

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bleomycin Accord 15 000 IU injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektio- tai infuusiokuiva-ainepullo sisältää bleomysiinisulfaattia määrän, joka vastaa 15 000 kansainvälistä yksikköä (IU) bleomysiiniä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi injektio- tai infuusiokuiva-ainepullo sisältää < 1 mmol natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio- tai infuusiokuiva-aine liuosta varten.

Valkoinen tai vaaleankellertävä kylmäkuivattu aine.

pH: 4,5–6,0.

Osmolariteetti: 260–340 mOsm/l

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Bleomycin Accord -valmistetta voidaan käyttää seuraavien sairauksien hoidossa:

- pään ja kaulan, kohdunkaulan ja ulkoisten sukupuolielinten levyepiteelisyöpä (SCC)
- Hodgkinin lymfooma
- aikuisten intermediaarisen ja korkean maligniteettiasteen non-Hodgkinin lymfooma
- kivessyöpä (seminooma ja ei-seminooma)
- keuhkopussin pahanlaatuisen effuusion keuhkopussinsisäinen hoito.

Bleomycin Accord -valmistetta voidaan käyttää yksinään, mutta yleensä sitä käytetään yhdessä muiden sytostaattien ja/tai sädehoidon kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Varoitus: Kaikkien käyttöaiheiden annostus annetaan kansainvälisinä yksikköinä (IU) eikä milligrammoina (mg). Joissakin sairaaloiden hoito-ohjeissa saatetaan käyttää milligrammoja yksiköiden (U tai IU) sijaan. Tämä mg-arvo viittaa aktiivisuuteen milligrammoina eikä kuiva-aineen määrään milligrammoina, sillä nämä kuvastavat eri arvoja.

Suosittellemme sivuuttamaan milligrammoina annetun annostuksen ja todella käyttämään kansainvälisinä yksikköinä (IU) annettua annostusta kullekin käyttöaiheelle tämän valmisteyhteenvetön ohjeiden mukaan. 1 mg kuiva-ainetta vastaa vähintään 1 500 IU:ta. **Emme kuitenkaan suosittele käyttämään** tätä muuntokaavaa, sillä se voi johtaa yliannostukseen milligrammoina esitetyn aktiivisuuden ja kuiva-aineen painon erojen takia. Tätä valmistetta saa siksi määrätä vain kansainvälisinä yksikköinä (IU).

Bleomycin Accord -valmistetta saa käyttää vain syöpälääkkeiden käyttöön erikoistuneen lääkärin tarkassa valvonnassa, mieluiten syöpähoitoihin erikoistuneessa sairaalassa.

Bleomycin Accord voidaan antaa laskimoon, lihakseen, valtimoon, ihon alle tai instillaationa keuhkopussiin. Paikallinen injektio suoraan kasvaimen voi olla joskus aiheellista.

Annostus

Aikuiset

1) Levyepiteelisyöpä

10–15 x 10³ IU/m² (kehon pinta-alan mukaan) lihas- tai laskimoinjektiona kerran tai kahdesti viikossa 3–4 viikon välein elinaikaisen kumulatiivisen annoksen ollessa 360 x 10³ IU.

10–15 x 10³ IU/m²/vrk laskimoinfuusiona 6–24 tunnin aikana 4–7 peräkkäisenä päivänä 3–4 viikon välein.

2) Hodgkinin tauti ja non-Hodgkinin lymfooma

Yksinään käytettynä 5–15 x 10³ IU/m² (kehon pinta-alan mukaan) lihas- tai laskimoinjektiona kerran tai kahdesti viikossa kumulatiivisen kokonaisannoksen ollessa 225 x 10³ IU. Lymfoomapotilaille on annettava kahdella ensimmäisellä käyttökerralla pienempi annos (esim. 2 x 10³ IU) anafylaktoidisten reaktioiden mahdollisuuden takia. Jos akuutteja reaktioita ei esiinny 4 tunnin seurannan jälkeen, voidaan jatkaa normaalilla annostuksella.

3) Kivessyövät

10–15 x 10³ IU/m² (kehon pinta-alan mukaan) lihas- tai laskimoinjektiona kerran tai kahdesti viikossa 3–4 viikon välein kumulatiivisen kokonaisannoksen ollessa 400 x 10³ IU.

10–15 x 10³ IU/m²/vrk (kehon pinta-alan mukaan) laskimoinfuusiona 6–24 tunnin aikana 5–6 peräkkäisenä päivänä 3–4 viikon välein.

4) Keuhkopussin pahanlaatuiset effuusiot

60 x 10³ IU sekoitettuna 100 ml:aan fysiologista natriumkloridiliuosta keuhkopussiin yhtenä annoksena, joka voidaan toistaa 2–4 viikon kuluttua potilaan vasteen mukaan.

Koska noin 45 % bleomysiiniä absorboituu, tämä on otettava huomioon elinaikaisessa kumulatiivisessa annoksessa (kehon pinta-ala, munuaistoiminta ja keuhkojen toiminta).

Suutulehduksen kehittyminen on käyttökelpoisin osviitta määrittäessä yksittäisen potilaan sietokykyä enimmäisannoksen suhteen. Kumulatiivinen kokonaisannos ei saa olla yli 400 x 10³ IU (vastaa annosta 225 x 10³ IU/m² kehon pinta-alan mukaan) alle 60-vuotiailla potilailla suurentuneen keuhkotoksisuusrisikin takia. Tämä koskee kaikkia käyttöaiheita. Lymfoomapotilaiden enimmäisannos saa olla enintään 225 x 10³ IU. Hodgkinin taudissa ja kivessyövässä parantuminen on nopeaa ja havaittavissa kahden viikon sisällä. Jos parantumista ei havaita siihen mennessä, paraneminen on epätodennäköistä. Levyepiteelisyöpien vaste on hitaampi. Joissakin tapauksissa voi kestää jopa kolme viikkoa ennen kuin paranemista havaitaan.

Iäkkäät potilaat (vähintään 60-vuotiaat)

Bleomysiinin kokonaisannosta on pienennettävä iäkkäille potilaille seuraavan taulukon mukaisesti:

Ikä vuosina	Kokonaisannos	Viikkoannos
80 ja yli	100 x 10 ³ IU	15 x 10 ³ IU
70–79	150–200 x 10 ³ IU	30 x 10 ³ IU
60–69	200–300 x 10 ³ IU	30–60 x 10 ³ IU
Alle 60	400 x 10 ³ IU	30–60 x 10 ³ IU

Pediatriiset potilaat

Ei ole riittävästi kokemusta bleomysiinin annosta pediatriisille potilaille. Ennen kuin lisätietoja on saatavilla, bleomysiiniä saa antaa lapsille vain erikoistilanteissa ja erikoistuneissa hoitoyksiköissä. Jos valmiste annetaan osana yhdistelmähoitoa, annostus lasketaan yleensä kehon pinta-alan mukaan ja sovitetaan

yksittäisen potilaan tarpeiden mukaisesti. Voimassa olevat erityiset hoito-ohjeet ja hoitosuosituksukset on otettava huomioon päätettäessä asianmukaisesta hoito-ohjelmasta.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnassa, etenkin jos kreatiniinipuhdistuma on < 35 ml/min, bleomysiinin eliminaatio viivästyy. Näille potilaille ei ole erityisiä annoksen muuttamista koskevia ohjeita, mutta on suositeltavaa, että keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (GFR 10–50 ml/min) sairastaville potilaille annetaan 75 % tavanomaisesta annoksesta tavanomaisen annosaikataulun mukaan ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (GFR alle 10 ml/min) sairastaville potilaille annetaan 50 % tavanomaisesta annoksesta tavanomaisen annosaikataulun mukaan. Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joiden GFR on yli 50 ml/min.

Yhdistelmähoito

Annosta voidaan joutua muuttamaan, kun bleomysiiniä käytetään yhdistelmähoidossa.

Bleomysiiniannosta on pienennettävä, kun sitä käytetään yhdessä sädehoidon kanssa limakalvovaurioiden riskin suurenemisen takia. Annosta voidaan myös joutua muuttamaan, kun bleomysiiniä käytetään yhdessä solunsalpaajien kanssa.

Tiettyihin käyttöaiheisiin käytettävien hoito-ohjelmien yksityiskohtaiset tiedot on kuvattu voimassa olevassa kirjallisuudessa.

Antotapa

Antotapa ja injektio-/infuusioliuoksen valmistelu (ks. myös kohta 6.6)

Huomautus: Koko injektiopullon sisältö (15 000 IU) on liuotettava sopivaan määrään liuotinta liuosta valmistettaessa. Hoitoon tarvittavien yksiköiden määrä otetaan sitten tästä liuksesta.

Lihasinjektio

Liuota injektiopullon sisältö 1–5 ml:aan fysiologista natriumkloridiliuosta. Koska toistuvat lihasinjektiot samaan kohtaan voivat aiheuttaa paikallista epämukavuutta, injektiokohdan paikkaa on suositeltavaa muuttaa säännöllisesti. Jos paikallinen epämukavuus on voimakasta, paikallispuudutetta voidaan lisätä injektiooliukseen, esim. 1,5–2 ml 1-prosenttista lidokaiini-hydrokloridia.

Laskimoinjektio

Liuota injektiopullon sisältö 5–10 ml:aan fysiologista natriumkloridiliuosta ja injisoi hitaasti 5–10 minuutin aikana. Nopeita bolusinjektioita on vältettävä, koska ne aiheuttavat suuria plasman lääkeainepitoisuuksia keuhkoissa, mikä suurentaa keuhkovaurioriskiä.

Laskimoinfuusio

Liuota injektiopullon sisältö 200–1 000 ml:aan fysiologista natriumkloridiliuosta.

Valtimoinjektio

Liuota bleomysiini-injektiopullon sisältö 5 ml:aan fysiologista natriumkloridiliuosta ja injisoi 5–10 minuutin aikana.

Valtimoinfuusio

Liuota bleomysiini 200–1 000 ml:aan fysiologista natriumkloridiliuosta. Infuusion kesto voi olla muutamasta tunnista muutamaan päivään. Liuokseen voidaan lisätä hepariinia injektiokohdan tromboosin ehkäisemiseksi, etenkin jos infuusio annetaan pidemmällä aikavälillä.

Injektion tai infuusion annolla kasvainta ruokkivaan valtimoon näyttää olevan suurempi teho kuin muilla systeemisillä antoreiteillä. Toksiset vaikutukset ovat samoja kuin laskimoinjektioilla tai -infuusiolla.

Ihon alle annettava injektio

Liuota injektiopullon sisältö enintään 5 ml:aan fysiologista natriumkloridiliuosta. Ihon alle annetun injektion jälkeinen imeytyminen on hidasta ja saattaa muistuttaa hidasta laskimoinfuusiota; tätä antotapaa käytetään harvoin. Ihonsisäistä injektioita on vältettävä.

Kasvaimeen annettu injektio

Bleomysiini luotetaan fysiologiseen natriumkloridiliuokseen siten, että pitoisuus on $1-3 \times 10^3$ IU/ml; tämä liuos injisoidaan sitten kasvaimeen ja ympäröivään kudokseen.

Instillaatio keuhkopussiin

Keuhkopussinontelon tyhjennyksen jälkeen bleomysiini luotetaan 100 ml:aan fysiologista natriumkloridiliuosta, joka instilloidaan punktiokanyylin tai dreneerauskatetrin kautta. Sitten kanyyli tai katetri poistetaan. Potilaan asentoa muutetaan 5 minuutin välein 20 minuutin aikana, jotta bleomysiini jakautuu tasaisesti kudostestettä sisältävään onteloon. Bleomycin Accord -valmisteesta imeytyy noin 45 %; tämä on otettava huomioon kokonaisannosta laskettaessa (kehon pinta-ala, munuaistoiminta, keuhkojen toiminta).

Bleomysiinin perivaskulaarinen anto ei yleensä edellytä mitään erityisiä toimia. Epävarmoissa tilanteissa (pitoisuudeltaan voimakas liuos, skleroottinen kudosis) voidaan suorittaa perfuusio fysiologisella natriumkloridiliuoksella.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Ataksia-telangiektasia.
- Keuhkoinfektio, vaikeasti heikentynyt keuhkojen toiminta tai aiempi bleomysiinin aiheuttama keuhkovaurio.
- Imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Bleomycin Accord -solunsalpaajahoitoa saavien potilaiden on oltava kokeneen syöpälääkärin tarkassa seurannassa.

Keuhkojen tai välikarsinan sädehoidon jälkeen on tehtävä erittäin tarkka riskien ja hyötyjen arvio. Bleomycin Accord -valmistetta saa ainoastaan käyttää varoen ja pienemmällä annoksella, jos potilaan munuaistoiminta on heikentynyt. Koska bleomysiinillä voi olla mutageenisia vaikutuksia mies- ja naispuolisiin itusoluihin, luotettavaa ehkäisyä on käytettävä hoidon aikana ja vähintään 6 kuukauden ajan sen lopettamisen jälkeen.

Keuhkoreaktiot

Potilaita on seurattava huolellisesti keuhkojen toimintahäiriöiden merkkien varalta bleomysiinihoidon aikana.

Keuhkoreaktiot ovat vakavimpia haittavaikutuksia; niitä esiintyy noin 10 %:lla hoitoa saaneista potilaista hoitokuurin aikana tai sen päättymisen jälkeen. Yleisin reaktio on interstitiaalinen keuhkotulehdus. Jos tätä sairaustilaa ei havaita ja hoideta viipymättä, se voi kehittyä keuhkofibroosiksi. Noin 1 % hoidetuista potilaista on menehtynyt keuhkofibroosin seurauksiin.

Bleomysiinihoitoa saaville potilaille on tehtävä keuhkojen röntgenkuvaus viikoittain. Keuhkojen röntgenkuvauksia on jatkettava 4 viikon ajan hoitokuurin päättymisen jälkeen ja potilaita on pidettävä kliinisessä seurannassa noin 2 kuukauden ajan. Samanaikaisessa rintakehän sädehoidossa thorax-kuvaus tai -tutkimukset tulee mahdollisesti tehdä useammin.

Keuhkojen toimintakokeita ei tule tehdä 100-prosenttisella hapella bleomysiinihoitoa saaville potilaille. Tämän sijaan suositellaan käytettäväksi alle 21-prosenttista happea. Keuhkojen diffuusiokapasiteetin hiilmonoksidiarvojen kuukausittainen määrittäminen voidaan tehdä. Keuhkojen toiminnan tutkiminen, etenkin hiilmonoksididiffuusion ja vitaalikapasiteetin määrittäminen, mahdollistaa keuhkotoksisuuden varhaisen diagnosoinnin.

Keuhkotoksisuus liittyy sekä annokseen että ikään; sitä esiintyy useammin yli 70-vuotiailla ja yli 400 yksikön kokonaisannoksen saaneilla potilailla. Sen mahdollisuus suurenee merkittävästi rintakehän sädehoidon ja leikkausanestesian aikaisen runsashappisuuden myötä.

Keuhkotoksisuutta on havaittu myös nuorilla potilailla, jotka ovat saaneet pieniä annoksia.

Keuhkojen verisuonissa ilmenee muutoksia, jotka johtavat verisuonten seinämien elastisuuden osittaiseen tuhoutumiseen. Bleomysiinin aiheuttaman keuhkovaurion varhaisin oire on dyspnea. Vähäinen rahina on varhaisin merkki. Jos keuhkomuutoksia havaitaan, bleomysiinihoito on keskeytettävä, kunnes on selvitetty, johtuvatko oireet lääkkeestä. Potilaita on hoidettava laajakirjoisilla antibiooteilla ja kortikosteroideilla.

Jos dyspnea, yskä, keuhkojen alaosan ritinä tai keuhkoinfiltraatit eivät selvästi johdu kasvaimesta tai samanaikaisesta keuhkosairaudesta, bleomysiinin anto on lopetettava välittömästi ja potilasta on hoidettava kortikosteroidilla ja laajakirjoisilla antibiooteilla. Suuria happipitoisuuksia on käytettävä varoen. Bleomysiinistä johtuvan keuhkovaurion jälkeen bleomysiiniä ei saa enää antaa potilaalle (ks. kohta 4.3).

Vaikka bleomysiinin keuhkotoksisuus näyttää liittyvän yli 400 yksikön kokonaisannoksiin (vastaa noin 225 yksikköä/m² kehon pinta-alaa kohden), sitä voidaan myös havaita pienemmillä annoksilla, etenkin potilailla, jotka ovat iäkkäitä, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, joilla on keuhkosairaus, jotka ovat aiemmin saaneet samanaikaisesti rintakehän sädehoitoa ja jotka tarvitsevat lisähappea. Näitä potilaita on seurattava tarkkaan ja bleomysiinin annosta on pienennettävä tai annosväliä pidennettävä potilaan kliinisen seurannan perusteella. Bleomysiinin käytössä on oltava erittäin varovainen hoidettaessa keuhkosyöpöpotilaita, sillä näillä potilailla on esiintynyt enemmän keuhkotoksisuutta.

Koska kaksi kolmasosaa annetusta bleomysiiniannoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan, munuaistoiminnalla on suuri vaikutus poistumisnopeuteen. Pitoisuudet plasmassa ovat merkittävästi suurentuneita, kun tavanomaisia annoksia annetaan potilaille, joilla on munuaisten toimintahäiriöitä.

Muita varovaisuutta edellyttäviä sairaustiloja ovat mm. vaikea sydänsairaus tai maksan toimintahäiriö, sillä toksisuus voi olla voimakkaampaa, ja vesirokko, joka voi johtaa fataaleihin systeemisiin toimintahäiriöihin.

Idiosynkraattiset reaktiot / yliherkkyys

Idiosynkraattisia reaktioita, joiden kliiniset oireet muistuttavat anafylaksiaa, on raportoitu esiintyneen noin 1 %:lla bleomysiinihoitoa saaneista lymfoomapotilaista. Reaktio voi ilmetä välittömästi tai useiden tuntien kuluttua, usein ensimmäisen tai toisen annoksen jälkeen. Oireita ovat hypotensio, sekavuus, kuume, vilunväreet ja hengityksen vinkuminen. Hoito on oireenmukaista sisältäen keuhkoja avaavaa ja verenpainetta nostavaa lääkitystä, antihistamiinia ja kortikosteroideja.

Anafylaktoidisen reaktion mahdollisuuden takia (kirjallisuuden mukaan 1 %:lla lymfoomapotilaista) potilaille tulisi antaa aluksi 1–2 yksikön testiannos. Jos mitään akuuttia reaktiota ei ilmene, voidaan antaa koko annos.

Muut

Vaskulaarista toksisuutta on raportoitu bleomysiinin käytön jälkeen, etenkin jos sitä on käytetty yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa. Tapaukset ovat kliinisesti heterogeenisiä sisältäen sydäninfarkteja, aivohalvauksia, tromboottista mikroangiopatiaa kuten hemolyyttis-ureemista oireyhtymää sekä aivovaltimotulehdusta.

Fertiileillä aikuisilla tai nuorilla on otettava huomioon sukupuolirauhasiin kohdistuvat vaikutukset.

Muiden sytotoksisten vaikuttavien aineiden tavoin voi bleomysiinikin aiheuttaa tuumorilyysioireyhtymää potilailla, joiden kasvaimet ovat nopeakasvuisia. Riittävä tukihoido sekä farmakologiset toimenpiteet voivat estää tai lievittää tällaisia komplikaatioita.

Potilaita, joiden kreatiiniinipuhdistuma on alle 50 ml/min, on hoidettava varoen, ja heidän munuaistoimintaa on seurattava huolellisesti bleomysiinihoidon aikana. Tällaisille potilaille voi olla tarpeen antaa pienempiä annoksia kuin potilaille, joilla on normaali munuaistoiminta (ks. kohta 4.2).

Anto laskimoon

Mahdollisen verisuonikivun takia on tärkeä kiinnittää huomio injektion pitoisuuteen ja antonopeuteen. Injektio annetaan laskimoon mahdollisimman hitaasti.

Anto lihakseen

Toistuvia injektioita samaan kohtaan ja hermotusalueille on vältettävä, etenkin annettaessa valmistetta lapsille. Jos injektioneulan pistäminen tuottaa voimakasta kipua tai jos veri virtaa takaisin ruiskuun, neula on vedettävä välittömästi pois ja on injisoitava toiseen kohtaan.

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) annosta kohti, eli se on olennaisesti natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhdistelmäsolunsalpaajahoito

Jos bleomysiiniä käytetään yhdistelmäsolunsalpaajahoidon osana, sen toksisuus on otettava huomioon valittaessa muita lääkeaineita, joiden toksisuuskirjo on samankaltainen, ja määrittäessä niiden annostusta.

Keuhkotoksisuuden lisääntymistä on raportoitu muiden keuhkotoksisten lääkeaineiden samanaikaisen annon yhteydessä. Tällaisia lääkeaineita ovat mm. karmustiini, mitomysiini, syklofosfamidi, metotreksaatti ja gemitabiini. Etenkin yhdistelmähoito sisplatiinin kanssa voimistaa bleomysiinin keuhkotoksisuutta. Erityistä varovaisuutta on noudatettava käytettäessä tätä yhdistelmää. Kirjallisuudesta saadut tiedot viittaavat siihen, että sisplatiinia pitää antaa vasta bleomysiinin jälkeen.

Joillekin potilaille, jotka ovat saaneet kivessyövän hoitoon bleomysiinin ja vinka-alkaloidien yhdistelmää, on kehittynyt Raynaud'n ilmiön tyyppinen oireyhtymä ja akraalinen iskemia, joka johtaa kehon ääreisosien nekroosiin (sormet, varpaat, nenänpää).

Potilailla, joita on hoidettu sisplatiinin, vinblastiinin ja bleomysiinin yhdistelmähoidolla, on todettu positiivinen korrelaatio glomerulaarisen suodattumisnopeuden (GFR) ja keuhkotoksisuuden välillä. Bleomysiiniä tulee siksi käyttää varoen potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Erään tutkimuksen mukaan suuri sisplatiiniannos voi alentaa kreatiniinipuhdistumaa ja siten bleomysiinin eliminaatiota.

Sädehoito

Aiempi tai samanaikainen sädehoito vaikuttaa merkittävästi keuhkotoksisuuden esiintyvyyden suurenemiseen ja vaikeusasteen pahenemiseen.

Aiempi tai samanaikainen sädehoito pään tai niskan alueella on suutulehduksen lisääntymiseen vaikuttava tekijä, ja se saattaa pahentaa suupielen tulehdusta. Se voi harvoin aiheuttaa nielun ja kurkunpään limakalvojen tulehdusta ja sen johdosta äänen käheyttä.

Happipitoisuus

Koska bleomysiinillä on mahdollinen keuhkokudosta herkistävä vaikutus, suurenee keuhkotoksisuus potilailla, jotka saavat bleomysiiniä leikkaustoimenpiteissä happihoidon kanssa. Siksi sisäänhengityksen happipitoisuutta on pienennettävä leikkauksen aikana ja sen jälkeen.

Granulosyyttiryhmiä stimuloiva kasvutekijä (G-CSF)

Neutrofiilisten granulosyyttien määrän lisääntyminen ja niiden kyky tuottaa vapaita happiradikaaleja granulosyyttiryhmiä stimuloivan kasvutekijän (G-CSF) antamisen jälkeen voivat pahentaa keuhkovaurioita.

Digoksiini

Digoksiinin tehon on raportoitu heikentyneen suun kautta otetun valmisteen biologisen hyötyosuuden pienemisen takia, kun sitä on annettu yhdessä bleomysiinin kanssa.

Fenytoiini ja fosfofenytoiini

Fenytoiinipitoisuuksien on raportoitu pienentyneen, kun sitä on annettu yhdessä bleomysiinin kanssa. Kouristusten pahenemisen riski, joka johtuu siitä, että fenytoiinin imeytyminen ruoansulatuskanavassa heikkenee sytotoksisen lääkevalmisteen vaikutuksesta, tai toksisuuden voimistumisen riski tai sytotoksisen lääkevalmisteen tehon häviäminen, mikä johtuu fenytoiinin aiheuttamasta lisääntyneestä metaboloitumisesta maksassa. Samanaikaista käyttöä ei suositella.

Klotsapiini

Bleomysiinin ja klotsapiinin samanaikaista käyttöä ei suositella agranulosytoosin suurentuneen riskin takia.

Antibiootit

Gentamisiinin, amikasiinin ja tikarsilliinin bakteriostaattinen vaikutus voi heiketä.

Siklosporiini, takrolimuusi

On olemassa liiallisen immunosuppression ja lymfoproliferaation riski.

Elävät rokotteet

Elävien rokotteiden anto potilaille, joiden immuunijärjestelmä on heikentynyt solunsalpaajien, kuten bleomysiinin, käytön takia, voi johtaa vakaviin tai hengenvaarallisiin infektioihin. Elävien rokotteiden antoa bleomysiiniä saaville potilaille on vältettävä. Käytä inaktivoitua rokotetta, jos sellainen on olemassa (poliomyeliitti). Keltakuumerokote on aiheuttanut vaikeita ja fataaleja infektioita, kun sitä on käytetty yhdessä immunosuppressiivisten solunsalpaajien kanssa. Riski on suurempi potilailla, joilla on jo heikentynyt immuunivaste perussairauden takia. Tällaista yhdistelmää ei saa käyttää.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Bleomysiinin käytöstä raskaana oleville naisille on riittämättömästi tietoja. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Eläinkokeiden tulosten ja valmisteen farmakologisen tehon perusteella alkion ja sikiön poikkeavuuksien riski on mahdollinen. Bleomysiini läpäisee istukan.

Perinnöllisyysneuvonnan mahdollisuutta on harkittava.

Bleomysiiniä ei saa siksi antaa raskauden aikana, ellei se ole ehdottoman tärkeää, etenkin ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana.

Jos potilas tulee raskaaksi hoidon aikana, potilaalle on kerrottava syntymättömään lapseen kohdistuvista riskeistä ja häntä on seurattava huolellisesti.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / miesten ja naisten ehkäisy

Sekä miesten että naisten on huolehdittava riittävästä ehkäisystä ainakin kuuden kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen.

Perinnöllisyysneuvontaa suositellaan myös potilaille, jotka haluavat hankkia lapsia hoidon jälkeen.

Siemennesteen talteenotosta on myös keskusteltava ennen hoitoa, sillä bleomysiinihoito voi aiheuttaa pysyvää hedelmättömyyttä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö bleomysiini äidinmaitoon. Mahdollisten imeväiseen kohdistuvien erittäin haitallisten vaikutusten takia imetys bleomysiinihoidon aikana on vasta-aiheista.

Hedelmällisyys

Bleomysiinihoito voi aiheuttaa pysyvää hedelmättömyyttä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Jotkin bleomysiinisolunsalpaajahoidon haittavaikutukset, kuten pahoinvointi ja oksentelu, voivat vaikuttaa välillisesti kykyyn ajaa autoa ja käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Muiden sytotoksisten aineiden tavoin bleomysiinikin voi aiheuttaa välittömiä tai myöhempiä toksisia vaikutuksia. Injektiopäivänä esiintyvä kuume on varhaisin reaktio. Yleisimmin esiintyneet haittavaikutukset, joita havaittiin 1 613:lla bleomysiiniä saaneella potilaalla, olivat keuhko-oireita, kuten interstitiaalinen keuhkokuume tai keuhkofibroosi (10,2 %), ihon kovettuminen, pigmentaatio (40,6 %), kuume ja vilunväristykset (39,8 %), alopesia (29,5 %), ruokahaluttomuus ja laihtuminen (28,7 %), yleinen

huonovointisuus (16,0 %), pahoinvointi ja oksentelu (14,6 %), suutulehdus (13,3 %) ja kynsimuutokset (11,2 %). Injektiokohdan ja kasvainalueen kipua on myös havaittu satunnaisesti. Muita satunnaisia haittavaikutuksia ovat hypotensio ja paikallinen tromboflebiitti laskimoon annetun injektion jälkeen.

Myös Raynaud'n ilmiötä on raportoitu, kun bleomysiiniä on käytetty yksinään ja yhdistelmähoitona.

b. Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittavaikutuksia voi esiintyä bleomysiinihoidon aikana:

Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Ensisijainen elinjärjestelmä	Hyvin yleinen $\geq 1/10$	Yleinen $\geq 1/100$, $< 1/10$	Melko harvinainen $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$	Harvinainen $\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$	Hyvin harvinainen $< 1/10\,000$	Tuntematon
Infektiot						Sepsis
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			Kipu kasvaimessa			
Veri ja imukudos			Myelosuppressio, leukopenia, neutropenia, trombositopenia, verenvuoto	Kuumeinen neutropenia		Pansytopenia, anemia
Immuunijärjestelmä		Anafylaktinen yliherkkyys, idiosynkraattiset lääke-reaktiot				
Hermosto		Päänsärky	Heitehuimaus, sekavuus			
Sydän				Sydäninfarkti, perikardiitti, rintakipu		
Verisuonisto			Hypotensio	Aivoinfarkti, tromboottiset mikroangiopatiat, hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, aivovaltimotulehdus, Raynaud'n ilmiö, valtimotromboosi,		Perifeerinen iskemia

				syvä laskimotromboosi		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Interstitiaalinen keuhkotulehdus, keuhkofibroosi, dyspnea	Akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS), keuhkojen vajaatoiminta, keuhkoembolia				
Ruoansulatuselimistö	Ruokahalun heikentyminen, lahtuminen, pahoinvointi, oksentelu, limakalvotulehdus, suutulehdus		Suupielen tulehdus, ripuli			
Maksa ja sappi				Maksan vajaatoiminta		
Iho ja ihonalainen kudos	Eryteema, pruritus, venytysjuovat, rakkulat, hyperpigmentatio, sormenpäiden arkuus ja turvotus, hyperkeratoosi, hiustenlähtö	Eksanteema, urtikaria, ihon punoitus, kovettumat, turvotus, siimainen dermatiitti	Kynsien epämuotoisuus ja värjäytyminen, vesirakkuloita painekohdissa	Skleroderma		
Luusto, lihakset ja sidekudos			Lihaskivertely- ja nivelkipu			
Munuaiset ja virtsatiet			Oliguria, dysuria, polyuria, virtsaumpi			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häirit		Pyreksia, vilunväreet, huonovointisuus	Kasvinalueen kipu, flebiitti, laskimoseinän hypertrofia ja laskimon ahtauma (anto laskimoon), kovettumat (anto lihakseen tai paikallisesti)		Tuumorilyysoireyhtymä	

c. Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Kuume ja vilunväreet voivat kehittyä 45 tunnin viiveellä tai myöhemminkin tämän lääkkeen annon jälkeen. Koska kuumeen ja tiettyinä ajankohtana annetun annoksen välillä on annos–vaste-suhde, kuumeen ollessa vaikea on ryhdyttävä asianmukaisiin toimiin, kuten annettava pienempiä annoksia lyhyemmillä annosväleillä tai annettava antihistamiinia ja kuumelääkettä ennen lääkkeen antoa ja/tai sen jälkeen.

Jos AIDS-potilaalla esiintyy ihoreaktioita, hoito on keskeytettävä eikä sitä saa aloittaa uudestaan. Iho- ja limakalvovalesiot ovat yleisimpiä haittavaikutuksia. Niitä havaitaan jopa 50 %:lla hoidetuista potilaista. Näitä ovat kovettumat, turvotus, eryteema, kutina, ihottumat, venytysjuovat, ulseraatio, vesirakkulat, hyperpigmentaatio, sormenpäiden arkuus ja turvotus, hyperkeratoosi, kynsimuutokset, vesirakkulat painekohdissa, kuten kynnräpäissä, sekä hiustenlähtö ja suutulehdus.

Bleomysiinin ja sädehoidon tai muun limakalvoille toksisen lääkityksen yhdistelmä näyttää pahentavan limakalvohaavaumia. Ihotoksisuus esiintyy suhteellisen myöhäisessä vaiheessa, ja se korreloi kokonaisannokseen; ihotoksisuus kehittyy yleensä toisen tai kolmannen hoitoviikon aikana bleomysiiniannoksen ollessa 150–200 yksikköä.

Ruoansulatuselimistön haittavaikutuksia, kuten pahoinvointia ja oksentelua, voi esiintyä, mutta ne ovat yleisempiä käytettäessä suurempia annoksia. Pahoinvointilääkkeistä voi olla apua. Ruokahaluttomuus ja laihtuminen ovat yleisiä haittavaikutuksia ja voivat jatkua pitkään hoidon päättymisen jälkeen.

Luuydin

Bleomysiinillä ei vaikuta olevan merkittäviä luuydintä lamaavia vaikutuksia. Bleomysiinihoidon yhteydessä ilmenevä trombosytopenia ei liity trombosyyttien tuotannon vähenemiseen vaan pikemminkin lisääntyneeseen trombosyyttien tuhoutumiseen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Spesifistä vasta-ainetta ei ole. Bleomysiinin poistaminen elimistöstä dialyysillä on käytännössä katsoen mahdotonta.

Yliannoksen jälkeisen akuutin reaktion oireita ovat hypotensio, kuume, takykardia ja yleinen sokki. Hoito on symptomaattista. Hengitysvaikeuksia hoidetaan kortikosteroideilla ja laajakirjoisilla antibiooteilla.

Yliannoksesta johtuva keuhkoreaktio (fibroosi) ei ole yleensä korjautu, ellei sitä diagnosoida varhaisessa vaiheessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: sytotoksiset antibiootit ja vastaavat aineet

ATC-koodi: L01DC01

Bleomysiini on sekoitus emäksisiä, vesiliukoisia glykopeptidiantibiootteja, joilla on sytotoksisia vaikutuksia. Bleomysiini toimii vaikuttamalla sekä yksi- että kaksijuosteiseen DNA:han (deoksiribonukleiinihappoon), mikä johtaa DNA:n molempien juosteiden katkeamiseen. Tämä puolestaan estää solujen jakautumista,

kasvua ja DNA-synteesiä. Bleomysiini voi myös vaikuttaa vähäisessä määrin RNA (ribonukleinihappo)- ja valkuaisainesynteesiin.

Bleomycin Accord -valmisteen kudosselektiivisyyden tärkein tekijä on solunsisäisen inaktivaation erot. Okasolut, joilla on pieni bleomysiinihydrolaasipitoisuus, ovat erittäin herkkiä Bleomycin Accord -valmisteele. Kromosomipoikkeamia, kuten fragmentaatiota, kromatidikatkoksia ja translokaatioita, ilmenee herkissä kudoksissa, sekä terveessä kudoksessa että syöpäkudoksessa.

Bleomycin Accord voi olla pyrogeeninen. Se aiheuttaa vain vähän tai ei lainkaan luuydintoksisuutta eikä yhtään immunosuppressiota.

Bleomycin Accord -valmistetta voidaan käyttää yksinään tai yhdessä sädehoidon tai muiden sytotoksisten aineiden kanssa.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Bleomysiiniä imeytyy suun kautta vain hyvin vähän. Laskimoon annetun bolusinjektion 15×10^3 IU/m² (kehon pinta-alaa kohden) jälkeen huippupitoisuudet plasmassa (1–10 IU) saavutetaan noin 10 minuutin kuluttua. Lihakseen annetun bolusinjektion 15×10^3 IU jälkeen enimmäispitoisuudet plasmassa (noin 1 IU) saavutetaan 30 minuutin kuluttua. Bleomysiinin 4–5 päivän aikana annetun jatkuvan infuusion 30×10^3 IU aikaansaama keskimääräinen vakaan tilan pitoisuus plasmassa on 1–3 IU/ml.

Keuhkopussiin tai vatsaonteloon annettu bleomysiini imeytyy systeemisesti. Keuhkopussiin annetusta annoksesta noin 45 % imeytyy verenkiertoon.

Jakautuminen

Bleomysiini jakautuu nopeasti kudokseen; suurimmat pitoisuudet keräytyvät ihoon, keuhkoihin, vatsakalvoon ja imusolmukkeisiin. Pienimmät pitoisuudet ovat luuytimessä. Bleomysiiniä ei ole havaittavia määriä aivo-selkäydinnesteessä laskimoinjektion jälkeen. Bleomysiini läpäisee istukkaesteen. Näennäisen jakautumistilavuuden (V_d)_B oletetaan olevan noin 0,27 +/- 0,09 l/kg. Bleomysiini sitoutuu plasman proteiineihin vain vähäisessä määrin.

Biotransformaatio

Hydrolaasit saavat aikaan inaktivaation. Niitä on havaittu plasmassa, maksassa, pernassa, suolistossa ja luuytimessä. Hydrolaasien entsyymivaikutus on sitä vastoin pientä ihossa ja keuhkoissa.

Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2B}$) on noin 3 tuntia laskimoon annetun bolusinjektion jälkeen. Eliminaatio tapahtuu kahdessa vaiheessa: aluksi lyhyt vaihe ($t_{1/2\alpha}$; 24 min) ja sen jälkeen pidempi terminaalinen vaihe ($t_{1/2\beta}$; 2–4 tuntia). Jatkuvan laskimoinfuusion jälkeen eliminaation puoliintumisaika voi nousta 9 tuntiin. Systeeminen puhdistuma plasmassa (Cl_s) on noin 1,1 ml/min/kg. Noin 2/3 annetusta annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan, todennäköisesti glomerulussuodatuksen kautta.

Laskimo- tai lihasinjektion jälkeen noin 50 % vaikuttavasta aineesta kulkeutuu muuttumattomana virtsaan. Puoliintumisaika on huomattavasti pidempi potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta, jopa siinä määrin, että annosta on pienennettävä. Kreatiniinipuhdistuman ollessa 35 ml/min munuais erityis pienenee alle 20 %:iin, mihin liittyy suurentuneiden lääkeainepitoisuuksien riski plasmassa. Aiempien havaintojen mukaan bleomysiiniä on vaikea dialysoida.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että bleomysiinillä on teratogeenisia, mutageenisia ja karsinogeenisia ominaisuuksia. Mutageenisia vaikutuksia on odotettavissa kliinisesti merkityksellisillä altistustasoilla. Hiirillä ja rotilla havaittiin erilaisia lisääntymistoksisuuteen liittyviä vaikutuksia. Kaniineilla ei havaittu teratogeenisuutta. Hiirillä naispuoliset lisääntymissolut olivat herkempiä bleomysiinin sytotoksille ja mutageenisille vaikutuksille kuin miespuoliset lisääntymissolut.

Ihmisen luuydinsoluissa havaittiin kromosomipoikkeavuuksia. Tämän merkitystä alkion/sikiön kehitykseen ihmisillä ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Bleomysiiniä ei saa sekoittaa seuraavien liuosten kanssa: välttämättömät aminohapot, riboflaviini, askorbiinihappo, deksametasoni, aminofylliini, bentsyylipenisilliini, karbenisilliini, kefalotiini, kefatsoliini, diatsepaami, furosemidi, glutationi, vetyperoksidi, hydrokortisoninatriumsukkinaatti, metotreksaatti, mitomysiini, nafsilliini, G-penisilliini sekä sulfhydryyliryhmiä, terbutaliinia tai tioleja sisältävät aineet. Koska bleomysiini muodostaa kelatoivia aineita bi- ja trivalenttien kationien kanssa, sitä ei saa sekoittaa tällaisia ioneja (etenkin kuparia) sisältävien liuosten kanssa.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6 ("Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet").

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Käyttökuntoon saatettu / laimennettu valmiste on käytettävä välittömästi.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Käyttökuntoon saatetun / laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

6 ml:n injektiopullo kirkasta tyyppin I lasia, suljettu bromobutyylikumitulpalla ja sinetöity irti napsautettavalla alumiinisinetillä.

Saatavana 1, 10 ja 100 injektiopullon pakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Vain kertakäyttöön. Käyttökuntoon saatettu liuos on kirkas, vaaleankeltainen liuos. Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Turvallinen käsittely:

Yleisiä sytotoksisten lääkevalmisteiden käsittelyä koskevia turvallisuusohjeita on noudatettava. Asianmukaisia varotoimia on noudatettava, jottei valmiste pääse kosketuksiin ihon, limakalvojen tai silmien kanssa. Kontaminaation sattuessa saastuneet osat on pestävä huolellisesti vedellä.

72 tunnin sisällä bleomysiinin annosta muodostunutta virtsaa on käsiteltävä suojavaatetuksin.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Injektio-/infuusioliuoksen valmisteluohjeet:

Koko injektiopullon sisältö (15×10^3 IU) on liuotettava sopivaan määrään liuotinta liuosta valmistettaessa. Hoitoon tarvittavien yksiköiden (IU) määrä otetaan sitten tästä liuksesta.

Lihasinjektio

Liuota injektiopullon sisältö 1–5 ml:aan fysiologista natriumkloridiliuosta. Jos injektio tuntuu hyvin epämukavalta, paikallispuudutetta voidaan lisätä injektio-liuokseen, esim. 1,5–2 ml 1-prosenttista lidokaiini-hydrokloridia.

Laskimoinjektio

Liuota injektiopullon sisältö 5–10 ml:aan fysiologista natriumkloridiliuosta.

Laskimoinfuusio

Liuota injektiopullon sisältö 200–1 000 ml:aan fysiologista natriumkloridiliuosta.

Valtimoinjektio

Liuota bleomysiini-injektiopullon sisältö vähintään 5 ml:aan fysiologista natriumkloridiliuosta.

Valtimoinfuusio

Liuota bleomysiini 200–1 000 ml:aan fysiologista natriumkloridiliuosta. Liuokseen voidaan lisätä hepariinia injektiokohdan tromboosin ehkäisemiseksi, etenkin jos infuusio annetaan pidemmällä aikavälillä.

Ihon alle annettava injektio

Liuota injektiopullon sisältö enintään 5 ml:aan fysiologista natriumkloridiliuosta. Ihon alle annetun injektion jälkeinen imeytyminen on hidasta ja saattaa muistuttaa hidasta laskimoinfuusiota; tätä antotapaa käytetään harvoin. Ihonsisäistä injektioita on vältettävä.

Instillaatio keuhkopussiin

Keuhkopussinontelon tyhjennyksen jälkeen bleomysiini liuotetaan 100 ml:aan fysiologista natriumkloridiliuosta, joka instilloidaan punktiokanyylin tai dreneerauskatetrin kautta. Sitten kanyyli tai katetri poistetaan. Potilaan asentoa muutetaan 5 minuutin välein 20 minuutin ajan, jotta bleomysiini jakautuu tasaisesti kudostenestettä sisältävään onteloon.

Kasvaimeen annettava injektio

Bleomysiini liuotetaan fysiologiseen natriumkloridiliuokseen siten, että pitoisuus on $1-3 \times 10^3$ IU/ml.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

MT nr: 33412

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.09.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.02.2019