

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bleomedac, poeder voor oplossing voor injectie 15000 IU (Ph. Eur.)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon van 10 ml bevat 15.000 IU (Ph. Eur.) bleomycinesulfaat.
1 mg drooggewicht aan poeder komt overeen met ten minste 1.500 IU (Ph. Eur.).

1 U (USP) komt overeen met 1.000 IU (Ph. Eur.).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie.
Koekje van wit of geelachtig wit poeder in een afgesloten injectieflacon.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

De toediening van bleomycine geschiedt vrijwel altijd in combinatie met andere cytostatica en/of radiotherapie.

Bleomedac is bestemd voor de behandeling van:

- Plaveiselcelcarcinoom van hoofd en hals, externe genitaliën en baarmoederhals.
- Hodgkin-lymfoom.
- Matig en ernstig maligne non-Hodgkin-lymfoom bij volwassenen.
- Testiculaire kanker (seminoom en non-seminoom).
- Intrapleurale therapie van maligne pleurale effusie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Waarschuwing

De dosering voor alle therapeutische indicaties wordt gesteld in IU en niet in mg. Sommige ziekenhuisprotocollen kunnen 'mg' gebruiken in plaats van units (U of IU). Deze mg-waarde verwijst naar mg activiteit en niet naar mg drooggewicht poeder, aangezien dit verschillende waarden zijn. Wij raden aan om deze dosering in mg te negeren en de dosering in international units (IU) te gebruiken, zoals beschreven in deze SmPC voor de relevante therapeutische indicaties.

Let op: 1 mg drooggewicht poeder komt overeen met ten minste 1.500 IU (zie rubriek 2). Wij raden echter sterk aan om deze omrekening **niet te gebruiken**, omdat dit overdosering tot gevolg kan hebben vanwege de verschillen tussen mg activiteit en mg drooggewicht poeder. Dit geneesmiddel mag daarom alleen worden voorgeschreven in International Units (IU).

Bleomycine mag alleen worden gebruikt onder zeer strenge controle van een arts die gespecialiseerd is in het gebruik van oncolytica, bij voorkeur in een ziekenhuis waar men ervaring heeft met dergelijke therapieën.

Bleomycine kan intraveneus, intramusculair, intrapleuraal, intraperitoneaal, intra-arterieel of subcutaan worden toegediend. Plaatselijke injectie direct in de tumor kan in sommige gevallen geïndiceerd zijn.

De dosis en intervallen tussen de injecties zijn afhankelijk van de indicatie, de wijze van toediening, leeftijd en toestand van de patiënt. Het wordt aanbevolen om de dosering aan te passen aan het lichaamsoppervlak van de patiënt.

Plaveiselcelcarcinoom

- Intramusculaire of intraveneuze injectie van $10\text{--}15 \times 10^3 \text{ IU/m}^2$ een of tweemaal per week. De behandeling kan worden voortgezet in de daaropvolgende weken, of, wat meer gebruikelijk is, met intervallen van 3–4 weken, tot een totale cumulatieve dosis van $400 \times 10^3 \text{ IU}$.
- Intraveneuze infusie gedurende 6–24 uur van $10\text{--}15 \times 10^3 \text{ IU/m}^2$ per dag op 4 tot 7 opeenvolgende dagen elke 3 tot 4 weken. Het ontstaan van stomatitis is de sterkste indicator om de individuele, maximaal verdraagbare dosis te bepalen.

Testiculaire kanker

- Intramusculaire of intraveneuze injectie van $10\text{--}15 \times 10^3 \text{ IU/m}^2$ een of tweemaal per week. De behandeling kan worden voortgezet in de daaropvolgende weken, of, wat meer gebruikelijk is, met intervallen van 3–4 weken, tot een totale cumulatieve dosis van $400 \times 10^3 \text{ IU}$.
- Intraveneuze infusie gedurende 6–24 uur van $10\text{--}15 \times 10^3 \text{ IU/m}^2$ per dag in 5 tot 6 opeenvolgende dagen elke 3 tot 4 weken. Het ontstaan van stomatitis is de sterkste indicator om de individuele, maximaal verdraagbare dosis te bepalen.

Maligne lymfomen (Hodgkin, non-Hodgkin)

- Bij gebruik als monotherapie, bedraagt de aanbevolen dosis $5\text{--}15 \times 10^3 \text{ IU}$ één tot tweemaal per week, tot een totale dosis van $225 \times 10^3 \text{ IU}$.

Vanwege de verhoogde kans op een anafylactische reactie bij lymfoompatiënten, moet een behandeling bij deze populatie starten met een lagere dosering (bijvoorbeeld $2 \times 10^3 \text{ IU}$).

Wanneer binnen 4 uur observatie geen acute reacties optreden, kan het normale doseringsschema worden gevolgd.

Intrapleurale therapie van maligne pleurale effusies

Monotherapie van bleomycine als enkelvoudige dosis tot $60 \times 10^3 \text{ IU}$, intrapleuraal gegeven. Meer bijzonderheden zijn te vinden in de huidige literatuur.

Na drainage van de pleuraholte wordt $60 \times 10^3 \text{ IU}$ bleomycine, opgelost in 100 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing, via de drainagenaald of canule ingebracht. Na de toediening wordt de drainagenaald of canule verwijderd. Indien nodig kan de toediening worden herhaald.

Circa 45% van de bleomycine zal worden opgenomen. Hiermee moet rekening worden gehouden bij de totale dosering (lichaamsoppervlak, nierfunctie, longfunctie).

Combinatietherapie

Bijzonderheden over de doseringsschema's voor gebruik bij specifieke indicaties zijn te vinden in de huidige literatuur.

De dosis moet mogelijk worden aangepast als bleomycine in combinatietherapie wordt gebruikt.

Als bleomycine wordt gebruikt in combinatie met radiotherapie is de kans op mucosale beschadiging verhoogd. Daarom kan het nodig zijn de dosis bleomycine te verlagen.

Bleomycine wordt vaak gebruikt als een onderdeel van meervoudige chemotherapieschema's (bijvoorbeeld voor de behandeling van plaveiselcelcarcinoom, testiculaire kanker en lymfoom).

Er moet rekening gehouden worden met de mucosale toxiciteit van bleomycine bij het kiezen en doseren van middelen met vergelijkbare toxiciteit als ze in combinatieschema's worden gebruikt.

Ouderen

De totale dosering van bleomycine bij bejaarde patiënten moet als volgt worden verlaagd:

<i>Leeftijd (jaar)</i>	<i>Totale dosis (IU)</i>	<i>Dosis per week (IU)</i>
≥ 80	100 x 10 ³ IU	15 x 10 ³ IU
70–79	150–200 x 10 ³ IU	30 x 10 ³ IU
60–69	200–300 x 10 ³ IU	30–60 x 10 ³ IU
< 60	400 x 10 ³ IU	30–60 x 10 ³ IU

Pediatrische patiënten

Tot er meer gegevens beschikbaar zijn, mag bleomycine alleen in uitzonderlijke gevallen en in speciale centra aan kinderen worden toegediend. De dosering moet op de aanbevolen dosering voor volwassenen worden gebaseerd en aangepast aan het lichaamsoppervlak en lichaamsgewicht.

Verminderde nierfunctie

De eliminatie van bleomycine is vertraagd bij verminderde nierfunctie, met name bij een creatinineklaring < 35 ml/min. Er zijn echter geen richtlijnen voor specifieke aanpassing van de dosis bij zulke patiënten, maar het volgende is aanbevolen:

Patiënten met matig nierfalen (GFR 10 tot 50 ml/minuut) moeten 75% krijgen van de gebruikelijke dosering met de normale doseringsintervallen en patiënten met ernstig nierfalen (GFR lager dan 10 ml/minuut) moeten 50% krijgen van de gebruikelijke dosering met de normale doseringsintervallen. Bij patiënten met een GFR hoger dan 50 ml/minuut is geen aanpassing van de dosis nodig.

Wijze van toediening

Intramusculaire en subcutane injectie

De benodigde dosis oplossen in maximaal 5 ml van een geschikt oplosmiddel, zoals natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing. Als er pijn ontstaat op de plaats van injectie kan een lokaal anestheticum (1% lidocaïneoplossing) toegevoegd worden aan de oplossing voor injectie.

Intraveneuze toediening

De benodigde dosis oplossen in 5–1.000 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing en langzaam injecteren of toevoegen aan een lopend infuus.

Intra-arteriële toediening

Gebruik een langzaam infuus met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing.

Intrapleurale injectie

60 x 10³ IU oplossen in 100 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing.

Plaatselijke/intratumorale injecties

Bleomycine wordt opgelost in natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing om een concentratie van 1–3 x 10³ IU/ml oplossing te verkrijgen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Acute longinfectie of sterk verminderde longfunctie.
- Bleomycine gerelateerde longtoxiciteit of verminderde longfunctie die kan duiden op aan bleomycine gerelateerde longtoxiciteit.

- Ataxia telangiectasia.
- Borstvoeding.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij patiënten die met bleomycine worden behandeld, dient regelmatig longfunctieonderzoek te worden verricht en wekelijks thoraxfoto's te worden gemaakt. Dit dient te worden gedaan tot 4 weken na beëindiging van de therapie en patiënten dienen ongeveer 8 weken onder klinische controle te blijven. Bij gelijktijdige radiotherapie van de thorax, moet er mogelijk vaker onderzoek worden gedaan of een thoraxfoto worden gemaakt. Onderzoek naar de longfunctie, in het bijzonder het meten van koolstofmonoxide-diffusie en vitale capaciteit, maakt vaak een vroege diagnose van longtoxiciteit mogelijk.

Als onverklaarbaar hoesten, dyspnoe of basale crepitaties optreden of als op de thoraxfoto een diffuus reticulair beeld weergeeft, moet de toediening van bleomycine onmiddellijk gestaakt worden totdat bleomycine-toxiciteit als mogelijke oorzaak is uitgesloten. Toediening van antibiotica en, zo nodig, corticosteroiden (bijvoorbeeld dagelijks 100 mg hydrocortison intramusculair in de vorm van natriumsuccinaat gedurende 5 dagen, gevolgd door 10 mg prednisolon 2 maal daags) wordt geadviseerd.

Bij longbeschadiging als gevolg van bleomycine mag geen bleomycine meer toegediend worden (zie rubriek 4.3).

Longtoxiciteit van bleomycine lijkt dosisgerelateerd te zijn met een opvallende toename wanneer de totale dosis meer dan 400×10^3 IU bedraagt. Totale doses van meer dan 400×10^3 IU moeten met grote voorzichtigheid worden toegediend.

Hoewel de longtoxiciteit van bleomycine duidelijk toeneemt bij een totale dosering van 400×10^3 IU, kan dit ook bij een aanzienlijk lagere dosering optreden, met name bij bejaarde patiënten, patiënten met verminderde lever- of nierfunctie, bestaande longziekte, voorafgaande bestraling van de longen en bij patiënten die zuurstof krijgen toegediend. In deze gevallen is er sprake van een risicofactor voor longtoxiciteit.

Longfunctietesten met 100% zuurstof mogen niet gebruikt worden bij patiënten die behandeld zijn met bleomycine. Longfunctietesten met 21% zuurstof worden aangeraden.

Vanwege de effecten van bleomycine op het longweefsel lopen patiënten die dit geneesmiddel hebben gekregen een verhoogd risico op het ontwikkelen van longtoxiciteit als tijdens een operatie zuurstof wordt toegediend. Langdurige blootstelling van de longen aan zeer hoge concentraties zuurstof is een bekende bron van longschade, maar na toediening van bleomycine kan longschade optreden bij zuurstofconcentraties die lager zijn dan de normaal veilig geachte concentraties. Voor een optimale intraoperatieve verzorging moet dus de laagst mogelijke inspiratoire zuurstoffractie (FIO₂) worden gegeven, waarbij er nog voldoende zuurstoftoevoer is (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Bleomycine moet zeer voorzichtig worden gebruikt bij patiënten met longkanker, omdat deze patiënten een verhoogde incidentie van longtoxiciteit vertonen.

De gevoeligheid voor bleomycine neemt toe bij bejaarden.

Longtoxiciteit is ook af en toe waargenomen bij jonge patiënten die lage doses kregen.

Aangezien 2/3 van de toegediende hoeveelheid bleomycine onveranderd in de urine wordt uitgescheiden, wordt de uitscheidingsnelheid sterk beïnvloed door de nierfunctie.

De plasmaconcentraties zijn sterk verhoogd als normale doseringen worden gegeven aan patiënten met nierfunctiestoornissen.

Dit geneesmiddel mag niet worden toegediend aan zwangere patiënten of vrouwen die borstvoeding geven. Dierproeven hebben aangetoond dat bleomycine, zoals de meeste cytostatica, teratogene en mutagene eigenschappen kan hebben. Daarom moeten zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten effectieve anticonceptie gebruiken tot zes maanden na de behandeling (zie rubriek 4.6).

Zoals andere cytotoxische werkzame stoffen kan bleomycine tumorlysisyndroom veroorzaken bij patiënten met snel groeiende tumoren. Passende ondersteunende behandeling en farmacologische maatregelen kunnen dergelijke complicaties voorkomen of verlichten.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Digoxine

Er zijn case reports van een verminderd effect van digoxine als gevolg van een verminderde orale biologische beschikbaarheid bij combinatie met bleomycine.

Fenytoïne en fosfofenytoïne

Er zijn case reports van verlaagde fenytoïnespiegels bij combinatie met bleomycine, die kunnen leiden tot een verhoogd risico op exacerbatie van convulsies vanwege een verminderde opname van fenytoïne in het spijsverteringsstelsel veroorzaakt door het cytotoxische geneesmiddel. Anderzijds kan gelijktijdige toediening van fenytoïne/fosfofenytoïne leiden tot een versterkt levermetabolisme van bleomycine en leiden tot verlies van neoplastische werkzaamheid. Gelijktijdig gebruik wordt daarom afgeraden.

Vinca-alkaloïden

Bij patiënten met een testiculaire kanker die behandeld worden met een combinatie van bleomycine en vinca-alkaloïden is een syndroom beschreven dat lijkt op de fenomeen van Raynaud: ischemie van perifere delen van het lichaam, wat kan leiden tot necrose (vingers, tenen, neus).

Levende vaccins

Vaccinatie met een levend vaccin, zoals het vaccin tegen gele koorts, heeft ernstige en fatale infecties tot gevolg gehad bij gebruik in combinatie met immunosuppressieve chemotherapeutica. Deze combinatie mag niet gebruikt worden.

Het risico neemt toe bij patiënten waar al immunosuppressie optreedt door de onderliggende ziekte. Gebruik een geïnactiveerd vaccin als dat bestaat (poliomyelitis).

Nefrotoxische substanties, bijv. cisplatine

Door cisplatine geïnduceerde nierschade kan leiden tot verminderde klaring van bleomycine. Verhoogde pulmonale toxiciteit, in sommige gevallen fataal, is gemeld bij patiënten die bleomycine en cisplatine kregen.

Zuurstof

Toediening van zuurstof tijdens anesthesie kan resulteren in longfibrose.

Patiënten die met bleomycine zijn behandeld, lopen een groter risico op pulmonale toxiciteit als zij tijdens een operatie zuivere zuurstof krijgen toegediend. Het wordt aanbevolen om de zuurstofconcentratie tijdens de operatie en postoperatief te verlagen (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Radiotherapie

Gelijktijdige radiotherapie kan de kans op het optreden van pulmonale en dermatologische toxiciteit vergroten.

Vroegere of huidige radiotherapie van de thorax is een belangrijke factor die de incidentie en ernst van de longtoxiciteit kan verhogen.

Een verhoogde kans op pulmonale toxiciteit is gemeld bij gelijktijdige toediening van andere werkzame stoffen met pulmonale toxiciteit, zoals carmustine, mitomycine-C, cyclofosfamide en methotrexaat.

Ciclosporine, tacrolimus

De combinatie met bleomycine kan leiden tot buitensporige immunosuppressie met risico op lymfoproliferatie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van bleomycine bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Op grond van de resultaten bij dieronderzoek en de farmacologische werkzaamheid van het middel is er een potentieel risico op embryonale en foetale afwijkingen.

Bleomycine mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met bleomycine noodzakelijk maakt, vooral in het eerste trimester.

Als tijdens de behandeling zwangerschap optreedt, moet de patiënt geïnformeerd worden over het risico voor het ongeboren kind en zorgvuldig bewaakt worden. De mogelijkheid van erfelijkheidsvoorlichting moet worden overwogen. Erfelijkheidsvoorlichting wordt ook aanbevolen voor patiënten die na de behandeling kinderen willen krijgen.

Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten moeten effectieve anticonceptie gebruiken tot zes maanden na het beëindigen van de behandeling.

Borstvoeding

Het is niet bekend of bleomycine/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Bleomycine is gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding (zie rubriek 4.3), vanwege de mogelijk zeer schadelijke effecten op de zuigeling.

Vruchtbaarheid

Advies over het conserveren van sperma moet vóór behandeling worden ingewonnen, vanwege de kans op irreversibele infertiliteit door de behandeling met bleomycine.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Sommige bijwerkingen zoals misselijkheid, braken en vermoeidheid, kunnen indirect invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Zoals de meeste cytostatica kan bleomycine zowel een acuut als een vertraagd toxisch effect hebben. Acute verschijnselen: anorexie, vermoeidheid, nausea en koorts.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Frequenties in deze tabel worden gedefinieerd met de volgende indeling:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie en bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	<u>Niet bekend</u> Infectie, Sepsis

Systeem/orgaanklasse	Frequentie en bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<u>Soms</u> Beenmergtoxiciteit, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, hemorragie <u>Zelden</u> Febriële neutropenie <u>Niet bekend</u> Pancytopenie, anemie
Immuunsysteemaandoeningen	<u>Vaak</u> Overgevoeligheid, idiosyncratische geneesmiddelenreactie, anafylactische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<u>Zeer vaak</u> Verminderde eetlust
Zenuwstelselaandoeningen	<u>Niet bekend</u> Paresthesie, hyperesthesie
Hartaandoeningen	<u>Zelden</u> Myocardinfarct, coronaire hartziekte
Bloedvataandoeningen	<u>Zelden</u> Vaatletsel, doorbloedingsstoornissen in de hersenen, ontsteking van de bloedvaten in de hersenen, hemolytisch uremisch syndroom, arteriële trombose <u>Niet bekend</u> Hypotensie, diep-veneuze trombose, fenomeen van Raynaud
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<u>Zeer vaak</u> Interstitiële pneumonie, longfibrose <u>Vaak</u> 'Acute respiratory distress'-syndroom (ARDS), longembolie
Maagdarmsstelselaandoeningen	<u>Zeer vaak</u> Nausea, braken, ontsteking van het slijmvlies, stomatitis, ulceratie van het slijmvlies <u>Soms</u> Diarree
Lever- en galaandoeningen	<u>Zelden</u> Leverinsufficiëntie
Huid- en onderhuidaandoeningen	<u>Zeer vaak</u> Dermatitis flagellata, hyperpigmentatie, huidhypertrofie, hyperkeratose, erytheem, rash, striae, blaren, verandering van de nagels, haarverlies
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	<u>Niet bekend</u> Myalgie, pijn in extremiteit, sclerodermie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	<u>Niet bekend</u> Spermatozoa abnormaal
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<u>Zeer vaak</u> Plaatselijke zwelling (vingertoppen en aan druk onderhevige plaatsen) <u>Vaak</u> Pyrexie <u>Zelden</u> Na intracavitare toediening: hypotensie, hyperpyrexie <u>Zeer zelden</u> Tumorlyssyndroom <u>Niet bekend</u> Pijn op de injectieplaats, tromboflebitis op de infuusplaats
Onderzoeken	<u>Zeer vaak</u> Gewichtsverlies

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Bleomycine lijkt geen significante myelosuppressieve eigenschappen te hebben. Lichte trombocytopenie kan voorkomen, maar verdwijnt snel na beëindiging van de behandeling. Dit is een resultaat van een toegenomen verbruik van bloedplaatjes en is niet toe te schrijven aan een verminderde trombocytovorming.

Immuunsysteemaandoeningen

Ernstige overgevoeligheids-/idiosyncratische reacties gelijk aan klinische anafylaxie zijn waargenomen bij circa 1% van de patiënten, voornamelijk bij patiënten met lymfoom. Anafylactische reacties kunnen onmiddellijk of na enkele uren vertraging optreden en treden meestal na de eerste of tweede dosis op. Symptomen omvatten hypotensie, mentale verwardheid, koorts, koude rillingen en piepen en kunnen fataal zijn. De behandeling is symptomatisch en kan volumevergroting, bloeddrukverhogende middelen, antihistaminica en corticosteroiden omvatten.

Bloedvataandoeningen

Er zijn hypotensieve episoden beschreven bij patiënten met de ziekte van Hodgkin die behandeld werden met hoge initiële doseringen. Arteriële hypotensie en veneuze occlusie kunnen voorkomen.

Schade aan de bloedvaten (bijv. hartinfarct, coronaire hartziekte, doorbloedingsstoornissen in de hersenen, ontsteking van de bloedvaten in de hersenen, hemolytisch-uremisch syndroom, fenomeen van Raynaud).

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

De meest ernstige bijwerking is interstitiële pneumonie, die gedurende of in incidentele gevallen na het beëindigen van de behandeling met bleomycine kan voorkomen. Interstitiële pneumonie komt voor bij ongeveer 10% van de patiënten die bleomycine toegediend krijgen. Door bleomycine veroorzaakte pneumonie kan in incidentele gevallen leiden tot longfibrose en heeft bij ongeveer 1% van de patiënten die bleomycine toegediend kregen, geleid tot de dood.

De kans op pulmonale toxiciteit neemt toe met cumulatieve dosering. Pulmonale toxiciteit kan reeds bij zeer lage cumulatieve doseringen optreden bij bejaarde patiënten, patiënten die bestraald zijn op de thorax of die zuurstof krijgen toegediend.

Er is gesuggereerd dat patiënten die bleomycine preoperatief toegediend kregen, een hoger risico hadden om pulmonale toxiciteit te ontwikkelen. Een verlaging van de toegediende zuurstofconcentratie tijdens en na de operatie wordt aanbevolen als een zuurstofpercentage van meer dan 21% wordt gebruikt (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Er treden vasculaire veranderingen op in de long, die gedeeltelijk de elasticiteit van de vaatwand aantasten.

Als onverklaarbaar hoesten, dyspnoe, basale crepitaties optreden of als de thoraxfoto een diffuus reticulair beeld weergeeft, is elk van deze verschijnselen op zich reden om de toediening van bleomycine te staken tot bleomycinetoxiciteit als oorzaak is uitgesloten. Er bestaat geen specifieke therapie voor aan bleomycine gerelateerde longtoxiciteit. In sommige gevallen werd een gunstig effect na behandeling met corticosteroiden beschreven.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Het grootste gedeelte van de patiënten (tot 50% van de patiënten) die volledige behandeling met bleomycine krijgen, ontwikkelde beschadigingen aan de slijmvliezen of aan de huid (zie **Huid- en onderhuidaandoeningen** in rubriek 4.8). Ulceratie van de slijmvliezen kan erger worden als bleomycine wordt gecombineerd met bestraling of andere geneesmiddelen die toxisch zijn voor de slijmvliezen.

Gastro-intestinale bijwerkingen zoals nausea, braken, verminderde eetlust, gewichtsverlies en ontsteking van het slijmvlies (mucositis, stomatitis) kunnen optreden, voornamelijk bij hoge doseringen. Anti-emetica kunnen van nut zijn. Stomatitis is zelden ernstig en verdwijnt meestal na voltooiing van de therapie. Verlies van eetlust en gewichtsafname komen vaak voor en kunnen lang aanhouden na de beëindiging van de behandeling.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Het grootste gedeelte van de patiënten (tot 50% van de patiënten) die een volledige behandeling met bleomycine krijgen, ontwikkelde beschadigingen aan de huid of aan de slijmvliezen (zie **Maagdarmstelselaandoeningen** in rubriek 4.8). Deze bijwerkingen ontstaan meestal in de tweede of derde week van de behandeling en zijn meestal, maar niet altijd, reversibel.

Flagellaatpigmentatie is een vorm van gelokaliseerde hyperpigmentatie van de huid die voorkomt bij 8% tot 38% van de patiënten die bleomycine kregen. De laesies zijn dosisgerelateerd en openbaren zich als lineaire hyperpigmentatie gepaard gaand met pruritus. Verdikkingen, hyperkeratose, roodheid, gevoeligheid en zwelling van de vingertoppen, erytheem en exantheem voornamelijk op de handen en voeten, striae, blaren, verandering van de nagels, zwelling op aan druk onderhevige plaatsen zoals de ellebogen en haarverlies zijn zelden ernstig en verdwijnen meestal na voltooiing van de therapie. Sclerodermie is ook gemeld bij patiënten die bleomycine krijgen.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Tijdens en vlak na chemotherapie met bleomycine kan aneuploidie van spermatozoa voorkomen.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Koorts kan optreden 2 tot 6 uur na de eerste injectie (zie **Immuunsysteemaandoeningen** in rubriek 4.8). Bij aanhoudende koorts kan het nodig zijn koortsverlagende geneesmiddelen toe te dienen. De incidentie van koorts neemt af bij daaropvolgende injecties.

Tromboflebitis op de infuusplaats kan voorkomen na intraveneuze toediening, pijn op de injectieplaats of in het tumorgebied kan voorkomen na intraveneuze of intracavitare toediening.

Wanneer bleomycine wordt gebruikt als onderdeel van een meervoudig chemotherapeutisch doseringsschema, dient de toxiciteit van bleomycine in het achterhoofd te worden gehouden bij het selecteren en doseren van andere cytostatica met soortgelijke toxiciteit.

Wijzigingen en dosisveranderingen kunnen nodig zijn als andere cytostatische middelen worden toegediend.

Acute reacties met hyperpyrexie en cardiorespiratoire collaps zijn gemeld na intraveneuze injecties met doseringen die hoger waren dan aangeraden.

Hypotensie, hyperpyrexie en geneesmiddel gerelateerde gevallen van overlijden zijn zelden gerapporteerd na intracavitare toediening van bleomycine.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Er is geen specifiek antidotum. De acute reacties na overdosering bestaan uit hypotensie, koorts, versnelde pols en algemene symptomen van shock. De behandeling is symptomatisch met nauwkeurige controle van de longfunctie en hematologische parameters.

Bij respiratoire complicaties moet de patiënt behandeld worden met corticosteroiden en breed spectrum antibiotica. Meestal zijn de longreacties op een overdosering (fibrose) niet reversibel, tenzij ze in een vroeg stadium worden gediagnosticeerd. Bleomycine kan niet worden gedialyseerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige cytostatische antibiotica, ATC-code: L01DC 01.

Bleomycine behoort tot de cytostatische antibiotica: het is een mengsel van structureel verwante, basische, in water oplosbare, glycopeptide-antibiotica met cytostatische werking. De werking van bleomycine berust op intercalatie met enkelstrengs en dubbelstrengs DNA, resulterend in

enkelstrengs- en dubbelstrengsbreuken, waardoor celdeling, groei en DNA-synthese worden geremd. In mindere mate beïnvloedt bleomycine ook de RNA- en eiwitsynthese. Cellen in de G2- en M-fase van de celcyclus zijn het meest gevoelig.

De belangrijkste factor in de weefselselectiviteit van bleomycine is het verschil in intracellulaire inactiviteit. Plaveiselcellen, met hun geringe mate van bleomycinehydrolyse, hebben een hoge gevoeligheid voor bleomycine. In zowel gevoelige weefsels als in normale neoplastische weefsels, zullen chromosoomafwijkingen zoals fragmentatie, chromatidebreuken en translocaties veelvuldig worden geproduceerd.

Hoger gedifferentieerde tumoren reageren meestal beter dan anaplastische tumoren.

Enzymatische degradatie van bleomycine vindt voornamelijk plaats in het plasma, de lever en andere organen en in mindere mate in de huid en longen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bleomycine wordt parenteraal toegediend. Bleomycine wordt systemisch opgenomen na intrapleurale of intraperitoneale toediening. Na intrapleurale toediening wordt ongeveer 45% in de bloedcirculatie opgenomen.

Intramusculaire injectie van 15×10^3 IU bij mensen resulteerde 30 minuten na toediening in maximale plasmaconcentraties van 1 IU/ml. Intraveneuze injectie van 15×10^3 IU/m² bij mensen resulteerde in een maximale plasmaconcentratie van 1-10 IU/ml.

Continue infusie van 30×10^3 IU bleomycine per dag gedurende 4 tot 5 dagen resulteerde in een gemiddelde steady-state plasmaconcentratie van 1 tot 3 IU/ml.

Distributie

Na parenterale toediening wordt bleomycine voornamelijk verdeeld over de huid, longen, nieren, peritoneum en lymfe. Slechts lage concentraties zijn aanwezig in het beenmerg. Bij intacte meninges is bleomycine niet in staat de bloed-hersenbarrière te passeren. Het distributievolume is ongeveer 17,5 l/m². Bleomycine passeert de placenta.

Bleomycine is in het plasma nauwelijks gebonden aan plasma-eiwitten.

Biotransformatie

De biotransformatie is niet geheel bekend.

Inactivatie van bleomycine vindt plaats door enzymatische afbraak door middel van bleomycinehydrolyse, voornamelijk in plasma, lever en andere organen, in mindere mate in huid en longen.

Eliminatie

Na intraveneuze toediening van een bolusinjectie, wordt bleomycine snel geklaard en treden twee fasen van eliminatie op. Een korte initiële fase ($t_{1/2\alpha}$; 24 min.) wordt gevolgd door een langere terminale fase ($t_{1/2\beta}$; 2–4 uur). Na een i.v. bolusinjectie van 15×10^3 IU/m² is de piekplasmaconcentratie 1 tot 10 µg/ml. Na continue i.v. infusie kan de eliminatiehalfwaardetijd toenemen tot circa 9 uur.

Ongeveer 2/3 van de toegediende hoeveelheid bleomycine wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. De uitscheidingsnelheid wordt in hoge mate beïnvloed door de nierfunctie.

De plasmaconcentraties zijn sterk verhoogd als normale doseringen worden gegeven aan patiënten met nierfunctiestoornissen.

Bleomycine is slecht dialyseerbaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Op basis van zijn farmacologische eigenschappen heeft bleomycine mutagene, carcinogene en teratogene effecten, die in de betreffende experimentele systemen konden worden aangetoond. Er worden mutagene effecten in de mens verwacht bij klinisch relevante niveaus van blootstelling. Met betrekking tot reproductietoxiciteit zijn verschillende effecten waargenomen bij muizen en ratten. Bij konijnen is geen teratogeniciteit waargenomen. Bij muizen waren de vrouwelijke geslachtscellen gevoeliger voor de cytotoxische en mutagene effecten van bleomycine dan de mannelijke geslachtscellen.

In menselijke beenmergcellen zijn chromosoomafwijkingen waargenomen. Het daaruit resulterende effect op de embryonale/foetale ontwikkeling bij de mens is onbekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bleomedac-oplossingen mogen niet gemengd worden met oplossingen die essentiële aminozuren, riboflavine, ascorbinezuur, dexamethason, aminofylline, furosemide, carindacilline, cefalotinenatrium, terbutaline, hydrocortison, carbenicilline, nafcilline, benzylpenicilline, cefazoline, methotrexaat en mitomycine bevatten, vanwege chemisch-farmaceutische of fysische onverenigbaarheden.

Stoffen van het sulfhydryl-type (bijv. glutathion) schakelen de werking van bleomycine uit.

Aangezien bleomycine met bi- en trivalente kationen chelaatvormende stoffen vormt, mag het niet gemengd worden met oplossingen die zulke ionen bevatten (met name koper).

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na reconstitutie

Na reconstitutie in de injectieflacon is chemische en fysische stabiliteit aangetoond gedurende 24 uur bij 2°C tot 8°C en gedurende 72 uur bij 25°C.

Na verdunning

Na verdunning is chemische en fysische stabiliteit aangetoond gedurende 72 uur bij 25°C in glazen flessen en spuiten van polypropyleen.

Uit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartermijnen en -condities na het openen en voorafgaand aan de toediening. Normaal gesproken zal de bewaartermijn niet langer zijn dan 24 uur bij 2°C tot 8°C, tenzij reconstitutie/verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C–8°C).

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie/verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze type I glazen injectieflacons van 10 ml, gesloten met een butylrubberen stop afgedekt met een cap gemaakt van aluminium (binnenste dop) en polypropyleen (buitenste dop groen).

Verpakkingsgrootte: 1 of 10 injectieflacons. Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Alle ongebruikte oplossing vernietigen.

Intraveneuze injectie

Los de inhoud van een injectieflacon op in 5–10 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing.

Intraveneuze infusie

Los de inhoud van een injectieflacon op in 200–1000 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing.

Intramusculaire en subcutane injectie

Los de inhoud van een bleomycine 15000 IU injectieflacon op in 1–5 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing. Als er pijn ontstaat op de injectieplaats kan een lokaal anestheticum toegevoegd worden aan de oplossing voor injectie.

Intra-arteriële toediening

Gebruik een langzaam infuus met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing.

Intrapleurale toediening

Los 60×10^3 IU bleomycine op in 100 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing.

Plaatselijke/intratumorale injecties

Los bleomycine op in natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing om een concentratie van $1 - 3 \times 10^3$ IU/ml te verkrijgen.

Veilige verwerking

De gebruikelijke voorzichtigheid bij de bereiding en toediening van cytostatica is vereist. Raadpleeg de relevante richtlijnen over veilige verwerking van antineoplastische geneesmiddelen met betrekking tot veiligheidsinformatie en afvoeren.

Speciaal opgeleid personeel moet de bereiding verzorgen. Zwangere vrouwen moeten gewaarschuwd worden om het hanteren van cytotoxische stoffen te vermijden. De bereiding moet plaatsvinden bij aseptische condities in een daarvoor bestemde omgeving. Roken, eten en drinken zijn verboden in deze omgeving. Beschermende maatregelen omvatten het gebruik van handschoenen, masker, veiligheidsbril en beschermende kleding. Gebruik van een laminar airflow (LAF) kast wordt aanbevolen. Tijdens de toediening moet men handschoenen dragen. Afvalverwerkingprocedures moeten rekening houden met de cytotoxische aard van deze stof. Direct contact met de huid, ogen en slijmvliezen moet voorkomen worden. Als er direct contact is geweest, direct grondig met water wassen. Zeep kan worden gebruikt om de huid te reinigen. Er moet voorzichtig worden omgegaan met excreta en braaksel.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Duitsland
Tel: +49 4103 8006-0
Fax: +49 4103 8006-100

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 105676

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 januari 2011
Datum van laatste verlenging: 22 september 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.6, 4.8 en 5.1: 19 oktober 2022