatin, Etoposid, Bleomycin) als i.v.-Bolus in einer Dosis von 30 mg an den Tagen 1, 8 und 15 eines Therapiezyklus für insgesamt 3–4 Zyklen angewendet.

Bei Kindern (ab einem Lebensalter von 2 Jahren) wird Bleomycin im Rahmen des PEB- oder PVB-Protokolls (PVB: Cisplatin, Vinblastin, Bleomycin) als intravenöse 24-h-Infusion in einer Dosis von 15 mg/m² Körperoberfläche an den Tagen 1–3 eines Therapiezyklus für insgesamt 3–4 Zyklen angewendet.

Frühstadium des Hodgkin-Lymphoms (Stadium I–II) bei schlechter Prognose, fortgeschrittenes Hodgkin-Lymphom (Stadium III–IV)

Bleomycin wird im Rahmen des ABVD- und MOPP/ABVD-Protokolls (ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) in Einzeldosen von 10 mg/m² KOF intravenös angewendet.

Bei Kindern wird Bleomycin im Rahmen des ABVD-Schemas in einer Einzeldosis von 10 mg/m² intravenös angewendet.

Die Anzahl der Therapiezyklen ist abhängig vom Krankheitsstadium und dem verwendeten Therapieprotokoll (s. Fachliteratur).

Non-Hodgkin-Lymphome von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad im Erwachsenenalter

Bleomycin wird im Rahmen des ProMACE-CytaBOM-Protokolls (Prednison, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Etoposid, Cytarabin, Bleomycin, Vincristin, Methotrexat, Calciumfolinat) in Einzeldosen von 5 mg/m² KOF intravenös angewendet.

Hinweis:

Bei Lymphompatienten ist besondere Vorsicht angezeigt. Es wurden bei ca. 1 % dieser Patienten schwere idiosynkratische Reaktionen beobachtet. Diese schweren, z. T. verzögert auftretenden Überempfindlichkeitsreaktionen (Anaphylaxien) können mit sehr heftig verlaufenden Fieberanfällen mit Todesfolge einhergehen. Es wird daher bei erstmaliger Anwendung von Bleomycinsulfat eine intravenöse Testdosis von 1 mg Bleomycin, gefolgt von einer vierstündigen Beobachtungszeit, empfohlen.

Palliative intrapleurale Therapie maligner Pleuraergüsse

Bleomycin-Monotherapie in Einzeldosen bis zu 60 mg intrapleural. Einzelheiten sind der Fachliteratur zu entnehmen.

Dosierung bei älteren Patienten

Empfehlungen zur Dosisanpassung können nicht gegeben werden (zur kumulativen Gesamtdosis siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen/Nebenwirkungen an den Atmungsorganen“).

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Bei eingeschränkter Nierenfunktion, insbesondere bei einer Kreatinin-Clearance < 25–35 ml/min, ist die Ausscheidung von Bleomycin verzögert. Gegenwärtig können keine gesicherten Empfehlungen zur Dosisreduktion bei dieser Patientengruppe gegeben werden.

Dosierung bei eingeschränkter Leberfunktion

Zur Unbedenklichkeit von Bleomycin bei stark eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Untersuchungen vor.

Art der Anwendung

Bleomycin liegt als Lyophilisat vor. Vor der Anwendung ist Bleomycin aufzulösen. Zum Auflösen der Trockensubstanz ist ausschließlich isotonische Natriumchloridlösung zu verwenden. Bleomycin ist intravenös, intramuskulär und intrapleural anwendbar.

Intravenöse Injektion

Die erforderliche Dosis in 5 bis 200 ml isotonischer Natriumchloridlösung lösen und langsam applizieren oder einer kontinuierlichen Infusion hinzufügen.

Intramuskuläre Injektion

Die erforderliche Dosis in bis zu 5 ml isotonischer Natriumchloridlösung lösen.

Intrapleurale Injektion

60 mg (entspr. 4 Injektionsflaschen à 15 mg bzw. entsprechend 2 Injektionsflaschen à 30 mg) in 100 ml Natriumchloridlösung auflösen.

Die Art der Anwendung sowie die zwischen den einzelnen Behandlungszyklen einzuhaltenen Intervalle ergeben sich aus den jeweiligen Therapieprotokollen.

Eine kumulative Gesamtdosis von 400 mg sollte jedoch wegen des erhöhten Risikos pulmonaler Toxizität vermieden werden.

Hinweis:

Das Arzneimittel darf nicht in Mischspritzen verwendet werden.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung der jeweiligen, individuellen Gesamtsituation.

4.3 Gegenanzeigen

Bleomedac darf nicht angewendet werden bei:

- Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Bleomycin
- Patienten mit akuter Lungenentzündung oder stark eingeschränkter Lungenfunktion
- Patienten mit Bleomycin-induzierter Lungentoxizität oder eingeschränkter Lungenfunktion, die auf eine Bleomycin-induzierte Lungentoxizität hinweist
- Patienten mit einem Teleangiektasie-Ataxie-Syndrom
- Patientinnen, die stillen

Relative Kontraindikationen, die eine besonders strenge Nutzen-Risiko-Abwägung erfordern, sind:

- Vorbestrahlung der Lunge oder des Mediastinums: Bei vorausgegangener Bestrahlung des Mediastinums oder einzelner Lungenabschnitte ist das Risiko einer pulmonalen Toxizität erhöht.
- Restriktive oder obstruktive Lungen ventilationsstörungen bzw. Lungenerkrankungen
- Nierenfunktionsstörungen (Niereninsuffizienz): Bei Niereninsuffizienz muss eine Dosisreduktion vorgenommen werden (s. Abschnitt 4.2).
- Leberfunktionsstörungen
- Schlechter Allgemeinzustand

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei mit Bleomycin behandelten Patienten sollten während der Behandlung und über bis zu 8 Wochen nach Behandlungsende regelmäßige Lungenfunktionsprüfungen erfolgen und Röntgenaufnahmen des Thorax angefertigt werden. Bei gleichzeitiger Thorax-Bestrahlung sollten gegebenenfalls häufigere Lungenfunktionsprüfungen und Rönt-

genaupnahmen des Thorax erfolgen. Die Lungenfunktionsprüfung, insbesondere die Bestimmung der Kohlendioxiddiffusion und Vitalkapazität, ermöglicht häufig eine frühe Diagnose einer Lungentoxizität.

Bei nicht erklärbarem Husten, Atemnot, Krepitationen in den unteren Lungenanteilen oder diffuser retikulärer Verschattung auf dem Röntgenthorax muss Bleomycin unverzüglich abgesetzt werden, bis eine Bleomycin-Toxizität als mögliche Ursache ausgeschlossen wurde. Es wird empfohlen, Antibiotika und, falls erforderlich, Kortikosteroide zu verabreichen (zum Beispiel über 5 Tage täglich 100 mg Hydrocortison intramuskulär in Form von Natriumsuccinat, gefolgt von 10 mg Prednisolon zweimal täglich). Im Fall einer Lungenschädigung durch Bleomycin darf Bleomycin nicht mehr verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Die Lungentoxizität von Bleomycin steigt nach einer kumulativen Dosis von 400 E deutlich an, allerdings kann dies auch unter deutlich niedrigeren Dosen der Fall sein. Besonders betroffen sind dabei ältere Patienten, Patienten mit eingeschränkter Leber oder Nierenfunktion, vorbestehender Lungenerkrankung oder früherer Bestrahlung der Lunge und Patienten, die Sauerstoff erhalten. Diese Patienten haben Risikofaktoren für eine Lungentoxizität. Bei Patienten, die mit Bleomycin behandelt wurden, sollten keine Lungenfunktionsprüfungen mit 100 % Sauerstoff erfolgen. Stattdessen werden Lungenfunktionsprüfungen mit 21 % Sauerstoff empfohlen.

Wegen der Wirkung von Bleomycin auf das Lungengewebe haben Patienten, die das Arzneimittel erhalten haben, ein erhöhtes Risiko für eine Lungentoxizität, wenn während eines operativen Eingriffs Sauerstoff verabreicht wird. Eine Langzeitexposition mit sehr hohen Sauerstoffkonzentrationen ist eine bekannte Ursache für eine Lungenschädigung, allerdings kann es nach Verabreichung von Bleomycin bereits unter Konzentrationen unterhalb derer, die üblicherweise als sicher gelten, zu einer Lungenschädigung kommen. Daher erfordert eine optimale intraoperative Betreuung die Verabreichung der niedrigsten inspiratorischen Sauerstoff-Fraktion (FIO₂), die eine ausreichende Sauerstoffversorgung bietet (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Bleomycin sollte bei Patienten mit Lungenkrebs mit äußerster Vorsicht angewendet werden, da diese Patienten häufiger Lungentoxizität entwickeln.

Die Lungentoxizität von Bleomycin scheint dosisabhängig zu sein und steigt ab einer Gesamtdosis von mehr als 400 × 10³ IE stark an. Gesamtdosen von mehr als 400 × 10³ IE sollten mit großer Vorsicht verabreicht werden.

Die Verabreichung von Bleomycinsulfat als Kurzinfusion scheint das Risiko von Nebenwirkungen an den Atmungsorganen zu verringern.

Ältere Patienten sind gegenüber Bleomycin empfindlicher.

Da 2/3 der verabreichten Bleomycin-Dosis unverändert im Urin ausgeschieden werden, wird die Exkretionsrate in hohem Maße

durch die Nierenfunktion beeinflusst. Patienten mit Nierenfunktionsstörung weisen nach Verabreichung üblicher Dosen stark erhöhte Plasmakonzentrationen auf.

Das Präparat darf schwangeren oder stillenden Frauen nicht verabreicht werden. Tierexperimentelle Studien zeigten, dass Bleomycin wie die meisten Zytostatika teratogene und mutagene Eigenschaften haben kann. Daher müssen sowohl männliche als auch weibliche Patienten eine adäquate Kontrazeption bis drei Monate nach Beendigung der Behandlung durchführen (siehe Abschnitt 4.6).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Digoxin: Es liegen Fallberichte von verminderter Wirksamkeit von Digoxin auf Grund einer verminderten oralen Bioverfügbarkeit bei Kombination mit Bleomycin vor.

Phenytoin und Phosphophenytoin: Es liegen Fallberichte über erniedrigte Phenytoin-Spiegel bei Kombination mit Bleomycin vor, in deren Folge sich das Risiko für eine Exazerbation von Krampfanfällen erhöhen kann. Andererseits kann die gleichzeitige Gabe von Phenytoin/Phosphophenytoin den hepatischen Metabolismus von Bleomycin verstärken und damit zu einer verminderten antineoplastischen Wirkung führen. Die gleichzeitige Anwendung wird daher nicht empfohlen.

Vincaalkaloide: Bei Patienten mit Hodenkarzinom, die eine Kombination aus Bleomycin und Vincaalkaloiden erhielten, wurde ein dem Raynaud-Phänomen ähnelndes Syndrom beschrieben: Ischämie von peripheren Körperabschnitten, die zu einer Nekrose führen kann (Finger, Zehen, Nase).

Lebendimpfstoffe: Impfungen mit Lebendimpfstoffen wie dem Gelbfieberimpfstoff führten bei Anwendung in Kombination mit immunsupprimierenden Chemotherapeutika zu schweren und tödlich verlaufenden Infektionen. Dieses Risiko ist bei Personen erhöht, die bereits durch die Grunderkrankung immunsupprimiert sind. Wenn erhältlich, sollte ein inaktivierter Impfstoff verwendet werden (Poliomyelitis). Die Kombination darf nicht verabreicht werden.

Nephrotoxische Substanzen wie z. B. Cisplatin: Eine durch Cisplatin induzierte Nierenschädigung kann eine Reduktion der Bleomycin-Clearance zur Folge haben. Bei Patienten, die Bleomycin und Cisplatin erhielten, wurde eine erhöhte Lungentoxizität beschrieben, die in einigen Fällen zum Tode führte.

Sauerstoff: Die Verabreichung von Sauerstoff im Rahmen einer Anästhesie kann zu einer Lungenfibrose führen. Patienten, die mit Bleomycin behandelt wurden, haben ein erhöhtes Risiko für eine Lungentoxizität, wenn im Rahmen einer Operation reiner Sauerstoff verabreicht wird. Es wird empfohlen, die Sauerstoffkonzentration während und nach der Operation zu verringern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Strahlentherapie: Eine gleichzeitige Bestrahlung kann das Risiko für toxische Wirkungen

im Bereich der Lunge und der Haut erhöhen. Eine vorherige oder begleitende Thoraxbestrahlung ist ein bedeutender Risikofaktor für eine höhere Inzidenz und schwerere Ausprägung einer Lungentoxizität.

Bei gleichzeitiger Verabreichung anderer Substanzen mit toxischen Wirkungen auf die Lunge wie z.B. Carmustin, Mitomycin-C, Cyclophosphamid und Methotrexat wurde ein erhöhtes Risiko für eine Lungentoxizität beschrieben.

Ciclosporin, Tacrolimus: Die Kombination mit Bleomycin kann zu einer ausgeprägten Immunsuppression führen und das Risiko für lymphoproliferative Erkrankungen erhöhen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichend dokumentierten Daten über die Anwendung von Bleomycin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Auf der Grundlage der Ergebnisse von tierexperimentellen Studien und der pharmakologischen Wirkung des Präparats besteht ein potentielles Risiko für embryonale und fetale Anomalien. Daher darf Bleomycin nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist absolut erforderlich. Wenn während der Behandlung eine Schwangerschaft eintritt, muss die Patientin über das Risiko für das ungeborene Kind aufgeklärt und sorgfältig überwacht werden. Eine genetische Beratung ist in Betracht zu ziehen. Bei Patienten mit Kinderwunsch nach der Behandlung wird ebenfalls eine genetische Beratung empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Bleomycin oder seine Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden werden. Wegen der möglicherweise schädlichen Wirkungen auf den Säugling, ist das Stillen während einer Behandlung mit Bleomycin kontraindiziert.

Fertilität

Männliche wie weibliche Patienten müssen eine adäquate Kontrazeption bis drei Monate nach Beendigung der Behandlung durchführen. Da es durch die Behandlung mit Bleomycin zu bleibender Unfruchtbarkeit kommen kann, ist vor Therapiebeginn eine Beratung über eine Spermakonservierung angeraten.

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

Bleomycin kann durch Erzeugung von Übelkeit, Erbrechen und Müdigkeit indirekt Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen ausüben.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Wie die meisten Zytostatika kann Bleomycin sowohl akute als auch verzögerte toxische Wirkungen haben. Akute Symptome: Anorexie, Müdigkeit, Übelkeit und Fieber

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Gelegentlich:

Bleomycin ist kaum myelotoxisch. Eine bisweilen auftretende, meist geringgradige und nach Therapieende rasch reversible, passagere Thrombopenie ist durch einen erhöhten Thrombozytenverbrauch bedingt und nicht auf eine Einschränkung der Thrombozytenneubildung zurückzuführen.

Erkrankungen des Immunsystems:

Häufig:

Bei etwa 1 % der Patienten wurden schwere Überempfindlichkeit/idiosynkratische Reaktionen beobachtet, die klinisch einer Anaphylaxie ähnelten und vorwiegend Lymphom Patienten betrafen. Anaphylaktische Reaktionen können sofort oder um mehrere Stunden verzögert auftreten. Sie sind in der Regel nach der ersten oder zweiten Dosis zu beobachten, bestehen in Hypotonie, geistiger Verwirrtheit, Fieber, Schüttelfrost und pfeifendem Atem und können tödlich verlaufen. Die Behandlung ist symptomatisch und umfasst Volumenexpansion, Pressor-Substanzen, Antihistaminika und Kortikosteroide

Es wird daher eine intravenöse Testdosis von 1 mg Bleomycin, gefolgt von einer vierstündigen Beobachtungszeit, empfohlen.

Erkrankungen des Nervensystems:

Nicht bekannt:

Es wurden Parästhesien und Hyperästhesien beschrieben.

Herzkrankungen:

Selten:

Herzinfarkt, koronare Herzkrankheit

Gefäßerkrankungen:

Bei Patienten mit Morbus Hodgkin, die hohe Anfangsdosen erhielten, wurden hypotensive Episoden beschrieben. Nach intravenöser Verabreichung kann es zu arterieller Hypotonie, lokaler Thrombophlebitis und zu einem Venenverschluss kommen. Es wurde ein dem Raynaud-Phänomen ähnelndes Syndrom beschrieben: Ischämie, die zu einer Nekrose peripherer Körperabschnitte führen kann.

Selten:

Schädigung der Blutgefäße (z.B. Herzinfarkt, koronare Herzkrankheit, Durchblutungsstörungen des Gehirns, Entzündung der Blutgefäße des Gehirns, sogenanntes hämolytisch-urämisches Syndrom)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Sehr häufig:

Die häufigste Nebenwirkung ist eine interstitielle Pneumonie, die während oder gelegentlich nach Beendigung der Bleomycin-Therapie auftreten kann. Eine interstitielle Pneumonie ist bei etwa 10 % der mit Bleomycin behandelten Patienten zu beobachten. Durch Bleomycin verursachte Pneumo-

nien können gelegentlich eine Lungenfibrose zur Folge haben und führten bei etwa 1 % der mit Bleomycin behandelten Patienten zum Tod. Das Risiko für eine Lungentoxizität nimmt mit steigender kumulativer Dosis zu. Eine Lungentoxizität kann bei älteren Patienten, Patienten, die eine Bestrahlung des Thorax erhalten haben und solchen, die mit Sauerstoff behandelt werden, bereits nach sehr niedrigen kumulativen Dosen auftreten. Patienten, die präoperativ Bleomycin erhielten, haben ein erhöhtes Risiko für eine Lungentoxizität. Bei Verwendung einer prozentualen Sauerstoffzufuhr von mehr als 21 % wird empfohlen, die verabreichte Sauerstoff-Konzentration während und nach der Operation zu verringern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Es kommt zu Veränderungen an den Lungengefäßen, die teilweise die Elastizität der Gefäßwand betreffen. Bei nicht erklärbarem Husten, Atemnot, Krepitationen oder diffuser retikulärer Verschattung auf dem Röntgenthorax muss Bleomycin jeweils unverzüglich abgesetzt werden, bis eine Bleomycin-Toxizität als mögliche Ursache ausgeschlossen wurde. Es gibt keine spezifische Behandlung für eine Bleomycin-induzierte Lungentoxizität. In einigen Fällen wurden nach einer Behandlung mit Kortikosteroiden günstige Wirkungen beschrieben.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig:

Stomatitis, Übelkeit, Erbrechen, Schleimhautentzündung

Bei der Mehrzahl der Patienten (bis zu 50 % der Patienten), die eine komplette Bleomycin-Therapie erhielten, kam es zu einer Schädigung der Schleimhäute oder der Haut (siehe Absatz Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes von Abschnitt 4.8). Ulzerationen im Bereich der Schleimhäute können durch Kombination von Bleomycin mit einer Strahlentherapie oder anderen Arzneimitteln mit toxischer Wirkung auf die Schleimhäute verstärkt werden. Es können gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme und Schleimhautentzündungen (Mukositis, Stomatitis) auftreten, insbesondere unter hohen Dosen. Antiemetika können hilfreich sein. Eine Stomatitis ist in seltenen Fällen schwer ausgeprägt und klingt normalerweise nach Beendigung der Behandlung ab.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Sehr häufig:

Bei der Mehrzahl der Patienten (bis zu 50 % der Patienten), die eine komplette Bleomycin-Therapie erhielten, kam es zu einer Schädigung der Haut oder Schleimhäute (siehe Absatz Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts von Abschnitt 4.8). Diese Nebenwirkungen treten in der Regel in der zweiten oder dritten Behandlungswoche auf und sind normalerweise, allerdings nicht immer, reversibel. Bei der flagellatartigen Pigmentierung handelt es sich um eine Form von lokalisierter Hyperpigmentierung der Haut, die bei 8 bis 38 % der mit Bleomycin behandelten Patienten auftritt. Die Veränderungen sind dosisabhängig und äußern sich als lineare Hyperpigmentierung mit Juck-

reiz. Verdickungen, Hyperkeratosen, Rötung, Empfindlichkeit und Schwellungen im Bereich der Fingerspitzen, Erytheme und Exantheme vorwiegend der Hände und Füße, Dehnungsstreifen, Blasen, Nagelveränderungen, Anschwellen von druckempfindlichen Stellen wie Ellbogen und Haarausfall sind selten schwer ausgeprägt und bilden sich in der Regel nach Beendigung der Behandlung zurück. Bei mit Bleomycin behandelten Patienten wurde auch über eine Sklerodermie berichtet.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Häufig:

Gelenk- und Muskelschmerzen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Nicht bekannt:

Während und direkt nach einer Chemotherapie mit Bleomycin können aneuploide Spermatozoen auftreten.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig:

Schüttelfrost und hohes Fieber (bis 41 °C) treten häufig auf und werden meist 2 bis 6 Stunden nach der Anwendung beobachtet. (s. a. Erkrankungen des Immunsystems)

Selten:

Hypotonie, Hyperpyrexie (bei intrakavitärer Verabreichung)

Sehr selten:

In Einzelfällen wurde bei Lymphompatienten über verzögert auftretende, akute und fulminant verlaufende Hyperpyrexien mit Todesfolge berichtet.

Nicht bekannt:

Schmerzen an der Einstichstelle (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Zwei bis sechs Stunden nach der ersten Injektion kann es zu Fieber kommen (siehe Absatz Erkrankungen des Immunsystems, Abschnitt 4.8). Bei kontinuierlichem Fieber kann die Verabreichung fiebersenkender Präparate notwendig werden. Die Fieberinzidenz nimmt nach darauffolgenden Injektionen ab.

Nach intravenöser oder intrakavitärer Verabreichung kann es zu Schmerzen an der Injektionsstelle und im Bereich des Tumors kommen. Wenn Bleomycin als Teil eines Polychemotherapie-Protokolls verwendet wird, muss die Toxizität von Bleomycin bei der Auswahl und Dosierung von Präparaten mit vergleichbarer Toxizität berücksichtigt werden.

Bei Verabreichung weiterer Zytostatika können Modifikationen und Dosisänderungen erforderlich werden. Nach intravenöser Injektion von Dosen oberhalb des empfohlenen Dosisbereichs wurden akute Reaktionen wie Hyperpyrexie und Herz-Kreislauf Zusammenbruch beschrieben.

Nach intrakavitärer Verabreichung von Bleomycin wurden in seltenen Fällen Hypotonie, Hyperpyrexie und arzneimittelabhängige Todesfälle beschrieben.

4.9 Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot. Die akuten Reaktionen nach einer Überdosierung bestehen in Hypotonie, Fieber, beschleunigtem Herzschlag und einer allgemeinen Schocksymptomatik. Die Behandlung ist symptomatisch mit präziser Überwachung der Lungenfunktion und hämatologischen Parameter. Bei respiratorischen Komplikationen sollte der Patient mit Kortikosteroiden und Breitspektrum-Antibiotika behandelt werden. Die Lungenreaktionen auf eine Überdosierung (Fibrose) sind in der Regel nicht reversibel, es sei denn, sie werden in einem frühen Stadium erkannt. Bleomycin ist nicht dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Zytostatikum aus der Gruppe der Antibiotika

ATC-Code: L01D C01

Bleomycin ist ein gelblich-weißes Pulver, das in Wasser gut löslich ist. Es handelt sich um ein Gemisch aus Glykopeptiden, das aus dem Aktinomyceten *Streptomyces verticillus* gewonnen wird. Hierbei machen die Derivate Bleomycin A₂ und Bleomycin B₂ mit 55 bis 70 % bzw. 25 bis 32 % den Hauptanteil des Bleomycin-Gesamtgehaltes aus.

Bleomycin vermag die Replikation von Säugerzellen, aber auch von Viren und Bakterien zu hemmen. Es entfaltet seine zytotoxische Wirkung durch eine spezifische Bindung an DNA, wobei es zu Einzelstrangbrüchen, in höheren Konzentrationen auch zu Doppelstrangbrüchen führt. Hierbei wirkt Bleomycin als Endonuklease. Die Hemmung der DNA-Synthese ist deutlich stärker als die der RNA-Synthese. Die höchste Empfindlichkeit haben Zellen in der G₂- und M-Phase des Zellzyklus.

Eine Inaktivierung von Bleomycin kann durch Hydrolasen, aber auch verschiedene niedermolekulare Eiweißfraktionen erfolgen. Eine selektive Organtoxizität von Bleomycin korreliert möglicherweise mit dem betreffenden Gehalt an Bleomycin-Hydrolase in entsprechenden Geweben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**Absorption**

Bei intrapleuraler Applikation werden ca. 45 % der Dosis in den Kreislauf resorbiert.

Distribution

Die Plasmaspitzenkonzentration erreicht 1 bis 10 µg/ml nach i.v.-Bolusinjektion von 15 mg/m².

Tierexperimentelle Untersuchungen zeigten, dass Bleomycin in der Haut, der Lunge, dem Peritoneum und dem lymphatischen Gewebe angereichert wird, im Knochenmark jedoch nur geringe Konzentrationen zu finden sind.

Elimination

Nach einer i.v.-Bolusinjektion ist eine rasche Plasmaelimination zu beobachten, wobei der renalen Elimination besondere Bedeutung zukommt. Die Plasmaelimination verläuft biphasisch mit einer initialen Halbwerts-

zeit ($t_{1/2\alpha}$) von 24 Minuten und einer 2. Halbwertszeit ($t_{1/2\beta}$) von 2 bis 4 Stunden. Bei Patienten mit Einschränkung der renalen Funktion ist die Halbwertszeit erheblich verlängert, sodass Dosisreduktionen erforderlich sind.

Beim Menschen werden 60 bis 70 % des verabreichten Bleomycins im Urin als aktive Substanz wiedergefunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bleomycin besitzt auf Grund seiner pharmakologischen Eigenschaften mutagene, kanzerogene und teratogene Wirkungen, die in entsprechenden Testsystemen nachgewiesen werden konnten. Beim Menschen sind bei einer klinisch relevanten Exposition mutagene Wirkungen zu erwarten. In Bezug auf die Reproduktionstoxizität wurden bei Mäusen und Ratten verschiedene Wirkungen beobachtet. Bei Kaninchen wurde keine Teratogenität festgestellt. Bei Mäusen waren weibliche reproduktive Zellen gegenüber den zytotoxischen und mutagenen Wirkungen von Bleomycin empfindlicher als männliche Zellen. Es wurden Chromosomenanomalien in menschlichen Knochenmarkzellen beobachtet. Die Bedeutung dieser Beobachtung für die embryonale/fetale Entwicklung beim Menschen ist unbekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Stickstoff (als Schutzgas)

6.2 Inkompatibilitäten

Da Bleomycin mit zwei- und dreiwertigen Kationen Chelat-Komplexe bildet, darf es nicht mit entsprechenden Lösungen (insbesondere Kupfer) gemischt werden. Substanzen mit einer Sulfhydryl-Gruppe (z. B. Glutathion) inaktivieren Bleomycin.

Bleomycin ist ferner mit essenziellen Aminosäuren, Furosemid, Riboflavin, Ascorbinsäure, Theophyllin (Aminophyllin), Terbutalin, Hydrocortison, Mitomycin, Methotrexat, Carbenicillin, Nafcillin, Benzylpenicillin und Cefazolin inkompatibel und somit getrennt zu applizieren.

Bleomycin ist, sofern nicht die Kompatibilität mit anderen Infusionslösungen und/oder Medikamenten erwiesen ist, grundsätzlich getrennt zu applizieren.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 42 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 1 Durchstechflasche à 15 mg
Packung mit 1 Durchstechflasche à 30 mg

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Schwangeres Personal ist vom Umgang mit Bleomycin auszuschließen!

Bleomycin ist eine mutagene, potenziell karzinogene Substanz. Haut- und Schleimhautkontakte sind zu vermeiden. Bei Zubereitung und Applikation sind die Sicherheitsmaßnahmen für gefährliche Stoffe einzuhalten.

Die Zubereitung muss mit Schutzhandschuhen, Mundschutz und Schutzkleidung durch hierfür ausgebildetes Personal erfolgen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Fehlandtstr. 3
20354 Hamburg
Tel: (04103) 80 06-0
Fax: (04103) 80 06-100

8. ZULASSUNGSNUMMER

6010808.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

28.10.2003

10. STAND DER INFORMATION

September 2012

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin