

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bleomycin Baxter 15 000 KY injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää bleomysiinisulfaattia vastaten 15 000 KY [Ph.Eur] bleomysiiniä. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine/infuusiokuiva-aine, liuosta varten.
Bleomycin kuiva-aine on valkoinen tai kellanvalkoinen jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pään ja kaulan alueen kuten suuontelon, kielen, nielu- ja kitarisojen, nenä-nielun, suu-nielun, kurkunpään, nenän sivuonteloiden, kitalaen, huulten, ikenien ja kurkunkannen, ruokatorven, keuhkoputken, kohdunkaulan, ulkoisten sukuelinten kuten peniksen, vulvan ja vaginan sekä ihon levyepiteelikarsinoomat. Malignit lymfoomat (non-Hodgkinin lymfoomat) ja Hodgkinin tauti. Kivesten kasvaimet. Bleomycinin on todettu vähentävän pahanlaatuisten kasvainten aiheuttamaa nesteen kertymistä ruumiin onteloihin.

Käyttörajoitus: Valmistetta saa käyttää ainoastaan sädehoitoklinikoiden valvonnassa ja niissä aloitetussa hoidossa.

4.2 Annostus ja antotapa

Ainoastaan tämän lääkkeen käytöstä kokemusta omaavat lääkärit voivat antaa bleomysiini-hoitoa.

Annostus pitää määrittää yksilöllisesti. Annos ja hoidon kesto ja/tai hoitovälit riippuvat käyttöaiheesta, yhdistelmäterapian hoito-ohjelmasta ja potilaan yleisestä terveydentilasta, elintoiminoista ja laboratorioarvoista.

Potilaille pitää antaa 1 000 – 2 000 KY:n testiannos anafylaktisen reaktion mahdollisuuden takia. Ellei akuuttia reaktiota esiinny, voidaan noudattaa normaalia annostuskaaviota.

Neoplastisten sairauksien primaarihoidossa Bleomycin on mieluiten kombinoitava muihin sytostaatteihin. Pelkkää Bleomyciniä voidaan käyttää yksittäisissä tapauksissa sekundaarisena, palliativisena hoitona ja mahdollisesti sädehoitoon yhdistettynä.

Levyepiteelikarsinoomissa injisoidaan 10 000-15 000 KY/m² kerran ja kivesten kasvaimissa 1-2

kertaa viikossa laskimoon tai lihakseen. Hodgkinin taudin ja non-Hodgkinin lymfoomien hoidossa injisoidaan 5 000-10 000 KY/m² kerran viikossa laskimoon tai lihakseen.

Kivesten kasvainten hoidossa infusoidaan joka 3.-4. viikko 5-6 peräkkäisenä päivänä laskimoon 15 000-20 000 KY /m²/vrk 6-24 tunnin aikana.

Levyepiteelikarsinoomissa infusoidaan joka 3.-4. viikko 4-7 peräkkäisenä päivänä laskimoon 10 000-15 000 KY /m²/vrk 6-24 tunnin aikana.

Sädehoitoon kombinoitaessa injisoidaan 15 000 KY lihakseen ½-1 tuntia ennen sädehoitoa korkeintaan kolme kertaa viikossa.

Maligneissa pleuraeffusioissa annetaan pleuraontelon aspiraation jälkeen 60 000 KY liuotettuna 100 ml:aan 9 mg/ml natriumkloridi-infusionestettä. Tasaisen jakautumisen varmistamiseksi pleuraontelossa on potilasta käännettävä tasaisin välein ensimmäisten 20 minuutin aikana. Tarvittaessa hoito toistetaan kuukauden kuluttua.

Bleomycinin kokonaisannos ei saa ylittää 400 000 KY (n. 225 000 KY/m²), ellei lääkityksen jatkaminen ole keuhkofunktio tutkimusten perusteella turvallista.

Yhdistelmähoidossa muiden antineoplastisten aineiden tai sädehoidon kanssa on yllämainittuja annoksia pienennettävä.

Käyttö iäkkäille potilaille

Toksisuuksien seuranta ja annosmuutoksien tarve iäkkäille potilaille heijastaa suurempaa maksan, munuaisten, sydämen tai muiden elinten toiminnan heikentymistä ja samanaikaisia sairauksia tai muita lääkehoitoja tässä potilasryhmässä.

Iäkkäillä potilailla kokonaisannosta pienennetään seuraavasti:

Ikä	Kokonaisannos	Viikkoannos
>80 vuotta	100 000 KY	15 000 KY
70 - 79 vuotta	150 000 – 200 000 KY	30 000 KY
60 - 69 vuotta	200 000 – 300 000 KY	30 000 – 60 000 KY
<60 vuotta	400 000 KY	30 000 – 60 000 KY

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen pienentämistä suositellaan munuaisten vajaatoiminnassa. Kreatiinipuhdistuman ollessa < 50 ml minuutissa (tai seerumin kreatiinipitoisuus > 500 µmol/l) annosta pienennetään 40 – 70 %:iin tavallisesta annoksesta.

Käyttö pediatrialle potilaille

Tietoa ei ole saatavilla.

4.3 Vasta-aiheet

- tunnettu yliherkkyys tai idiosynkraattiset reaktiot bleomysiinille
- akuutti pneumonia, heikentynyt keuhkojen toiminta tai hengityselimistön verenkiertohäiriöt (esim. keuhkoveritulppa, keuhkofibroosi)
- imetys (ks. kohta 4.6)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Koska bleomysiini saattaa vaikuttaa teratogeenisesti sekä mies- että naissukupuoliin, on tehokasta ehkäisyä käytettävä hoidon aikana sekä 6 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Kuten useat sytotoksiset aineet, voi bleomysiinikin aiheuttaa välittömiä tai viivästyneitä toksisia reaktioita.

Varoitukset

Keuhkovaikutukset

Bleomysiinillä hoidettavien potilaiden keuhkojen toimintaa on tarkkailtava huolellisesti. Keuhkovaikutukset mukaan lukien interstitiaalinen pneumoniitti ovat vakavimpia haittavaikutuksia, joita ilmenee n. 10%:lla hoidetuista potilaista hoidon aikana tai harvoin hoidon jälkeen. Säännöllistä rintakehän röntgenkuvausta suositellaan, mieluiten kerran viikossa ja 4 viikon ajan hoitajakson päättymisen jälkeen.

Yleisin haittavaikutus on interstitiaalinen pneumoniitti. Jos tätä ei heti diagnosoida eikä hoideta, voi se edetä keuhkofibroosiksi, joka voi olla fataali. Hoitoa saaneiden potilaiden kuolleisuus keuhkofibroosiin on noin 1%. Bleomysiinin keuhkotoksisuus on sekä annos- että ikäriippuvaista kokonaisannoksen ylittäessä 400 000 KY (n. 225 000 KY/m²). Keuhkotoksisuutta voi esiintyä myös matalammilla annoksilla erityisesti iäkkäillä potilailla (yli 70-vuotiailla), tai potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta tai keuhkosairaus, tai potilailla, jotka ovat saaneet tai parhaillaan saavat rintakehän sädehoitoa sekä potilailla, jotka saavat lisähappea. Riski on huomattavasti kasvanut rintakehänsädehoidon yhteydessä sekä kirurgisen anestesian aikana, kun potilas saa lisähappea. Keuhkotoksisuutta ei voi ennustaa ja joskus sitä esiintyy myös nuorilla potilailla matalilla annoksilla. Verisuonimuutoksia ilmenee keuhkoissa, jolloin verisuonten kimmoisuus paikoin häviää. Keuhkotoksisuuden varhaisia oireita ovat dyspnea ja rohina keuhkoissa. Jos keuhkomuutoksia havaitaan, lääkärin on arvioitava pitääkö hoito keskeyttää, kunnes voidaan arvioida johtuvatko muutokset tästä lääkkeestä. Potilaita tulee hoitaa laajakirjoisilla antibiooteilla ja kortikosteroideilla.

Herkkyys bleomysiinin keuhkovaikutuksille kasvaa iän myötä. Jos hengästymistä tai hengitysvaikeuksia ilmenee eivätkä ne johdu kasvaimesta tai muusta samanaikaisesta keuhkosairaudesta, pitää bleomysiinin annostelu välittömästi keskeyttää ja potilasta hoitaa kortikosteroideilla ja laajakirjoisilla antibiooteilla.

Neutrofiilisten granulosityttien määrän lisääntyminen ja niiden kyky tuottaa superoksidiradikaaleja, granulosityttiryhmiä stimuloivan kasvutekijän (g-CSF) antamisen jälkeen, voi pahentaa keuhkovaurioita.

Kuume

Välittömin reaktio on kuume hoitopäivänä. Kuume nousee joskus 2-6 tunnin kuluttua ensimmäisestä annostelusta. Vaikean jatkuvan kuumeen yhteydessä on tarpeen antaa antipyreettejä. Annostelun jatkuessa kuumeen todennäköisyys pienenee.

Iho ja limakalvot

Akuutin ihotoksisuuden potentiaalisen uusiutumisen mahdollisuuden takia Bleomycin-hoito on keskeytettävä AIDS-potilailla, joilla esiintyy ihoon liittyviä haittavaikutuksia.

Limakalvojen haavautuminen voi pahentua samanaikaisen sädehoidon tai muiden limakalvotoksisten lääkkeiden samanaikaisen käytön aikana. Ihotoksisuus ilmenee suhteellisen myöhäisessä vaiheessa yleensä toisen tai kolmannen hoitoviikon aikana bleomysiinin kokonaisannoksen

ylittäessä 90 000 KY ja korreloi kumulatiiviseen annosteluun.

Yliherkkyysoireet mukaan lukien idiosynkraattiset reaktiot

Idiosynkraattisia reaktioita, joiden kliiniset oireet muistuttavat anafylaksiaa/anafylaktoidisia reaktioita, voi esiintyä bleomysiinillä hoidetuilla potilailla. Reaktioita on raportoitu noin 1% :lla lymfoomapotilaista. Reaktio voi ilmetä välittömästi tai useiden tuntien kuluttua, usein ensimmäisen tai toisen annoksen jälkeen. Oireita ovat hypotensio, sekavuus, kuume, vilunväreet ja pihisevä hengitys. Fataaleja tapauksia on raportoitu. Hoito on oireenmukaista sisältäen keuhkoja avaavaa ja verenpainetta nostavaa lääkitystä, antihistamiinia ja kortikosteroideja.

Ruoansulatuselimistö

Gastrointestinaalisia haittavaikutuksia, kuten pahoinvointia ja oksennuksia, voi esiintyä. Ne ovat yleisempiä käytettäessä suurempia annoksia. Antiemeeteillä voi olla vaikutusta. Anoreksia ja painon lasku ovat yleisiä haittavaikutuksia ja voivat jatkua pitkään hoidon päättymisen jälkeen.

Mutageenisuus ja vaikutukset fertiilitettiin

Bleomysiinillä voi olla mutageenisia vaikutuksia sekä mies- että naissukupuolissa. Bleomysiinillä hoidettavien miesten ei pidä siittää lasta hoidon aikana sekä 6 kuukauden aikana hoidon päättymisen jälkeen. Naisten ja miesten pitää käyttää tehokasta ehkäisyä näinä ajanjaksoina (ks. kohta 4.6). Hedelmällisessä iässä olevia potilaita pitää neuvoa palautumattoman hedelmättömyyden riskistä.

Tuumorilyysisyndrooma

Kuten muutkin sytotoksiset lääkeaineet, voi bleomysiinikin aiheuttaa hyvin harvoin tuumorilyysioireyhtymää potilailla, joiden kasvaimet ovat nopeakasvuisia. Riittävä tukihoito sekä farmakologiset toimenpiteet voivat estää tai lievittää tällaisia komplikaatioita.

Muuta

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. 4.2 Annostus ja antotapa). Vaskulaarista toksisuutta on raportoitu harvoin. Tapaukset ovat kliinisesti heterogeenisiä sisältäen sydäninfarkteja, halvauksia, tromboottista mikroangiopatiaa kuten hemolyttis-ureemista oireyhtymää sekä serebellaarista arteriittia.

Nivelreuma voi pahentua bleomysiinihoidon vuoksi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikainen, suunniteltu tai peräkkäinen toksisten vaikutusten (farmakodynaamisten tai farmakokineettisten yhteisvaikutusten) todennäköisyyttä tai vakavuutta lisäävien muiden aineiden tai hoitojen anto vaatii yksilöllistä odotettujen riskien ja hyötyjen huolellista arviointia. Potilaita, jotka saavat tällaisia yhdistelmiä, pitää seurata huolellisesti toksisuuden varalta, jotta siihen voidaan puuttua ajoissa.

Keuhkomuutosten riskin lisääntymistä on myös raportoitu yhdistelmähoitossa esimerkiksi syklofosfamidin, karmustiinin, gemsitabiinin, metotreksaatin tai mitomysiinin kanssa.

Yhdistelmähoito ja aikaisempi tai samanaikainen sädehoito rintakehän alueella on tärkeä keuhkotoksisuuden ilmenemiseen ja sen vaikeusasteeseen vaikuttava riskitekijä (ks. kohta 4.4). Keuhkofibroosin riski on lisääntynyt, jos hengitysilman O₂ -pitoisuus ylittää 30%. Koska bleomysiinillä on mahdollinen keuhkokudosta ärsyttävä vaikutus, kasvaa keuhkotoksisuus potilailla, jotka saavat bleomysiiniä samanaikaisesti happihoidon kanssa. Siksi happihoitoa suositellaan vähennettäväksi leikkauksen aikana ja sen jälkeen.

Eräille kivessyövän hoitoon bleomysiinin ja vinka-alkaloidien yhdistelmää saaneille potilaille on kehittynyt Raynaudin taudin tyyppinen oireyhtymä. Iskemia voi aiheuttaa kehon ääreisosien nekroosia (sormet, varpaat, nenänpää).

Potilailla, joita on hoidettu sisplatiini-, vinblastiini- ja bleomysiini- kolmiyhdistelmähoidolla, on todettu käänteinen korrelaatio glomerulaarisen suodattumisnopeuden ja keuhkotoksisuuden välillä. Bleomysiiniä tulee siksi käyttää varoen potilailla, joilla on voimakkaasti alentunut munuaisten toiminta. Erään tutkimuksen mukaan suuri sisplatiiniannos voi alentaa kreatiniinipuhdistumaa ja siten bleomysiinin eliminaatiota.

Neutrofiilisten granulosityyttien määrän lisääntyminen ja niiden kyky tuottaa superoksidiradikaaleja, granulosityyttiryhmiä stimuloivan kasvutekijän (g-CSF) antamisen jälkeen, voi pahentaa keuhkovaurioita.

Bleomysiini voi vähentää asetyylidigoksiinin ja fenytoiinin imeytymistä.

Rokotteet: Kemoterapian immunosuppressiivisten vaikutusten voidaan odottaa heikentävän vastetta rokotteisiin. Elävien rokotteiden käyttö voi johtaa rokotteen aiheuttamaan infekioon.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Bleomysiinin käyttöä tulisi välttää raskauden aikana, erityisesti ensimmäisen kolmanneksen aikana. Jos bleomysiinin käyttö nähdään ehdottoman tarpeelliseksi raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana, potilasta tulee informoida raskaudenkeskeytyksen mahdollisuudesta. Jos hoitoa ei voida lopettaa ja potilas haluaa jatkaa raskauttaan, voidaan kemoterapeuttinen lääkitys ottaa käyttöön ensimmäisen kolmanneksen jälkeen, mutta vasta kun potilas on saanut tiedon bleomysiinin pienestä, mutta mahdollisesta teratogeenisestä riskistä.

Toimenpiteet raskauden ehkäisemiseksi: bleomysiini voi aiheuttaa synnynnäisiä epämuodostumia. Hedelmöitys ei ole suositeltavaa hoidon aikana eikä 6 kuukauteen hoidon jälkeen. Hedelmällisessä iässä olevien naisten tulisi käyttää tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 6 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen. Hoidettaessa miehiä bleomysiinillä, tulisi heitä informoida sperman tallentamisen mahdollisuudesta ennen hoidon alkua.

Imetys

Imetys pitää keskeyttää ennen bleomysiinihoidon aloittamista, koska se voi olla haitallista lapselle. Bleomysiinin siirtymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa.

Fertiliteetti

Ks. kohdasta 4.4 lisätietoa fertiliteetistä.

Bleomysiinillä on eläintutkimuksissa osoitettu olevan sekä teratogeenistä ja karsinogeenistä potentiaalia (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat iho- ja limakalvomuutokset, joita esiintyy enimmillään 50 %:lla hoidetuista potilaista. Nämä haittavaikutukset ilmaantuvat usein vasta hoidon kestänyt jonkin aikaa.

Vakavimpia haittavaikutuksia ovat keuhkomuutokset, yleensä interstitiaalinen pneumonia, jota esiintyy noin 10 %:lla kaikista hoidetuista potilaista. Hoitamaton interstitiaalinen keuhkokuume voi kehittyä keuhkofibroosiksi ja johtaa kuolemaan 1 %:lla hoidetuista potilaista. Yksilöllistä vaihtelua esiintyy, mutta keuhkotoksinen vaikutus on yleensä annoksesta ja iästä riippuvainen ja sitä esiintyy useammin kokonaisannoksen ollessa yli 400 000 KY sekä yli 70-vuotiailla potilailla.

Haittavaikutukset listattu MeDRA elinjärjestelmäluokan ja sitten suositellun termin mukaisesti vakavuusjärjestyksessä, kun se on mahdollista. Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä arviointiin).

Kohde (MedDRA)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos			Myelosuppressio Leukopenia Neutropenia Trombosytopenia Hemorragia	Kuumeinen neutropenia		
Immuunijärjestelmä		Idiosynkraattiset reaktiot				Anafylaksia Yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Heikentynyt ruokahalu			Tuumorilyysioireiyhtymä	
Psyykkiset häiriöt			Sekavuus			
Hermosto		Päänsärky	Huimaus			
Sydän				Sydäninfarkti* Perikardiitti		
Verisuonisto			Hypotensio	Aivoverisuoni toksisuus (kuten subaraknoidaalinen vuoto, tromboosi embolia, halvaus) Tromboottinen mikroangiopatia		Syvä laskimotromboosi

				Hemolyyttis- ureeminen syndrooma, Aivoveri- suonten arte- riitti Raynaud'n taudin tyyppinen oi- reyhtymä Valtimot- romboosi		
Hengityseli- met, rinta- kehä ja väli- karsina	Interstitiaali- nen pneumo- niitti Dyspnea	Keuhkofib- roosi*				Hengityksen vajaatoi- minta Akuutti hen- gitysvai- keusoireyh- tymä Organisoi- tuva pneu- monia Pneumoniitti Keuhkoveri- tulppa Diffuusi al- veolivaurio
Ruoansula- tuselimistö		Painon pu- toaminen Pahoinvointi Oksentelu Mukosiitti Stomatiitti	Suupielen tulehdus Ripuli			
Maksa ja sappi				Maksan toi- minnan häi- riöt		Hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudos	Eryteema Kutina Striat Rakkoja Pigmentaati- häiriö Sormen päi- den arkuus ja turvotus	Ihottuma, Urtikaria Erythroder- mia Kovettumat Hyperkera- toosi Alopekia	Kynsimuu- tokset –ja värjäytymät Painaumien aiheuttamat rakkulat esim. kyy- närpäissä			Eryteema multiforme Dermatiitti Siimainen dermatiitti
Luusto, li- hakset ja si- dekudos			Myalgia Artralgia	Systeminen skleroosi		
Syynnäiset ja perinnölliset/						Sikiökuo- lema

geneettiset häiriöt						
Yleisoireet ja antopai- kassa todet- tavat haitat		Kuume Kankeus Sairauden tunne Turvotus	Kasvainalu- een kipu Flebiitti Laskimosei- nän hy- pertrofia ja laskimon ah- taus (i.v. an- nostelu) Kovettumat (i.m. tai pai- kallisannos- telu)			Vilunväreet Perifeerinen edeema Injektiokoh- dan kipu

* mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia

Idiosynkraattisia reaktioita, joiden kliiniset oireet muistuttavat anafylaksiaa, on ilmoitettu noin 1 %:lla lymfoomapotilaista. Reaktio voi ilmaantua heti tai useiden tuntien kuluttua, ja yleensä ensimmäisen tai toisen annoksen jälkeen. Jos AIDS-potilaalla ilmenee ihoon liittyviä haittavaikutuksia, on hoito keskeytettävä, eikä sitä saa aloittaa uudelleen.

Harvinaisia verisuonitoksisuustapauksia (sydäninfarkti, halvaus, tromboottinen mikroangiopatia, serebraalinen aivoarteriitti) on ilmoitettu yhdistelmähoidossa muiden neoplastisten lääkkeiden kanssa. Paikallisia tromboflebiittejä voi ilmaantua laskimonsisäisessä annostelussa.

Pistoskohdan ja kasvainkohdan kipua sekä lihas- ja nivelkipua on ilmoitettu.

Haittavaikutukset kuten kynsimuutokset, ihomuutokset, joissa arkuutta, punaisuutta, pigmentaatiota, hyperplasiaa, kovettumista, turvotusta, rakkulan muodostusta, ovat harvoin vakavia ja häviävät useimmiten, kun hoito lopetetaan.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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

Oireet: Akuutti bleomysiinin yliannos voi aiheuttaa hypotensiota, kuumetta, nopeaa sykettä ja yleisiä sokin oireita.

Hoito: Spesifistä antidoottia ei ole. Hoito on symptomaattista. Hengitysvaikeuksia hoidetaan kortikosteroideilla ja laajaspektrisillä antibiooteilla. Bleomysiinin poistaminen elimistöstä dialyysillä on vaikeaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Syöpälääkkeet
ATC-koodi L01D C01

Bleomysiinisulfaatti sisältää *Streptomyces verticillus*-viljelmästä eristettyjä sytotoksisia glykopeptidiantibiootteja.

Bleomysiini sisältää 13 emäksistä glykopeptidiä. Sen molekyylipaino on n. 1 400.

Bleomysiinin vaikutusmekanismia ei vielä tunneta riittävästi. On kuitenkin todennäköistä, että se estää DNA-synteesiä ja vähäisessä määrin myös RNA- ja valkuaisainesynteesiä. Tutkimukset osoittavat lisäksi, että se aiheuttaa suurina pitoisuuksina DNA-ketjujen katkeamista. Bleomysiinin vaikutus näyttää olevan suurin solusyklin G₁- ja M -faasien välillä.

Seerumin pitkäaikaisella, matalalla Bleomysiinipitoisuudella on monentyypissä tuumoreissa reversiibeli vaikutus solusykliin S- ja G₂ -faasien välillä. Bleomysiini näyttää myös estävän solun korjausentsyymien vaikutuksen. Sillä ei ole immunosuppressiivista vaikutusta luuytimeen. Hoidon alkuvaiheessa on joissakin tapauksissa havaittu vaikutusta veren trombosyytteihin.

Bleomysiinin hakuisuus levyepiteeliin on suuri. Erityisen suuria pitoisuuksia on mitattu ihossa, keuhkoissa, peritoneumissa ja imukudoksessa. Sädehoidon ja bleomysiinin yhdistämisellä näyttää olevan synergistinen vaikutus. Levyepiteelikarsinooman hoidossa saadaan paras vaikutus erilais-
tuneimmissa muodoissa.

5.2 Farmakokinetiikka

Bleomysiini sitoutuu vain vähäisessä määrin plasman proteiineihin. Bleomysiini ei läpäise veriaivoestettä. Näennäinen puoliintumisaika plasmassa on noin 3 tuntia ja pitkäaikaisinfuusiossa se pitenee noin 9 tuntiin. Noin 2/3 bleomysiiniannoksesta erittyy muuttumattomana munuaisten kautta. Vuorokauden kuluttua laskimoon tai lihakseen annetusta injektiosta on noin 50 % erittynyt virtsaan. Munuaisten vajaatoiminta hidastaa eliminaatiota.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeiden mukaan bleomysiinillä on teratogeenista ja karsinogeenista vaikutusta. Bleomysiinillä ei ole Amesin testissä havaittu mutageenista vaikutusta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Bleomycin Baxter ei sisällä apuaineita.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

42 kuukautta.

Fysiologisella natriumkloridiliuoksella 9 mg/ml tai glukoosiliuoksella 50 mg/ml laimennettu käyttövalmis injektio/infuusioneste säilyy kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 12 tuntia huoneenlämmössä, 15 – 25 °C:ssa, valolta suojattuna. Mikrobiologisista syistä käyttövalmis liuos tulisi käyttää välittömästi. Mikäli käyttövalmista liuosta ei käytetä välittömästi, säilytysaika- ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän omalla vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).

Käyttövalmiiksi laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Injektiopullo 10 x 15 000 KY.

Injektiopullot ovat värittömiä lasipulloja.

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Bleomycin injektio-/infuusiokuiva-aine liuotetaan 9 mg/ml natriumkloridi-injektionesteeseen tai 50 mg/ml glukoosiliuokseen. Glukoosiin liuotettu Bleomycin Baxter tulee säilyttää lasipullossa.

Injektio lihakseen: Injektiopullon sisältö (15 000 KY bleomysiiniä) liuotetaan 5ml:aan steriiliä 9 mg/ml natriumkloridi- tai 50 mg/ml glukoosi-injektionestettä.

Laskimoinfuusio: Injektiopullon sisältö (15 000 KY bleomysiiniä) liuotetaan 5 ml:aan steriiliä 9 mg/ml natriumkloridi- tai 50 mg/ml glukoosi-injektionestettä, minkä jälkeen liuos laimennetaan 200-1000 ml:aan steriiliä 9 mg/ml natriumkloridi- tai 50 mg/ml glukoosi-infuusionestettä.

Laskimo- tai valtimoinjektio: Injektiopullon sisältö (15 000 KY bleomysiiniä) liuotetaan 5 ml:aan steriiliä 9 mg/ml natriumkloridi-injektionestettä, minkä jälkeen liuos laimennetaan 15 ml:lla steriiliä 9 mg/ml natriumkloridi-injektionestettä.

Intrapleuraalinen instillaationeste: 60 000 KY, injektiopullon sisältämä kuiva-aine liuotetaan 5 ml:aan 9 mg/ml natriumkloridiliuosta, minkä jälkeen liuos laimennetaan 9 mg/ml natriumkloridiliuoksella lopulliseen tilavuuteen 100 ml.

Antotapaa ja käsittelyä koskevat ohjeet ovat pakkauksessa olevissa käyttöohjeissa. Jauhe tai valmis liuos eivät saa joutua kosketuksiin ihon kanssa. Suojakäsineitä, suusuojusta ja suojalaseja on käytettävä! Jos bleomysiiniä joutuu iholle, huuhdotaan iho runsaalla juoksevalla kylmällä vedellä ja pestään sitten huolellisesti vedellä ja saippualla. Jos bleomysiiniä joutuu silmiin tai limakalvoille, huuhdotaan erittäin huolellisesti suurella määrällä kylmää vettä. Ärsytyksen jatkuessa on otettava yhteys silmälääkäriin.

Annostelun jälkeisen 72 tunnin ajanjaksona muodostunutta virtsaa tulee käsitellä käyttäen suojavaatteita.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Baxter Oy
PL 119
00181 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

6412

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19.7.1972
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 6.11.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.05.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bleomycin Baxter 15 000 IE pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller bleomycinsulfat motsvarande 15 000 IE [Ph.Eur] bleomycin. För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning.
Bleomycin är vitt eller gul-vitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Skivepitelkarzinom lokaliserade till huvud-halsområdet (såsom munhåla, tunga, hals- och farynxtonsill, nasofarynx, mellanfarynx, struphuvud, näsans bihålor, gom, läpp, tandkött, struplock, esofagus, luftrör), till livmoderhals, yttre könsorgan (såsom penis, vulva och slida) och till huden. Maligna lymfom (non-Hodgkin-lymfom) och Hodgkins lymfom. Testistumörer. Bleomycin minskar ansamlingen av vätska i kroppshålorna orsakad av maligna tumörer.

Ordinationsvillkor: Preparatet får användas endast under övervakning och behandling av strålbehandlingskliniker.

4.2 Dosering och administreringsätt

Bleomycinbehandling ska endast ges av läkare som har erfarenhet av att använda detta läkemedel.

Dosen ska anpassas till den enskilde individen. Dosen, behandlingens längd och/eller behandlingsintervallen beror på den terapeutiska indikationen, schemat för kombinationsbehandling, patientens generella hälsotillstånd, organfunktionen samt resultatet från laboratorietester.

Patienten ska initialt administreras en testdos på 1 000 – 2 000 IE totalt eftersom det finns risk för en anafylaktoid reaktion. Om ingen akut reaktion uppträder kan den vanliga dosen administreras.

Vid primärbehandlingen av neoplastiska sjukdomar bör bleomycin helst kombineras med andra cytostatika. Användning av bara bleomycin kan i enskilda fall ges som en sekundär, palliativ behandling och eventuellt i kombination med strålbehandling.

Vid behandling av skivepitelkarzinom injiceras 10 000–15 000 IE/m² intramuskulärt eller intravenöst en gång i veckan och vid behandling av testistumörer injiceras 10 000–15 000 IE/m²

intramuskulärt eller intravenöst 1-2 gånger/vecka.

Vid behandling av Hodgkins lymfom och non-Hodgkin-lymfom ges 5 000–10 000 IE/m² som intravenös eller intramuskulär injektion en gång i veckan.

Vid behandling av testistumörer infunderas 15 000–20 000 IE/m²/dag intravenöst under 6-24 timmar 5-6 dagar i följd var 3-4 vecka.

Vid behandling av skivepitelkarcinom infunderas 10 000–15 000 IE/m²/dag intravenöst under 6-24 timmar 4-7 dagar i följd var 3-4 vecka.

Vid kombination med strålbehandling injiceras 15 000 IE intramuskulärt ½-1 timme före strålbehandling upp till tre gånger i veckan.

Vid behandling av maligna pleurala effusioner, efter aspiration av pleurahålan, administreras Bleomycin Baxter 60 000 IE löst i 100 ml natriumklorid 9 mg/ml. För att säkra en jämn fördelning i pleurahålan bör patienten vändas med jämna mellanrum under den första 20 minutersperioden. Vid behov kan behandlingen upprepas efter 1 månad.

Totaldosen bleomycin skall inte överstiga 400 000 IE (ca. 225 000 IE/m² kroppsytta), såvida det inte, baserat på lungfunktionstest, är säkert att fortsätta behandlingen.

Vid kombinationsbehandling med andra antineoplastiska läkemedel eller strålterapi bör ovanstående doser reduceras.

Användning hos äldre patienter

Vid behandling av geriatriska patienter ska den högre frekvensen av nedsatt lever-, njur-, hjärt- eller annan organfunktion, samtidig sjukdom eller annan läkemedelsbehandling i denna population beaktas vid övervakning av toxicitet och behov av dosreducering.

Totaldosen till äldre patienter bör reduceras till följande

Ålder	Totaldos	Veckodos
>80 år	100 000 IE	15 000 IE
70 – 79 år	150 000 – 200 000 IE	30 000 IE
60 – 69 år	200 000 – 300 000 IE	30 000 – 60 000 IE
<60 år	400 000 IE	30 000 – 60 000 IE

Nedsatt njurfunktion

Dosreduktion rekommenderas till patienter med nedsatt njurfunktion. Vid ett kreatininclearance på < 50 ml/minut (eller serumkreatinin > 500 µmol/l) bör dosen reduceras med 40 – 70 % av normaldosen.

Användning hos pediatrik patienter

Inga data finns tillgängliga.

4.3 Kontraindikationer

- känd överkänslighet eller idiosynkratisk reaktion för bleomycin
- pågående lunginfektion, starkt nedsatt lungfunktion eller cirkulationsstörningar i andningsorganen (t.ex. lungemboli, lungfibros)

- amning (se avsnitt 4.6)

4.4 Varningar och försiktighet

Eftersom bleomycin kan ha teratogena effekter för både manliga och kvinnliga könsceller ska effektiv preventivmetod användas under och minst 6 månader efter avslutad behandling. Liksom de flesta cytotoxiska substanser kan bleomycin ha en omedelbar och en försenad toxisk effekt.

Varningar

Lungpåverkan

Patienter som behandlas med bleomycin ska följas noga avseende tecken på lungpåverkan. Den allvarligaste biverkan är lungpåverkan, inklusive interstitiell pneumoni, vilket drabbar cirka 10% av patienterna under eller ibland efter en behandlingsperiod. Frekvent lungröntgen, helst varje vecka, rekommenderas därför och skall fortsätta upp till fyra veckor efter avslutad behandling.

Mest frekvent av lungbiverkningarna är interstitiell pneumoni. Om detta tillstånd inte omedelbart diagnostiseras och behandlas kan det leda till lungfibros, som kan vara dödlig. Ungefär 1 % av de behandlade patienterna avlider i sviterna efter lungfibros. Lungtoxiciteten hos bleomycin är både dos- och åldersrelaterad. Mer uttalad lungtoxicitet ses när totaldosen överstiger 400 000 IE (ca. 225 000 IE/m²). Speciellt hos geriatriska patienter (över 70 år), eller hos patienter med nedsatt njurfunktion, andra pågående lungsjukdomar, tidigare eller pågående strålbehandling av thoraxområdet samt hos patienter som behöver syrgasbehandling förekommer lungtoxicitet även vid en lägre dosering. Risken ökar markant vid strålbehandling i thoraxområdet och vid hyperoxi i samband med narkos. Lungtoxiciteten är dock oförutsägbar och har ibland setts hos unga patienter som fått låga doser. Vaskulära förändringar uppstår i lungorna, vilket delvis förstör elasticiteten hos blodkärlsväggarna. Tidiga symtom på lungtoxicitet av bleomycin är dyspné och lätta biljud från lungorna.

Vid lungförändringar skall tillförseln av bleomycin avbrytas, innan behandlingen återupptas måste det vara klarlagt att lungförändringen inte är förorsakad av bleomycin. Bredspektrumantibiotika och kortikosteroid ska sättas in.

Känsligheten för lungpåverkan ökar vid högre ålder. Om andningssvårigheter eller andnöd uppkommer som inte uppenbart beror på tumörer eller redan pågående lungsjukdom ska administreringen av bleomycin stoppas omedelbart och behandling med bredspektrumantibiotika och kortikosteroid ska påbörjas.

Ökningen av antalet neutrofila granulocyter och deras förmåga att producera superoxidradikaler efter tillförsel av granulocytkolonistimulerande faktor (g-CSF) kan potentiella lungskador.

Pyrexia

Till de mest omedelbara effekterna hör feber på injektionsdagen, ibland 2-6 timmar efter första injektionen. I de fall patienten får bestående, svår pyrexia kan det vara nödvändigt att ge antipyretika. Incidensen av pyrexia minskar med antalen injektionstillfällen.

Förändringar i hud och slemhinnor

På grund av risken för återkommande akut hudtoxicitet ska behandling med bleomycin avbrytas vid kutana biverkningar hos patienter med AIDS.

Sårbildning i slemhinnor verkar kunna förvärras när bleomycin ges i kombination med strålbehandling eller andra läkemedel som också har toxisk effekt på slemhinnor. Hudtoxicitet är en sen

manifestation som är korrelerad till den kumulativa dosen och uppstår vanligtvis under andra eller tredje behandlingsveckan efter en administrering av 90 000 IE bleomycin.

Överkänslighetsreaktioner, inklusive idiosynkratisk reaktion

En idiosynkratisk reaktion, med kliniska symtom liknande anafylaxi/anafylaktoid reaktion, har rapporterats hos patienter som får bleomycinbehandling. Reaktionen har rapporterats cirka hos 1 % av patienterna med lymfom. Reaktionen kan komma omedelbart eller efter flera timmar och vanligen efter första eller andra dosen. Symtom är hypotension, förvirring, feber, frossa och väsande andning. Dödsfall har rapporterats. Behandlingen är symtomatisk och inkluderar volymexpansion, blodtryckshöjande medel, antihistamin och kortikosteroider.

Magtarmkanalen

Gastrointestinala biverkningar som illamående och kräkningar kan förekomma. Biverkningar är vanligare vid högdosbehandling. Antiemetika kan ha effekt. Aptit- och vikt förlust är vanligt och kan kvarstå under lång tid efter behandlingens avslutande.

Mutagenitet och påverkan på fertilitet

Bleomycin kan ha mutagena och teratogena effekter på manliga och kvinnliga könsceller. Män som behandlas med bleomycin ska inte skaffa barn under behandlingen och upptill 6 månader efter avslutad behandling. Kvinnor och män ska använda adekvat antikonception under behandling samt 6 månader efter behandlingen avslutats (se avsnitt 4.6). Patienter i fertil ålder ska få information om irreversibla effekter på fertilitet.

Tumörlyssyndrom

Som andra cytotoxiska läkemedel, kan bleomycin inducera tumörlyssyndrom hos patienter med snabbväxande tumörer. Lämplig understödjande behandling och farmakologiska åtgärder kan förhindra eller lindra sådana komplikationer.

Övrigt

Försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 Dosering och administreringssätt). Sällsynta fall av vaskulär toxicitet finns rapporterat. Fallen är kliniskt heterogena och kan inkludera hjärtinfarkt, stroke, trombotisk mikroangiopati såsom hemolytiskt uremiskt syndrom och cerebral arterit.

Reumatoid artrit kan förvärras vid behandling med bleomycin.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Planerad samtidig eller efterföljande behandling som kan förhöja risken för toxiska effekter eller försvåra dessa (via farmakodynamiska eller farmakokinetiska interaktioner), kräver en noggrann och individuell risk-nytta-bedömning. Patienter som ordineras sådana kombinationer måste övervakas noggrant avseende tecken på toxicitet, för att säkerställa att åtgärder sätts in i tid.

En förhöjd risk för lungförändringar har rapporterats vid kombinationsbehandling med bland annat cyklofosamid, karmustin, gemcitabin, metotrexat eller mitomycin.

Kombinationsbehandling och tidigare eller pågående strålbehandling av thoraxområdet är associerat med en ökad risk för lungtoxicitet (se avsnitt 4.4).

En O₂-koncentration i inandningsluften överstigande 30 % medför ökad risk för lungfibros. Eftersom bleomycin har en potential att irritera lungvävnad ökar risken att utveckla lungtoxicitet hos patienter som administrerats bleomycin samtidigt med syrgasbehandling. Därför

rekommenderas en reducering av syrgasbehandling under och efter operation.

Vissa patienter som behandlats för testiscancer, med en kombination av bleomycin och vinca-alkaloider, har utvecklat Raynaud-liknande syndrom. Ischemin kan orsaka nekros av perifera kroppsdelar (fingrar, tår, nästipp).

Det har observerats en omvänd korrelation mellan GFR (glomerulusfiltration) och lungtoxicitet hos patienter som behandlas med trippelkombination med cisplatin, vinblastin och bleomycin. Bleomycin bör därför användas med försiktighet till patienter med svårt nedsatt njurfunktion. En annan studie har visat att en ökning av cisplatindosen gav ett minskat kreatininclearance och elimination av bleomycin.

Ökningen av antalet neutrofila granulocyter och deras förmåga att producera superoxidradikaler efter tillförsel av granulocyt kolonistimulerande faktor (g-CSF) kan potentiella lungskador.

Bleomycin kan minska absorptionen av acetyldigoxin och fenytoin.

Vacciner: Den immunosuppressiva effekten av kemoterapi kan förväntas ge ett försämrat svar vid vaccination. Användning av levande vaccin kan leda till vaccininducerad infektion.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Användning av bleomycin ska om möjligt undvikas under graviditet, särskilt under första trimestern. Om bleomycin måste ges under första trimestern ska patienten informeras om möjligheten till abort. Om behandlingen inte kan avbrytas och modern önskar fullfölja graviditeten kan kemoterapibehandlingen inledas efter den första trimestern, men bara om patienten först erhållit information om den lilla men möjliga risken för teratogena effekter.

Åtgärderna för att förhindra graviditet: bleomycin kan orsaka missbildningar. Befruktning rekommenderas inte under behandlingen eller minst 6 månader efter avslutad behandling. Kvinnor i fertil ålder skall använda en effektiv preventivmetod under, och minst 6 månader efter avslutad behandling. Män ska informeras om möjligheten att bevara sperma innan behandlingen med bleomycin påbörjas.

Amning

Amning ska avbrytas innan behandling med bleomycin påbörjas, eftersom det kan vara skadligt för barnet. Uppgift saknas om bleomycin passerar över i modersmjölk.

Fertilitet

För mer information om fertilitet se avsnitt 4.4.

Djurstudier visar att bleomycin har både teratogen och karcinogen potential (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vissa biverkningar, såsom illamående och kräkningar, kan indirekt påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De mest frekventa biverkningarna är hud- och slemhinneförändringar, vilket förekommer hos

upp till 50 % av de behandlade patienterna. Det är vanligt att dessa biverkningar uppträder först efter en tids behandling.

De allvarligaste biverkningarna är lungförändringar, vanligen interstitiell pneumoni, vilket förekommer hos cirka 10 % av alla behandlade patienter. Obehandlad interstitiell pneumoni kan utvecklas till lungfibros, med fatal utgång hos 1 % av behandlade patienter. Individuell variation föreligger, men den lungtoxiska effekten är vanligen dos- och åldersrelaterad och förekommer i högre frekvens vid totaldoser över 400 000 IE samt hos patienter över 70 år.

Biverkningar har rapporterats och är listade efter MedDRA organsystem (SOC) och därefter efter föredragen term i ordning efter svårighetsgrad, där så är möjligt. Frekvensangivelsen definieras som:

Mycket vanliga (>1/10), Vanliga (>1/100, <1/10), Mindre vanliga (>1/1 000, <1/100), Sällsynta (>1/10 000, <1/1 000), Mycket sällsynta (<1/10 000), Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem (MedDRA)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd
Blodet och lymf-systemet			Myelosuppression Leukopeni Neutropeni Trombocytopeni Blödning	Febril neutropeni		
Immunsystemet		Idiosynkratiska reaktioner				Anafylaxi Överkänslighet
Metabolism och nutrition		Minskad aptit			Tumörllyssyndrom	
Psykiska störningar			Mental förvirring			
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk	Yrsel			
Hjärtat				Hjärtinfarkt* Perikardit		
Blodkärl			Hypotension	Cerebrovaskulär toxicitet (t.ex. subaraknoidal blödning, trombos, emboli, stroke) Trombotisk mikroangiopati Hemolytiskt uremeiskt		Djup ventrombos

				syndrom Cerebral ar- terit Raynauds fe- nomen Arteriell trombos		
Andnings- vägar, bröst- korg och mediastinum	Interstitiell pneumoni Dyspné	Lungfibros*				Andningss- vikt Akut andnöds- syndrom Organiserad pneumoni Pneumonit Lungemboli Diffus alveo- lär skada
Magtarm- kanalen		Viktnedgång Illamående Kräkningar Mukosit Stomatit	Munvinkel- stomatit Diarré			
Lever och gallvägar				Nedsatt le- verfunktion		Hepatit
Hud och subkutan vävnad	Erytem Klåda Striae Blåsbildning Pigmen- tering Svullna och ömma fing- erspetsar	Utslag Urtikaria Erythrodermi Induration Hyper- keratos Alopeci	Nagelbesvär och miss- färgning Blåsbildning över tryck- punkter t.ex armbågar			Erythema multiforme Dermatit Flagellat dermatit
Muskulo- skeletala sy- stem och bindväv			Myalgi Artralgi	Systemisk skleros		
Graviditet, puerperium och perinatal- period						Fosterdöd
Allmänna symtom och/eller symtom vid administre- ringsstället		Feber Stelhet Sjukdoms- känsla Ödem	Smärta vid tumör Flebit Hypertrofi av ven och venös stenos vid intrave- nös ad-			Frossa Perifert ödem Smärta vid injektions- stället

			ministrering Induration vid intra- muskulär el- ler lokal ad- ministrering			
--	--	--	---	--	--	--

* med dödlig utgång

En idiosynkratisk reaktion, med kliniska symtom liknande anafylaxi, har rapporterats hos ca 1% av patienter med lymfom som blivit behandlade med bleomycin. Reaktionen kan komma omedelbart eller efter några timmar och uppstår vanligen efter första eller andra dosen. Om hudrelaterade biverkningar uppträder hos AIDS-patienter skall behandlingen avbrytas och inte återupptas.

Sällsynta fall av vaskulär toxicitet (hjärtinfarkt, stroke, trombotisk mikroangiopati, cerebral arterit) finns rapporterade vid kombinationsbehandling med andra neoplastiska läkemedel. Lokala tromboflebiter kan förekomma vid intravenös administrering.

Smärta vid injektionsstället och vid tumörlokaliseringen samt myalgi och artralgi har rapporterats.

Biverkningar som nagelförändringar, hudförändringar med ömhet, rodnad, pigmentering, hyperplasi, induration, ödem, blåsbildning är sällan allvarliga och försvinner oftast efter att behandlingen avslutats

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom: Den akuta reaktionen på en överdosering av bleomycin kan inkludera hypotension, feber, snabb puls och generella symtom på chock.

Behandling: Specifik antidot för bleomycin saknas. Andningsbesvär behandlas med kortikosteroid och bredspektrumantibiotika. Observationer tyder på att det är svårt att eliminera bleomycin från kroppen med dialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatikum

ATC-kod: L01DC01

Bleomycinsulfat innehåller cytotoxiskt glykopeptidantibiotikum isolerad från *Streptomyces*

verticillus-kultur.

Bleomycin Baxter innehåller 13 basiska glykopeptider. Molekylvikt är ca. 1 400.

Verkningsmekanismen är ännu inte helt klarlagd. Det är dock troligtvis att bleomycin hämmar DNA-syntesen och också i mindre utsträckning RNA- och proteinsyntesen. Studier visar också att höga bleomycinnivåer orsakar spjälkning av DNA-sträng. Effekten av bleomycin verkar vara störst mellan G₁- och M-faserna i cellcykeln. Maximal effekten av bleomycin verkar vara störst mellan G₁- och M-faserna i cellcykeln.

Långvariga, låga bleomycinnivåer i serum har en reversibel effekt mellan S- och G₂-faserna i cellcykeln i många typer av tumörer. Bleomycin verkar också blockera effekten av cellreparationsenzymmer. Det har ingen immunsuppressiv effekt på benmärgen. I vissa fall har en effekt på blodplättar observerats i början av behandlingen.

Bleomycin visar hög affinitet till skivepitel. Speciellt höga koncentrationer har konstaterats i hud, lungor, peritoneum och lymfvävnad. Kombinationen strålterapi och bleomycin synes ha en synergistisk effekt. Vid behandling av skivepitelkarcinom ses den bästa effekten vid högt differentierade former.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Bleomycin binds i liten utsträckning till plasmaproteiner. Bleomycin passerar ej blod-hjärnbarriären. Halveringstiden är cirka 3 timmar, vid långtidsinfusion ökar halveringstiden till cirka 9 timmar. Cirka 2/3 av administrerat bleomycin utsöndras oförändrat via njurarna. Ett dygn efter intravenös eller intramuskulär injektion återfinns cirka 50 % av given dos i urinen. Nedsatt njurfunktion ger fördröjd elimination.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Djurstudier visar att bleomycin har teratogen och karcinogen potential. Bleomycin var inte mutagent i Ames-testet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bleomycin Baxter innehåller inga hjälpämnen.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

42 månader.

Bruksfärdig injektions-/infusionsvätska beredd med natriumkloridlösning 9 mg/ml eller glukoslösning 50 mg/ml har en kemisk och fysikalisk stabilitet på 12 timmar vid 15 °C – 25 °C i skydd för ljus. Ur mikrobiologisk synpunkt bör den bruksfärdiga produkten användas omedelbart. Om

den bruksfärdiga produkten inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstiden efter beredning samt förvaringsförhållanden före användning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska 10 x 15 000 IE.

Injektionsflaskorna är färglösa glasflaskor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Innehållet i Bleomycin Baxter injektionsflaskan löses i natriumklorid 9 mg/ml injektionsvätska eller 50 mg/ml glukoslösning. Bleomycin Baxter upplöst i glukoslösning ska förvaras i glasflaska.

Intramuskulär injektion: Injektionsflaskans innehåll (15 000 IE) löses i 5 ml steril 9 mg/ml natriumklorid eller 50 mg/ml glukos injektionsvätska.

Intravenös infusion: Injektionsflaskans innehåll (15 000 IE) löses i 5 ml steril 9 mg/ml natriumklorid eller 50 mg/ml glukos injektionsvätska varefter lösningen spädes med 200-1000 ml steril 9 mg/ml natriumklorid eller 50 mg/ml glukos infusionsvätska.

Intravenös eller intraarteriell injektion: Injektionsflaskans innehåll (15 000 IE bleomycin) löses i 5 ml steril 9 mg/ml natriumklorid injektionsvätska, varefter lösningen spädes med 15 ml steril 9 mg/ml natriumklorid injektionsvätska.

Intrapleural instillering: 60 000 IE, pulvret i varje injektionsflaska löses i 5 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml, varefter lösningen spädes med natriumkloridlösning 9 mg/ml till en sammanlagd volym av 100 ml.

Instruktioner för administrering och hantering finns i bipacksedeln. Torrsubstans eller färdigberedd lösning får ej komma i kontakt med huden. Vid hantering av bleomycin använd alltid skyddshandskar, munskydd och skyddsglasögon! Kommer Bleomycin Baxter på huden, skölj med stora mängder rinnande kallt vatten och tvätta sedan noggrant med vatten och tvål. Kommer Bleomycin Baxter i ögonen eller slemhinnor, skölj mycket noga med stora mängder kallt vatten. Uppsök ögonläkare vid bestående irritation.

Skyddskläder ska bäras vid hantering av urin som bildats upp till 72 timmar efter administrering med Bleomycin Baxter.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Baxter Oy
PL 119
00181 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

6412

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19.7.1972

Datum för den senaste förnyelsen: 6.11.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

24.05.2021