

Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels / SPC)

1. Bezeichnung des Arzneimittels

BLEO-cell® Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Bleomycinsulfat

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Durchstechflasche BLEO-cell® enthält 7,5 – 10 mg lyophilisiertes Bleomycinsulfat, entsprechend einer standardisierten biologischen Aktivität von 15 mg Bleomycin (entspr. 15.000 I.E.).

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

3. Darreichungsform

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Weiß bis gelblich-weißes Lyophilisat.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Bleomycinsulfat wird bei den nachfolgend aufgeführten Indikationen fast immer in Kombination mit anderen Zytostatika angewendet:

- Plattenepithelkarzinomen (SCC) von Kopf und Hals, äußeren Genitalien und Zervix
- Hodentumoren (Seminome und Nichtseminome)
- Frühstadium des Hodgkin-Lymphomes (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 in Monotherapie

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Warnhinweis

Die Dosierungsangaben in der wissenschaftlichen Fachliteratur erfolgen in Internationalen Einheiten (I.E.) oder Milligramm aktivem Bleomycin. 1.000 I.E. entsprechen 1 mg aktivem Bleomycin. Die in dieser Fachinformation verwendeten Angaben in „mg“ beziehen sich auf die Milligramm-Aktivität und

nicht auf Milligramm lyophilisiertes Bleomycinsulfat, die voneinander abweichen. Bitte beachten Sie, dass 1 mg lyophilisiertes Bleomycinsulfat etwa 1.500 - 2.000 I.E. entspricht (siehe auch Abschnitt 2).

Eine Umrechnung von Milligramm lyophilisiertem Bleomycinsulfat in Milligramm-Aktivität darf nicht vorgenommen werden, da dies aufgrund der Unterschiede zwischen Milligramm-Aktivität und Milligramm lyophilisiertem Bleomycinsulfat zu einer Überdosierung führen kann.

Besonderer Hinweis

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

Die **Dosierung** muss stets individuell erfolgen. Es gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

Plattenepithelkarzinom

- Es werden 10-15 mg/m² KOF Bleomycin intramuskulär oder intravenös ein- oder zweimal wöchentlich injiziert. Die Behandlung kann in den darauffolgenden Wochen fortgesetzt werden oder in Abständen von 3-4 Wochen erfolgen, bis zu einer kumulativen Gesamtdosis von 400 mg.
- Es werden 10-15 mg/m² KOF Bleomycin pro Tag (über 6-24 Stunden) intravenös an 4 bis 7 aufeinander folgenden Tagen alle 3 bis 4 Wochen infundiert. Die individuelle Verträglichkeit in Bezug auf die Höchstdosis lässt sich am besten über das Auftreten einer Stomatitis bestimmen.

Hodentumore

Bei Erwachsenen wird Bleomycin im Rahmen des PEB-Protokolls als i.v.-Bolos 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 BEP- oder PVB-Protokolls 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-Lymphomes (Stadium I-II) bei schlechter Prognose, fortgeschrittenes Hodgkin-Lymphom (Stadium III-IV)

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

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

Bleomycin wird im Rahmen des ProMACE-CytaBOM-Protokolls (Kombinationstherapie zusammen mit Prednison, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Etoposid, Cytarabin, 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.

Kinder

Die angegebenen Einzeldosen bezogen auf die KOF können auch im Kindesalter entsprechend angewendet werden. Zur Anwendung von Bleomycin bei Kindern mit Non-Hodgkin-Lymphomen liegen keine Erfahrungen vor.

Ältere Patienten

Möglicherweise muss die Gesamtdosis bei älteren Patienten verringert werden. Konkrete Empfehlungen zur Dosisanpassung können nicht gegeben werden (zur kumulativen Gesamtdosis siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion:

Bei eingeschränkter Nierenfunktion, insbesondere bei einer Kreatininclearance <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 und Dauer der Anwendung

Bleomycin liegt als Lyophilisat vor. Vor der Anwendung ist Bleomycin aufzulösen. Zum Auflösen des Pulvers ist ausschließlich isotonische Natriumchloridlösung zu verwenden.

Bleomycin ist intravenös, intramuskulär und intrapleural anwendbar.

Für die einzelnen Applikationsarten gelten folgende Flüssigkeitsmengen, in denen die Substanz gelöst werden soll:

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

Intravenöse Injektion: Die erforderliche Dosis in 5 ml – 200 ml isotonischer Natriumchloridlösung lösen und langsam applizieren oder in eine kontinuierliche Infusion hinzufügen.

Intrapleurale Injektion: 60 mg in 100 ml isotonischer Natriumchloridlösung auflösen.

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

Eine kumulative Gesamtdosis von 400 mg sollte jedoch 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

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff.
- Durch Bleomycinsulfat verursachte Lungenschädigung in der Vorgeschichte (Bleomycin-Pneumopathie).
- Akute Lungenentzündung oder stark eingeschränkte Lungenfunktion.
- Teleangiektasie-Ataxie-Syndrom.

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

- Vorbestrahlung von Lunge und 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 sollte eine Dosisreduktion vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2),
- Leberfunktionsstörungen und
- schlechter Allgemeinzustand.

Myelotoxizität

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 Blutes und des Lymphsystems

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

Pulmonale Toxizität

Die bedeutendste Nebenwirkung von Bleomycinsulfat ist eine subakut oder chronisch verlaufende interstitielle plasmazelluläre Pneumonie mit potenziellem Übergang in eine interstitielle Fibrose, die im Einzelfall zum Tode führen kann.

Ein erhöhtes Risiko besteht insbesondere für ältere, über 70jährige Patienten und nach Applikation von kumulativen Dosen über 300 bis 360 mg, sowie bei vorbestehender Lungenschädigung und bei vorausgegangener Strahlenbelastung der Lunge.

Auch bei jungen Patienten mit kumulativen Dosen unter 100 mg wurde eine toxische Pneumonitis beobachtet. Bei kumulativen Dosen über 400 mg ist mit pulmonaler Toxizität bei über 10% der Patienten zu rechnen.

Die ersten klinischen Anzeichen sind Husten, Dyspnoe und/oder Fieber.

Lungenfunktionsuntersuchungen, insbesondere die Messung der Kohlenmonoxiddiffusion und der Vitalkapazität, erlauben häufig eine Frühdiagnose der pulmonalen Toxizität.

Eine sorgfältige Überwachung der Patienten zur Erfassung frühzeitiger pathologischer pulmonaler Symptome, einschließlich physikalischer Untersuchungen und Röntgenaufnahmen der Lunge, ggf. ergänzt durch eine Computertomographie, sollte während der gesamten Behandlungsdauer und bis etwa 6 Wochen nach Therapieende erfolgen.

Röntgenologisch findet sich eine interstitielle Strukturverdichtung vorwiegend in den basalen Lungenabschnitten. Die bleomycinbedingte, überwiegend reversible Pneumonitis kann im weiteren Verlauf in eine Lungenfibrose übergehen und endet bei etwa einem Prozent (1%) der behandelten Patienten letal.

Weitere Risikofaktoren sind eine Vorbestrahlung des Mediastinums oder des Thorax, die Kombination mit anderen Zytostatika sowie möglicherweise auch eine Sauerstoffapplikation im Rahmen einer Anästhesie. Wegen der Wirkung von Bleomycin auf das Lungengewebe haben Patienten, die das Arzneimittel erhalten, 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 Abschnitt 4.5)

Im Falle einer bleomycinbedingten Lungenschädigung ist von einer weiteren Bleomycingabe strikt abzusehen (siehe Abschnitt 4.3).

Immunreaktion

Insbesondere bei Lymphompatienten wurden selten (ca. 1%) schwere idiosynkratische Reaktionen beobachtet. Diese schweren, z.T. verzögert auftretenden Überempfindlichkeitsreaktionen (Anaphylaxien) können mit sehr heftig verlaufenden Fieberanfällen mit Todesfolge einhergehen, weshalb bei Lymphompatienten besondere Vorsicht angezeigt ist (siehe Abschnitt 4.2).

Hautreaktionen

Die häufigste Nebenwirkung des Bleomycins betrifft Haut und Schleimhäute bei etwa 50% aller Patienten. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen korreliert in der Regel mit der kumulativen Dosis. Diese Nebenwirkungen treten meist in der zweiten bis dritten Behandlungswoche auf und sind meist, aber nicht immer, reversibel. Bei einzelnen Patienten muss die Therapie aufgrund dieser Nebenwirkungen abgesetzt werden.

Empfängnisverhütende Maßnahmen

Empfängnisverhütende Maßnahmen sind anzuraten. Bleomycinsulfat kann erbgutschädigend wirken.

Männern, die mit Bleomycin behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach kein Kind zu zeugen und sich vor Therapiebeginn wegen der Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität durch die Therapie mit Bleomycinsulfat über eine Spermakonservierung beraten zu lassen.

Frauen sollten während der Behandlung nicht schwanger werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei vorausgegangener oder gleichzeitig durchgeführter Radiotherapie der Lunge, obstruktiven und restriktiven Lungenerkrankungen und bei Kombination mit anderen lungentoxischen Zytostatika (z.B. Mitomycin C) muss mit einer verstärkten pulmonalen Toxizität gerechnet werden.

Durch Komedikation mit nephrotoxischen Substanzen, u.a. auch Zytostatika (z.B. Cisplatin), kann es zu einer Erhöhung der Toxizität des Bleomycins infolge einer Ausscheidungsverzögerung kommen.

Über verminderte orale Bioverfügbarkeit von Digoxin und Verringerung der Phenytoin-Blutspiegel bei Kombination mit Bleomycin wurde berichtet.

Unter zytostatischer Therapie ist nach Impfung mit Lebendimpfstoffen das Risiko einer schweren generalisierten Infektion erhöht. Impfungen mit Lebendvakzinen sollten daher nicht im Zusammenhang mit der Bleomycinsulfat-Behandlung erfolgen. Zytostatika können die Antikörperbildung nach Influenzaimpfung mindern.

Bei Patienten mit Hodentumoren, die mit einer Kombination aus Bleomycin und Vincaalkaloiden behandelt werden, kann es zu einem dem Raynaud-Phänomen ähnelnden Syndrom (Ischämie in peripheren Körperregionen, die zu einer Nekrose von Nase, Zeh, Finger führen kann) kommen.

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 Abschnitt 4.4).

Ulzerationen in Bereich der Schleimhäute können durch Kombination von Bleomycin mit einer Strahlentherapie oder anderen Arzneimitteln mit toxischer Wirkung auf die Schleimhäute verstärkt werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Bleomycinsulfat kann erbgutschädigend wirken und die Entwicklung eines Embryos beeinträchtigen. BLEO-cell® sollte daher nicht während der Schwangerschaft angewendet werden. Bei vitaler Indikation zur Behandlung einer schwangeren Patientin sollte eine medizinische Beratung über das mit der Behandlung verbundene Risiko von schädigenden Wirkungen für das Kind erfolgen.

Tritt während der Behandlung mit BLEO-cell® eine Schwangerschaft ein, so ist die Möglichkeit einer genetischen Beratung zu nutzen.

Die Anwendung von Bleomycin in der Stillzeit ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

Bleomycin kann durch Auslösung von Übelkeit und Erbrechen indirekt zu einer Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit oder beim Bedienen von Maschinen führen.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen von Bleomycin betreffen Haut und Schleimhäute und werden bei etwa der Hälfte aller Patienten beobachtet, gelegentlich sind sie dosisbegrenzend.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Nicht bekannt: Thrombopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: Schwere Anaphylaxien (inkl. schwerster Fieberanfälle, z.T. letal)

Stoffwechsel und Ernährungsstörungen

Häufig: Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust

Gefäßerkrankungen

Selten: Schäden an den Blutgefäßen (z.B. Herzinfarkt, koronare Herzkrankheit, Durchblutungsstörungen im Gehirn, Entzündung der Gehirnarterien, so genanntes hämolytisch-urämisches Syndrom sowie Raynaud-Phänomen)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Sehr häufig: Subakut oder chronisch verlaufende interstitielle plasmazelluläre Pneumonie (bindegewebiger Umbau, z.T. letal)

Gelegentlich: Lungenfibrose

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Stomatitis

Häufig: Übelkeit, Erbrechen und Schleimhautentzündung in Abhängigkeit von der Dosis

Die Häufigkeit mukokutaner Nebenwirkungen korreliert in der Regel mit der kumulativen Dosis. Sie treten meist in der zweiten bis dritten Behandlungswoche auf und sind in der Regel reversibel.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Erytheme und Exantheme vorwiegend im Bereich der Hände und Füße, Blasenbildungen, Hyperpigmentierung (besonders in vorher bestrahlten Regionen), Ödeme, Nagelveränderungen, Hyperkeratosen, Striae, Alopezie, Pruritus, Empfindlichkeit der Haut

Gelegentlich: Sklerodermie und Nekrosen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig: Gelenk- und Muskelschmerzen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Schüttelfrost und hohes Fieber (bis 41 °C)

Selten: Schmerzen an der Einstichstelle

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

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: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9. Überdosierung

Bei Überdosierung muß mit verstärkten kutanen und pulmonalen Nebenwirkungen gerechnet werden. Die Therapie ist sofort abubrechen.

Spezifische Maßnahmen zur Behandlung einer Überdosierung sind nicht gesichert. Eine sorgfältige Überwachung der Lungenfunktion sowie hämatologischer Parameter ist erforderlich. Die Behandlung der Überdosierung schließt allgemeine unterstützende Maßnahmen zur Vermeidung bzw. Überbrückung einer möglicherweise toxischen Phase ein. Ein Antidot für Bleomycinsulfat ist nicht bekannt.

Bleomycinsulfat ist nicht dialysierbar.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere zytotoxische Antibiotika

ATC-Code: L01DC01

Bleomycinsulfat ist ein gelblich-weißes Pulver, das in Wasser gut löslich ist. Es handelt sich um ein Gemisch von 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 DNS, wobei es zu Einzelstrangbrüchen, in höheren Konzentrationen auch zu Doppelstrangbrüchen führt. Hierbei wirkt Bleomycin als Endonuklease. Die Hemmung der DNS-Synthese ist deutlich stärker als die der RNS-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. Der enzymatische Abbau von Bleomycin erfolgt im Wesentlichen im Plasma, in der Leber und in anderen Organen sowie in geringerem Maße in der Haut und in der Lunge. Daher korreliert die selektive Organtoxizität von Bleomycin möglicherweise mit dem betreffenden Gehalt an Bleomycin-Hydrolase in entsprechenden Geweben. Plattenepithelzellen, in denen nur eine geringe Bleomycin-Hydrolyse stattfindet, sind sehr empfindlich für Bleomycin.

Stärker differenzierte Tumoren reagieren in der Regel besser als anaplastische.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach einer intravenösen Bolusinjektion ist eine rasche Plasmaelimination zu beobachten, wobei der renalen Elimination besondere Bedeutung zukommt.

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

Die Plasmaelimination verläuft biphasisch mit einer initialen Halbwertszeit ($t_{1/2\alpha}$) von 24 Minuten und einer 2. Halbwertszeit ($t_{1/2\beta}$) von 2 bis 4 Stunden.

Die Plasmaspitzenkonzentration erreicht 1 bis 10 µg/ml nach intravenöser Bolusinjektion von 15 mg/m². Bei Patienten mit Einschränkung der renalen Funktion ist die Halbwertszeit erheblich verlängert, so dass Dosisreduktionen erforderlich sind.

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bleomycin besitzt aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften mutagene, karzinogene und teratogene Wirkungen, die in entsprechenden experimentellen Systemen nachweisbar sind.
In den während der Behandlung erzielten Konzentrationen sind beim Menschen mutagene Wirkungen zu erwarten.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

6.2 Inkompatibilitäten

Da Bleomycin mit 2- und 3-wertigen 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 essentiellen Aminosäuren, Furosemid, Riboflavin, Ascorbinsäure, Theophyllin (Aminophyllin), Terbutalin, Hydrocortison, Mitomycin, Methotrexat, Carbenicillin, Nafcillin, Benzylpenicillin und Cefazolin inkompatibel und somit getrennt zu applizieren.

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach der Zubereitung ist die Lösung zum sofortigen Gebrauch und zur einmaligen Anwendung bestimmt. Die Restmenge ist zu verwerfen.

Die chemische und physikalische Stabilität einer Verdünnung bei Raumtemperatur und unter Lichteinfluss wurde nicht geprüft.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Verdünnung mit isotonischer Natriumchloridlösung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingung der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen

Packung mit 1 Durchstechflasche

Packung mit 10 Durchstechflaschen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Bleomycin ist eine mutagene, potentiell 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.

Schwangeres Personal ist vom Umgang mit Bleomycin auszuschließen!

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung von nicht verwendeten Arzneimitteln

Das Arzneimittel ist zytotoxisch. Reste sind in den Sondermüll zu geben und bei 1100°C zu verbrennen.

Wenn Teile des Arzneimittels verschüttet werden, ist der Zutritt zu diesem Gebiet zu verwehren. Es sind zwei Paar Latex-Handschuhe, eine Atemmaske, ein Schutzmantel und eine Sicherheitsbrille anzulegen. Die verschmutzte Stelle ist mit adsorbierendem Material (z.B. saugendem Papier oder ähnlichem) abzudecken. Verschüttetes kann mit 5%iger Natriumhydroxid-Lösung behandelt werden. Alle beteiligten Abfälle sind in einen dichten Plastikbehälter zu geben, als zytotoxisch zu kennzeichnen und wie oben beschrieben zu vernichten. Die betroffene Stelle anschließend mit viel Wasser reinigen.

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH

Stadastraße 2–18

61118 Bad Vilbel

Telefon: 06101 603-0

Telefax: 06101 603-3888

Internet: www.stadapharm.de

8. Zulassungsnummer

46095.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. Juni 2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26. Januar 2011

10. Stand der Information

Januar 2023

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig