

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi injektio- tai infuusiopullo 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.

Suosittelomme sivuuttamaan milligrammoina annetun annostuksen ja todella käyttämään kansainvälisinä yksikköinä (IU) annettua annostusta kullekin käyttöaiheelle tämän valmisteyhteenvedon 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 10<sup>3</sup> IU/m<sup>2</sup> (kehon pinta-alan mukaan) lihas- tai laskimoinjektiona kerran tai kahdesti viikossa 3–4 viikon välein elinaikaisen kumulatiivisen annoksen ollessa 360 x 10<sup>3</sup> IU.

10–15 x 10<sup>3</sup> IU/m<sup>2</sup>/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 10<sup>3</sup> IU/m<sup>2</sup> (kehon pinta-alan mukaan) lihas- tai laskimoinjektiona kerran tai kahdesti viikossa kumulatiivisen kokonaisannoksen ollessa 225 x 10<sup>3</sup> IU. Lymfoopotilaille on annettava kahdella ensimmäisellä käyttökerralla pienempi annos (esim. 2 x 10<sup>3</sup> IU) anafylaktoidisten reaktioiden mahdollisuuden takia. Jos akuutteja reaktioita ei esiinny 4 tunnin seurannan jälkeen, voidaan jatkaa normaalilla annostuksella.

#### *3) Kivessyövät*

10–15 x 10<sup>3</sup> IU/m<sup>2</sup> (kehon pinta-alan mukaan) lihas- tai laskimoinjektiona kerran tai kahdesti viikossa 3–4 viikon välein kumulatiivisen kokonaisannoksen ollessa 400 x 10<sup>3</sup> IU.

10–15 x 10<sup>3</sup> IU/m<sup>2</sup>/vrk (kehon pinta-alan mukaan) laskimoinfuusiona 6–24 tunnin aikana 5–6 peräkkäisenä päivänä 3–4 viikon välein.

#### *4) Keuhkopussin pahanlaatuiset effuusiot*

60 x 10<sup>3</sup> IU sekoitettuna 100 ml:aan fysiologista natriumkloridiliuosta keuhkopussiin yhtenä annoksena, joka voidaan toistaa 2–4 viikon kuluttua potilaan vasteen mukaan.

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

Suutulehduksen kehittyminen on käyttökelpoisin osviitta määritettäessä yksittäisen potilaan sietokykyä enimmäisannoksen suhteen. Kumulatiivinen kokonaisannos ei saa olla yli 400 x 10<sup>3</sup> IU (vastaa annosta 225 x 10<sup>3</sup> IU/m<sup>2</sup> kehon pinta-alan mukaan) alle 60-vuotiailla potilailla suurentuneen keuhkotoksisuusriskin takia. Tämä koskee kaikkia käyttöaiheita. Lymfoopotilaiden enimmäisannos saa olla enintään 225 x 10<sup>3</sup> 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 <sup>3</sup> IU	15 x 10 <sup>3</sup> IU
70–79	150–200 x 10 <sup>3</sup> IU	30 x 10 <sup>3</sup> IU

60–69	200–300 x 10 <sup>3</sup> IU	30–60 x 10 <sup>3</sup> IU
Alle 60	400 x 10 <sup>3</sup> IU	30–60 x 10 <sup>3</sup> IU

### *Pediatriset potilaat*

Ei ole riittävästi kokemusta bleomysiinin annosta pediatrisille 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 hoitosuosituksot 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 liuoksesta.

### 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 injektioliuokseen, 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. Infusion kesto voi olla muutamasta tunnista muutama päivään. Liuokseen voidaan lisätä hepariinia injektiokohdan

tromboosin ehkäisemiseksi, etenkin jos infuusio annetaan pidemmällä aikavälillä.

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

#### Ihon alle annettava injektio

Liuita 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 liuotetaan 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 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 aikana, jotta bleomysiini jakautuu tasaisesti kudostenestettä 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 kudos) 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 -solunsalpaajahoidon 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 häiritseviä vaikutuksia; 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 thoraxkuvaus 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 hiilimonoksidiarvojen kuukausittainen määrittäminen voidaan tehdä. Keuhkojen toiminnan tutkiminen, etenkin hiilimonoksididiffuusion 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/m<sup>2</sup> 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 keuhkosyöpäpotilaita, 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 kreatiniinipuhdistuma 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 lääkkeitä, joiden toksisuuskirjo on samankaltainen, ja määritettäessä niiden annostusta.

Keuhkotoksisuuden lisääntymistä on raportoitu muiden keuhkotoksisten lääkeaineiden samanaikaisen annon yhteydessä. Tällaisia lääkkeitä ovat mm. karmustiini, mitomysiini, syklofosfamidi, metotreksaatti ja gemsitabiini. 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 pahanemiseen.

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 heikentää.

#### *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 infektoihin. Elävien rokotteiden antoa bleomysiiniä saaville potilaille on vältettävä. Käytä inaktivoitua rokotetta, jos sellainen on olemassa (poliomyeliitti). Keltakuumerokote on aiheuttanut vaikeita ja fataaleja infektoita, 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 väkivalloisesti 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 ( $\leq 1/10$ ), yleinen ( $\leq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\leq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\leq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

<b>Ensisijainen elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen <math>\leq 1/10</math></b>	<b>Yleinen <math>\leq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Melko harvinainen <math>\leq 1/1\ 000</math>, <math>&lt; 1/100</math></b>	<b>Harvinainen <math>\leq 1/10\ 000</math>, <math>&lt; 1/1\ 000</math></b>	<b>Hyvin harvinainen <math>&lt; 1/10\ 000</math></b>	<b>Tuntematon</b>
Infektiot						Sepsis
Hyvän- ja pahanlaatuisten kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyppit)			Kipu kasvaimessa			



Veri ja imukudos			Myelosuppressio, leukopenia, neutropenia, trombosytoopenia, 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, syvä laskimotromboosi		Periferinen iskemia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Interstitiaalinen keuhkotulehdus, keuhkofibroosi, dyspnea	Akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS), keuhkojen vajaatoiminta, keuhkoembolia				
Ruoansulatuselimistö	Ruokahalun heikentyminen, laihtuminen, pahoinvointi, oksentelu, limakalvotulehdus, suutulehdus		Suupielen tulehdus, ripuli			
Maksa ja sappi				Maksan vajaatoiminta		

Iho ja ihonalainen kudus	Eryteema, pruritus, venytysjuovat, rakkulat, hyperpigmentaatio, 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			Lihaskipu			
Munuaiset ja virtsatiet			Oliguria, dysuria, polyuria, virtsaumpi			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Pyreksia, vilunväreet, huonovointisuus	Kasvainalueen kipu, flebiitti, laskimoseinä hypertrofia ja laskimon ahtaus (antolaskimoon), kovettumat (antolihasen tai paikallisesti)		Tuumorilyysioireyhtymä	

### c. Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Kuume ja vilunväreet voivat kehittyä 45 tunnin viiveellä tai myöhemminkin tämän lääkkeen annon jälkeen. Koska kuumeen ja tiettyä ajankohtana annetun annoksen välillä on annos-vaste-suhde, kuumeen ollessa vaikea on ryhdyttävä asianmukaisiin toimiin, kuten annettava pienempiä annoksia lyhyemmällä 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 limakalvovauriot 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 kyynärpäissä, 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 ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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 (deoksiribonukleinihappoon), 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 -valmistelle. 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  $15 \times 10^3$  IU/m<sup>2</sup> (kehon pinta-alaa kohden) jälkeen huippupitoisuudet plasmassa (1–10 IU) saavutetaan noin 10 minuutin kuluttua. Lihakseen annetun bolusinjektion  $15 \times 10^3$  IU jälkeen enimmäispitoisuudet plasmassa (noin 1 IU) saavutetaan 30 minuutin kuluttua. Bleomysiinin 4–5 päivän aikana annetun jatkuvan infuusion  $30 \times 10^3$  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 ( $V_d$ )<sub>B</sub> 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 ( $t_{1/2\beta}$ ) 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<sub>s</sub>) 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 pitempi potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta, jopa siinä määrin, että annosta on pienennettävä. Kreatiinipuhdistuman 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, furosemiidi, 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 Kesto aika

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 pakkaus koko (pakkaus koot)

6 ml:n injektio pullo kirkasta tyyppiin I lasia, suljettu bromobutyylilikumitulpalla ja sinetöity irti napsautettavalla alumiinis inetillä.

Saatavana 1, 10 ja 100 injektio pullon pakkauksissa.

Kaikkia pakkaus kokoja 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 injektio pullon sisältö (15 x 10<sup>3</sup> IU) on liuotettava sopivaan määrään liuotinta liuosta valmistettaessa. Hoitoon tarvittavien yksiköiden (IU) määrä otetaan sitten tästä liuoksesta.

### Lihasinjektio

Liuota injektiopullon sisältö 1–5 ml:aan fysiologista natriumkloridiliuosta. Jos injektio tuntuu hyvin epä mukavalta, 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 injektio kohdan 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 injektiota on vältettävä.

#### Instillaatio keuhkopussiin

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

#### Kasvaimeen annettava injektio

Bleomysiini liuotetaan fysiologiseen natriumkloridiliuokseen siten, että pitoisuus on 1–3 x 10<sup>3</sup> IU/ml.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

MT nr: 33412

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.09.2016

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

22.02.2022

# PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bleomycin Accord 15000 IU pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 15000 internationella enheter (IU) bleomycin (som bleomycinsulfat).

### Hjälpämne med känd effekt

En injektionsflaska innehåller <1 mmol natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

Vitt till lätt gulaktig frystorkad substans.

pH: mellan 4,5 och 6,0

Osmolaritet: 260 till 340 mOsm/liter

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Bleomycin Accord kan användas vid behandling av:

- Skivepitelkarcinom i huvud och hals, cervix och yttre genitalier
- Hodgkins lymfom
- Non-Hodgkins lymfom, mellan- och högmaligna, hos vuxna
- Testikelkarcinom (seminom och non-seminom)
- Intrapleural behandling av maligna pleurautgjutningar

Bleomycin kan användas som monoterapi, men kombineras vanligtvis med andra cytostatika och/eller strålbehandling.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

**Varning!** Dosering för alla terapeutiska indikationer anges i IU och inte i mg. Vissa behandlingsprotokoll kan ange användning i ”mg” istället för i enheter (U eller IU). Detta mg-värde avser aktivitet i mg och inte mg av torrt material, eftersom dessa syftar på olika värden. Vår rekommendation är att ignorera doseringen i mg och att faktiskt använda doseringen i internationella enheter (IU) som beskrivs i denna produktresumé för relevanta terapeutiska indikationer.

Observera att 1 mg torr substans motsvarar minst 1 500 IU. Vi rekommenderar dock att denna omvandling **inte används** eftersom det kan leda till överdosering på grund av skillnaderna mellan aktivitet i mg och mg av torrt material. Detta läkemedel ska således bara ordinerars i internationella enheter (IU).

Bleomycin Accord ska endast användas under strikt övervakning av onkolog på sjukhusinrättning med erfarenhet av onkologisk behandling.

Bleomycin Accord kan administreras intravenöst, intramuskulärt, intraarteriellt, subkutant eller genom intrapleuralt instillation. Lokal injektion direkt i tumören kan ibland vara indicerad.

## Dosering

### *Vuxna*

#### *1) Skivepitelkarcinom*

Intramuskulär eller intravenös injektion av 10-15 x 10<sup>3</sup> IU/m<sup>2</sup> kroppsytta, en eller två gånger i veckan, med 3-4 veckors intervall upp till en ackumulerad livstidsdos på 360 x 10<sup>3</sup> IU.

Intravenös infusion av 10-15 x 10<sup>3</sup> IU/m<sup>2</sup>/dag under 6-24 timmar under 4 till 7 dagar i rad, med 3-4 veckors intervall.

#### *2) Hodgkins sjukdom och non-Hodgkins lymfom*

Vid monoterapi, intramuskulär eller intravenös injektion av 5-15 x 10<sup>3</sup> IU/m<sup>2</sup> kroppsytta, en eller två gånger i veckan upp till en ackumulerad totaldos på 225 x 10<sup>3</sup> IU. På grund av risken för anafylaktiska reaktioner ska lymfopatienter behandlas med lägre doser (t.ex. 2 x 10<sup>3</sup> IU) under de första två administreringarna. Om inga akuta reaktioner uppstår efter 4 timmars observation kan det normala doseringsschemat följas.

#### *3) Testikeltumörer*

Intramuskulär eller intravenös injektion av 10-15 x 10<sup>3</sup> IU/m<sup>2</sup> kroppsytta, en eller två gånger i veckan, med 3-4 veckors intervall upp till en ackumulerad totaldos på 400 x 10<sup>3</sup> IU.

Den intravenösa infusionen av dosen 10-15 x 10<sup>3</sup> IU/m<sup>2</sup> kroppsytta/dag administreras under 6-24 timmar under 5-6 dagar i rad, med 3-4 veckors intervall.

#### *4) Maligna pleurautgjutningar*

60 x 10<sup>3</sup> IU i 100 ml fysiologisk koksaltlösning intrapleuralt, som en singeldos, som kan upprepas efter 2-4 veckor beroende på svaret. Eftersom cirka 45 % av bleomycin absorberas ska detta beaktas för den ackumulerade livstidsdosen (kroppsytta, njur- och lungfunktion).

Utvecklingen av stomatit är den mest användbara riktlinjen för att fastställa individuell tolerans med hänsyn till den maximala dosen. En ackumulerad totaldos på 400 x 10<sup>3</sup> IU (motsvarande 225 x 10<sup>3</sup> IU/m<sup>2</sup> kroppsytta) ska inte överskridas hos patienter under 60 år på grund av den ökade risken för lungtoxicitet för alla indikationer. Hos lymfopatienter ska den totala dosen inte överstiga 225 x 10<sup>3</sup> IU.

Vid Hodgkins sjukdom och testikeltumörer uppstår förbättring snabbt och kan observeras inom två veckor. Om ingen förbättring har observerats vid den tidpunkten är en förbättring inte trolig. Skivepitelkarcinom svarar långsammare. I vissa fall kan det ta upp till tre veckor innan en förbättring observeras.

### *Äldre (från 60 år)*

Den totala dosen bleomycin till äldre patienter ska minskas enligt följande tabell:

Ålder i år	Totaldos	Dos per vecka
80 och över	100 x 10 <sup>3</sup> IU	15 x 10 <sup>3</sup> IU
70-79	150-200 x 10 <sup>3</sup> IU	30 x 10 <sup>3</sup> IU
60-69	200-300 x 10 <sup>3</sup> IU	30-60 x 10 <sup>3</sup> IU
Under 60	400 x 10 <sup>3</sup> IU	30-60 x 10 <sup>3</sup> IU



### *Pediatrik population*

Det saknas tillräcklig erfarenhet om administrering av bleomycin till pediatrika patienter. Tills mer information blir tillgänglig ska bleomycin endast administreras till barn under särskilda omständigheter och på specialmottagningar. Om administrering är avsedd som en del av en kombinationsbehandling ska dosen vanligtvis beräknas baserat på kroppsytan och justeras för att uppfylla de individuella kraven hos varje patient. Aktuella specialprotokoll och riktlinjer ska konsulteras för lämplig behandlingsregim.

### *Nedsatt njurfunktion*

Vid njursvikt, särskilt om kreatininclearance är <35 ml/min, är eliminering av bleomycin fördröjd. Det finns inga särskilda riktlinjer för dosjustering till dessa patienter, men det rekommenderas att patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (GFR 10-50 ml/min) bör få 75 % av den vanliga dosen administrerad vid det vanliga doseringsintervallet och att patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GFR under 10 ml/minut) ska få 50 % av den vanliga dosen, administrerad vid det vanliga doseringsintervallet. Ingen dosjustering krävs till patienter med GFR över 50 ml/min.

### Kombinationsbehandling

Dosen kan behöva justeras när bleomycin används i kombinationsbehandling. Bleomycindosen ska minskas i kombination med strålbehandling eftersom risken för slemhinneskada är förhöjd. Dosjustering kan också krävas när bleomycin används i kombination med kemoterapi. Mer information om behandlingsregimer som används vid vissa indikationer finns i den aktuella litteraturen.

### Administreringssätt

***Administreringssätt och beredning av injektions-/infusionsvätska, lösning (se även avsnitt 6.6).***  
OBS! Hela innehållet i en injektionsflaska (15000 IU) ska lösas i lämplig mängd lösningsmedel för beredning av lösningen. Den mängd enheter som krävs för behandlingen tas därefter från denna lösning.

### Intramuskulär injektion

Lös innehållet i en injektionsflaska i 1-5 ml fysiologisk koksaltlösning. Eftersom upprepade intramuskulära injektioner på samma ställe kan leda till lokalt obehag, bör injektionsstället bytas regelbundet. I händelse av kraftigt lokalt obehag kan ett lokalt bedövningsmedel tillsättas till injektionslösningen, t.ex. 1,5-2 ml lidokainhydroklorid 1 %.

### Intravenös injektion

Lös innehållet i en injektionsflaska i 5-10 ml fysiologisk koksaltlösning och injicera långsamt under en period på 5-10 minuter. Snabba bolusinjektioner ska undvikas eftersom de kan leda till höga intrapulmonella plasmakoncentrationer vilket ökar risken för lungskada.

### Intravenös infusion

Lös innehållet i en injektionsflaska i 200-1 000 ml fysiologisk koksaltlösning.

### Intraarteriell injektion

Lös innehållet i en bleomycininjektionsflaska i minst 5 ml fysiologisk koksaltlösning och injicera under en period på 5-10 minuter.

### Intraarteriell infusion

Lös bleomycin i 200-1 000 ml fysiologisk koksaltlösning. Infusionen kan administreras under några timmar till några dagar. Heparin kan tillsättas för att förhindra trombos vid injektionsstället, speciellt om infusionen administreras under en längre period.

Injektion eller infusion i en artär som försörjer tumören tenderar att uppvisa högre effekt än övriga

systemiska administreringsvägar. De toxiska effekterna är desamma som vid intravenös injektion eller infusion.

#### Subkutan injektion

Lös innehållet i en injektionsflaska i maximalt 5 ml fysiologisk koksaltlösning. Absorption efter en subkutan injektion är fördröjd och kan påminna om en långsam intravenös infusion. Denna typ av administrering används sällan. Försiktighet måste iaktas för att undvika intradermal injektion.

#### Intratumoral injektion

Bleomycin löses i fysiologisk koksaltlösning för att ge en koncentration på 1-3 x 10<sup>3</sup> IU/ml. Denna lösning injiceras därefter i tumören och omkringliggande vävnad.

#### Intrapleural instillation

Efter pleural dränering löses bleomycin i 100 ml fysiologisk koksaltlösning och instilleras via punktionskanylen eller dräneringskatetern. Därefter tas kanylen eller katetern bort. För att säkerställa jämn fördelning av bleomycin i den serösa kaviteten ska patientens position ändras var 5:e minut under en period på 20 minuter. Cirka 45 % av Bleomycin Accord kommer att absorberas. Detta måste beaktas för totaldosen (kroppsyta, njurfunktion, lungfunktion).

Perivaskulär administrering av bleomycin kräver vanligtvis inga specifika åtgärder. Vid tveksamheter (lösning med hög koncentration, sklerotisk vävnad etc.) kan perfusion utföras med en fysiologisk koksaltlösning.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Ataxia telangiectasia
- Lunginfektion, gravt nedsatt lungfunktion eller lungskada orsakad av bleomycin i anamnesen
- Amning (se avsnitt 4.6)

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Patienter som får Bleomycin Accord kemoterapi måste övervakas noggrant av erfarna onkologer.

En mycket noggrann risk-nyttabedömning ska göras efter strålbehandling av lungor eller mediastium. Vid nedsatt njurfunktion ska Bleomycin endast användas med försiktighet och med en reducerad dos. På grund av de eventuella mutagena effekterna av bleomycin på manliga och kvinnliga könsceller måste pålitliga preventivmetoder användas under behandling och upp till 6 månader efter avslutad behandling.

#### Lungreaktioner

Patienterna ska övervakas noggrant för tecken på nedsatt lungfunktion under behandling med bleomycin.

Lungreaktioner är de allvarligaste biverkningarna. De uppstår hos cirka 10 % av de behandlade patienterna, under eller efter en avslutad behandlingskur. Den vanligaste formen är interstitiell pneumonit. Om detta tillstånd inte identifieras och behandlas omedelbart kan det utvecklas till lungfibros. Cirka 1 % av de behandlade patienterna har dött i sviterna av lungfibros.

Patienter som genomgår behandling med bleomycin ska genomgå lungröntgen varje vecka. Dessa ska fortsätta tas upp till 4 veckor efter avslutad kur och patienterna ska kontrolleras kliniskt under cirka 2 månader. Vid samtidig strålbehandling av thorax, ska undersökning eller röntgen av thorax eventuellt utföras oftare.

Lungfunktionstest med 100 % syrgas ska inte användas till patienter som har behandlats med bleomycin. Lungfunktionstester som använder mindre än 21 % syrgas rekommenderas som alternativ.

Månadsanalyser av lungdiffusionskapacitet för kolmonoxid kan planeras. En studie av lungfunktion, framför allt mätning av kolmonoxiddiffusion och vital kapacitet, gör det ofta möjligt att ställa en tidig diagnos av lungtoxicitet.

Lungtoxicitet är både dosrelaterad och åldersrelaterad och uppstår oftare hos patienter över 70 år och hos patienter som har fått en total dos om mer än 400 enheter. Den är betydligt förhöjd vid thoraxstrålning och vid hyperoxi under kirurgisk anestesi.

Lungtoxicitet har vid något tillfälle också observerats hos unga patienter som fått låga doser.

Kärlförändringar uppstår i lungorna och leder till partiell destruktion av kärlväggens elasticitet. Det tidigaste symtomet på lungskada orsakad av bleomycin är dyspné. Fina rassel är det tidigaste tecknet. Om lungförändringar noteras ska behandlingen med bleomycin avbrytas tills det är fastställt om de orsakas av läkemedlet. Patienterna ska behandlas med bredspektrumantibiotika och kortikosteroider.

Vid dyspné, hosta, basala krepitationer eller lunginfiltrat som inte tydligt kan tillskrivas tumören eller en samtidig lungsjukdom, måste administrering av bleomycin avslutas omedelbart och patienten få behandling med en kortikosteroid och bredspektrumantibiotika. Höga syrgaskoncentrationer ska användas med försiktighet. Vid lungskada på grund av bleomycin, ska bleomycin inte längre administreras (se avsnitt 4.3).

Även om lungtoxicitet på grund av bleomycin tycks vara dosrelaterad om en totaldos på 400 enheter (motsvarande cirka 225 enheter/m<sup>2</sup> kroppsytta) överskrids, kan lungtoxicitet också observeras vid lägre doser, framför allt hos äldre patienter, patienter med nedsatt njurfunktion, patienter med befintlig lungsjukdom, patienter som tidigare har fått eller som samtidigt får strålbehandling av thorax och patienter som kräver administrering av syrgas. Dessa patienter ska övervakas noggrant och dosen bleomycin ska reduceras eller dosintervallet förlängas baserat på klinisk observation av patienten. Bleomycin ska användas med extrem försiktighet till patienter med lungcancer eftersom dessa patienter visar en ökad incidens för pulmonell toxicitet.

Eftersom 2/3 av den administrerade bleomycindosen utsöndras oförändrad i urinen, har njurfunktion en stor påverkan på utsöndringshastigheten. Plasmakoncentrationer är signifikant förhöjda när vanliga doser administreras till patienter med störd njurfunktion.

Andra kliniska tillstånd som kräver försiktighet inkluderar patienter med svår hjärtsjukdom eller nedsatt leverfunktion eftersom toxicitet kan vara förhöjd och patienter med vattkoppor eftersom dödliga systemiska dysfunktioner kan uppstå.

### **Idiosynkratis ka re aktioner/överkänslighet**

Idiosynkratis ka reaktioner, kliniskt jämförbara med anafylaxi, har rapporterats hos cirka 1 % av lymfompatienterna som behandlats med bleomycin. Reaktionen kan vara omedelbar eller uppstå med en fördröjning på några timmar, och uppstår vanligtvis efter den första eller andra dosen. Den omfattar hypotoni, förvirring, feber, frossa, väsande andning och stridor. Behandlingen är symtomatisk och består av volymexpansion, vasopressorer, antihistaminer och kortikosteroider.

På grund av risken för en anafylaktoid reaktion (hos 1 % av lymfompatienterna enligt litteraturen) ska patienterna initialt få en testdos på 1-2 enheter. Om en ingen akut reaktion uppstår kan hela dosen administreras.

### **Övrigt**

Det har förekommit rapporter om vaskulär toxicitet efter användning av bleomycin, framför allt i kombination med andra cellgifter. Händelserna är kliniskt heterogena och inkluderar hjärtinfarkt, cerebrovaskulära händelser, trombotiska mikroangiopatier, t.ex. hemolytiskt uremiskt syndrom och cerebral arterit.

Hos vuxna eller ungdomar i fertil ålder ska effekter på könskörtlar beaktas.

I likhet med andra cytotoxiska aktiva substanser kan bleomycin utlösa tumörlyssyndrom hos patienter med snabbt växande tumörer. Lämplig understödjande behandling och farmakologiska åtgärder kan förebygga eller lindra sådana komplikationer.

Patienter med kreatininvärden som understiger 50 ml/min ska behandlas med försiktighet och deras njurfunktion ska övervakas noggrant under administrering av bleomycin. Lägre doser av bleomycin kan krävas till dessa patienter jämfört med dem med normal njurfunktion (se avsnitt 4.2).

### **Intravenös administrering**

Vaskulär smärta kan uppstå och det är således viktigt att vara uppmärksam på injektionens koncentration och administreringshastighet. Ge intravenösa administreringar så långsamt som möjligt.

### **Intramuskulär administrering**

Undvik upprepade injektioner vid samma ställe och innerverade ställen, framför allt vid administrering till pediatrika patienter. Om införandet av injektionsnålen framkallar intensiv smärta eller om blodet flödar tillbaka i sprutan, dra omedelbart tillbaka nålen och injicera på ett annat ställe.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### *Kombinationskemoterapi*

Om bleomycin används som en del av kombinationskemoterapi ska dess toxicitet beaktas vid val och dosering av andra preparat med liknande toxicitetsspektrum.

En ökad risk för lungtoxicitet har rapporterats vid samtidig administrering av andra medel med lungtoxicitet, t.ex. BCNU (karmustin), mitomycin, cyklofosamid, metotrexat och gemcitabin. Lungtoxiciteten av bleomycin förstärks vid kombinerad behandling, framför allt med cisplatin. Särskild försiktighet ska iaktas med den här kombinationen. Data från litteraturen indikerar att cisplatin bara ska administreras efter bleomycin.

Hos patienter med testikel tumörer som behandlas med en kombination av bleomycin och vinkaalkaloider har Raynaudliknande fenomen rapporterats med akral ischemi som leder till nekros av perifera delar av kroppen (fingrar, tår, nästippen).

Hos patienter som har fått en kombinationsbehandling med cisplatin, vinblastin och bleomycin har ett positivt samband observerats mellan GFR (glomerulär filtrationshastighet) och lungfunktion. Bleomycin ska således användas med försiktighet till patienter med gravt nedsatt njurfunktion. En annan studie visade att en ökning av cisplatin doser var associerad med en minskning av kreatininclearance och därmed elimineringen av bleomycin.

### *Strålbehandling*

Tidigare eller aktuell strålbehandling av thorax bidrar i stor utsträckning till ökad frekvens och svårighetsgrad av lungtoxiciteten.

Tidigare eller aktuell strålbehandling av huvud och hals är en faktor som ökar stomatit och angulär stomatit kan försämrats. Det kan leda till inflammation i den faryngolaryngeala slemhinnan och i sällsynta fall leda till heshet.

### *Syrgaskoncentration*

Eftersom bleomycin har möjlighet att sensibilisera lungvävnaden ökar lungtoxiciteten om bleomycin administreras under kirurgiska ingrepp som omfattar ökad syrgastillförsel. Den inspiratoriska O<sub>2</sub>-koncentrationen ska därför minskas intraoperativt och postoperativt.

### *Granulocytokolonistimulerande faktor (GCSF)*

Ett ökat antal neutrofila granulocyter och stimulering av förmågan att generera fria syreradikaler efter administrering av GCSF kan potentiella lungskada.

#### *Digoxin*

Det finns fallrapporter om nedsatt effekt av digoxin som en följd av minskad oral biotillgänglighet vid kombination med bleomycin.

#### *Fenytoin och fosfenytoin*

Det finns fallrapporter om minskade fenytoinnivåer vid kombination med bleomycin. Risk för försämring av krampfall på grund av minskad absorption av fenytoin i mag-tarmkanalen, orsakad av cytotoxiska läkemedel eller risk för ökad toxicitet eller avsaknad av effekt av cytotoxiska läkemedel på grund av ökad hepatisk metabolism av fenytoin. Samtidig användning rekommenderas inte.

#### *Klozapin*

Samtidig användning av bleomycin och klozapin ska undvikas på grund av en ökad risk för agranulocytos.

#### *Antibiotika*

Den bakteriostatiska effekten av gentamicin, amikacin och tikarcillin kan vara nedsatt.

#### *Ciklosporin, takrolimus*

Kraftig immunsuppression med risk för lymfoproliferation föreligger.

#### *Levande vacciner*

Administrering av levande vacciner kan leda till allvarliga eller livshotande infektioner hos patienter vars immunsystem är försvagat av kemoterapimedel, inklusive bleomycin. Vaccination med levande vaccin ska undvikas hos patienter som får bleomycin. Använd ett inaktiverat vaccin om sådant finns (polio). Vaccination med gula febern-vaccin har lett till svåra och dödliga infektioner vid användning i kombination med immunsuppressiva kemoterapeutika. Denna risk är förhöjd hos patienter som redan är immunosupprimerade av sin underliggande sjukdom. Denna kombination får inte användas.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Det finns inte tillräckligt med data från användningen av bleomycin i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Baserat på resultaten av djurstudier och läkemedlets farmakologiska effekt finns en potentiell risk för embryonala och fetala missbildningar. Bleomycin passerar placenta.

Bleomycin ska således inte användas under graviditet, särskilt under den första trimestern, om det inte är absolut nödvändigt.

Om graviditet uppstår under behandling ska patienten informeras om riskerna för det ofödda barnet och övervakas noggrant. Genetisk rådgivning ska övervägas.

#### *Fertila kvinnor/preventivmedel hos män och kvinnor*

Både manliga och kvinnliga patienter ska använda adekvata preventivmedel upp till sex månader efter avslutad behandling.

Genetisk rådgivning rekommenderas även för patienter som vill ha barn efter behandling.

Råd om bevarande av sperma ska ges före behandling på grund av risken för irreversibel infertilitet som en följd av behandling med bleomycin.

### Amning

Det är okänt om bleomycin eller metaboliterna utsöndras i bröstmjolk. På grund av eventuella mycket skadliga effekter på barnet är amning under behandling med bleomycin kontraindicerat.

## Fertilitet

Behandling med bleomycin kan leda till irreversibel infertilitet.

### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Eventuella biverkningar av kemoterapi med bleomycin, t.ex. illamående och kräkningar, kan indirekt påverka patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

### 4.8 Biverkningar

#### a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I likhet med de flesta cytotoxiska medel kan bleomycin orsaka omedelbara och fördröjda toxiska effekter. Feber på injektionsdagen är tidigaste reaktionen. De vanligaste observerade biverkningarna hos 1 613 patienter som fått bleomycin var lungmanifestationer som interstitiell pneumoni eller lungfibros (10,2 %), hudskleros, pigmentering (40,6 %), feber och frossa (39,8 %), alopeci (29,5 %), anorexi och viktminskning (28,7 %), allmän sjukdomskänsla (16,0 %), illamående och kräkningar (14,6 %), stomatit (13,3 %) och nagelförändringar (11,2 %). Smärta vid injektionsstället och i tumörområdet har vid tillfällena också observerats. Andra sporadiska biverkningar inkluderar hypotoni och lokal tromboflebit efter intravenös injektion.

Det finns också rapporter om Raynauds fenomen, både när bleomycin ges som monoterapi och vid kombinationsbehandling.

#### b. Lista över biverkningar i tabellform

Följande biverkningar kan uppstå under behandling med bleomycin:

Frekvensen anges enligt följande:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Primärt Organsystem	Mycket vanliga $\geq 1/10$	Vanliga $\geq 1/100$ , $< 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$ , $\geq 1/100$	Sällsynta $\geq 1/10\ 000$ , $\geq 1/1\ 000$	Mycket sällsynta $\geq 1/10\ 000$	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer						Sepsis
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			Tumörsmärta			
Blodet och lymfsystemet			Myelo-suppression, leukopeni, neutropeni, trombocytopeni, blödning	Febril neutropeni		Pancytopeni, anemi
Immunsystemet		Anafylaxi, överkänslighet, idiosynkratiska läkemedelsreaktioner				
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk	Yrsel, förvirring			

Primärt Organsystem	Mycket vanliga $\geq 1/10$	Vanliga $\geq 1/100, < 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000, \geq 1/100$	Sällsynta $\geq 1/10\ 000, \geq 1/1\ 000$	Mycket sällsynta $\geq 1/10\ 000$	Ingen känd frekvens
Hjärtat				Hjärtinfarkt, perikardit, bröstsmärta		
Blodkärl			Hypotoni	Cerebral infarkt, trombotisk mikroangiopati, hemolytiskt uremiskt syndrom, cerebral arterit, Raynauds fenomen, arteriell trombos, djup ventrombos		Perifer ischemi
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Interstitiell pneumonit, lungfibros, dyspné	Andnöds-syndrom hos vuxna (ARDS), lungsvikt, lungemboli				
Magtarmkanalen	Minskad aptit, viktnedgång, illamående, kräkningar, mukosit, stomatit		Angulär cheilit, diarré			
Lever och gallvägar				Nedsatt leverfunktion		
Hud och subkutan vävnad	Erytem, klåda hudbristningar, blåsbildning, hyperpigmentering, ömhet och svullnad av fingertopparna, hyperkeratos, håravfall	Exantem, urtikaria, hudrodnad, induration, ödem, flagellat dermatit	Deformation och missfärgning av naglarna, blåsbildning vid tryckpunkter	Skleroderma		
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Muskel- och ledvärk			
Njurar och urinvägar			Oliguri, dysuri, polyuri,			

Primärt Organsystem	Mycket vanliga $\geq 1/10$	Vanliga $\geq 1/100, < 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000, \geq 1/100$	Sällsynta $\geq 1/10\ 000, \geq 1/1\ 000$	Mycket sällsynta $\geq 1/10\ 000$	Ingen känd frekvens
			urinretention			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Feber (pyrexia), frossa, sjukdomskänsla	Smärta i tumörområdet, flebit, hypertrofi i venväggarna och konstriktion i veningång (vid intravenös administrering), induration (vid intramuskulär eller lokal administrering)		Tymörlyssyndrom	

### c. Beskrivning av utvalda biverkningar

Feber och frossa kan utvecklas med en tidsfördröjning på 45 timmar eller mer efter administrering av detta läkemedel. Eftersom det finns ett dos-responssamband mellan febern och dosen vid en given tidpunkt, och om febern är svår, ska lämpliga åtgärder vidtas, t.ex. administrering av en reducerad dos vid kortare intervaller, eller behandling med antihistaminer eller febernedsättande medel före och/eller efter administrering av detta läkemedel.

Om kutana biverkningar uppstår hos AIDS-patienter ska behandlingen avbrytas och inte återupptas. Hud- och slemhinnelesioner är de vanligaste biverkningarna och har observerats hos upp till 50 % av de behandlade patienterna. De består av induration, ödem, klåda utslag, hudbristningar, ulceration, blåsbildning, hyperpigmentering, ömhet, svullnad av fingertoppar, hyperkeratos, nagelförändringar, blåsbildning vid tryckpunkter som armbågar, håravfall och stomatit.

Slemhinesår tycks vara värre vid kombinationen bleomycin och strålbehandling eller andra läkemedel som är toxiska för slemhinnor. Hudtoxicitet uppstår i ett relativt sent stadium och har samband med totaldosen. Det utvecklas vanligtvis under den andra eller tredje veckan efter administrering av 150 till 200 enheter bleomycin.

Biverkningar i mag-tarmkanalen som illamående och kräkningar är möjliga, men observeras oftare vid högdosregimer. Antiemetika kan vara till hjälp. Nedsatt aptit och viktninskning är vanliga och kan fortsätta under en lång tid efter avslutad behandling.

### Benmärg

Bleomycin tycks inte ha några signifikanta benmärgshämmande egenskaper. Trombocytopeni som uppstår i samband med behandling med bleomycin har inte tillskrivits nedsatt produktion av trombocyter, utan snarare till ökad destruktion av trombocyter.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
 Biverkningsregistret  
 PB 55  
 00034 FIMEA



## 4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik antidot. Det är i stort sett omöjligt att eliminera bleomycin från kroppen med dialys.

Den akuta reaktionen efter en överdosering består av hypotoni, feber, takykardi och generella symtom på chock. Behandlingen är uteslutande symptomatisk. Vid andningskomplikationer ska patienten behandlas med en kortikosteroid och ett bredspektrumantibiotikum. Vanligtvis är lungreaktionen på en överdosering (fibros) inte reversibel, om den inte diagnostiseras på ett tidigt stadium.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytotoxiska antibiotika och närbesläktade substanser  
ATC-kod: L01DC01

Bleomycin är blandning av basiska vattenlösliga glykopeptid-antibiotika med cytotoxisk aktivitet. Bleomycin verkar genom att interagera med både enkel- och dubbelsträngad DNA (deoxiribonukleinsyra) som leder till både enkel- och dubbelsträngad spjälkning som i sin tur leder till hämning av celledelning, hämning av tillväxt och hämning av DNA-syntes. Bleomycin kan i mindre omfattning också påverka RNA (ribonukleinsyra) och proteinbiosyntes.

Den viktigaste faktorn i vävnadsselektivitet hos bleomycin är skillnader i intracellulär inaktivering. Skivepitelceller med sitt låga innehåll av bleomycinhydrolas är mycket känsliga för bleomycin. Kromosomavvikelse som fragmentering, kromatidbrott och translokationer uppstår i känsliga vävnader, både frisk och neoplastisk.

Bleomycin kan vara feberframkallande. Det leder till liten eller ingen benmärgstoxicitet och ingen immunsuppression.

Bleomycin kan användas som monoterapi eller i kombination med strålbehandling eller andra cytotoxiska medel.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

#### Absorption

Bleomycin absorberas i mycket begränsad omfattning oralt. Efter intravenös bolusinjektion av  $15 \times 10^3$  IU/m<sup>2</sup> kroppsyta nås maximala plasmakoncentrationer på 1-10 IU efter cirka 10 minuter. Efter intramuskulär injektion av  $15 \times 10^3$  IU nås maximala plasmakoncentrationer på cirka 1 IU efter cirka 30 minuter. Kontinuerlig infusion av  $30 \times 10^3$  IU bleomycin under 4-5 dagar leder till en genomsnittlig plasmakoncentration vid steady state på 1-3 IU/ml. Efter intrapleuralt eller intraperitonealt administrering absorberas bleomycin systemiskt. Efter intrapleuralt administrering absorberas cirka 45 % av dosen till cirkulationen.

#### Distribution

Bleomycin distribueras snabbt till vävnaden. De högsta koncentrationerna ackumuleras i hud, lungor, peritoneum och lymfkörtlar. Låga koncentrationer ses i benmärg. Bleomycin är inte detekterbart i cerebrospinalvätska efter intravenös injektion. Bleomycin passerar placentabarriären. Den skenbara distributionsvolymen ( $V_d$ )<sub>B</sub> tros vara cirka  $0,27 \pm 0,09$  l/kg. Bleomycin binder bara i begränsad omfattning till plasmaproteiner.

#### Metabolism

Inaktiveringen sker via hydrolaser, som har detekterats i plasma, lever, mjälte, tarm och benmärg. Däremot är hydrolasernas enzymatiska aktivitet låg i hud och lungor.

### Eliminering

Elimineringshalveringstiden ( $T_{1/2\beta}$ ) är cirka 3 timmar efter intravenös administrering av en bolusinjektion. Två elimineringsfaser uppstår, en kort initial fas ( $t_{1/2\alpha}$ ; 24 min.) följt av en längre terminal fas ( $t_{1/2\beta}$ ; 2-4 timmar). Efter kontinuerlig intravenös infusion kan elimineringshalveringstiden öka till 9 timmar. Systemisk plasmaclearance (Cl<sub>s</sub>) är cirka 1,1 ml/min/kg kroppsvikt. Cirka 2/3 av den administrerade dosen utsöndras oförändrad i urinen, troligen via glomerulär filtration.

Efter en intravenös eller en intramuskulär injektion återfinns cirka 50 % av den aktiva substansen i urinen. Halveringstiden är betydligt förlängd hos patienter med nedsatt njurfunktion, i sådan omfattning att dosminskningar krävs. Vid kreatininclearance på 35 ml/min minskar den renala utsöndringen till under 20 % med risk för ökade plasmanivåer. Tidigare observationer indikerar att bleomycin är svårt att dialysera.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Djurförsök har visat teratogena, mutagena och karcinogena egenskaper för bleomycin. Mutagena effekter hos människa vid kliniskt relevanta exponeringsnivåer.

Med tanke på reproduktionstoxicitet har olika effekter observerats i möss och råtta. Hos kanin observerades ingen teratogenicitet. I mus var honans reproduktionsceller mer känsliga för cytotoxiska och mutagena effekter av bleomycin är hanens celler.

Kromosomavvikelse observerades i benmärgsceller hos människa. Betydelsen av detta för embryonal/fetal utveckling hos människa är okänd.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Saltsyra (för pH-justering)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Bleomycin ska inte blandas med lösningar av essentiella aminosyror, riboflavin, askorbinsyra, dexametason, aminofyllin, bensylpenicillin, karbenicillin, cefalotin, cefazolin, diazepam, furosemid, glutation, väteperoxid, hydrokortisonnatriumsuccinat, metotrexat, mitomycin, nafcillin, penicillin G, substanser som innehåller sulfhydrylgrupper, terbutalin eller tioler. Eftersom bleomycin bildar kelatkomplex med bi- och trivalenta kationer ska det inte blandas med lösningar som innehåller sådana joner (särskilt koppar).

Med undantag för de läkemedel som anges under avsnitt 6.6 (Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering), får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år

Den beredda/spädda lösningen ska användas omedelbart.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C).

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning/spädning finns i avsnitt 6.3.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

6 ml injektionsflaska av tubulärt, klart typ I-glas med propp av bromobutylgummi och förseglad med en flip-off-försegling av aluminium.

Finns i förpackningar med 1, 10 eller 100 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)

Endast för engångsbruk. Den beredda lösningen är en klar, ljusgul lösning. All oanvänd lösning ska kasseras.

### Säker hantering

De allmänna riktlinjerna för säker hantering av cytotoxiska läkemedel måste beaktas. Lämpliga försiktighetsåtgärder ska vidtas för att förhindra kontakt med hud, slemhinnor och ögon. Vid kontaminering ska drabbade delar tvättas noggrant med vatten.

Skyddskläder ska bäras vid hantering av urin producerad under upp till 72 timmar efter administrering av bleomycin.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### Instruktioner för beredning av injektions-/infusionsvätska, lösning:

Hela innehållet i en injektionsflaska ( $15 \times 10^3$  IU) ska lösas i lämplig mängd lösningsmedel för beredning av lösningen. Den mängd IU som krävs för behandlingen tas därefter från denna lösning.

### Intramuskulär injektion

Lös innehållet i en injektionsflaska i 1-5 ml fysiologisk koksaltlösning. I händelse av kraftigt lokalt obehag kan ett lokalt bedövningsmedel tillsättas till injektionslösningen, t.ex. 1,5-2 ml lidokainhydroklorid 1 %.

### Intravenös injektion

Lös innehållet i en injektionsflaska i 5-10 ml fysiologisk koksaltlösning.

### Intravenös infusion

Lös innehållet i en injektionsflaska i 200-1 000 ml fysiologisk koksaltlösning.

### Intraarteriell injektion

Lös innehållet i en bleomycininjektionsflaska i minst 5 ml fysiologisk koksaltlösning.

### Intraarteriell infusion

Lös bleomycin i 200-1 000 ml fysiologisk koksaltlösning. Heparin kan tillsättas för att förhindra trombos vid injektionsstället, speciellt om infusionen administreras under en längre period.

### Subkutan injektion

Lös innehållet i en injektionsflaska i maximalt 5 ml fysiologisk koksaltlösning. Absorption efter en subkutan injektion är fördröjd och kan påminna om en långsam intravenös infusion. Denna typ av administrering används sällan. Försiktighet måste iaktas för att undvika intradermal injektion.

### Intrapleural instillation

Efter pleural dränering löses bleomycin i 100 ml fysiologisk koksaltlösning och instilleras via punktionskanylen eller dräneringskatetern. Därefter tas kanylen eller katetern bort. För att säkerställa

jämn fördelning av bleomycin i den serösa kaviteten ska patientens position ändras var 5:e minut under en period på 20 minuter.

Intratumoral injektion

Bleomycin löses i fysiologisk koksaltlösning, för att ge en koncentration på  $1-3 \times 10^3$  IU/ml.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

MT nr: 33412

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 14.09.2016

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

22.02.2022