

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bleomedac®
15 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Bleomycinsulfat

Eine Durchstechflasche enthält 7,0 bis 10,0 (14,0 bis 20,0) mg lyophilisiertes Bleomycinsulfat, entsprechend einer standardisierten biologischen Aktivität von 15 mg Bleomycin (entspr. 15.000 I.E. = 15 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
Ein gelblich-weißes Pulver.

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

Bleomedac 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

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.

Kinder und Jugendliche

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.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern wird Bleomycin im Rahmen des ABVD-Schemas in einer Einzeldosierung 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.

Ältere Patienten

Empfehlungen zur Dosisanpassung können nicht gegeben werden (zur kumulativen Gesamtdosis siehe Abschnitt 4.8).

Eingeschränkte 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.

Eingeschränkte 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 0,9%ige (9 mg/ml) Natriumchloridlösung zu verwenden.

Bleomycin ist intravenös, intramuskulär und intrapleural anwendbar.

Intravenöse Injektion

Die erforderliche Dosis in 5 bis 200 ml 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchloridlösung lösen und langsam applizieren oder einer kontinuierlichen Infusion hinzufügen.

Intramuskuläre Injektion

Die erforderliche Dosis in bis zu 5 ml 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchloridlösung lösen.

Intrapleurale Injektion

60 mg (entspr. 4 Durchstechflaschen à 15 mg) in 100 ml 0,9%iger (9 mg/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.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Akute Lungenentzündung oder stark eingeschränkte Lungenfunktion
- Bleomycin-induzierte Lungentoxizität oder eingeschränkte Lungenfunktion, die auf eine Bleomycin-induzierte Lungentoxizität hinweist
- Teleangiektasie-Ataxie-Syndrom
- Stillzeit

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 wöchentliche Röntgenaufnahmen des Thorax für bis zu 4 Wochen nach Behandlungsende angefertigt werden. Bei gleichzeitiger Thorax-Bestrahlung sollten gegebenenfalls häufigere Lungenfunktionsprüfungen und Röntgenaufnahmen des Thorax erfolgen. Die Lungenfunktionsprüfung, insbesondere die Bestimmung der Kohlenmonoxiddiffusion und Vitalkapazität, ermöglicht häufig eine frühe Diagnose einer Lungentoxizität.

Bei nicht erklärtem Husten, Atemnot, Krepitationen in den unteren Lungenanteilen oder wenn im Röntgenthorax eine diffuse retikuläre Verschattung sichtbar ist, 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 scheint dosisabhängig zu sein und steigt ab einer Gesamtdosis von mehr als 400 mg stark an. Gesamtdosen von mehr als 400 mg sollten mit großer Vorsicht verabreicht werden.

Die Lungentoxizität von Bleomycin steigt zwar nach einer kumulativen Dosis von 400 mg 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, Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand, vorbestehender Lungenerkrankung, früherer Bestrahlung der Lunge oder des Mediastinums und Patienten, die Sauerstoff erhalten. Diese Patienten haben Risikofaktoren für eine Lungentoxizität. Eine Anwendung von Bleomedac sollte nur nach besonders strenger Nutzen/Risiko-Abwägung erfolgen. Bei Patienten, die mit Bleomycin behandelt wurden, dürfen 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 Verabreichung von Bleomycin als Kurzinfusion scheint das Risiko von Nebenwirkungen an den Atmungsorganen zu verringern.

Ältere Patienten sind gegenüber Bleomycin empfindlicher.

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

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.

Dieses Arzneimittel sollte nicht an schwangere oder stillende Patientinnen verabreicht werden. Tierversuche haben gezeigt, dass Bleomycin, wie die meisten zytostatischen Arzneimittel, teratogene und mutagene Eigenschaften haben kann. Daher sollten sowohl männliche als auch weibliche Patienten bis zu sechs Monate nach Absetzen der Therapie effektive empfängnisverhütende Maßnahmen ergreifen (siehe Abschnitt 4.6).

Wie andere zytotoxisch wirksame Substanzen kann Bleomycin bei Patienten mit rasch wachsenden Tumoren ein Tumorlyse-Syndrom hervorrufen. Eine entsprechende unterstützende Behandlung und pharmakologische Maßnahmen können solche Komplikationen möglicherweise verhindern oder abschwächen.

Akute myeloische Leukämie und myelodysplastisches Syndrom wurden bei Patienten berichtet, die eine gleichzeitige Behandlung mit Bleomycin und anderen antineoplastischen Wirkstoffen erhielten.

Intramuskuläre Verabreichung
Wiederholte Injektionen an derselben Stelle und an innervierten Stellen sind zu vermeiden, insbesondere bei der Verabreichung an Kinder. Wenn das Einstechen der Injektionsnadel starke Schmerzen verursacht oder wenn Blut in die Spritze zurückfließt, sollte die Nadel sofort zurückgezogen und an einer anderen Stelle injiziert werden.

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 töd-

lich verlaufenden Infektionen. Diese Kombination darf nicht verabreicht werden.

Das Risiko ist bei Patienten erhöht, die bereits durch die Grunderkrankung immunsupprimiert sind. Wenn erhältlich, sollte ein inaktiver Impfstoff verwendet werden (Poliomyelitis).

Nephrotoxische Substanzen (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.

Andere Substanzen mit toxischer Wirkung auf die Lunge

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

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei männlichen und weiblichen Patienten

Männliche wie weibliche Patienten müssen während und bis sechs Monate nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der 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 Arzneimittels besteht ein potentiell hohes Risiko für embryonale und fetale Anomalien. Daher sollte Bleomedac während der Schwangerschaft nicht verwendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Bleomycin aufgrund des klinischen Zustandes der Frau unbedingt

erforderlich ist. 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/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Wegen der möglicherweise schädlichen Wirkungen auf den Säugling, ist Bleomedac während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

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

Bleomedac kann zu Übelkeit, Erbrechen und Müdigkeit führen und so indirekt die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen treten an der Lunge auf und betreffen etwa 10 % der Patienten. Die häufigste Ausprägungsform ist die interstitielle Pneumonie, die sich gelegentlich zur pulmonalen Fibrose weiterentwickelt.

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Stomatitis.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100, < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

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

Siehe Tabelle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Bleomycin ist 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.

Systemorganklasse	Häufigkeit und Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nicht bekannt Infektion, Sepsis
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Gelegentlich Tumorschmerzen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystem	Gelegentlich Myelosuppression, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Blutungen Selten Febrile Neutropenie Nicht bekannt Panztyopenie, Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig Überempfindlichkeit, idiosynkratische Reaktion, anaphylaktische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig Appetitlosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig Kopfschmerzen Gelegentlich Schwindel, Verwirrung Nicht bekannt Parästhesie, Hyperästhesie
Herzerkrankungen	Selten Myokardinfarkt, koronare Herzerkrankung, Perikarditis, Brustschmerzen
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich Hypotonie Selten Schädigung der Blutgefäße, zerebrale Durchblutungsstörung (einschließlich Hirninfarkt), zerebrale Vaskulitis, hämolytisch-urämisches Syndrom, thrombotische Mikroangiopathien, arterielle Thrombose, tiefe Venenthrombose, Raynaud-Phänomen Nicht bekannt Periphere Ischämie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig interstitielle Pneumonie, Lungenfibrose, Dyspnoe Häufig Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), Lungenembolie, Lungeninsuffizienz
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig Stomatitis, Übelkeit, Erbrechen, Schleimhautentzündung, Schleimhautulzeration Gelegentlich Anguläre Cheilitis, Durchfall
Leber- und Gallenerkrankungen	Selten Leberfunktionsstörungen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig Flagellat-Dermatitis, Hyperpigmentation, Hauthypertrophie, Hyperkeratose, Erythem, Ausschlag, Juckreiz, Hautstriae, Blasen, Nagelveränderung, Alopezie Häufig Urtikaria, Hautrötung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig Myalgie, Arthralgie Nicht bekannt Sklerodermie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich: Oligurie, Dysurie, Polyurie, Harnverhalt
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Nicht bekannt Spermatozoen anomal

Fortsetzung auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Häufigkeit und Nebenwirkung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<p>Sehr häufig</p> <p>lokale Schwellung (Fingerspitzen und druckempfindliche Stellen)</p> <p>Häufig</p> <p>Schüttelfrost, Fieber, Müdigkeit, Ödeme, Induration (gelegentlich nach i. m. Verabreichung)</p> <p>Gelegentlich</p> <p>Lokale Thrombophlebitis, Hypertrophie der Venenwand und Verengung des venösen Zugangs (bei i. v. Verabreichung)</p> <p>Selten</p> <p>Nach intrakavitärer Verabreichung: Hypotonie, Hyperpyrexie</p> <p>Sehr selten</p> <p>Hyperpyrexie mit Todesfolge, Tumorlyse-Syndrom</p> <p>Nicht bekannt</p> <p>Schmerzen an der Einstichstelle</p>
Untersuchungen	<p>Sehr häufig</p> <p>Gewichtsverlust</p>

Erkrankungen des Immunsystems

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

Gefäßkrankungen

Bei Patienten mit Morbus Hodgkin, die hohe Anfangsdosen erhielten, wurden hypotensive Episoden beschrieben. Nach intravenöser Verabreichung kann es zu arterieller Hypotonie und einem Venenverschluss kommen.

Es wurde ein dem Raynaud-Phänomen ähnelndes Syndrom beschrieben: Ischämie, die zu einer Nekrose peripherer Körperabschnitte führen kann.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

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 Pneumonien 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. Falls eine prozentuale Sauerstoffzufuhr von mehr als 21 % ver-

wendet wird, 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 wenn im Röntgenthorax eine diffuse retikuläre Verschattung sichtbar ist, 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

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. Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust sind häufig und können bis lange nach Beendigung der Behandlung andauern.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Wenn bei AIDS-Patienten durch Bleomycin verursachte Erkrankungen der Haut auftreten, sollte die Behandlung abgebrochen und nicht wieder aufgenommen werden. 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 sind abhängig von der Gesamtdosis. Sie treten in der Regel in der zweiten oder dritten Behandlungswoche bei einer kumulativen Gabe von 150–200 mg Bleomycin 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 Juckreiz. Verdickungen, Ödeme, 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 Haar ausfall sind selten schwer ausgeprägt und bilden sich in der Regel nach Beendigung der Behandlung zurück.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Während und kurz nach einer Chemotherapie mit Bleomycin können aneuploide Spermien auftreten.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Schüttelfrost und hohes Fieber (bis 41 °C) treten häufig auf und werden meist 2 bis 6 Stunden nach der Anwendung beobachtet, können aber auch mit einer Verzögerung von 45 Stunden oder mehr nach der Verabreichung auftreten (s. a. **Erkrankungen des Immunsystems**). Da zu einem bestimmten Zeitpunkt eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen dem Fieber und der Dosis besteht, sollten bei kontinuierlichem oder schwerem Fieber geeignete Maßnahmen ergriffen werden, wie z. B. die Verabreichung einer reduzierten Dosis in kürzeren Abständen oder die Verabreichung von Antihistaminika und fiebersenkenden Präparaten vor und/oder nach der Verabreichung dieses Arzneimittels. Die Fieber-Inzidenz nimmt nach darauffolgenden Injektionen ab.

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

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.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

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.

Wirkmechanismus

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 niedrigmolekulare Eiweißfraktionen erfolgen. Eine selektive Organtoxizität von Bleomycin korreliert möglicherweise mit dem betreffenden Gehalt an Bleomycin-Hydrolase in entsprechenden Geweben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

Die Plasmaspitzenkonzentration erreicht 1 bis 10 µg/ml nachintravenöser 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 intravenösen Bolusinjektion ist eine rasche Plasmaelimination zu beobachten, wobei der renalen Elimination besondere Bedeutung zukommt. Die Plasmaelimination verläuft biphasisch mit einer initialen Halbwertszeit (t_{1/2α}) von 24 Minuten und einer zweiten Halbwertszeit (t_{1/2β}) 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 Knochenmarkszellen beobachtet. Die Auswirkung auf 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

Arzneimitteln erwiesen ist, grundsätzlich getrennt zu applizieren.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

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

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
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Deutschland
Tel: (04103) 80 06-0
Fax: (04103) 80 06-100

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

6010808.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
28. Oktober 2003

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt