

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bleomycin „Baxter“ 15 000 I.E. – Durchstechflasche

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält Bleomycinsulfat entsprechend Bleomycin 15 Einheiten (USP) oder 15 000 I.E. Eine Einheit (USP) entsprechend 1000 I.E. entspricht der biologischen Aktivität von 1 mg.

Beachte: 1 mg aktive Substanz wird durch Bioassay ermittelt und ist nicht mit 1 mg Trockensubstanz ident.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weißes bis hellgelbes Pulver zur Herstellung einer Infusions-, Injektions- oder Instillationslösung.

pH – Wert: 4,5 – 6,0

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Bleomycin wird angewendet bei Erwachsenen.

Bleomycin kann in der Behandlung folgender Tumore eingesetzt werden:

1) Plattenepithelcarcinome Kopf- und Halsbereich, des Larynx, des Ösophagus, der Cervix uteri und Vulva, des Penis, der Haut.

Hochdifferenzierte Tumore sprechen in der Regel besser an als anaplastische.

2) Morbus Hodgkin und andere maligne Lymphome, einschließlich Mycosis fungoides.

3) Hodentumore (Seminome und Nicht-Seminome).

4) Palliative intrapleurale Therapie maligner Pleuraergüsse.

Bleomycin kann als Monotherapeutikum eingesetzt werden, wird aber in der Regel mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie kombiniert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Bleomycin wird parenteral verabreicht als intramuskuläre Anwendung (Injektion), intravenöse Anwendung (Injektion/Infusion), intraarterielle Anwendung (Injektion/Infusion), subcutane Anwendung (Injektion), intratumorale Anwendung (Injektion) oder als intracavitäre Anwendung (Instillation).

Die Dosierung ist individuell anzupassen.

Die Dosierung und die Dauer der Behandlung und/oder die Behandlungsintervalle hängen von der therapeutischen Indikation, vom Regime der Kombinationstherapie, sowie vom Allgemeinzustand des Patienten, dessen Organfunktionen und von den Ergebnissen der Labortests ab.

Dosierung:

Erwachsene

1) Plattenepithelcarcinom

Intramuskuläre oder intravenöse Injektion von 10-15 Einheiten/m² Körperoberfläche (KOF) ein- bis zweimal pro Woche. Intravenöse Infusion von 10-15 Einheiten/m²/Tag über 6-24 Stunden an 4 bis 7 aufeinander folgenden Tagen im Abstand von 3-4 Wochen.

2) Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphome

Intramuskuläre oder intravenöse Injektion von 5-10 Einheiten/m² KOF ein- bis zweimal pro Woche, bis zu einer kumulativen Gesamtdosis von 225 Einheiten. Aufgrund der Möglichkeit anaphylaktoider Reaktionen sollten Lymphom-Patienten in den ersten beiden Anwendungen eine Dosis von 1-2 Einheiten erhalten. Sofern keine akuten Unverträglichkeitserscheinungen auftreten, kann die volle Dosierung verabreicht werden.

3) Hodentumore

Intramuskuläre oder intravenöse Injektion von 10-15 Einheiten/m² KOF ein- bis zweimal pro Woche.

Die intravenöse Infusion der Dosis von 15-20 Einheiten/m² KOF/Tag erfolgt über 6-24 Stunden an 5 - 6 aufeinander folgenden Tagen im Abstand von 3-4 Wochen.

4) Maligne Pleuraergüsse

60 Einheiten in 100 ml physiologischer NaCl-Lösung intrapleural als Einzeldosis, die je nach Ansprechen nach 2-4 Wochen wiederholt werden kann.

Da Bleomycin zu ca. 45% resorbiert wird, sind die kumulativen Gesamtdosen zu berücksichtigen (Körperoberfläche, Nieren- und Lungenfunktion).

Eine kumulative Gesamtdosis von 400 Einheiten (entspr. 225 Einheiten/m² KOF) soll bei Patienten unter 60 Jahren wegen des erhöhten Risikos pulmonaler Toxizität bei allen Indikationen nicht überschritten werden. Bei Lymphom-Patienten sollte die Gesamtdosis nicht mehr als 225 Einheiten betragen.

In Fällen von Morbus Hodgkin sowie Hodentumoren tritt eine Besserung rasch ein und kann innerhalb von zwei Wochen beobachtet werden. Wird bis zu diesem Zeitpunkt keine Besserung festgestellt, ist eine Besserung im weiteren Verlauf unwahrscheinlich. Plattenepithelcarcinome sprechen langsamer an, in Einzelfällen muss eine Frist von drei Wochen abgewartet werden, bevor eine Besserung festzustellen ist.

Ältere Patienten (ab 60 Jahren)

Die Gesamtdosis ist gemäß der folgenden Tabelle zu reduzieren:

Alter in Jahren	Gesamtdosis	Dosis pro Woche
80 und älter	100 Einheiten	15 Einheiten
70-79	150-200 Einheiten	30 Einheiten

60-69	200-300 Einheiten	30-60 Einheiten
Unter 60	400 Einheiten	30-60 Einheiten

Kinder und Jugendliche

Zur Anwendung von Bleomycin bei Kindern und Jugendlichen liegen nur unzureichende Erfahrungen vor. Bis mehr Informationen verfügbar sind, sollte die Verabreichung von Bleomycin bei dieser Patientengruppe nur in Ausnahmefällen und in speziellen Zentren erfolgen. Wenn die Anwendung indiziert ist, sollen die angegebenen Einzeldosen bezogen auf die KOF entsprechend angewendet werden.

Niereninsuffizienz

Bleomycin sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosierung reduziert werden. Ein Absinken der Kreatinin-Clearance auf < 50 ml/min erfordert eine Reduktion der Bleomycin-Dosis auf 40 – 70% der Normaldosis.

Kombinationstherapie

In Verbindung mit einer Strahlentherapie ist die Dosierung von Bleomycin zu reduzieren. Im Rahmen einer Kombinations-Chemotherapie kann ebenfalls eine Dosisanpassung erforderlich werden.

Einzelheiten über Therapieschemen, die bei bestimmten Indikationen angewendet werden, sind der aktuellen Fachliteratur zu entnehmen.

Art der Anwendung:

Art der Anwendung und Herstellung der Injektions-/Infusionslösung (siehe auch Abschnitt 6.6 „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung“)

Beachte! Zur Herstellung einer Lösung wird der gesamte Inhalt einer Durchstechflasche (15 Einheiten) in der entsprechenden Menge Lösungsmittel gelöst. Aus diesem Ansatz wird dann die für die Therapie erforderliche Menge an Einheiten entnommen.

Intramuskuläre Injektion

Lösen Sie den Inhalt einer Durchstechflasche in 1-5 ml physiologischer NaCl-Lösung. Da wiederholte i.m.-Injektionen in dieselbe Einstichstelle zu lokalen Beschwerden führen können, empfiehlt es sich, den Ort der Injektion regelmäßig zu wechseln. Im Falle übermäßiger lokaler Beschwerden kann der Injektionslösung ein Lokalanästhetikum, z.B. 1,5-2 ml Lidocain-HCl 1% zugesetzt werden. Die i.m.-Injektion scheint im Hinblick auf pulmonale Nebenwirkungen sicherer zu sein als die i.v.-Bolusinjektion.

Intravenöse Injektion

Lösen Sie den Inhalt einer Durchstechflasche in 5-10 ml physiologischer NaCl-Lösung und injizieren Sie über einen Zeitraum von 5-10 Minuten. Schnelle Bolusinjektionen sind zu vermeiden, da sie zu hohen intrapulmonalen Plasmakonzentrationen führen, die das Risiko von Lungenschädigungen erhöhen.

Intravenöse Infusion

Lösen Sie den Inhalt einer Durchstechflasche in 200-1000 ml physiologischer NaCl-Lösung.

Intraarterielle Injektion

Lösen Sie den Inhalt einer Durchstechflasche Bleomycin in mindestens 5 ml physiologischer NaCl-Lösung und injizieren Sie über einen Zeitraum von 5-10 Minuten.

Intraarterielle Infusion

Lösen Sie Bleomycin in 200-1000 ml physiologischer NaCl-Lösung. Die Infusion kann über einige Stunden bis zu mehreren Tagen verabreicht werden. Zur Vermeidung einer Thrombose im Bereich der Einstichstelle, kann Heparin zugesetzt werden, insbesondere, wenn die Infusion über einen längeren Zeitraum erfolgt.

Injektion oder Infusion in eine den Tumor versorgende Arterie zeigen tendenziell eine höhere Wirksamkeit als andere systemische Applikationswege. Die toxischen Effekte entsprechen denen bei intravenöser Injektion oder Infusion.

Subcutane Injektion

Die Resorption nach subcutaner Injektion tritt verzögert ein und kann einer langsamen i.v.-Infusion ähneln; diese Art der Anwendung ist nur selten gebräuchlich. Eine intradermale Injektion muss sorgfältig vermieden werden.

Intratumorale Injektion

Bleomycin wird so in physiologischer NaCl-Lösung gelöst, dass eine Konzentration von 1-3 Einheiten/ml entsteht; diese Lösung wird in den Tumor und das benachbarte Gewebe injiziert. Diese Applikationsart wird selten angewandt.

Intracavitäre Instillation

Im Anschluss an eine Pleuralpunktion wird in physiologischer NaCl-Lösung gelöstes Bleomycin über die Punktionskanüle bzw. den Drainagekatheter instilliert. Anschließend wird die Kanüle oder der Katheter entfernt. Um eine gleichmäßige Verteilung des Bleomycin in der serösen Höhle zu gewährleisten, sollte die Lage des Patienten über 20 Minuten im Abstand von jeweils 5 Minuten gewechselt werden.

Eine paravasale Verabreichung von Bleomycin erfordert in der Regel keine spezifischen Maßnahmen. Im Zweifelsfall (hoch konzentrierte Lösung, sklerotisches Gewebe etc.) kann eine Spülung mit physiologischer NaCl-Lösung durchgeführt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Bleomycin ist kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Bleomycinsulfat (idiosynkratische Reaktion mit Fieber und Schüttelfrost, siehe Punkt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Bei pulmonalen Infekten, hochgradiger Einschränkung der Lungenfunktion, Kreislaufstörungen der Lunge (z.B. Lungenembolie, Lungenfibrose) sowie bei durch Bleomycin verursachte Lungenschädigung in der Vorgeschichte, ist Bleomycin nicht indiziert.

Die Anwendung von Bleomycin in der Stillzeit ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten, die eine Chemotherapie mit Bleomycin erhalten, müssen sorgfältig von erfahrenen Onkologen überwacht werden.

Nach Bestrahlung der Lunge oder des Mediastinums ist eine besonders strenge Nutzen-Risiko-Abwägung vorzunehmen. Bei eingeschränkter Nierenfunktion darf Bleomycin nur mit besonderer Vorsicht und reduzierter Dosis angewendet werden.

Wegen möglicher mutagener Effekte von Bleomycin an männlichen und weiblichen Keimzellen ist für eine zuverlässige Kontrazeption während und bis 6 Monate nach Ende der Therapie zu sorgen.

Pulmonale Reaktionen

Unter der Therapie mit Bleomycin ist bei den Patienten streng auf jegliche Zeichen einer Lungenfunktionsstörung zu achten.

Pulmonale Reaktionen sind die gravierendsten Nebenwirkungen und treten bei annähernd 10% der behandelten Patienten während oder nach Ende eines Therapiezyklus auf. Die häufigste Form ist eine interstitielle Pneumonitis. Wird diese nicht unverzüglich erkannt und behandelt, kann sie bis zur Entwicklung einer Lungenfibrose fortschreiten. Annähernd 1% der behandelten Patienten stirbt an den Folgen einer Lungenfibrose.

Regelmäßige Röntgenaufnahmen des Thorax (vorzugsweise wöchentlich) und Untersuchungen der Lungenfunktion sind empfehlenswert und sollten bis 4 Wochen nach Beendigung eines Therapiezyklusses fortgeführt werden.

Die pulmonale Toxizität ist sowohl dosis- als auch altersabhängig, wobei sie häufiger bei über Siebzigjährigen und bei Patienten, die eine Gesamtdosis von mehr als 400 Einheiten erhalten, auftritt. Sie wird durch thorakale Bestrahlung und durch Hyperoxie im Rahmen einer Anästhesie für chirurgische Eingriffe signifikant gesteigert.

Pulmonale Toxizität wurde auch bei jungen Patienten, die niedrige Dosierungen erhielten, gelegentlich beobachtet.

In der Lunge kommt es zu vaskulären Veränderungen, die zu einer partiellen Zerstörung elastischer Anteile in der Gefäßwand führen. Die frühesten Symptome einer pulmonalen Schädigung durch Bleomycin sind Dyspnoe und feinblasige Rasselgeräusche. Werden pulmonale Veränderungen bemerkt, muss die Behandlung unterbrochen werden, bis geklärt ist, ob sie durch das Arzneimittel bedingt sind. Die Patienten sollten Breitbandantibiotika und Kortikosteroide erhalten.

Die Bleomycin-Empfindlichkeit nimmt im höheren Lebensalter zu.

Treten Atemnot oder Lungeninfiltrate auf, die nicht offenkundig dem Tumorleiden oder einer begleitenden Lungenerkrankung zugeschrieben werden können, ist die Zufuhr der Substanz unverzüglich zu unterbrechen und der Patient mit einem Kortikosteroid und Breitbandantibiotika zu behandeln.

Obwohl die Lungentoxizität von Bleomycin dosisabhängig bei Überschreiten einer Gesamtdosis von 400 Einheiten (entsprechend etwa 225 Einheiten/m² KOF) aufzutreten scheint, kann sie auch bei geringeren Dosen beobachtet werden, insbesondere bei älteren Patienten, Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, vorbestehender Lungenerkrankung, vorangegangener Strahlentherapie des Thorax und bei Patienten, die eine Sauerstoffzufuhr benötigen.

Fieber und Schüttelfrost

Wie die meisten zytotoxischen Substanzen, kann Bleomycin sofortige oder verzögerte toxische Effekte verursachen. Fieber am Tag der Injektion ist die häufigste Sofort-Reaktion.

Fieber und Schüttelfrost treten häufig auf. Es tritt bisweilen 2-6 Stunden nach der ersten Injektion auf. In Fällen anhaltend hohen Fiebers kann die Gabe von Antipyretika erforderlich sein. Die Häufigkeit von Fieberepisoden nimmt bei weiteren Injektionen ab.

Haut und Schleimhäute

Treten bei AIDS-Patienten kutane Begleiterscheinungen auf, sollte die Therapie abgebrochen und nicht wieder aufgenommen werden.

Induration, Ödeme, Hyperkeratose, Nagelveränderungen, Ausbildung von Blasen über belasteten Hautarealen, z.B. der Ellenbogen, Haarausfall und Stomatitis können ebenfalls auftreten. Diese Nebenwirkungen sind selten bedrohlich und bilden sich nach Beendigung der Therapie in der Regel zurück.

Schleimhautgeschwüre scheinen sich durch die Kombination von Bleomycin mit Bestrahlung oder anderen schleimhautschädigenden Arzneimitteln zu verschlechtern. Hauttoxizität tritt relativ spät auf und ist mit der Gesamtdosis korreliert; üblicherweise entwickelt sie sich in der zweiten und dritten Woche nach Gabe von 150 bis 200 Einheiten Bleomycin.

Idiosynkratische Reaktionen

Über eine idiosynkratische Reaktion, die klinisch einer Anaphylaxie ähnelt, wurde bei etwa 1% der Patienten berichtet, die wegen eines Lymphoms mit Bleomycin behandelt wurden. Die Reaktion kann sofort oder mit einigen Stunden Verzögerung auftreten und ereignet sich üblicherweise nach der ersten oder zweiten Dosis. Sie äußert sich in Hypotonie, Verwirrtheit, Fieber, Schüttelfrost, Keuchen und Stridor. Die Behandlung ist symptomatisch und umfasst Volumenexpansion, Vasopressoren, Antihistaminika und Kortikosteroide.

Hypersensitivität

Aufgrund der Möglichkeit einer anaphylaktoiden Reaktion (nach der Literatur bei 1 % der Patienten mit Lymphomen) sollten die Patienten zu Beginn eine Testdosis von 1-2 Einheiten erhalten. Kommt es nicht zu einer akuten Reaktion, kann die volle Dosis verabreicht werden.

Magen-Darm-Trakt

Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen sind möglich, werden aber häufiger bei Hoch-Dosis-Schemata beobachtet. Antiemetika können hilfreich sein. Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust sind häufig und können das Ende der Behandlung längere Zeit überdauern.

Sonstige

Über vaskuläre Toxizität bei Verwendung von Bleomycin insbesondere in Kombination mit anderen antineoplastischen Substanzen wurde berichtet. Die Ereignisse sind klinisch uneinheitlich und umfassen Myokardinfarkte, cerebrovaskuläre Insulte, thrombotische Mikroangiopathien wie z.B. Hämolytisch-urämisches Syndrom und cerebrale Arteritis. Wie andere zytotoxisch wirksame Substanzen, kann Bleomycin ein Tumor-Lyse-Syndrom bei Patienten mit rasch wachsenden Tumoren hervorrufen. Entsprechende

unterstützende Behandlung und pharmakologische Maßnahmen können möglicherweise solche Komplikationen verhindern oder mildern.

Kinder und Jugendliche

Zur Anwendung von Bleomycin bei Kindern und Jugendlichen liegen nur unzureichende Erfahrungen vor. Bis mehr Informationen verfügbar sind, sollte die Verabreichung von Bleomycin bei dieser Patientengruppe nur in Ausnahmefällen und in speziellen Zentren erfolgen. Wenn die Anwendung indiziert ist, sollen die angegebenen Einzeldosen bezogen auf die KOF entsprechend angewendet werden.

Es wurden keine Studien der Baxter Healthcare Corporation mit Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wird Bleomycin im Rahmen einer Kombinationschemotherapie eingesetzt, ist seine Toxizität bei der Auswahl und Dosierung anderer Substanzen mit ähnlichem Toxizitätsspektrum zu berücksichtigen.

Vor einer geplanten gleichzeitigen oder sequenziellen Anwendung von anderen Wirkstoffen oder Therapien, durch die sich die Wahrscheinlichkeit oder der Schweregrad toxischer Wirkungen (in Folge pharmakodynamischer oder pharmakokinetischer Wechselwirkungen) erhöhen könnte, ist eine sorgfältige fallspezifische Abwägung des erwarteten Nutzens gegenüber den Risiken erforderlich. Patienten, die mit solchen Kombinationen behandelt werden, müssen engmaschig auf Anzeichen einer Toxizität überwacht werden, um ein frühzeitiges Eingreifen zu ermöglichen.

Über ein erhöhtes Risiko toxischer Lungeneffekte wurde bei gleichzeitiger Anwendung von BCNU, Mitomycin, Cyclophosphamid, Methotrexat und Gemcitabine berichtet.

Vorherige oder simultane Strahlenbehandlung des Thorax trägt wesentlich zu einer Zunahme von Häufigkeit und Schweregrad der Lungentoxizität bei.

Aufgrund des Potentials von Bleomycin zur Sensibilisierung des Lungengewebes steigt die Lungentoxizität, wenn Bleomycin im Rahmen chirurgischer Eingriffe unter erhöhter Sauerstoffzufuhr verabreicht wird. Die inspiratorische O₂-Konzentration muss daher intra- und postoperativ reduziert werden.

Bei Patienten mit Hodentumoren, die mit einer Kombination von Bleomycin und Vinca-Alkaloiden behandelt wurden, wurde über Raynaud-ähnliche Phänomene berichtet mit akralen Ischämien bis zu Nekrosen distaler Körperteile (Finger, Zehen, Nasenspitze).

Bei Patienten, die eine Kombinationstherapie mit Cisplatin, Vinblastin und Bleomycin erhielten, wurde eine positive Korrelation zwischen GFR (glomeruläre Filtrationsrate) und Lungenfunktion beobachtet. Bleomycin ist daher bei Patienten mit hochgradiger Einschränkung der Nierenfunktion vorsichtig anzuwenden. In einer anderen Studie konnte gezeigt werden, dass steigende Cisplatin-Dosen mit einer Abnahme der Kreatinin-Clearance und damit der Eliminierung von Bleomycin einhergehen.

Insbesondere die kombinierte Therapie mit Cisplatin führt zu einer Verstärkung der Lungentoxizität von Bleomycin. Bei dieser Kombination ist daher besondere Vorsicht geboten. Daten aus der Literatur deuten darauf hin, dass Cisplatin erst nach Bleomycin verabreicht werden soll.

Eine Zunahme der Zahl der neutrophilen Granulozyten und eine Anregung der Fähigkeit zur Bildung freier Sauerstoffradikale nach Anwendung von Granulozyten-Koloniestimulierendem Faktor können eine Lungenschädigung fördern.

Die Resorptionsrate und Resorptionsmenge von oral verabreichtem Acetyldigoxin und Phenytoin können unter einer Behandlung mit Bleomycin vermindert sein.

Es kann zu einer Verminderung der bakteriostatischen Wirksamkeit von Gentamycin, Amikacin und Ticarcillin kommen.

Die Verabreichung von Lebendvakzinen kann bei Patienten, deren Immunabwehr durch Chemotherapeutika, einschließlich Bleomycin, geschwächt ist, zu schweren bis lebensbedrohlichen Infektionen führen. Bei Patienten, die Bleomycin erhalten, sollten Impfungen mit Lebendimpfstoff unterbleiben.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Tierexperimente haben für Bleomycin teratogene, mutagene und cancerogene Eigenschaften aufgezeigt.

Die Anwendung von Bleomycin in der Schwangerschaft, insbesondere im ersten Trimenon, soll unterbleiben.

Bei vitaler Indikation im ersten Trimenon ist eine ärztliche Konsultation bezüglich einer Schwangerschaftsunterbrechung unverzichtbar.

Wenn die Therapie nach dem ersten Schwangerschaftsdrittel nicht weiter aufgeschoben werden kann und die Patientin eine Aufrechterhaltung der Schwangerschaft wünscht, kann die Chemotherapie nach Aufklärung der Patientin über das geringere, aber mögliche Risiko teratogener Effekte durchgeführt werden.

Bleomycin darf in der Stillzeit nicht angewendet werden, gegebenenfalls ist abzustillen.

Kontrazeptive Maßnahmen:

Wegen möglicher mutagener Effekte von Bleomycin an männlichen und weiblichen Keimzellen ist für eine zuverlässige Kontrazeption während und bis 6 Monate nach Ende der Therapie zu sorgen.

Zu Auswirkungen auf die Fertilität liegen keine Daten vor.

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

Mögliche Begleiterscheinungen einer Chemotherapie mit Bleomycin wie Übelkeit und Erbrechen können indirekt die Fähigkeit des Patienten zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.8. Nebenwirkungen

Wie die meisten Zytostatika kann Bleomycin unmittelbar und verzögert auftretende toxische Effekte hervorrufen. Die früheste Reaktion ist Fieber am Tag der Injektion. Appetitlosigkeit, Müdigkeit und Übelkeit können ebenfalls auftreten. Schmerzen an der Injektionsstelle und im Bereich des Tumors wurden gelegentlich beobachtet. Andere sporadisch auftretende Nebeneffekte sind Blutdruckabfall und lokale Thrombophlebitis nach intravenöser Injektion.

Haut- und Schleimhautveränderungen sind die häufigsten Nebenwirkungen und werden bei bis zu 50% der behandelten Patienten beobachtet. Sie äußern sich in Erythemen, Pruritus, Exanthenen, Striae, Ulcerationen, Bläschenbildung, Hyperpigmentierung sowie Empfindlichkeit und Schwellung der Fingerspitzen.

Knochenmark

Bleomycin scheint keine signifikanten knochenmarksdepressiven Eigenschaften zu besitzen. Eine im Zusammenhang mit einer Bleomycintherapie auftretende Thrombopenie wird nicht einer verminderten Neubildung, sondern einem gesteigerten Verbrauch an Thrombocyten zugeschrieben.

Außerdem wurde über Raynaud-Phänomene berichtet, sowohl bei Verwendung von Bleomycin als Monotherapeutikum als auch in einer Kombinationstherapie.

Unter der Therapie mit Bleomycin können folgende Nebenwirkungen auftreten:

Häufigkeiten werden wie folgt definiert:

Sehr häufig ($>1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $<1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$), sehr selten ($<1/10.000$).

Primäre System - organ klassen	Sehr häufig > 1/ 10	Häufig $\geq 1/ 100$ - < 1/ 10	Gelegentlich $\geq 1/ 1000$ - < 1/ 100	Selten $\geq 1/ 10 000$ - < 1/ 1000	Sehr selten < 1/ 10 000
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Myelosuppression Leukozytopenie Neutropenie Thrombozytopenie e Haemorrhagie	Febrile Neutropenie	
Erkrankungen des Immunsystems		Idio-synkratische Reaktionen	Anaphylaxie Anaphylaktoide Reaktion Überempfindlich keit		
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	Schwindel Verwirrtheit		
Herzerkrankungen				Pericarditis Brustschmerzen	
Gefäß- erkrankungen			Hypotension	Myokardinfarkt* Cerebrovasculäre Insulte	

				Thrombotische Microangiopathien Hämolytisch- urämisches Syndrom Cerebrale Arteritis Raynaud- Phenomäne Arterielle Thrombosen Tiefe Venenthrombosen	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Interstitielle Pneumonitis Dyspnoe	Lungenfibrose* Acute respiratory distress syndrom (ARDS) Lungenversagen Pulmonalembolie			
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts		Anorexie Gewichts- verlust Übelkeit Erbrechen Mucositis Stomatitis	Anguläre Stomatitis Durchfall		
Leber- und Gallen- erkrankungen				Leberfunktions- störung Hepatitis	
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes	Erytheme Pruritus Striae Bläschenbildung Hyperpigmentierung Empfindlichkeit und Schwellungen der Fingerspitzen	Exanthem Urticaria Hautrötung Induration Ödeme Hyperkeratosen Haarausfall Dermatitis	Deformation und Verfärbung der Nägel Blasenbildung über Druckpunkten	Sklerodermie	
Skelettmuskulatur- , Bindegewebs und Knochenerkrankungen			Muskel- und Gliederschmerzen		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Oligurie Schmerzen beim Harnlassen Polyurie Harnverhalten		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fieber Schüttelfrost Unwohlsein	Schmerzen im Tumorbereich Phlebitis Hypertrophie der Venenwand und Verengung des venösen Zugangs (bei i.v. Anwendung) Induration (bei		Tumor Lyse Syndrom

			i.m.- oder Lokalanwendung)		
--	--	--	-------------------------------	--	--

* mit tödlichem Ausgang

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Trasengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9. Überdosierung

Bleomycin ist durch Dialyse kaum aus dem Körper zu eliminieren. Es gibt kein spezifisches Antidot. Notfallprozeduren sollten geeignete korrigierende und unterstützende Maßnahmen beinhalten.

Die akute Reaktion infolge einer Überdosierung äußert sich in Hypotonie, Fieber, Tachykardie und generalisierten Zeichen eines Schocks. Die Behandlung ist ausschließlich symptomatisch. Im Falle respiratorischer Störungen ist der Patient mit einem Kortikosteroid und einem Breitbandantibiotikum zu behandeln.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Zytotoxische Antibiotika und verwandte Substanzen
ATC-Code: L 01 DC 01

Bleomycin ist ein Gemisch basischer, wasserlöslicher Glycopeptidantibiotika mit zytotoxischer Aktivität. Die Wirkung von Bleomycin beruht auf einer Interaktion mit sowohl Einzel- wie Doppelstrang-DNA (Desoxyribonucleinsäure), die zu Einzel- und Doppelstrangbrüchen führt, was zu einer Hemmung der Zellteilung, des Wachstums und der DNA-Synthese führt; in geringerem Ausmaß kann Bleomycin auch die RNA (Ribonucleinsäure) und die Proteinbiosynthese beeinflussen.

Die Gewebselektivität von Bleomycin beruht hauptsächlich auf Unterschieden in der intrazellulären Inaktivierung. Plattenepithelzellen mit ihrem geringen Gehalt an Bleomycin-Hydrolase besitzen eine hochgradige Empfindlichkeit gegenüber Bleomycin. In sensiblen Geweben, gesunden wie tumorös entarteten, kommt es zu Chromosomenaberrationen wie Fragmentierung, Chromatinstrangbrüchen und Translokationen.

Bleomycin wirkt pyrogen.

Bleomycin verursacht geringe oder keine Knochenmarkstoxizität und keine Immunsuppression.

Bleomycin kann alleine oder in Kombination mit Radiotherapie oder anderen Zytostatika eingesetzt werden.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bleomycin wird peroral kaum resorbiert. Nach intravenöser Bolusinjektion von 15 Einheiten/m² KOF werden maximale Plasmaspiegel von 1-10 µg/ml nach ca. 10 Minuten erreicht. Nach i.m.-Injektion von 15 Einheiten werden maximale Plasmaspiegel von etwa 1 µg/ml nach 30 Minuten erreicht. Kontinuierliche Infusion von 30 Einheiten Bleomycin über 4-5 Tage führt zu einer mittleren Steady-State-Konzentration im Plasma von 100-300 ng/ml.

Nach intrapleuraler oder intraperitonealer Anwendung wird Bleomycin systemisch resorbiert. Nach intrapleuraler Verabreichung werden ungefähr 45 % der Dosis in den Kreislauf resorbiert.

Verteilung

Bleomycin wird rasch im Gewebe verteilt, wobei die höchsten Konzentrationen in Haut, Lunge, Peritoneum und Lymphwegen erreicht werden. Niedrige Konzentrationen finden sich im Knochenmark. Nach intravenöser Injektion ist Bleomycin im Liquor nicht nachweisbar. Bleomycin ist placentagängig. Das scheinbare Verteilungsvolumen (V_d)_B wird mit etwa 0,27 +/- 0,09 l/kg angenommen. Bleomycin wird nur in geringem Umfang an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

Die Inaktivierung erfolgt durch Hydrolasen, die im Plasma, Leber, Milz, Intestinum und Knochenmark nachgewiesen wurden. Dagegen ist die enzymatische Aktivität der Hydrolasen in der Haut und der Lunge gering.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit ($T_{1/2\beta}$) liegt bei etwa 3 Stunden. Nach kontinuierlicher i.v. Infusion kann die Eliminationshalbwertszeit auf 9 Stunden ansteigen. Die systemische Plasma Clearance (Cl_s) liegt bei ca. 1,1 ml/min x kg KG. Ungefähr 2/3 der verabreichten Dosis wird unverändert im Harn ausgeschieden, wahrscheinlich durch glomeruläre Filtration.

Nach einer i.v. oder i.m. Injektion werden ca. 50 % der aktiven Substanz im Harn wiedergefunden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die Halbwertszeit erheblich verlängert, sodass Dosisreduktionen erforderlich sind. Bei einer Kreatinin-Clearance < 35 ml/min sinkt die renale Ausscheidung auf unter 20 % mit der Gefahr erhöhter Plasmaspiegel. Aus bisherigen Beobachtungen kann geschlossen werden, dass Bleomycin nur schwer dialysierbar ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierexperimente haben für Bleomycin teratogene, mutagene und cancerogene Eigenschaften nachgewiesen.

Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen, dass Bleomycin in der Haut, der Lunge, dem Peritoneum und dem lymphatischen Gewebe angereichert wird, worauf die besondere Empfindlichkeit dieser Gewebe gegenüber Bleomycin zurückzuführen ist (siehe auch

4.3 „Gegenanzeigen“ und Punkt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“)

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

6.2 Inkompatibilitäten

Bleomycin darf nicht mit Lösungen von essentiellen Aminosäuren, Riboflavin, Ascorbinsäure, Dexamethason, Aminophyllin, Benzylpenicillin, Carbenicillin, Cefalotine, Cefazoline, Diazepam, Glutathion, Hydrogenperoxid, Hydrocortison-Na-succinat, Methotrexat, Mitomycin, Nafcillin, Penicillin G, Substanzen, die Sulfhydryl-Gruppen, Terbutalin oder Thiole enthalten, gemischt werden.

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 (Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung) aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

42 Monate

Innerhalb der Laufzeit kann das Produkt für 9 Monate unmittelbar vor der Verwendung bei 15 -25 °C gelagert werden. Danach nicht wieder im Kühlschrank aufbewahren.

Nur zur einmaligen Entnahme.

Nicht verwendete Restlösungen verwerfen!

Eine unter aseptischen Bedingungen zubereitete Bleomycin-Lösung ist bei einer Lagerung von 15 – 25 °C 24 Stunden haltbar, wenn sie vor Licht geschützt wird.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C). Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3 „Dauer der Haltbarkeit“

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 oder 10 Durchstechflaschen (Weißglas Typ I Ph. Eur. mit Gummistopfen und hellgrüner Aluminium-Kappe) zu je 15 000 I.E. Bleomycin.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Sichere Handhabung:

Die allgemeinen Richtlinien zum sicheren Umgang mit zytotoxischen Arzneimitteln sind zu befolgen. Es sind geeignete Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, um einen Kontakt mit Haut, Schleimhäuten und Augen zu vermeiden. Im Falle einer Kontaminierung sind die betroffenen Partien gründlich mit Wasser zu spülen.

Die Manipulation von Urin, der bis 72 Stunden nach Bleomycingabe produziert wurde, muss mit Schutzkleidung erfolgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Richtlinien zu entsorgen.

Hinweise zur Herstellung der Injektions-/Infusionslösung:

Beachte! Zur Herstellung einer Lösung wird der gesamte Inhalt einer Durchstechflasche (15 Einheiten) in der entsprechenden Menge Lösungsmittel gelöst. Aus diesem Ansatz wird dann die für die Therapie erforderliche Menge an Einheiten entnommen.

Beispiel: Erforderliche Dosis 8,5 Einheiten ($5 \text{ Einheiten/m}^2 \text{ KOF} = 5 \text{ Einheiten} \times 1,7$); lösen Sie den Inhalt einer Durchstechflasche (15 Einheiten) in 5 ml Lösungsmittel; entnehmen Sie für die Anwendung 2,83 ml (8,5 Einheiten).

Intramuskuläre Injektion

Lösen Sie den Inhalt einer Durchstechflasche in 1-5 ml physiologischer NaCl-Lösung. Im Falle übermäßiger lokaler Beschwerden kann der Injektionslösung ein Lokalanästhetikum, z.B. 1,5-2 ml Lidocain-HCl 1% zugesetzt werden.

Intravenöse Injektion

Lösen Sie den Inhalt einer Durchstechflasche in 5-10 ml physiologischer NaCl-Lösung.

Intravenöse Infusion

Lösen Sie den Inhalt einer Durchstechflasche in 200-1000 ml physiologischer NaCl-Lösung.

Intraarterielle Injektion

Lösen Sie den Inhalt einer Durchstechflasche Bleomycin in mindestens 5 ml physiologischer NaCl-Lösung.

Intraarterielle Infusion

Lösen Sie Bleomycin in 200-1000 ml physiologischer NaCl-Lösung. Zur Vermeidung einer Thrombose im Bereich der Einstichstelle, kann Heparin zugesetzt werden, insbesondere, wenn die Infusion über einen längeren Zeitraum erfolgt.

Subcutane Injektion

Die Resorption nach subcutaner Injektion tritt verzögert ein und kann einer langsamen i.v.-Infusion ähneln; diese Art der Anwendung ist nur selten gebräuchlich. Eine intradermale Injektion muss sorgfältig vermieden werden.

Intrapleurale Instillation

Im Anschluss an eine Pleuralpunktion wird in physiologischer NaCl-Lösung gelöstes Bleomycin über die Punktionskanüle bzw. den Drainagekatheter instilliert. Anschließend wird die Kanüle oder der Katheter entfernt. Um eine gleichmäßige Verteilung des Bleomycin in der serösen Höhle zu gewährleisten, sollte die Lage des Patienten über 20 Minuten im Abstand von jeweils 5 Minuten gewechselt werden.

Intratumorale Injektion

Bleomycin wird so in physiologischer NaCl-Lösung gelöst, dass eine Konzentration von 1-3 Einheiten/ml entsteht.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Baxter Healthcare GmbH, 1020 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

14.829

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. Juni 1971

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. April 2012

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2016

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

NR, apothekenpflichtig