

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bleomycin Accord 15.000 IE Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 15.000 internationale Einheiten (IE) Bleomycin (als Bleomycinsulfat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Durchstechflasche enthält < 1 mmol Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung.

Weißes bis hellgelbes Lyophilisat.

pH: Zwischen 4,5 und 6,0

Osmolarität 260 bis 340 mosmol/l

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Bleomycin Accord kann angewendet werden zur Behandlung von:

- Plattenepithelkarzinomen von Kopf und Hals, Zervix und äußeren Genitalen
- Hodgkin-Lymphom
- Non-Hodgkin-Lymphom von mittlerem oder hohem Malignitätsgrad bei Erwachsenen
- Hoden-Karzinomen (Seminome und Nichtseminome)
- zur intrapleurale Therapie maligner Pleuraergüsse

Bleomycin Accord kann als Monotherapie angewendet werden, wird jedoch meist in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie eingesetzt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Warnhinweis: Die Dosierung für alle therapeutischen Indikationen ist in IE (internationalen Einheiten) angegeben und nicht in Milligramm (mg). Manche Krankenhausprotokolle verwenden jedoch „mg“ anstelle von „Einheiten“ (E oder IE). Diese mg-Angaben beziehen sich auf die mg-Aktivität und nicht auf mg Trockensubstanz; die beiden Angaben geben somit unterschiedliche Werte wieder. Wir empfehlen daher, diese Dosierung in mg zu ignorieren und stattdessen die Dosierung in internationalen Einheiten (I.E.) zu verwenden, wie in dieser Fachinformation für die relevanten therapeutischen Indikationen angegeben. Bitte beachten Sie, dass 1 mg Trockensubstanz mindestens 1.500 IE entspricht. Wir empfehlen jedoch dringend, diese Umrechnung **nicht zu verwenden**, da es dabei aufgrund der Unterschiede zwischen mg-Aktivi-

tät und mg Trockensubstanz zu einer Überdosierung kommen kann. Dieses Präparat sollte deshalb nur in internationalen Einheiten (IE) verschrieben werden.

Bleomycin Accord darf nur unter strenger Aufsicht durch einen Arzt gegeben werden, der auf die Anwendung onkolytischer Arzneimittel spezialisiert ist. Die Anwendung sollte zudem vorzugsweise in einem Krankenhaus erfolgen, das Erfahrung mit solchen Therapien hat.

Bleomycin Accord kann intravenös, intramuskulär, intraarteriell, subkutan oder durch intrapleurale Instillation gegeben werden. Gelegentlich kann eine lokale Injektion direkt in den Tumor angezeigt sein.

Dosierung**Erwachsene****1) Plattenepithelkarzinom**

Intramuskuläre oder intravenöse Injektion von 10-15 x 10³ IE/m² Körperoberfläche (KOF) ein- oder zweimal wöchentlich in Abständen von 3 bis 4 Wochen bis zu einer kumulativen Lebenszeitdosis von 360 x 10³ IE.

Intravenöse Infusion von 10-15 x 10³ IE/m²/Tag über 6-24 Stunden an 4 bis 7 aufeinander folgenden Tagen in Abständen von 3 bis 4 Wochen.

2) Hodgkin-Lymphom und Non-Hodgkin-Lymphom

Bei alleiniger Anwendung: intramuskuläre oder intravenöse Injektion von 5-15 x 10³ IE/m² KOF ein- bis zweimal wöchentlich, bis zu einer Gesamtdosis von 225 x 10³ IE. Aufgrund der Möglichkeit anaphylaktoider Reaktionen sollte bei Lymphompatienten für die ersten beiden Anwendungen eine niedrigere Dosis, z.B. 2 x 10³ IE, gewählt werden. Wenn innerhalb von 4 Stunden keine akuten Reaktionen auftreten, kann dem normalen Dosierungsschema gefolgt werden.

3) Hodenkrebs

Intramuskuläre oder intravenöse Injektion von 10-15 x 10³ IE/m² KOF ein- oder zweimal wöchentlich in Abständen von 3 bis 4 Wochen bis zu einer kumulativen Gesamtdosis von 400 x 10³ IE.

Intravenöse Infusion von 10-15 x 10³ IE/m² KOF/Tag über 6-24 Stunden an 5 bis 6 aufeinander folgenden Tagen in Abständen von 3 bis 4 Wochen.

4) Maligne Pleuraergüsse

60 x 10³ IE in 100 ml physiologischer Kochsalzlösung intrapleurale als Ein-

zeldosis; die Gabe kann abhängig vom Ansprechen des Patienten nach 2 bis 4 Wochen wiederholt werden.

Bleomycin wird zu ca. 45 % resorbiert; dies muss bei Berechnung der kumulativen Lebenszeitdosis berücksichtigt werden (Körperoberfläche, Nieren- und Lungenfunktion).

Das Auftreten einer Stomatitis ist der beste Indikator zur Bestimmung der individuellen Toleranz in Bezug auf die maximale therapeutische Dosis. Bei Patienten unter 60 Jahren soll die kumulative Gesamtdosis 400 x 10³ IE (entsprechend 225 x 10³ IE/m² KOF) nicht überschreiten, da bei allen Indikationen ein erhöhtes Risiko für pulmonale Toxizität besteht. Bei Lymphompatienten darf die Gesamtdosis nicht mehr als 225 x 10³ IE betragen.

Beim Hodgkin-Lymphom und Hodenkrebs tritt eine Besserung rasch (innerhalb von zwei Wochen) ein. Wird in diesem Zeitraum keine Besserung beobachtet, so ist eine Besserung im weiteren Verlauf unwahrscheinlich. Plattenepithelkarzinome sprechen langsamer auf die Behandlung an. In manchen Fällen kann es bis zu drei Wochen dauern, bis eine Besserung beobachtet wird.

Ältere Patienten (ab 60 Jahren)

Bei älteren Patienten ist die Gesamtdosis Bleomycin gemäß dem folgenden Schema zu reduzieren:

Siehe Tabelle 1.

Kinder und Jugendliche

Zur Anwendung von Bleomycin bei Kindern und Jugendlichen liegen nur unzureichende Erfahrungen vor. Bis mehr Informationen verfügbar sind, sollte die Anwendung von Bleomycin bei Kindern nur in Ausnahmefällen und in speziellen Zentren erfolgen. Wenn eine Anwendung im Rahmen einer Kombinationstherapie indiziert ist, wird die Dosis üblicherweise basierend auf der Körperoberfläche berechnet und den individuellen Bedürfnissen des einzelnen Patienten angepasst. Das geeignete Behandlungsregime ist den aktuellen spezifischen Behandlungsprotokollen und Richtlinien zu entnehmen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei eingeschränkter Nierenfunktion, insbesondere bei einer Kreatinin-Clearance <35 ml/min, ist die Elimination von Bleomycin verzögert. Es gibt keine spezifischen Richtlinien für eine Dosisanpassung bei diesen Patienten, es wird jedoch folgendes Vorgehen empfohlen: Patienten mit mittelschwerer

Tabelle 1

| Alter in Jahren | Gesamtdosis | Dosis pro Woche |
|-----------------|------------------------------|----------------------------|
| 80 und älter | 100 x 10 ³ IE | 15 x 10 ³ IE |
| 70-79 | 150-200 x 10 ³ IE | 30 x 10 ³ IE |
| 60-69 | 200-300 x 10 ³ IE | 30-60 x 10 ³ IE |
| Unter 60 | 400 x 10 ³ IE | 30-60 x 10 ³ IE |

Niereninsuffizienz (GFR 10-50 ml/min) sollen 75 % der üblichen Dosis, verabreicht in den gewohnten zeitlichen Abständen, erhalten. Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (GFR unter 10 ml/min) sollen 50 % der üblichen Dosis, verabreicht in den gewohnten zeitlichen Abständen, erhalten. Bei Patienten mit einer GFR von mehr als 50 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kombinationstherapie

Bei Anwendung von Bleomycin im Rahmen einer Kombinationstherapie ist möglicherweise eine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Anwendung zusammen mit einer Strahlentherapie muss die Bleomycin-Dosis verringert werden, da ein erhöhtes Risiko einer Schleimhautschädigung besteht. Eine Dosisanpassung kann auch erforderlich sein, wenn Bleomycin im Rahmen einer Kombinationschemotherapie angewendet wird.

Informationen zu den Behandlungsregimen bei bestimmten Indikationen sind der aktuellen Fachliteratur zu entnehmen.

Art der Anwendung

Art der Anwendung und Herstellung der Injektions-/Infusionslösung (siehe auch Abschnitt 6.6)

Hinweis: Zur Herstellung der Lösung wird der gesamte Inhalt einer Durchstechflasche (15.000 IE) in der entsprechenden Menge Lösungsmittel gelöst. Aus diesem Ansatz wird dann die für die Behandlung erforderliche Menge an Einheiten entnommen.

Intramuskuläre Injektion

Lösen Sie den Inhalt einer Durchstechflasche in 1-5 ml physiologischer Kochsalzlösung auf. Da wiederholte intramuskuläre Injektionen an der gleichen Stelle zu lokalen Beschwerden führen können, empfiehlt es sich, den Injektionsort regelmäßig zu wechseln. 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 Kochsalzlösung auf und injizieren Sie die Lösung langsam über einen Zeitraum von 5 bis 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 200-1.000 ml physiologischer Kochsalzlösung auf.

Intraarterielle Injektion

Lösen Sie den Inhalt einer Durchstechflasche Bleomycin in mindestens 5 ml physiologischer Kochsalzlösung auf und injizieren Sie die Lösung über einen Zeitraum von 5 bis 10 Minuten.

Intraarterielle Infusion

Lösen Sie Bleomycin in 200-1.000 ml physiologischer Kochsalzlösung auf. Die Infusion kann über einige Stunden bis zu mehreren Tagen gegeben werden. Zur Vermeidung einer Thrombose im Bereich der Injektionsstelle kann Heparin zugesetzt werden, insbesondere wenn die Infusion über einen längeren Zeitraum erfolgt.

Injektionen oder Infusionen in eine den Tumor versorgende Arterie haben tendenziell eine höhere Wirksamkeit als andere systemische Anwendungsarten. Die toxischen Effekte entsprechen denen bei intravenöser Injektion oder Infusion.

Subkutane Injektion

Lösen Sie den Inhalt einer Durchstechflasche in maximal 5 ml physiologischer Kochsalzlösung auf. Nach subkutaner Injektion erfolgt die Resorption verzögert und kann der nach einer langsamen intravenösen Infusion ähneln; diese Art der Anwendung ist selten. Eine intradermale Injektion muss vermieden werden.

Intratumorale Injektion

Bleomycin wird in physiologischer Kochsalzlösung bis zu einer Konzentration von $1-3 \times 10^3$ IE/ml aufgelöst. Diese Lösung wird dann in den Tumor und das umliegende Gewebe injiziert.

Intrapleurale Instillation

Nach Drainage der Pleurahöhle wird Bleomycin gelöst in 100 ml physiologischer Kochsalzlösung über die Kanüle oder den Drainagekatheter instilliert. Danach wird die Kanüle bzw. der Katheter entfernt. Um eine gleichmäßige Verteilung des Bleomycins in der serösen Höhle zu gewährleisten, sollte der Patient 20 Minuten lang alle 5 Minuten die Lage wechseln. Rund 45 % von Bleomycin Accord wird resorbiert; dies muss bei der Berechnung der Gesamtdosis (Körperoberfläche, Nieren- und Lungenfunktion) berücksichtigt werden.

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Ataxia teleangiectatica
- Lungeninfektion, stark beeinträchtigte Lungenfunktion oder frühere Lungenschädigung durch Bleomycin
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6.)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten, die eine Chemotherapie mit Bleomycin Accord erhalten, müssen sorgfältig durch einen erfahrenen Onkologen überwacht werden.

Nach einer Strahlentherapie im Bereich des Thorax oder Mediastinums müssen Risiko und Nutzen der Behandlung besonders sorgfältig gegeneinander abgewägt werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion darf Bleomycin Accord nur mit Vorsicht und in reduzierter Dosis angewendet werden. Wegen möglicher mutagener Effekte von Bleomycin auf die männlichen und weiblichen Keimzellen muss während und bis sechs Monate nach der Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden.

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

Pulmonale Reaktionen

Die Patienten sind während der Behandlung mit Bleomycin sorgfältig auf Anzeichen von pulmonalen Funktionsstörungen zu überwachen.

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

Bei Patienten, die mit Bleomycin behandelt werden, ist wöchentlich eine Röntgenuntersuchung des Thorax durchzuführen. Diese Untersuchungen sollen bis zu vier Wochen nach Ende eines Therapiezyklus fortgeführt werden; danach müssen die Patienten etwa zwei Monate lang klinisch weiter beobachtet werden. Bei gleichzeitiger Bestrahlung des Thorax sollten Untersuchungen oder Röntgenaufnahmen des Thorax möglicherweise häufiger durchgeführt werden.

Bei Patienten, die mit Bleomycin behandelt werden, dürfen keine Lungenfunktionstests mit 100 % Sauerstoff durchgeführt werden. Als Alternative werden Lungenfunktionstests mit weniger als 21 % Sauerstoff empfohlen. Es könnte eine monatliche Untersuchung der Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität der Lunge vorgesehen werden. Eine Untersuchung der Lungenfunktion, insbesondere eine Messung der Kohlenmonoxid-Diffusion und der Vitalkapazität, ermöglicht oft eine frühzeitige Erkennung von Lungentoxizität.

Die pulmonale Toxizität ist sowohl dosis- als auch altersabhängig; sie tritt häufiger bei über Siebzيجährigen und bei Patienten, die eine Gesamtdosis von mehr als 400 Einheiten erhalten, auf. Sie wird durch thorakale Bestrahlung und durch Hyperoxie während einer Operationsnarkose signifikant erhöht.

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

In der Lunge kommt es zu Gefäßveränderungen, die zu einer teilweisen Zerstörung der Elastizität der Gefäßwand führen. Das früheste Symptom einer pulmonalen Schädigung durch Bleomycin ist Dyspnoe. Das erste Zeichen sind feine Rasselgeräusche. Wenn pulmonale Veränderungen bemerkt werden, ist die Behandlung mit Bleomycin zu unterbrechen, bis geklärt ist, ob diese durch das Arzneimittel bedingt sind. Die Patienten sollten Breitbandantibiotika und Kortikosteroide erhalten.

Bei Dyspnoe, Husten, Krepitationen über den Lungenbasen oder Lungeninfiltraten, die nicht eindeutig dem Tumor oder einer pulmonalen Begleiterkrankung zugeordnet werden können, muss die Anwendung von Bleomycin sofort unterbrochen und der Patient mit einem Kortikosteroid und Breitbandantibiotika behandelt werden. Hohe Sauerstoffkonzentrationen dürfen nur mit Vorsicht angewendet werden. Im Fall einer Lungenschädigung durch Bleomycin darf Bleomycin nicht mehr gegeben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Obwohl die Lungentoxizität von Bleomycin bei Überschreiten einer Gesamtdosis von 400 Einheiten (entsprechend etwa 225 Einheiten/m² KOF) dosisabhängig aufzutreten scheint, kann sie auch bei geringeren Dosen beobachtet werden; dies ist insbesondere der Fall bei älteren Patienten, Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, vorbestehender Lungenerkrankung, früherer oder gleichzeitiger Strahlentherapie des Thorax sowie bei Patienten, die eine Sauerstoffzufuhr benötigen. Diese Patienten müssen sorgfältig überwacht werden. Basierend auf der klinischen Beobachtung des Patienten muss die Bleomycin-Dosis verringert oder das Dosisintervall verlängert werden. Bleomycin muss mit äußerster Vorsicht bei Patienten mit Lungenkrebs angewendet werden, da diese Patienten eine erhöhte Inzidenz einer Lungentoxizität zeigen.

Da 2/3 der gegebenen Dosis von Bleomycin unverändert im Urin ausgeschieden werden, ist die Eliminationsrate zu einem hohen Grad von der renalen Funktion abhängig. Die Plasmakonzentrationen sind stark erhöht, wenn übliche Dosen an Patienten mit Nierenfunktionsstörungen gegeben werden.

Weitere klinische Erkrankungen, die besondere Vorsicht erfordern, sind schwere Herzerkrankungen oder Leberfunktionsstörungen, da in diesem Fall die Toxizität erhöht sein kann, sowie Varicella-zoster-Infektionen, bei denen es zu tödlichen systemischen Funktionsstörungen kommen kann.

Idiosynkratische Reaktionen/Hypersensitivität

Über idiosynkratische Reaktionen, die klinisch einer Anaphylaxie ähneln, wurde bei etwa 1% der mit Bleomycin behandelten Lymphompatienten berichtet. Die Reaktion kann unmittelbar oder mit einigen Stunden Verzögerung auftreten und wird in der Regel nach der ersten oder zweiten Dosis beobachtet. Sie äußert sich in Hypotonie, Verwirrtheit, Fieber, Schüttelfrost, Keuchen und Stridor. Die Behandlung erfolgt symptomatisch mit Volumenexpansion, Vasopressoren, Antihistaminika und Kortikosteroiden.

Aufgrund der Möglichkeit einer anaphylaktoiden Reaktion (nach Angaben in der Literatur bei 1% der Lymphompatienten) sollten die Patienten zu Beginn einer Testdosis von 1 bis 2 Einheiten erhalten. Bei Ausbleiben einer akuten Reaktion kann die volle Dosis gegeben werden.

Sonstige Hinweise

Über vaskuläre Toxizität bei Anwendung von Bleomycin insbesondere in Kombination mit anderen antineoplastischen Substanzen wurde berichtet. Die Ereignisse sind klinisch heterogen und umfassen Myokardinfarkte, zerebrovaskuläre Insulte, thrombotische Mikroangiopathien wie z.B. das hämolytisch-urämische Syndrom und zerebrale Arteriitis.

Bei fortpflanzungsfähigen Erwachsenen oder Jugendlichen müssen die Effekte auf die Geschlechtsdrüsen berücksichtigt werden.

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.

Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min müssen vorsichtig behandelt werden und ihre Nierenfunktion muss während der Anwendung von Bleomycin sorgfältig überwacht werden. Bei diesen Patienten sind möglicherweise niedrigere Bleomycindosen erforderlich als bei solchen mit normaler Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2).

Intravenöse Anwendung

Es können Gefäßschmerzen auftreten; deshalb ist es wichtig, sorgfältig auf die Konzentration der Injektionslösung und die Injektionsgeschwindigkeit zu achten. Die intravenöse Anwendung muss möglichst langsam erfolgen.

Intramuskuläre Anwendung

Vor allem bei Kindern und Jugendlichen sind wiederholte Injektionen an der gleichen Stelle und in nervenreiches Gewebe zu vermeiden. Wenn das Einführen der Injektionsnadel mit starken Schmerzen verbunden ist oder wenn Blut in die Spritze zurückfließt, muss die Nadel sofort zurückgezogen und die Injektion an einer anderen Stelle vorgenommen werden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kombinationschemotherapie

Wenn Bleomycin im Rahmen einer Kombinationschemotherapie eingesetzt wird, muss seine Toxizität bei der Auswahl und Dosierung anderer Substanzen mit ähnlichem Toxizitätsspektrum berücksichtigt werden.

Über ein erhöhtes Risiko toxischer Lungeneffekte wurde bei gleichzeitiger Anwendung anderer lungentoxischer Substanzen wie z.B. BCNU, Mitomycin, Cyclophosphamid, Methotrexat und Gemcitabin berichtet. 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 angewendet werden sollte.

Bei Patienten mit Hodenkrebs, die mit einer Kombination aus Bleomycin und Vincaalkaloiden behandelt wurden, wurde über Raynaud-ähnliche Phänomene mit akraler Ischämie bis hin zur Nekrose peripherer Körperteile (Finger, Zehen, Nasenspitze) berichtet.

Bei Patienten, die eine Kombinations-therapie aus Cisplatin, Vinblastin und Bleomycin erhielten, wurde eine positive Korrelation zwischen der GFR (glomeruläre Filtrationsrate) und der Lungenfunktion beobachtet. Bleomycin darf daher bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nur mit Vorsicht angewendet werden. Eine weitere Studie zeigte, dass eine Erhöhung der Cisplatin-Dosis mit einer Verminderung der Kreatinin-Clearance und damit einer reduzierten Elimination von Bleomycin verbunden war.

Strahlentherapie

Eine frühere oder gleichzeitige Strahlenbehandlung des Thorax trägt signifikant zur Zunahme der Häufigkeit und des Schweregrads von Lungentoxizität bei.

Eine frühere oder gleichzeitige Strahlenbehandlung des Kopfs oder Halses kann zur Verstärkung von Stomatitis führen und eine bestehende anguläre Stomatitis verschlechtern.

Sie kann Entzündungen der Hals- und Rachenschleimhaut hervorrufen und in seltenen Fällen zu Heiserkeit führen.

Sauerstoffkonzentration

Aufgrund der möglichen Sensibilisierung von Lungengewebe durch Bleomycin nimmt die Lungentoxizität zu, wenn Bleomycin während Operationen gegeben wird, bei denen eine erhöhte Sauerstoffzufuhr erfolgt. Die inspiratorische O₂-Konzentration muss daher intra- und postoperativ reduziert werden.

Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF)

Durch die Zunahme der Zahl der neutrophilen Granulozyten und die Anregung der Bildung freier Sauerstoffradikale kann es nach der Anwendung von G-CSF zur Verstärkung von Lungenschädigungen kommen.

Digoxin

Es liegen Fallberichte über eine verminderte Wirksamkeit von Digoxin bei Kombination mit Bleomycin aufgrund einer verminderten oralen Bioverfügbarkeit vor.

Phenytoin und Phosphophenytoin

Es liegen Fallberichte über eine Erniedrigung der Phenytoin-Spiegel bei Kombination mit Bleomycin vor. Es besteht das Risiko einer Exazerbation von Krampfanfällen, da die Resorption von Phenytoin aus dem Verdauungstrakt durch zytotoxische Arzneimittel herabgesetzt wird. Zudem besteht das Risiko für eine vermehrte Toxizität oder einen Wirksamkeitsverlust zytotoxischer Arzneimittel, da die Stoffwechselung in der Leber durch Phenytoin erhöht wird. Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.

Clozapin

Die gleichzeitige Anwendung von Bleomycin und Clozapin ist wegen des erhöhten Risikos einer Agranulozytose zu vermeiden.

Antibiotika

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

Ciclosporin, Tacrolimus

Extreme Immunsuppression mit dem Risiko einer Lymphoproliferation ist möglich.

Lebendvakzine

Bei Patienten, deren Immunsystem durch Chemotherapeutika, einschließlich Bleomycin, geschwächt ist, kann die Anwendung von Lebendvakzinen zu schweren bis lebensbedrohlichen Infektionen führen. Bei Patienten, die Bleomycin erhalten, sind Impfungen mit Lebendimpfstoff zu vermeiden. Verwenden Sie einen Totimpfstoff, wo dies möglich ist (Poliomyelitis). Impfung mit dem Gelbfieber-Impfstoff hat zu schweren und fatalen Infektionen geführt, wenn diese in Kombination mit immunsuppressiven Chemotherapeutika verwendet wurden. Das Risiko ist bei Patienten, die durch ihre

Grunderkrankung bereits immunsupprimiert sind, erhöht. Diese Kombination darf nicht angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nicht genügend Daten über die Anwendung von Bleomycin bei schwangeren Frauen vor. Studien an Tieren haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Auf der Basis der Ergebnisse der Tierstudien und der pharmakologischen Wirksamkeit des Arzneimittels gibt es ein potentiell Risiko für embryonale und fötale Missbildungen.

Bleomycin passiert die Placentaschranke.

Bleomycin sollte deshalb nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, außer wenn es unbedingt notwendig ist, vor allem während des ersten Trimenons.

Wenn eine Schwangerschaft eintritt, sollte die Patientin über die Risiken für das ungeborene Kind informiert und sorgfältig überwacht werden. Die Möglichkeit einer genetischen Beratung sollte in Erwägung gezogen werden.

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

Beide, männliche und weibliche Patienten, sollten bis zu 6 Monate nach Beendigung der Therapie ausreichende Verhütungsmethoden anwenden.

Eine genetische Beratung wird ebenfalls für Patienten, die sich nach einer Therapie wünschen, Kinder zu haben, empfohlen.

Aufgrund der Möglichkeit einer irreversiblen Unfruchtbarkeit durch die Therapie mit Bleomycin, sollte vor der Behandlung über eine Konservierung von Spermien ein Rat eingeholt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Bleomycin oder die Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden werden. Aufgrund der möglicherweise sehr schädlichen Effekte für das Kleinkind ist das Stillen während der Behandlung mit Bleomycin kontraindiziert.

Fertilität

Eine Bleomycin-Therapie kann zu irreversibler Unfruchtbarkeit führen.

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

Mögliche Nebenwirkungen 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

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Wie die meisten zytotoxisch wirkenden Substanzen kann Bleomycin unmittelbare und verzögerte toxische Wirkungen haben. Die früheste Reaktion ist Fieber am Tag der Injektion. Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei 1613 mit Bleomycin behandelten Patienten beobachtet wurden, waren pulmonale Manifestationen wie interstitielle Pneumonie oder Lungenfibrose (10,2%), Hautsklerose, Pigmentation (40,6%), Fieber und Rigor (39,8%), Alopezie (29,5%), Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust (28,7%), allgemeines Unwohlsein (16,0%), Übelkeit und Erbrechen (14,6%), Stomatitis (13,3%) und Nagelveränderungen (11,2%). Gelegentlich wurden auch Schmerzen an der Injektionsstelle und im Bereich des Tumors beobachtet. Andere sporadisch auftretende Nebenwirkungen sind Blutdruckabfall und lokale Thrombophlebitis nach intravenöser Injektion.

Zudem wurden Raynaud-Phänomene berichtet, sowohl bei Anwendung von Bleomycin als Monotherapie als auch im Rahmen einer Kombinationstherapie.

b. Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Während der Behandlung mit Bleomycin können folgende Nebenwirkungen auftreten:

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

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).

Siehe Tabelle 2 auf den folgenden Seiten.

accord

Bleomycin Accord 15.000 IE

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Tabelle 2

| Primäre System- organklassen | 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 |
|--|---|---|--|---|---------------------------|-------------------------|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | | | | | Sepsis |
| Gutartige, bös- artige und nicht spezifizierte Neu- bildungen (ein- schl. Zysten und Polypen) | | | Tumorschmerzen | | | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymph- systems | | | Myelosuppression, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Blutungen | Febrile Neutropenie | | Panzytopenie, Anämie |
| Erkrankungen des Immun- systems | | Anaphylaxie (Über- empfindlichkeit), idiosynkratische Arzneimittelreak- tionen | | | | |
| Erkrankungen des Nerven- systems | | Kopfschmerzen | Schwindel, Verwirrtheit | | | |
| Herz- erkrankungen | | | | Myokardinfarkt, Perikarditis, Schmerzen im Brustraum | | |
| Gefäß- erkrankungen | | | Hypotonie | Hirnfarkt, thrombotische Mikroangiopathien, hämolytisch-urämi- sches Syndrom, zerebrale Arteriitis, Raynaud-Phänomen, arterielle Thrombose, tiefe Venenthrombose | | Periphere Ischämie |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Interstitielle Pneumonitis, Lungenfibrose, Dyspnoe | Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), Lungenversagen, Lungenembolie | | | | |
| Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts | Verminderter Appetit, Gewichts- verlust, Übelkeit, Erbrechen, Mukositis, Stomatitis | | Anguläre Cheilitis, Durchfall | | | |
| Leber- und Gallen- erkrankungen | | | | Leberfunktions- störungen | | |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes | Erythem, Pruritus, Striae, Bläschen- bildung, Hyperpigmen- tation, Empfindlichkeit und Schwellung der Finger- spitzen, Hyperkeratose, Haarausfall | Exanthem, Urtikaria, Hautrötung, Induration, Ödeme, Flagellate Dermatitis | Deformation und Verfärbung der Nägel, Blasenbildung an Druckpunkten | Sklerodermie | | |

| Primäre System- organklassen | 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 |
|--|-----------------------|--|--|------------------------------------|---------------------------|---------------|
| Skelettmuskulatur-, Binde- gewebs- und Knochenkrankungen | | | Muskel- und Gelenkschmerzen | | | |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | | Oligurie, Dysurie, Polyurie, Harnverhaltung | | | |
| Allgemeine Er- krankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort | | Pyrexie, Schüttelfrost, Unwohlsein | Schmerzen im Tumorbereich, Phlebitis, Hypertrophie der Venenwand und Verengung des venösen Zugangs (bei i.v. Anwen- dung), Induration (bei i.m. oder lokaler An- wendung) | | Tumorlyse- Syndrom | |

c. Beschreibung spezieller Nebenwirkungen

Fieber kann mit einer Verzögerung von 45 Stunden und mehr nach der Anwendung des Arzneimittels auftreten. Da zwischen der Dosis und dem Auftreten von Fieber eine Dosis-Wirkungs-Beziehung besteht, sind bei hohem Fieber entsprechende Maßnahmen zu ergreifen, z.B. die Gabe geringerer Dosen in kürzeren Abständen oder die Verabreichung von Antihistaminika und Antipyretika vor und/oder nach der Gabe dieses Arzneimittels.

Treten bei AIDS-Patienten kutane Nebenwirkungen auf, soll die Therapie abgebrochen und nicht wieder aufgenommen werden. Haut- und Schleimhautveränderungen sind die häufigsten Nebenwirkungen und werden bei bis zu 50% der behandelten Patienten beobachtet. Sie äußern sich in Indurationen, Ödemen, Erythemen, Pruritus, Hautausschlag, Striae, Ulzerationen, Bläschenbildung, Hyperpigmentierung, Empfindlichkeit, Schwellung der Fingerspitzen, Hyperkeratose, Nagelveränderungen, Schwellungen an Druckstellen wie den Ellbogen, Haarausfall und Stomatitis.

Schleimhautgeschwüre scheinen sich durch die Kombination von Bleomycin mit Bestrahlung oder mit anderen schleimhautschädigenden Arzneimitteln zu verschlechtern. Eine 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.

Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit oder Erbrechen können auftreten, werden jedoch häufiger bei hohen Dosen beobachtet. In diesem Fall können Antiemetika eingesetzt werden. Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust sind häufig und können bis lange nach Beendigung der Behandlung andauern.

Knochenmark

Bleomycin scheint keine signifikanten Knochenmarksdepressiven Eigenschaften zu besitzen. Eine im Zusammenhang mit einer Bleomycintherapie auftretende Thrombopenie ist nicht auf eine verminderte Neubildung, sondern auf einen vermehrten Verbrauch von Thrombozyten zurückzuführen.

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

Es gibt kein spezifisches Antidot. Es ist praktisch unmöglich, Bleomycin durch Dialyse aus dem Körper zu eliminieren.

Akute Reaktionen auf eine Überdosierung sind Hypotonie, Fieber, Tachykardie und generalisierte Zeichen eines Schocks. Die Behandlung erfolgt ausschließlich symptomatisch. Im Falle respiratorischer Komplikationen ist der Patient mit einem Kortikosteroid und einem Breitbandantibiotikum zu behandeln. Lungenreaktionen auf eine Überdosierung (Fibrose) sind in der Regel nicht reversibel, es sei denn, sie werden in einem frühen Stadium erkannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Zytotoxische Antibiotika und verwandte Substanzen

ATC-Code: L01DC01

Bleomycin ist eine Mischung aus basischen, wasserlöslichen Glykopeptidantibiotika mit zytotoxischer Wirkung. Die Wirkung von Bleomycin beruht auf einer Interaktion mit der Einzel- und Doppelstrang-DNA (Desoxyribonucleinsäure), durch die es zu Brüchen in den Einzel- und Doppelsträngen kommt. Dies führt wiederum zur Hemmung von Zellteilung, Wachstum und DNA-Synthese. In geringerem Ausmaß kann Bleomycin auch die RNA (Ribonucleinsäure) und die Proteinbiosynthese beeinflussen.

Die Gewebselektivität von Bleomycin Accord ist hauptsächlich auf Unterschiede in der intrazellulären Inaktivierung zurückzuführen. Plattenepithelzellen enthalten wenig Bleomycin-Hydrolase und sind sehr empfindlich gegenüber Bleomycin Accord. In sensiblen gesunden wie neoplastischen Geweben treten Chromosomenaberrationen wie Fragmentierung, Chromatidbrüche und Translokationen auf.

Bleomycin Accord kann pyrogen wirken. Es verursacht nur eine geringe oder keine Knochenmarkstoxizität und keine Immunsuppression.

Bleomycin Accord kann allein oder in Kombination mit Strahlentherapie oder anderen Zytostatika eingesetzt werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bleomycin wird bei oraler Gabe nur in sehr geringem Umfang resorbiert. Nach intravenöser Bolusinjektion von 15×10^3 IE/m² KOF werden maximale Plasmaspiegel von 1-10 IE nach etwa 10 Minuten erreicht. Nach intramuskulärer Injektion von 15×10^3 IE werden maximale Plasmaspiegel von etwa 1 IE nach 30 Minuten erreicht. Eine kontinuierliche Infusion von 30×10^3 IE Bleomycin über 4-5 Tage führt zu einer mittleren Steady-State-Konzentration im Plasma von 1-3 IE/ml.

Nach intrapleuraler oder intraperitonealer Anwendung wird Bleomycin systemisch resorbiert. Nach intrapleuraler Gabe 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 Lymphknoten erreicht werden. Niedrigere Konzentrationen finden sich im Knochenmark. Nach intravenöser Injektion ist Bleomycin in der Zerebrospinalflüssigkeit (Liquor) nicht nachweisbar. Bleomycin ist placentagängig. Es wird angenommen, dass das scheinbare Verteilungsvolumen (V_d)₀ etwa $0,27 \pm 0,09$ l/kg beträgt. Bleomycin wird nur in geringem Umfang an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

Die Inaktivierung erfolgt durch Hydrolyasen, die im Plasma, in der Leber, in der Milz, im Darm und im Knochenmark nachgewiesen wurden. Die enzymatische Aktivität der Hydrolyasen in der Haut und der Lunge ist hingegen gering.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit ($T_{1/2\beta}$) beträgt etwa 3 Stunden nach intravenöser Gabe einer Bolusinjektion. Es finden zwei Eliminationsphasen statt, eine kurze Initialphase ($t_{1/2\alpha}$; 24 Minuten), gefolgt von einer längeren Terminalphase ($t_{1/2\beta}$; 2 – 4 Stunden). Nach kontinuierlicher intravenöser Infusion kann die Eliminationshalbwertszeit auf 9 Stunden ansteigen. Die systemische-Plasma Clearance (ClS) liegt bei ca. 1,1 ml/min / kg Körpergewicht. Rund zwei Drittel der gegebenen Dosis werden unverändert im Harn ausgeschieden, wahrscheinlich durch glomeruläre Filtration.

Nach intravenöser oder intramuskulärer Injektion werden ca. 50 % der aktiven Substanz im Harn wiedergefunden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Halbwertszeit erheblich verlängert; deshalb ist eine Dosisreduktion erforderlich. Bei einer Kreatinin-Clearance von 35 ml/min sinkt die renale Ausscheidung auf unter 20%; dadurch besteht die Gefahr erhöhter Plasmaspiegel. Frühere Beobachtungen zeigen, dass Bleomycin nur schwer dialysierbar ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien an Tieren haben gezeigt, dass Bleomycin teratogene, mutagene und karzinogene Wirkungen hat. Beim Menschen sind bei einer klinisch relevanten Exposition mutagene Wirkungen zu erwarten.

Im Hinblick auf die Reproduktionstoxizität wurden verschiedene Effekte bei Mäusen und Ratten beobachtet. Bei Kaninchen wurde keine Teratogenität beobachtet. Bei der Maus waren die weiblichen Fortpflanzungszellen empfindlicher gegenüber den zytotoxischen und mutagenen Effekten von Bleomycin als die männlichen Zellen.

Chromosomale Anomalien wurden bei menschlichen Knochenmarkszellen beobachtet. Die Bedeutung dieser Beobachtung für die embryonale/fötale Entwicklung beim Menschen ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydroxid-Lösung (0,4 %) (zur pH-Einstellung)

Salzsäure (36,5-38 %) (zur pH-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Bleomycin Accord darf nicht mit Lösungen gemischt werden, die essentielle Aminosäuren, Riboflavin, Ascorbinsäure, Dexamethason, Aminophyllin, Benzylpenicillin, Carbenicillin, Cefalotin, Cefazolin, Diazepam, Furosemid, Glutathion, Hydrogenperoxid, Hydrocortison-Na-Succinat, Methotrexat, Mitomycin, Nafcillin, Penicillin G oder Sulfhydryl-Gruppen, Terbutalin oder Thiole enthaltende Substanzen enthalten. Da Bleomycin Chelatverbindungen mit bi- und trivalenten Kationen bildet, sollte es nicht mit Lösungen gemischt werden, die solche Kationen enthalten (im Speziellen Kupfer).

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen als den in Abschnitt 6.6 („Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung“) aufgeführten anderen Arzneimittel gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Verdünnung/Rekonstitution

Nach Verdünnung/Rekonstitution wurde die chemische und physikalische Stabilität bei der Anwendung für 10 Tage bei 2 °C bis 8 °C und für 48 Stunden bei normaler Raumtemperatur nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die verdünnte/rekonstituierte Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sie sollten nicht länger sein als die oben angegebenen Zeiten für die chemische und physikalische Stabilität bei der Anwendung.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten/verdünnten Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Zylinderrörmige 6-ml-Durchstechflasche aus Klarglas Typ I, mit Stopfen aus Bromobutylkautschuk und Flip-off-Aluminiumverschluss.

Erhältlich in Packungen mit 1, 10 und 100 Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zum einmaligen Gebrauch. Die rekonstituierte Lösung ist klar und hellgelb. Nicht verbrauchte Lösung ist zu entsorgen.

Sichere Handhabung:

Die allgemeinen Richtlinien für den sicheren Umgang mit zytotoxischen Arzneimitteln sind zu beachten. 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.

Beim Umgang mit Urin, der bis 72 Stunden nach der Anwendung von Bleomycin produziert wurde, muss Schutzkleidung getragen werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterialien sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Hinweise zur Herstellung der Injektions-/Infusionslösung:

Zur Herstellung der Lösung wird der gesamte Inhalt einer Durchstechflasche (15×10^3 IE) in der entsprechenden Menge Lösungsmittel gelöst. Aus diesem Ansatz wird dann die für die Behandlung erforderliche Menge an IE entnommen.

Intramuskuläre Injektion

Lösen Sie den Inhalt einer Durchstechflasche in 1-5 ml physiologischer Kochsalzlösung auf. 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 Kochsalzlösung auf.

Intravenöse Infusion

Lösen Sie den Inhalt einer Durchstechflasche in 200-1.000 ml physiologischer Kochsalzlösung auf.

Intraarterielle Injektion

Lösen Sie den Inhalt einer Durchstechflasche Bleomycin in mindestens 5 ml physiologischer Kochsalzlösung auf.

Intraarterielle Infusion

Lösen Sie Bleomycin in 200-1.000 ml physiologischer Kochsalzlösung auf. Zur Vermeidung einer Thrombose im Bereich der Injektionsstelle kann Heparin zugesetzt werden, insbesondere wenn die Infusion über einen längeren Zeitraum erfolgt.

Subkutane Injektion

Lösen Sie den Inhalt einer Durchstechflasche in maximal 5 ml physiologischer Kochsalzlösung auf. Nach subkutaner Injektion erfolgt die Resorption verzögert und kann der nach einer langsamen intravenösen Infusion ähneln; diese Art der Anwendung ist selten. Eine intradermale Injektion muss vermieden werden.

Intrapleurale Instillation

Nach Drainage der Pleurahöhle wird Bleomycin gelöst in 100 ml physiologischer Kochsalzlösung über die Kanüle oder den Drainagekatheter instilliert. Danach wird die Kanüle bzw. der Katheter entfernt. Um eine gleichmäßige Verteilung des Bleomycins in der serösen Höhle zu gewährleisten, sollte der Patient 20 Minuten lang alle 5 Minuten die Lage wechseln.

Intratumorale Injektion

Bleomycin Accord wird in physiologischer Kochsalzlösung bis zu einer Konzentration von $1-3 \times 10^3$ IE/ml aufgelöst.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

95175.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
26. Mai 2023

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. Juni 2023

10. STAND DER INFORMATION

09/2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig