

 19. april 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Bleomycin Accord, pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning (Orifarm)**

**0. D.SP.NR.**

29796

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Bleomycin Accord

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas indeholder 15.000 intenationale enheder (IE) bleomycin (som bleomycinsulfat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas indeholder <1 mmol natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning (Orifarm)

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Bleomycin Accord kan anvendes til behandling af:

* Pladecellecarcinom (SCC) i hoved og hals, livmoderhals og ydre kønsorganer
* Hodgkins lymfom
* Non-Hodgkins lymfom af intermediær og høj malignitet hos voksne
* Testikelcancer (seminom og non-seminom)
* Intrapleural behandling af maligne pleuraekssudater.

Bleomycin Accord kan anvendes som en monoterapi, men kombineres sædvanligvis med andre cytostatika og/eller strålebehandling.

**4.2 Dosering og administration**

**Advarsel**

Dosering ved alle terapeutiske indikationer er angivet i IE og ikke i mg. Nogle hospitalsprotokoller kan anføre brugen af "mg" i stedet for enheder (E eller IE). Denne mg-værdi refererer til mg-aktivitet og ikke mg-tørvægt-materiale, da disse afspejler forskellige værdier.

Det er vores anbefaling at se bort fra denne dosering i mg og i stedet anvende doseringen i Internationale Enheder (IE) som beskrevet i produktresuméet for de relevante terapeutiske indikationer.

Bemærk venligst at 1 mg substans (tørvægt) svarer til mindst 1500 IE. Vi anbefaler ikke desto mindre, at man **ikke anvender** denne konvertering, da dette kan resultere i overdosering på grund af forskellene mellem mg-aktivitet og mg-tørvægt-materiale. Dette produkt bør derfor kun ordineres i Internationale Enheder (IE).

Bleomycin Accord må kun anvendes under nøje tilsyn af en læge med speciale i anvendelse af ​​onkologiske lægemidler, fortrinsvis på et hospital med erfaring i sådanne behandlinger

Bleomycin Accord kan administreres intravenøst, intramuskulært, intraarterielt, subkutant eller ved intrapleural instillation. Lokal injektion direkte ind i tumoren kan lejlighedsvis være indiceret.

**Dosering**

Voksne

*Pladecellekræft*

Intramuskulær eller intravenøs injektion af 10-15 x 103 IE/m2 legemsoverflade (BSA), en eller to gange om ugen, i intervaller på 3-4 uger op til en kumulativ livstidsdosis på 360 x 103 IE.

Intravenøs infusion af 10-15 x 103 IE/m2/dag i 6-24 timer i 4 til 7 på hinanden følgende dage med intervaller på 3-4 uger.

*Hodgkins sygdom og non-Hodgkins lymfom*

Når stoffet anvendes alene gives en intramuskulær eller intravenøs injektion af 5-15 x103 IE/m2 BSA, en eller to gange om ugen, indtil en kumulativ totaldosis på 225 x103 IE. På grund af muligheden for anafylaktoide reaktioner, bør lymfompatienter behandles med lavere doser fx 2 x 103 IE i de to første applikationer. Hvis der ikke er nogen akutte reaktioner efter 4 timers observation, kan den normale dosisplan følges.

*Testikeltumorer*

Intramuskulær eller intravenøs injektion af 10-15 x 103 IE/m2 legemsoverflade (BSA), en eller to gange om ugen, i intervaller på 3-4 uger op til en samlet kumulativ dosis på 400 x 103.

Den intravenøse infusion af dosis på 10-15 x 103 IE/m2 BSA/dag udføres i 6-24 timer i 5 til 6 på hinanden følgende dage i intervaller på 3-4 uger.

*Maligne pleuraekssudater*

60 x 103 IE i 100 ml fysiologisk saltopløsning intrapleuralt, som en enkeltdosis, der kan gentages efter 2-4 uger, afhængigt af responsen. Da ca. 45 % af bleomycin absorberes, bør ​​den kumulative livstidsdosis tages i betragtning (legemsoverflade, nyrefunktion og lungefunktion).

Forekomsten af stomatitis er den mest brugte indikation til at bestemme den individuelle tolerance i forhold til den maksimale dosis. En samlet kumulativ dosis på 400 x103 IE (svarende til 225 x 103 IE/m2 BSA) må ikke overskrides hos patienter under 60 på grund af den øgede risiko for pulmonal toksicitet i alle indikationer. Hos lymfompatienter må den samlede dosis ikke være mere end 225 x103 IE.

I tilfælde af Hodgkins sygdom og testikeltumorer forekommer forbedring hurtigt og kan observeres inden for to uger. Såfremt der ikke er observeret bedring inden da, er forbedring usandsynligt. Planocellulært karcinom reagerer langsommere. I nogle tilfælde kan det tage op til tre uger, før der observeres en forbedring.

Ældre (fra 60 år)

Samlet dosis af Bleomycin Accord hos ældre patienter skal reduceres i overensstemmelse med følgende tabel:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Alder i år | Samlet dosis | Dosis per uge |
| 80 og derover | 100 x 103 IE | 15 x 103 IE |
| 70-79 | 150-200 x 103 IE | 30 x 103 IE |
| 60-69 | 200-300 x 103 IE | 30-60 x 103 IE |
| Under 60 | 400 x 103 IE | 30-60 x 103 IE |

Pædiatrisk population

Der er utilstrækkelig erfaring med hensyn til administrationen af ​​bleomycin hos pædiatriske patienter. Indtil der foreligger flere oplysninger, bør bleomycin kun administreres til børn i særlige tilfælde og på særlige afdelinger. Hvis administration er indikeret som del af en kombinationsbehandling, skal doseringen normalt beregnes baseret på kroppens overfladeareal og tilpasset de individuelle behov hos hver patient. Aktuelle specialiserede protokoller og retningslinjer bør konsulteres for det passende behandlingsregime.

Nedsat nyrefunktion

I tilfælde af nyresvigt, især hvis kreatininclearance <35 ml/min, forsinkes bleomycins eliminering. Der er ingen specifikke retningslinjer for dosisjustering hos disse patienter, men det anbefales, at patienter med moderat nedsat nyrefunktion (GFR 10-50 ml/min) bør modtage 75 % af den sædvanlige dosis administreret med de sædvanlige doseringsintervaller, og patienter med alvorligt nyresvigt (GFR under 10 ml/minut) bør modtage 50 % af den sædvanlige dosis, indgivet med det normale doseringsinterval. Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med GFR større end 50 ml/minut.

Kombinationsterapi

Det kan være nødvendigt med dosisjustering, når Bleomycin Accord anvendes i kombinationsterapi.

Doseringen af Bleomycin Accord bør reduceres ved samtidig strålebehandling, da risikoen for skader på slimhinden forøges. Dosisjustering kan også være påkrævet, når Bleomycin Accord anvendes i kombination med kemoterapi.

Nærmere oplysninger om behandlingsregimer gældende for visse indikationer kan findes i den aktuelle litteratur.

**Administration**

***Indgivelsesmåde og fremstilling af opløsning til injektions-/infusionsvæske, opløsning (se også pkt. 6.6)***

NB: Hele indholdet af et hætteglas (15.000 IE) bør opløses i en passende mængde egnet solvens til fremstilling af opløsningen. Mængden af ​​enheder, der kræves til behandlingen, tages derefter fra denne opløsning.

Intramuskulær injektion

Opløs indholdet af et hætteglas i 1-5 ml fysiologisk saltvandsopløsning. Da gentagne intramuskulære injektioner på samme sted kan forårsage lokalt ubehag, anbefales det at ændre injektionsstedet regelmæssigt. I tilfælde af overdreven lokalt ubehag, kan der tilsættes lokalbedøvelse til injektionsvæsken, fx. 1,5-2 ml lidocain HCI 1 %.

Intravenøs injektion

Opløs indholdet af et hætteglas i 5-10 ml fysiologisk saltvandsopløsning og injicér langsomt over en periode på 5-10 minutter. Hurtige bolusinjektioner skal undgås, da de fører til høje intrapulmonære plasmakoncentrationer, hvilket øger risikoen for skader på lungerne.

Intravenøs infusion

Opløs indholdet af et hætteglas i 200-1.000 ml fysiologisk saltvandsopløsning.

Intra-arteriel injektion

Opløs indholdet af et hætteglas Bleomycin Accord i mindst 5 ml fysiologisk saltvandsopløsning og injicér over en periode på 5-10 minutter.

Intra-arterial infusion

Opløs Bleomycin Accord i 200-1.000 ml fysiologisk saltvandsopløsning. Infusionen kan indgives over nogle få timer til flere dage. Heparin kan tilsættes for at forhindre trombose ved injektionsstedet, især hvis infusionen indgives over en længere periode.

Injektion eller infusion i en arterie, der forsyner tumoren, synes at udvise større effektivitet end andre systemiske administrationsveje. De toksiske virkninger er de samme som med intravenøs injektion eller infusion.

Subkutan injektion

Opløs indholdet af et hætteglas i maksimalt 5 ml fysiologisk saltvandsopløsning. Absorption efter subkutan injektion er forsinket og kan ligne en langsom IV-infusion. Denne form for administration anvendes sjældent. Der må udvises forsigtighed for at undgå intradermal injektion.

Intratumoral injektion

Bleomycin Accord opløses i fysiologisk saltvandsopløsning, hvilket medfører en koncentration på 1-3 x103 IE/ml. Denne opløsning injiceres derefter ind i tumoren og det omgivende væv.

Intrapleural instillation

Efter drænage af den pleurale kavitet opløses Bleomycin Accord i 100 ml fysiologisk saltvandsopløsning og instilleres via punkturkanyle eller drænagekateter. Kanylen eller kateteret fjernes derefter. For at sikre ensartet fordeling af bleomycin i det serøse hulrum, bør patientens position ændres hvert 5. minut i løbet af en periode på 20 minutter. Ca. 45 % bleomycin vil blive absorberet. Dette skal tages i betragtning ifm. den samlede dosis (legemsoverflade, nyrefunktion, lungefunktion).

Perivaskulær administration af Bleomycin Accord kræver normalt ikke særlige foranstaltninger. I tvivlstilfælde (meget koncentreret opløsning, sklerotisk væv, etc.) kan perfusion udføres med en fysiologisk saltvandsopløsning.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Ataksi telangiektasi.

Lungeinfektion, alvorlig nedsat lungefunktion, eller lungeskader forårsaget af bleomycin i anamnesen.

Amning (se pkt. 4.6).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Patienter, der får kemoterapi med Bleomycin Accord, skal nøje overvåges af erfarne onkologer.

Der skal udføres en meget streng risk/benefit-vurdering efter lunge- eller mediastinal strålebehandling. Bleomycin Accord bør kun anvendes med forsigtighed og i en reduceret dosis i tilfælde af nedsat nyrefunktion. På grund af bleomycins mulige mutagene virkninger på mandlige og kvindelige kønsceller skal der sørges for sikker prævention under behandlingen og i op til 6 måneder efter afslutningen heraf.

Der er rapporteret om akut myeloid leukæmi og myelodysplastisk syndrom hos patienter, som har modtaget samtidig behandling med bleomycin og andre antineoplastiske midler.

Pulmonale reaktioner

Patienter skal overvåges nøje for tegn på pulmonal dysfunktion under behandling med Bleomycin Accord.

Pulmonale reaktioner er de mest alvorlige bivirkninger, der forekommer hos godt 10 % af de behandlede patienter, i løbet af eller efter afslutningen af ​​et behandlingsforløb. Den mest almindelige form er interstitiel pneumonitis. Hvis denne tilstand ikke er opdages og behandles hurtigt, kan den udvikle sig til lungefibrose. Ca. 1 % af de behandlede patienter er døde af følgerne af lungefibrose.

Patienter i behandling med Bleomycin Accord skal have røntgen af thorax ugentligt. Disse bør fortsættes i op til 4 uger efter behandlingens afslutning, og patienterne bør holdes under klinisk overvågning i ca. 2 måneder. Ved samtidig strålebehandling af thorax bør en undersøgelse eller et røntgenbillede af thorax muligvis ske oftere.

Lungefunktionsundersøgelser med 100 % ilt bør ikke anvendes til patienter, der er blevet behandlet med Bleomycin Accord. Lungefunktionsundersøgelser, der bruger mindre end 21 % ilt, anbefales som et alternativ. Månedlig analyse af lungediffusionskapacitet for kulilte kan planlægges. En undersøgelse af lungefunktionen, især måling af ​​kuliltediffusion og vitalkapacitet, gør det ofte lettere at diagnosticere lungetoksicitet på et tidligt tidspunkt.

Pulmonal toksicitet er både dosisrelateret og aldersrelateret, forekommer oftere hos personer over 70 år, og hos patienter, der har fået en samlet dosis på mere end 400 enheder. Pulmonal toksicitet stiger signifikant ved thoraxbestråling og ved hyperoxi under kirurgisk anæstesi.

Der er også observeret lejlighedsvis lungetoksicitet hos unge patienter, der får lave doser.

Der forekommer vaskulære forandringer i lungerne, hvilket fører til delvis ødelæggelse af karvæggens elasticitet. Det tidligste symptom på pulmonal skade, forårsaget af bleomycin, er dyspnø. Det tidligste tegn er en fin rallen. Hvis der bemærkes lungeforandringer, bør bleomycinbehandlingen afbrydes, indtil det er afgjort, om de er forårsaget af lægemidlet. Patienterne skal behandles med bredspektrede antibiotika og kortikosteroider.

I tilfælde af dyspnø, hoste, basalkrepitationer eller lungeinfiltrater, der ikke entydigt kan henføres til neoplasma eller en samtidig lungesygdom, skal administration af Bleomycin Accord omgående seponeres, og patienten skal behandles med et kortikosteroid og bredspektrede antibiotika. Høje iltkoncentrationer bør anvendes med forsigtighed. I tilfælde af lungeskade som følge af bleomycin, bør bleomycin ikke længere administreres (se pkt. 4.3).

Selvom bleomycins pulmonale toksicitet synes at være dosisrelateret ved overskridelse af en samlet dosis på 400 enheder (svarende til ca. 225 enheder/m2 BSA), kan den også observeres ved lavere doser, især hos ældre patienter, patienter med nedsat nyrefunktion, patienter med allerede eksisterende lungesygdom, patienter med tidligere eller som samtidig modtager strålebehandling af thorax, og patienter, der har brug for ilttilførsel. Disse patienter skal monitoreres omhyggeligt, og bleomycindosis skal reduceres eller dosisintervallet forlænges baseret på klinisk observation af patienten. Bleomycin bør anvendes med største forsigtighed til patienter med lungekræft, da disse patienter viser en øget forekomst af pulmonal toksicitet.

Idet 2/3 af den indgivne bleomycindosis udskilles uændret i urinen, har nyrefunktionen stor effekt på forekomsten af udskillelse. Plasmakoncentrationerne er signifikant forhøjet, når sædvanlige doser administreres til patienter med nyrefunktionslidelser.

Andre kliniske tilstande, der kræver forsigtighed, omfatter patienter med svær hjertesygdom eller leverdysfunktion, idet toksicitet kan øges, og hos patienter med varicella kan der forekomme fatale systematiske dysfunktioner.

Idiosynkratiske reaktioner/overfølsomhed

Idiosynkratiske reaktioner, der klinisk ligner anafylaksi, er rapporteret hos ca. 1 % af lymfompatienter behandlet med bleomycin. Reaktionen kan være øjeblikkelig eller med et par timers forsinkelse, og sker sædvanligvis efter den første eller anden dosis. Den består af hypotension, forvirring, feber, kulderystelser, hvæsende vejrtrækning og stridor. Behandlingen er symptomatisk og består af volumenekspansion, vasopressorer, antihistaminer og kortikosteroider.

På grund af muligheden for en anafylaktisk reaktion (hos 1 % af lymfompatienter, ifølge litteraturen), bør patienter i første omgang modtage en testdosis på 1-2 enheder. Hvis der ikke er akut reaktion, kan den fulde dosis indgives.

Diverse

Der har været rapporter om vaskulær toksicitet efter brug af bleomycin, især i kombination med andre antineoplastiske midler. Hændelserne er klinisk heterogene og omfatter myokardieinfarkt, cerebrovaskulære anfald, trombotiske mikroangiopatier, fx. hæmolytisk uræmisk syndrom og cerebral arteritis.

Hos voksne eller unge, der er i stand til reproduktion, bør påvirkning af kønskirtlerne overvejes.

Bleomycin kan udløse tumorlysesyndrom hos patienter med hastigt voksende tumorer ligesom andre cytotoksiske aktive stoffer. Passende understøttende behandling og farmakologiske foranstaltninger kan forhindre eller afhjælpe sådanne komplikationer.

Patienter med kreatininclearance på under 50 ml/min bør behandles med forsigtighed og deres nyrefunktion bør overvåges nøje under administration med bleomycin. Det kan være nødvendigt med lavere doser af bleomycin til disse patienter end dem med normal nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Intravenøs administration

Der kan forekomme vaskulær smerte og det er derfor vigtigt at tage behørigt hensyn til injektionskoncentration og administrationsrate. Giv intravenøst ​​så langsomt som muligt.

Intramuskulær administration

Undgå gentagne injektioner på samme sted og innerverede steder, især hvis administration til pædiatriske patienter. Hvis indsættelse af kanylen fremkalder intens smerte, eller hvis der flyder blod tilbage i sprøjten, trækkes nålen straks ud og injiceres på et andet sted.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige ”natriumfrit”.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Kombinationskemoterapi

Hvis Bleomycin Accord anvendes som en del af kombinationskemoterapi, bør dets toksicitet tages i betragtning ved udvælgelsen og dosering af andre midler med et lignende toksicitetspektrum.

Der er indberettet øget risiko for pulmonal toksicitet ved samtidig administration af andre midler med pulmonal toksicitet, fx. BCNU, mitomycin, cyclophosphamid, methotrexat og gemcitabin. Bleomycins pulmonale toksicitet forstærkes af kombinationsbehandling, især med cisplatin. Der bør derfor vises særlig forsigtighed med denne kombination. Data fra litteraturen indikerer, at cisplatin kun bør administreres efter bleomycin.

Hos patienter med testikelcancer, som behandles med en kombination af bleomycin og vinca-alkaloider, er der rapporteret om et syndrom tilsvarende Raynaudssyndrom: iskæmi i de perifere kropsdele, hvilket kan forårsage nekrose (fingre, tæer, næse).

Hos patienter, der fik en kombinationsbehandling med cisplatin, vinblastin og bleomycin, blev der observeret en positiv sammenhæng mellem GFR (glomerulær filtrationshastighed) og lungefunktion. Bleomycin Accord bør derfor anvendes med forsigtighed hos patienter med svært nedsat nyrefunktion. I en anden undersøgelse blev det afsløret, at stigende cisplatindoser var forbundet med et fald i kreatininclearance og dermed i eliminering af ​​bleomycin.

Strålebehandling

Tidligere eller samtidig strålebehandling af thorax bidrager i væsentlig grad til øget hyppighed og sværhedsgrad af pulmonal toksicitet.

Tidligere eller samtidig strålebehandling af øverste del af ​​halsen er en faktor, der medfører stigende stomatitis og angulær stomatitis kan svækkes. Det kan forårsage betændelse i slimhinden i svælget, hvilket sjældent resulterer i hæshed.

Iltkoncentration

På grund af bleomycins potentielle sensibilisering af lungevævet, øges pulmonal toksicitet, hvis Bleomycin Accord administreres under kirurgiske procedurer, der involverer øget iltforsyning. Den inspiratoriske O2-koncentration bør derfor reduceres intraoperativt og postoperativt.

Granulocytkolonistimulerende faktor (GCSF)

En stigning i antallet af neutrofile granulocytter og stimulering af evnen til at generere frie oxygenradikaler efter administration af GCSF kan potensere lungeskade.

Digoxin

Der er rapporteret tilfælde af en reduceret effekt af digoxin som følge af en reduceret oral biotilgængelighed, når det kombineres med bleomycin.

Phenytoin og phosphophentoin

Der er rapporteret tilfælde af reducerede niveauer af phenytoin, når det kombineres med bleomycin. Risiko for forværring af kramper som følge af nedsat gastrointestinal absorption af phenytoin forårsaget af cytotoksiske stoffer eller risiko for toksicitetsøgning eller reduceret virkning af det cytotoksiske stof pga. øget levermetabolisme af phenytoin. Samtidig brug frarådes.

Clozapin

Samtidig brug af bleomycin med clozapin bør undgås på grund af en øget risiko for agranulocytose.

Antibiotika

Den bakteriostatiske virkning af gentamicin, amikacin og ticarcillin kan reduceres.

Ciclosporin, Tacrolimus

Der foreligger kraftig immunsuppression med risiko for lymfoproliferation.

Levende vacciner

Administrationen af ​​levende vacciner kan føre til alvorlige eller livstruende infektioner hos patienter, hvis immunforsvar er svækket af kemoterapeutiske stoffer, herunder bleomycin. Vaccinationer med levende vaccine bør undgås hos patienter, der får bleomycin. Anvend en inaktiveret vaccine, hvis det er muligt (poliomyelitis). Vaccination mod gul feber har resulteret i alvorlige og fatale infektioner, når de anvendes i kombination med immunsuppressive cytostatika. Denne risiko øges hos personer, der allerede er immunsupprimerede pga. deres underliggende sygdom. Denne kombination må ikke anvendes.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Bleomycinbehandling kan forårsage irreversibel infertilitet.

Graviditet

Der er utilstrækkelige data om anvendelsen af bleomycin til gravide kvinder. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). På baggrund af resultaterne fra dyrestudier og lægemidlets farmakologiske virkning er der potentiel risiko for embryoføtale abnormiteter. Bleomycin passerer placenta.

Bleomycin bør derfor ikke anvendes under graviditet, medmindre det er strengt nødvendigt, især i første trimester.

Hvis graviditet opstår under behandlingen, bør patienten informeres om risici for det ufødte barn og monitoreres omhyggeligt. Muligheden for genetisk rådgivning bør overvejes.

*Kvinder i den fødedygtige alder/antikonception hos mænd og kvinder*

Både mandlige og kvindelige patienter bør anvende effektiv antikonception i op til seks måneder efter seponering af behandlingen.

Genetisk rådgivning anbefales også til patienter, som ønsker at få børn efter behandlingen.

Der bør inden behandlingen søges rådgivning vedrørende indsamling og opbevaring af sæd på grund af risikoen for uoprettelig ufrugtbarhed på grund af behandlingen med bleomycin.

Amning

Det vides ikke, om Bleomycin Accord eller dets metabolitter udskilles i modermælken. Grundet den mulige meget skadelige effekt på spædbarnet, er amning kontraindiceret under behandling med bleomycin.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Bivirkninger af kemoterapi med Bleomycin Accord, såsom kvalme og opkastning, kan indirekte påvirke evnen til at køre bil eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

a. Resume af sikkerhedsprofilen

Som de fleste cytotoksiske stoffer kan Bleomycin Accord forårsage umiddelbare og forsinkede toksiske virkninger. Feber på dagen for injektion er den tidligste reaktion. De hyppigst observerede bivirkninger hos 1613 patienter, der fik bleomycin var pulmonale manifestationer såsom interstitiel lungebetændelse eller lungefibrose (10,2 %), hudsklerose, pigmentering (40,6 %), feber og kulderystelser (39,8 %), alopeci (29,5 %), anoreksi og vægttab (28,7 %), almen utilpashed (16,0 %), kvalme og opkastning (14,6 %), stomatitis (13,3 %) og negleforandringer (11,2 %). Der er også observeret lejlighedsvise smerter ved injektionsstedet og i tumorområdet. Andre sporadiske bivirkninger omfatter hypotension og lokal tromboflebitis efter intravenøs injektion.

Der er også rapporter om Raynauds syndrom, både ved brug af bleomycin som monoterapi eller i kombinationsbehandling.

b. Tabel over bivirkninger

Følgende bivirkninger kan forekomme under behandling med bleomycin:

Hyppighed er defineret som følger:

Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **MedDRA** **systemorganklasser** | **Meget almindelig**≥ **1/10** | **Almindelig****≥ 1/100 -< 1/10** | **Ikke almindelig****≥ 1/1.000 -****< 1/100** | **Sjælden****≥ 1/10.000 -****< 1/1.000** | **Meget sjælden****< 1/10.000** | **Ikke kendt** |
| Infektioner og parasitære sygdomme |  |  |  |  |  | Sepsis |
| Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl.cyster og polypper) |  |  | Tumør smerter |  |  |  |
| Blod- og lymfesystem |  |  | Myelosuppres-sion, leukopeni, neutropeni,trombocytopeni,blødning | Febril neutropeni |  | Pancyto-peni, anæmi |
| Immunsystemet |  | Anafylaktis-ke reaktioner, idiosynkra-tiske lægemiddel-bivirkninger |  |  |  |  |
| Nervesystemet |  | Hovedpine | Svimmelhed, forvirring |  |  |  |
| Hjerte |  |  |  | Myokardieinfarkt, pericarditis, brystsmerter |  |  |
| Vaskulære sygdomme |  |  | Hypotension | Cerebralt kredsløbs-svigt, Trombotis-ke mikro-angiopatier, hæmolytisk uræmisk syndrom, cerebral arterit,Raynaud's syndrom,arteriel trombose,dyb venetrom-bose |  | Perifer iskæmi |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Interstitiel pneumoni-tis, pulmonal fibrose, dyspnø | Akut lungesvigt (ARDS), lungesvigt,lungeemboli |  |  |  |  |
| Mave-tarm-kanalen | Nedsat appetit, vægttab, kvalme,opkastning, mucositis,stomatitis |  | Angulær cheilitis, diarré |  |  |  |
| Lever og galdeveje |  |  |  | Nedsat leverfunk-tion |  |  |
| Hud og subkutane væv | Erytem, ​​pruritus,stria, blærer, hyperpig-mentering, ømhed og hævelse af fingerspid-sernehyperkera-tose,hårtab | Eksantem, urticaria, rødme i huden,induration, ødem,flagellat dermatitis | Deformation og misfarvning af negle, bulla-formation på trykpunkter | Sklerodermi |  |  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  |  | Muskel- og ledsmerter |  |  |  |
| Nyrer og urinveje |  |  | Oliguri,dysuri,polyuri,urinretention  |  |  |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet |  | Feber (pyrexi),Kuldegys-ninger, utilpashed | Smerte i tumorområdet, årebetændelse, hypertrofi af venevæggen og konstriktion i venøs adgang (ved IV-administration), induration (ved IM eller lokal administration) |  | Tumor-lysesyn-drom |  |

c. Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Der kan opstå feber og kulderystelser med en forsinkelse på 45 timer eller mere efter administration af dette lægemiddel. Pga. dosisrespons eksisterer der en sammenhæng mellem feber og dosis på et givet tidspunkt. Hvis feberen er alvorlig, bør der træffes passende foranstaltninger, såsom at administrere en reduceret dosis med kortere intervaller, eller antihistaminer og antipyretiske midler før og/eller efter administration af dette lægemiddel.

Hvis der opstår kutane bivirkninger hos AIDS-patienter, bør behandlingen seponeres og ikke genoptages. Hud- og slimhindelæsioner er de mest almindelige bivirkninger og observeres hos op til 50 % af de behandlede patienter. Disse omfatter induration, ødem, erytem, pruritus, udslæt, striae, sårdannelse, blærer, hyperpigmentering, ømhed, hævelse af fingerspidserne, hyperkeratose, negleforandringer, bulla-dannelse ved trykpunkter såsom albuer, hårtab og stomatitis.

Sår i slimhinderne synes at blive forværret af kombinationen af bleomycin med strålebehandling eller andre medikamenter, der er toksiske for slimhinder. Hudtoksicitet optræder på et relativt sent tidspunkt, og er korreleret med den samlede dosis; det udvikler sig sædvanligvis i den anden og tredje uge efter administration af 150 til 200 enheder bleomycin.

Der er risiko for gastrointestinale bivirkninger, såsom kvalme og opkastning, men det ses hyppigere ved højdosis-regimer. Antiemetika kan være nyttige. Appetitløshed og vægttab er almindelige og kan fortsætte i lang tid efter afslutningen af behandlingen.

Knoglemarv: Bleomycin synes ikke at have nogen væsentlige knoglemarvshæmmende egenskaber. Det vurderes, at trombocytopeni i relation til bleomycinbehandling ikke er forårsaget af nedsat produktion af trombocytter, men snarere af øget destruktion af trombocytter.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der findes ingen specifik antidot. Det er næsten umuligt at fjerne bleomycin fra kroppen ved dialyse.

De akutte reaktioner efter en overdosis består af hypotension, feber, øget puls og generellesymptomer på chok. Behandlingen er udelukkende symptomatisk. I tilfælde af respiratoriske komplikationer, bør patienten behandles med kortikosteroider og bredspektrede antibiotika. Normalt er lungereaktionen på en overdosis (fibrose) ikke reversibel, medmindre den diagnosticeres på et tidligt stadie.

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Cytotoksiske antibiotika og beslægtede stoffer.

ATC-kode: L 01 DC 01.

Bleomycin er en blanding af basiske vandopløselige glykopeptider med en cytostatisk virkning. Bleomycins virkning bygger på indføjelse af enkelt- og dobbeltstrenget DNA (deoxyribonucleinsyre), hvilket resulterer i enkelt- og dobbeltstrengede brud, som medfører hæmning af celledeling, hæmning af vækst og hæmning af DNA-syntese. Bleomycin påvirker også RNA (ribonukleinsyre) og proteinsyntesen i mindre grad.

Den vigtigste faktor i bleomycins vævsselektivitet er forskellen i intercellulær inaktivitet. Pladeepitelceller er med deres lave bleomycin-hydrolase-indhold meget følsomme over Bleomycin. Kromosomafvigelser såsom fragmentering, brud på kromatid og omplacering forekommer i følsomme væv, både sundt og neoplastisk.

Bleomycin kan være pyrogent. Det forårsager lidt eller ingen knoglemarvstoksicitet og ingen immunsuppression.

Bleomycin kan anvendes alene eller i kombination med strålebehandling eller andre cytotoksiske midler.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Bleomycin optages i meget begrænset omfang oralt. Intravenøs blousinjektion af 15 x 103 IE/m2 resulterede i maksimale plasmakoncentrationer på 1-10 IE/ml, der blev opnået efter ca. 10 minutter. Efter IM-injektion af 15 x 103 IE blev der opnået maksimale plasmaniveauer på ca. 1 IE efter 30 minutter. Kontinuerlig infusion af 30 x 103 IE bleomycin dagligt i 4 til 5 dage resulterede i en gennemsnitlig steady state-plasmakoncentration på 1-3 IE/ml

Efter intrapleural eller intraperitoneal administration absorberes bleomycin systemisk. Efter intrapleural administration absorberes cirka 45 % i blodkredsløbet.

Fordeling

Bleomycin fordeles hurtigt til vævet, hvor de højeste koncentrationer akkumuleres i hud, lunger, peritoneum og lymfeknuder. Kun lave koncentrationer er til stede i knoglemarven. Bleomycin kan ikke påvises i cerebrospinalvæsken efter intravenøs injektion. Bleomycin krydser placentabarrieren. Tilsyneladende fordelingsvolumen (V d)ß antages at være ca. 0,27 +/- 0,09 l/kg. Bleomycin binder sig kun til plasmaproteiner i begrænset omfang.

Biotransformation

Inaktiveringen udføres af hydrolaser, som er blevet påvist i plasma, lever, milt, tarm og knoglemarv. I modsætning hertil er den enzymatiske aktivitet af hydrolaser lav i hud og lunger.

Elimination

Elimineringshalveringstiden (T ½ ß) er ca. 3 timer efter intravenøs administration af en bolusinjektion. Der opstår to faser af elimering: en kort startfase (t1/2α; 24 min.) efterfulgt af en længere slutfase (t1/2ß;2-4 timer). Efter kontinuerlig IV-infusion kan halveringstiden stige til 9 timer. Den systemiske plasmaclearance (Cls) er ca. 1,1 ml/min/kg legemsvægt. Ca. 2/3 af den indgivne dosis udskilles uændret i urinen, sandsynligvis ved glomerulær filtration.

Efter en IV- eller IM-injektion genfindes ca. 50 % af det aktive stof i urinen. Halveringstiden er betydeligt forlænget hos patienter med nedsat nyrefunktion, i et sådan omfang at dosisreduktioner er påkrævet. Med en kreatininclearance på 35 ml/min falder renaludskillelse til under 20 % med risiko for forhøjede plasmaniveauer. Tidligere observationer indikerer, at bleomycin er vanskeligt at dialysere.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Dyreforsøg har vist teratogene, mutagene og kræftfremkaldende egenskaber for bleomycin.

Mutagen påvirkning af mennesker kan forventes ved kliniske relevante eksponeringsniveauer.

Med hensyn til reproduktionstoksicitet blev der observeret adskillige påvirkninger af mus og rotter. Der blev ikke observeret teratogenicitet hos kaniner. Hos mus var de hunlige kønsceller mere følsomme over for bleomycins cytotoksiske og mutagene påvirkninger end de hanlige celler.

Der blev observeret kromosomforandringer i humane knoglemarvsceller. Betydningen af dette for den embryoføtale udvikling hos mennesker er ikke kendt.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Saltsyre (til pH-justering)

**6.2 Uforligeligheder**

Bleomycin bør ikke blandes med opløsninger af essentielle aminosyrer, riboflavin, ascorbinsyre, dexamethason, aminophyllin, benzylpenicillin, carbenicillin, cefalotin, cefazolin, diazepam, furosemid, glutathion, hydrogenperoxid, hydrocortisonsuccinat, methotrexat, mitomycin, nafcillin, penicillin G, stoffer indeholdende sulfhydrylgrupper, terbutalin, eller thioler. Da bleomycin danner kelerende stoffer med bi- og trivalente kationer, bør det ikke blandes med opløsninger, der indeholder sådanne ioner (især kobber).

Med undtagelse af de lægemidler, der anføres i pkt. 6.6 (”Regler for destruktion og anden håndtering"), må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

 2 år.

Det rekonstituerede/fortyndede produkt bør straks anvendes.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).

Se pkt. 6.3 for oplysninger om opbevaringsforhold efter rekonstituering/fortynding af lægemidlet.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hætteglas.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Kun til engangsbrug.

Den rekonstituerede opløsning er en klar, bleggul opløsning.

Eventuelt ubrugt opløsning skal kasseres.

Sikker håndtering

De generelle vejledninger omhandlende sikker håndtering af cytotoksiske lægemidler skal overholdes. Sædvanlig forsigtighed skal udvises for at undgå kontakt med hud, slimhinder og øjne. I tilfælde af kontaminering skal de pågældende steder vaskes grundigt med vand.

Urin produceret i op til 72 timer efter administration af bleomycin skal håndteres iført beskyttelseshandsker, -maske, -briller og -tøj.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Beskyttelsesforanstaltninger ved tilberedning af injektions-/infusionsvæske

Hele indholdet af et hætteglas (15×103 IE) opløses i en passende mængde egnet infusionsvæske til fremstilling af opløsningen. Mængden af ​​IE, der kræves til behandlingen, tages derefter fra denne opløsning.

Intramuskulær injektion

Opløs indholdet af et hætteglas i 1-5 ml fysiologisk saltvandsopløsning. I tilfælde af overdreven lokalt ubehag, kan der tilsættes lokalbedøvelse til injektionsopløsningen, fx. 1,5-2 ml lidocain HCI 1 %.

Intravenøs injektion

Opløs indholdet af et hætteglas i 5-10 ml fysiologisk saltvandsopløsning.

Intravenøs infusion

Opløs indholdet af et hætteglas i 200-1.000 ml fysiologisk saltvandsopløsning.

Intra-arteriel injektion

Opløs indholdet af et hætteglas Bleomycin Accord i mindst 5 ml fysiologisk saltvandsopløsning.

Intra-arterial infusion

Opløs Bleomycin Accord i 200-1.000 ml fysiologisk saltvandsopløsning. Heparin kan tilsættes for at forhindre trombose ved injektionsstedet, især hvis infusionen indgives over en længere periode.

Subkutan injektion

Opløs indholdet af et hætteglas i maksimalt 5 ml fysiologisk saltvandsopløsning. Absorption efter subkutan injektion er forsinket og kan ligne en langsom IV-infusion. Denne form for administration anvendes sjældent. Der må udvises forsigtighed for at undgå intradermal injektion.

Intrapleural instillation

Efter drænage af den pleurale kavitet opløses Bleomycin Accord i 100 ml fysiologisk saltvandsopløsning og instilleres via punkturkanyle eller drænagekateter. Kanylen eller kateteret fjernes derefter. For at sikre ensartet fordeling af bleomycin i det serøse hulrum, bør patientens position ændres i løbet af 20 minutter med et interval på 5 minutter.

Intratumoral injektion

Bleomycin Accord opløses i fysiologisk saltvandsopløsning, der frembringer en koncentration på 1-3 X 103 IE/ml.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orifarm A/S

Energivej 15

5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

71184

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

19. april 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-