

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektioampulli 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, elintoiminnoista 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 Bleomysiiniä voidaan käyttää yksittäisissä tapauksissa sekundaarisena, palliatiivisena 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 naissukusoluihin, 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 hoitojakson 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.

Yliherkkyysreaktiot 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 hedelmällisyyteen

Mutageenisuus ja vaikutukset fertiliteettiin

Bleomysiinillä voi olla mutageenisia vaikutuksia sekä mies- että naissukusoluissa. 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 tukihoido 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 hemolyyttis-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. Keuhkokuutosten riskin lisääntymistä on myös raportoitu yhdistelmähoidossa 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 granulosyyttien määrän lisääntyminen ja niiden kyky tuottaa superoksidiradikaaleja, granulosyyttiryhmiä 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 limakalvomutokset, 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 MedDRA 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 ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), Hyvin harvinainen ($< 1/10000$), 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			Tuumorilyysioireiytymä	
Psyykkiset häiriöt			Sekavuus			
Hermosto		Päänsärky	Huimaus			
Sydän				Sydäninfarkti* Perikardiitti		
Verisuonisto			Hypotensio	Aivoverisuonitoksisuus (kuten subaraknoidaalinen vuoto, tromboosi embolia, halvaus) Tromboottinen mikroangiopatia Hemolyyttis-ureeminen syndrooma, Aivoverisuonten arteriitti Raynaudin		Syvä laskimotromboosi

				taudin tyyppinen oireyhtymä Valtimotromb oosi		
Hengityselime t, rintakehä ja välrikarsina	Interstitiaalinen pneumoniitti Dyspnea	Keuhkofibroo si*				Hengityksen vajaatoiminta Akuutti hengitysvaike usoireyhtymä Organisoituva pneumonia Pneumoniitti Keuhkoveritul ppa Diffuusi alveolivaurio
Ruoansulatus elimistö		Painon putoaminen Pahoinvointi Oksentelu Mukosiitti Stomatiitti	Suupielen tulehdus Ripuli			
Maksa ja sappi				Maksan toiminnan häiriöt		Hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudos	Eryteema Kutina Striat Rakkoja Pigmentaatioh äiriö Sormen päiden arkuus ja turvotus	Ihottuma, Urtikaria Erythrodermia Kovettumat Hyperkeratoo si Alopekia	Kynsimuutok set –ja värjäytymät Painaumien aiheuttamat rakkulat esim. kynnräpissä			Eryteema multiforme Dermatiitti Siimainen dermatiitti
Luusto, lihakset ja sidekudos			Myalgia Artralgia	Systeeminen skleroosi		
Synnyttäiset ja perinnölliset/g eneettiset häiriöt						Sikiökuolema
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Kuume Kankeus Sairauden tunne Turvotus	Kasvainaluee n kipu Flebiiitti Laskimoseinä n hypertrofia ja laskimon ahtaus (i.v. annostelu) Kovettumat			Vilunväreet Perifeerinen edeemä Injektiokohda n kipu

			(i.m. tai paikallisannostelu)			
--	--	--	-------------------------------	--	--	--

* 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 tromboflebitejä 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. Terveystieteiden tutkimuskeskukseen 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 monentyyppissä 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 erilaistuneimmissa 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 injektioista 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 Kesto aika

42 kuukautta.

Fysiologisella natriumkloridiliuoksella 9 mg/ml tai glukoosiliuoksella 50 mg/ml laimennettu käyttövalmis injektio/infusioneste 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-infusionestettä.

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

19.7.1972/ 6.11.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.5.2016