

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bleomycine Accord 15000 IE Poeder voor oplossing voor injectie / infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 15000 internationale eenheden (IE) bleomycine (als bleomycinesulfaat).

Hulpstofmet bekend effect:

Elke injectieflacon bevat < 1mmol natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie / infusie.

Wit tot licht gelig gevriesdroogde substantie.

pH: Tussen de 4,5 – 6,0

Osmolariteit: 260 – 340 mOsm/l

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Bleomycine kan worden gebruikt voor de behandeling van:

- Plaveiselcelcarcinoom van hoofd en hals, cervix en externe genitaliën
- Hodgkin-lymfoom
- Matige en ernstig maligne non-Hodgkin-lymfoom bij volwassenen
- Testiscarcinoom (seminoom en non-seminoom)
- Intrapleurale therapie van maligne pleurale effusie.

Bleomycine kan als monotherapie worden gebruikt, maar wordt gewoonlijk gecombineerd met andere cytostatica en/of radiotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Waarschuwing: De dosering voor alle therapeutische indicaties wordt gesteld in IE en niet in mg. Sommige ziekenhuisprotocollen kunnen 'mg' gebruiken in plaats van Eenheden (E of IE). 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 Internationale Eenheden (IE) te gebruiken, zoals beschreven in deze SmPC voor de relevante therapeutische indicaties.

Let op: 1 mg drooggewicht poeder komt overeen met ten minste 1500 IE. 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 product mag daarom alleen worden voorgeschreven in Internationale Eenheden (IE).

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

Dosering

Volwassenen

1) Plaveiselcelcarcinoom

Intramusculaire of intraveneuze injectie van $10 - 15 \times 10^3$ IE/m² lichaamsoppervlak een of tweemaal per week, met intervallen van 3 – 4 weken, tot een levenslange cumulatieve dosis van 360×10^3 IE.

Intraveneuze infusie gedurende 6 - 24 uur van $10 - 15 \times 10^3$ IE/m² lichaamsoppervlak per dag in 4 tot 7 opeenvolgende dagen elke 3 tot 4 weken.

2) Hodgkin-lymfoom en non-Hodgkin-lymfoom

Bij gebruik als monotherapie als intramusculaire of intraveneuze injectie bedraagt de aanbevolen dosis $5 - 15 \times 10^3$ IE/m² lichaamsoppervlak, één tot tweemaal per week, tot een cumulatieve totale dosis van 225×10^3 IE. Vanwege de verhoogde kans op een anafylactische reactie bij lymfoompatiënten, moet de eerste twee keer dat dit middel wordt toegediend met een lagere dosering begonnen worden (bijvoorbeeld 2×10^3 IE). Wanneer binnen 4 uur observatie geen acute reacties optreden, kan het normale doseringsschema worden gevolgd.

3) Testiscarcinoom

Intramusculaire of intraveneuze injectie van $10 - 15 \times 10^3$ IE/m² lichaamsoppervlak een of tweemaal per week, met intervallen van 3 – 4 weken, tot een totale cumulatieve dosis van 400×10^3 IE.

Intraveneuze infusie gedurende 6 – 24 uur van $10 - 15 \times 10^3$ IE/m² lichaamsoppervlak per dag in 5 tot 6 opeenvolgende dagen elke 3 tot 4 weken.

4) Maligne pleurale effusies

60×10^3 IE, opgelost in 100 ml fysiologische zoutoplossing, intrapleuraal toegediend als enkele dosis. De behandeling kan na 2-4 weken herhaald worden, afhankelijk van de respons.

Aangezien ongeveer 45% van de bleomycine wordt geabsorbeerd, moet hiermee rekening worden gehouden voor de levenslange cumulatieve dosis (lichaamsoppervlak, nierfunctie en longfunctie).

Het ontstaan van stomatitis is de meest aangewezen manier om de individuele tolerantie t.o.v. de maximale dosis te bepalen. Bij patiënten jonger dan 60 jaar mag de totale cumulatieve dosis van 400×10^3 IE (overeenkomend met 225×10^3 IE/m² lichaamsoppervlakte) niet worden overschreden vanwege het toegenomen risico op pulmonale toxiciteit voor alle indicaties. Bij lymfoompatiënten mag de totale dosis niet hoger zijn dan 225×10^3 IE.

In gevallen van Hodgkins-lymfoom en testistumoren treedt er snel verbetering op, die binnen twee weken kan worden waargenomen. Als er tegen die tijd nog geen verbetering wordt waargenomen, is het onwaarschijnlijk dat er nog verbetering zal optreden. Bij plaveiselcelcarcinomen treedt de respons langzamer op. In sommige gevallen kan het wel drie weken duren voordat er enige verbetering wordt waargenomen.

Ouderen (vanaf 60 jaar)

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

Leeftijd (jaar)	Totale dosis	Dosis per week
80 en ouder	100×10^3 IE	15×10^3 IE
70-79	$150-200 \times 10^3$ IE	30×10^3 IE
60-69	$200-300 \times 10^3$ IE	$30-60 \times 10^3$ IE
Jonger dan 60	400×10^3 IE	$30-60 \times 10^3$ IE

Pediatrische patiënten

Er is onvoldoende ervaring met de toediening van bleomycine aan pediatrische patiënten. Tot er meer gegevens beschikbaar zijn, mag bleomycine alleen in uitzonderlijke gevallen en in speciale centra aan kinderen worden toegediend. Als de toediening van bleomycine is geïndiceerd als onderdeel van een combinatietherapie wordt de dosering doorgaans berekend op basis van het lichaamsoppervlak en aangepast aan de individuele behoeften van elke patiënt. De recente specialistische protocollen en richtlijnen moeten worden geraadpleegd om het geschikte behandelingschema te bepalen.

Nierinsufficiëntie

De eliminatie van bleomycine is vertraagd bij verminderde nierfunctie, met name bij een creatinineklaring < 35 ml/min. Er zijn geen richtlijnen voor specifieke aanpassing van de dosering bij zulke patiënten, maar het wordt aanbevolen dat patiënten met matig nierfalen (GFR 10 tot 50 ml/minuut) 75 % moeten krijgen van de gebruikelijke dosering met de normale doseringsintervallen en patiënten met ernstig nierfalen (GFR lager dan 10 ml/minuut) 50 % moeten krijgen van de gebruikelijke dosering met de normale doseringsintervallen. Bij patiënten met een GFR hoger dan 50 ml/minuut is geen aanpassing van de dosering nodig.

Combinatietherapie

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

De dosis bleomycine moet worden verlaagd als bleomycine wordt gebruikt in combinatie met radiotherapie omdat de kans op mucosale beschadiging verhoogd is. Het kan ook nodig zijn om de dosis aan te passen als bleomycine wordt gebruikt in combinatie met chemotherapie.

Bijzonderheden over de behandelingsregimes voor bepaalde indicaties kunnen worden gevonden in de recente literatuur.

Wijze van toediening

Wijze van toediening en bereiding van de oplossing voor injectie/infusie (zie ook rubriek 6.6)

N.B.: Om de oplossing te bereiden, moet de complete inhoud van een injectieflacon (15000 IE) worden opgelost in de juiste hoeveelheid oplosmiddel. Het aantal voor de behandeling benodigde eenheden wordt dan uit deze oplossing verkregen.

Intramusculaire injectie

Los de inhoud van een injectieflacon op in 1-5 ml fysiologische zoutoplossing. Omdat herhaalde i.m. injecties op dezelfde injectieplaats pijn kunnen veroorzaken, verdient het aanbeveling om regelmatig een andere injectieplaats te selecteren. Als er te veel pijn ontstaat op de plaats van injectie kan een lokaal anestheticum toegevoegd worden aan de oplossing voor injectie (b.v. 1,5-2 ml lidocaïne HCl 1%)

Intraveneuze injectie

Los de inhoud van een injectieflacon op in 5-10 ml fysiologische zoutoplossing en injecteer deze langzaam gedurende een periode van 5-10 minuten. Snelle bolusinjecties moeten worden vermeden, omdat die hoge intrapulmonale plasmaconcentraties tot gevolg hebben, wat het risico op longbeschadiging verhoogt.

Intraveneuze infusie

Los de inhoud van een injectieflacon op in 200-1000 ml fysiologische zoutoplossing.

Intra-arteriële injectie

Los de inhoud van een injectieflacon met bleomycine op in ten minste 5 ml fysiologische zoutoplossing en injecteer deze gedurende een periode van 5-10 minuten.

Intra-arteriële infusie

Los de bleomycine op in 200-1000 ml fysiologische zoutoplossing. De infusie kan worden toegediend gedurende een paar uur tot een aantal dagen. Er kan heparine aan het infuus worden toegediend om trombose op de injectieplaats te voorkomen, met name als het infuus gedurende een langere periode wordt toegediend. Injectie of infusie in een arterie die de tumor van bloed voorziet, is vaak effectiever dan andere systemische toedieningswegen. De toxische effecten zijn hetzelfde als bij intraveneuze injectie of infusie.

Subcutane injectie

Los de inhoud van een injectieflacon op in maximaal 5 ml fysiologische zoutoplossing. Na subcutane injectie treedt de absorptie vertraagd op en is deze vergelijkbaar met die na langzame i.v. infusie. Deze toedieningsvorm wordt zelden gebruikt. Voorzichtigheid is geboden om intradermale injectie te voorkomen.

Intratumorale injectie

Bleomycine wordt opgelost in fysiologische zoutoplossing tot concentraties van $1-3 \times 10^3$ IE/ml; vervolgens wordt deze oplossing in de tumor en het omliggende weefsel geïnjecteerd.

Intrapleurale instillatie

Na drainage van de pleurale holte wordt bleomycine opgelost in 100 ml fysiologische zoutoplossing en via punctiecanule of drainagekatheter geïnstilleerd. Daarna wordt de canule of katheter verwijderd. Om te zorgen dat de bleomycineoplossing gelijkmatig over de sereuze holte wordt verdeeld, moet de positie van de patiënt 20 minuten lang om de vijf minuten worden veranderd. Ongeveer 45% van de bleomycine wordt geabsorbeerd. Hiermee moet rekening worden gehouden bij de berekening van de totale dosis (lichaamsoppervlakte, nierfunctie, longfunctie).

Voor perivasculaire toediening van bleomycine zijn normaal gesproken geen speciale maatregelen vereist. Bij twijfel (hoge concentratie van de oplossing, sclerotisch weefsel enz.) kan de perfusie worden uitgevoerd met een fysiologische zoutoplossing.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ataxia telangiectasia.
- Longinfectie, ernstig verminderde longfunctie of een voorgeschiedenis van longbeschadiging door het gebruik van bleomycine.
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten die met bleomycine chemotherapie worden behandeld, moeten zorgvuldig worden gevolgd door ervaren oncologen.

Na radiotherapie van de longen of het mediastinum moet een zeer strenge risico/batenanalyse worden uitgevoerd. Bleomycine mag slechts met voorzichtigheid en in een lagere dosering worden gebruikt in gevallen van verminderde nierfunctie. Vanwege de mogelijke mutagene effecten van bleomycine op de mannelijke en vrouwelijke geslachtscellen, moet tijdens de behandeling en tot 6 maanden na de beëindiging ervan gezorgd worden voor betrouwbare anticonceptie.

Acute myeloïde leukemie en myelodysplastisch syndroom zijn gemeld bij patiënten die een gelijktijdige behandeling met bleomycine en andere antineoplastische middelen kregen.

Pulmonale reacties

Patiënten moeten zorgvuldig worden gevolgd op tekenen van pulmonale disfunctie tijdens de behandeling met bleomycine.

Pulmonale reacties zijn de meest ernstige bijwerkingen en komen voor bij ongeveer 10% van de behandelde patiënten, tijdens de behandeling en na beëindiging daarvan. De meest voorkomende reactie is interstitiële pneumonitis. Als deze aandoening niet wordt onderkend en direct wordt behandeld, kan dat leiden tot longfibrose. Ongeveer 1% van de behandelde patiënten is overleden aan de gevolgen van longfibrose.

Bij patiënten die met bleomycine worden behandeld, moet wekelijks een thoraxfoto worden gemaakt. Dit dient te worden gedaan tot 4 weken na beëindiging van de therapie en patiënten moeten ongeveer 2 maanden

onder klinische controle blijven. Bij gelijktijdige radiotherapie van de thorax moet er mogelijk vaker onderzoek worden gedaan of een thoraxfoto worden gemaakt.

Longfunctietesten met 100% zuurstof dienen niet gebruikt te worden bij patiënten die behandeld zijn met bleomycine. Het wordt aangeraden om longfunctietesten met minder dan 21% zuurstof uit te voeren. Maandelijks analyse van de longdiffusiecapaciteit voor koolstofmonoxide dient te worden ingepland. Onderzoek naar de longfunctie, in het bijzonder het meten van koolstofmonoxide-diffusie en vitale capaciteit, maakt vaak een vroege diagnose van longtoxiciteit mogelijk.

Pulmonale toxiciteit is zowel aan de dosis als aan de leeftijd gerelateerd en komt vaker voor bij patiënten die ouder zijn dan 70 jaar en patiënten die een totale dosis van meer dan 400 eenheden hebben ontvangen. De kans op toxiciteit wordt significant verhoogd door radiotherapie van de thorax en hyperoxie tijdens chirurgische anesthesie.

Pulmonale toxiciteit is ook af en toe gezien bij jonge patiënten die lage doses ontvingen.

Er treden vasculaire veranderingen op in de long, die gedeeltelijk de elasticiteit van de vaatwand aantasten. De vroegste symptomen van door bleomycine veroorzaakte longschade is dyspneu. Het eerste teken is licht gereutel. Als er pulmonale veranderingen worden gezien, moet de behandeling met bleomycine worden stopgezet tot bepaald is of ze veroorzaakt zijn door de medicatie. De patiënten moeten behandeld worden met breedspectrumantibiotica en corticosteroiden.

Als dyspneu, hoesten, basale crepitaties of longinfiltraten optreden die niet duidelijk toe te schrijven zijn aan het neoplasma of een gelijktijdige pulmonale ziekte, moet de toediening van bleomycine onmiddellijk gestaakt worden en de patiënt behandeld worden met corticosteroiden en breedspectrumantibiotica. Hoge zuurstofconcentraties moeten met voorzichtigheid worden gebruikt. Bij longbeschadiging als gevolg van bleomycine mag geen bleomycine meer toegediend worden (zie rubriek 4.3).

Hoewel de longtoxiciteit van bleomycine dosisgerelateerd blijkt te zijn als een totale cumulatieve dosering van 400 eenheden wordt overschreden (overeenkomend met ongeveer 225 eenheden/m² lichaamsoppervlakte), kan dit ook bij een aanzienlijk lagere dosering optreden, met name bij ouderen, patiënten met verminderde nierfunctie, bestaand longlijden, patiënten met een geschiedenis van of die gelijktijdig radiotherapie van de thorax ontvangen en bij patiënten die zuurstof krijgen toegediend. Deze patiënten moeten zorgvuldig worden gevolgd en de dosis bleomycine moet worden verlaagd of het dosisinterval moet worden verlengd, op basis van de klinische observatie van de patiënt. Bleomycine moet zeer voorzichtig worden gebruikt bij patiënten met longkanker, omdat deze patiënten een verhoogde incidentie van longtoxiciteit vertonen.

Aangezien 2/3 van de toegediende hoeveelheid bleomycine onveranderd in de urine wordt uitgescheiden, wordt de uitscheidingsnelheid in hoge mate beïnvloed door de nierfunctie. De plasmaconcentraties zijn sterk verhoogd als normale doseringen worden gegeven aan patiënten met nierfunctiestoornissen.

Andere klinische aandoeningen waarbij voorzichtigheid moet worden betracht zijn onder andere ernstige hartaandoeningen of leverfunctiestoornissen, omdat de toxiciteit verhoogd kan zijn, en varicella, omdat er fatale systemische disfuncties kunnen optreden.

Idiosyncratische reacties/overgevoeligheid

Idiosyncratische reacties die klinisch overeenkomen met anafylaxie, zijn gemeld bij ongeveer 1% van de met bleomycine behandelde patiënten met lymfoom. De reacties kunnen onmiddellijk of na enkele uren vertraging optreden en treden meestal na de eerste of tweede dosis op. Ze bestaan uit hypotensie, geestelijke verwardheid, koorts, rillingen, piepende ademhaling en stridor. De behandeling is symptomatisch en kan volumevergroting, vasopressoren, antihistaminica en corticosteroiden omvatten.

Vanwege de kans op een anafylactoïde reactie (bij 1% van de patiënten met lymfoom, volgens de literatuur), moeten patiënten in eerste instantie een testdosis van 1-2 eenheden krijgen. Als er geen acute reactie optreedt, kan de volledige dosis worden toegediend.

Verschillende bijwerkingen

Er zijn meldingen geweest van bloedvattoxiciteit na het gebruik van bleomycine, met name in combinatie met andere antineoplastische middelen. De bijwerkingen zijn klinisch heterogeen en omvatten myocardiinfarct, cerebrovasculaire insulten, trombotische microangiopathieën, b.v. hemolytisch-uremisch syndroom en cerebrale arteriitis.

Bij volwassenen of adolescenten in de vruchtbare leeftijd moet rekening worden gehouden met effecten op de geslachtsklieren.

Net zoals bij andere cytotoxisch werkzame middelen het geval is kan bleomycine tumorlysesyndroom uitlokken bij patiënten met snelgroeïende tumoren. Met de juiste ondersteunende behandeling en farmacologische maatregelen kunnen deze complicaties worden vermeden of verlicht.

Patiënten met een creatinineklaring van minder dan 50 ml/min moeten met voorzichtigheid worden behandeld en hun nierfunctie moet zorgvuldig worden gevolgd tijdens de behandeling met bleomycine. Bij deze patiënten kunnen lagere doses bleomycine vereist zijn dan bij patiënten met een normale nierfunctie (zie rubriek 4.2).

Intraveneuze toediening

Vasculaire pijn kan optreden. Daarom is het belangrijk om goed te letten op de concentratie van het te injecteren middel en de toedieningssnelheid. Intraveneuze toediening moet zo langzaam mogelijk geschieden.

Intramusculaire toediening

Vermijd herhaalde injecties op dezelfde plaats en op geïrriteerde plekken, vooral bij toediening aan pediatrische patiënten. Als de inbreng van de injectienaald intense pijn veroorzaakt of als er bloed in de injectiespuit terugstroomt, trek de naald er dan onmiddellijk uit en steek deze op een andere plek weer in.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, en is dus in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Combinatiechemotherapie

Als bleomycine als onderdeel van een combinatiechemotherapie wordt gebruikt, moet bij de selectie en dosering van andere middelen met een vergelijkbaar toxiciteitspectrum rekening gehouden worden met de toxiciteit van bleomycine.

Bij gelijktijdige toediening van andere pulmonaal toxische middelen, b.v. BCNU, mitomycine, cyclofosfamide, methotrexaat en gemcitabine, is een verhoogd risico op pulmonale toxiciteit gemeld. De pulmonale toxiciteit van bleomycine wordt vooral versterkt als het wordt gecombineerd met cisplatine. Daarom moet bij deze combinatiebehandeling speciale voorzichtigheid worden betracht. Gegevens uit de literatuur wijzen erop dat cisplatine alleen mag worden toegediend na bleomycine.

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

Bij patiënten die een combinatiebehandeling van cisplatine, vinblastine en bleomycine krijgen, is een positieve correlatie gezien tussen de GFR (glomerulaire filtratiesnelheid) en de longfunctie. Bleomycine moet daarom met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen. Uit een ander onderzoek is gebleken dat hogere doses cisplatine gepaard gingen met een afname van de creatinineklaring en daarom ook in de eliminatie van bleomycine.

Radiotherapie

Eerdere of gelijktijdige radiotherapie van de thorax draagt in significante mate bij aan de hogere frequentie en grotere ernst van pulmonale toxiciteit.

Eerdere of gelijktijdige radiotherapie van het hoofd-halsgebied is een factor die de kans op stomatitis vergroot. Stomatitis angularis kan erger worden. Het kan ontsteking van de faryngolaryngeale mucosa veroorzaken, wat soms heesheid tot gevolg heeft.

Zuurstofconcentratie

Vanwege het potentieel van bleomycine om het longweefsel gevoeliger te maken, wordt de longtoxiciteit hoger als bleomycine wordt toegediend tijdens chirurgische ingrepen waarbij de zuurstoftoevoer vergroot is. Daarom moet de zuurstofconcentratie die ingeademd wordt, tijdens en na de operatie worden verlaagd.

Granulocyt-kolonie-stimulerende factor (G-CSF)

De verhoging van het aantal neutrofiële granulocyten en de stimulering van het vermogen om vrije zuurstofradicalen te produceren na toediening van G-CSF kan longschade verergeren.

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 fosfenytoïne

Er zijn case reports van verlaagde fenytoïnespiegels bij combinatie met bleomycine. Risico op exacerbatie van convulsies vanwege een verminderde opname van fenytoïne in het spijsverteringsstelsel veroorzaakt door het cytotoxische geneesmiddel, of risico op versterking van de toxiciteit of verlies van werkzaamheid van het cytotoxische geneesmiddel vanwege een versterkt levermetabolisme veroorzaakt door fenytoïne. Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen.

Clozapine

Gelijktijdig gebruik van bleomycine en clozapine moet worden vermeden vanwege een verhoogd risico op agranulocytose.

Antibiotica

De bacteriostatische werking van gentamicine, amikacine en ticarcilline kan verminderd zijn.

Ciclosporine, tacrolimus

Er bestaat kans op buitensporige immunosuppressie met risico op lymfoproliferatie.

Levende vaccins

De toediening van levende vaccins kan leiden tot ernstige of levensbedreigende infecties bij patiënten bij wie het immuunsysteem verzwakt is door chemotherapeutica, waaronder bleomycine. Vaccinatie met een levend vaccin moet vermeden worden bij patiënten die bleomycine krijgen. Gebruik in dat geval een geïnactiveerd vaccin, indien dit mogelijk is (poliomyelitis). Vaccinatie met het vaccin tegen gele koorts heeft ernstige en fatale infecties tot gevolg gehad bij gebruik in combinatie met immunosuppressieve chemotherapeutica. Dit risico neemt toe bij personen waar al immunosuppressie optreedt door de onderliggende ziekte. Deze combinatie mag niet gebruikt worden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende 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 passeert de placenta.

Bleomycine mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, behalve indien dit strikt noodzakelijk is, met name tijdens 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.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd / anticonceptie bij mannen en vrouwen

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

Erfelijkheidsvoorlichting wordt ook aanbevolen voor patiënten die na de behandeling kinderen willen krijgen.

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

Borstvoeding

Het is niet bekend of bleomycine of de metabolieten ervan 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

De behandeling met bleomycine kan irreversibele onvruchtbaarheid veroorzaken.

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

Mogelijke bijwerkingen van de chemotherapie met bleomycine, b.v. misselijkheid en braken, kunnen indirect invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Zoals de meeste cytotoxica kan bleomycine onmiddellijke en vertraagde toxische effecten hebben. Koorts op de dag van de injectie is de vroegste reactie. De meest frequent waargenomen bijwerkingen onder 1613 patiënten die bleomycine kregen, waren pulmonale manifestaties zoals interstitiële pneumonie of longfibrose (10,2%), huidsclerose, pigmentatie (40,6%), koorts en koortsrillingen (39,8%), alopecia (29,5%), anorexie en gewichtsafname (28,7%), algehele malaise (16,0), misselijkheid en braken (14,6%), stomatitis (13,3) en nagelveranderingen (11,2%). Af en toe werd ook pijn op de injectieplaats en in het tumorgebied waargenomen. Andere zelden voorkomende bijwerkingen zijn onder andere hypotensie en plaatselijke tromboflebitis, na intraveneuze injectie.

Er zijn meldingen geweest van Raynaud-fenomeen, zowel bij bleomycine monotherapie als bleomycine combinatietherapie.

b. Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen kunnen optreden tijdens de behandeling met bleomycine:

Frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

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 ($< 1/10.000$), onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Primaire systeem/ orgaanklassen	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq$ $1/100$, $<$ $1/10$)	Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Zelden ($\geq$ $1/10.000$, $<$ $1/1000$)	Zeer zelden ($< 1/10.000$)	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen						Sepsis
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			Tumorpijn			
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen			Beenmerg- depressie, leukopenie,	Febriele neutropenie		Pancytopenie, anemie

			neutropenie, trombocytopenie, bloeding			
Immuunsysteem- aandoeningen		Anafylaxie, overgevoelig- heid, idio- syncratische geneesmiddel reacties				
Zenuwstelselaan- doeningen		Hoofdpijn	Duizeligheid, verwardheid			
Hartaandoeningen				Myocard- infarct, pericarditis, pijn op de borst		
Bloedvataan- doeningen			Hypotensie	Herseninfarct, trombotische micro- angiopathieën, hemolytisch- uremisch syndroom, cerebrale arteriitis, fenomeen van Raynaud, arteriële trombose, diep- veneuze trombose		Perifere ischemie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen	Interstitiële pneumonitis, longfibrose, dyspneu	Acuut respiratoir distress syndroom (ARDS), longfalen, longembolie				
Maagdarmsstelselaan- doeningen	Verminderde eetlust, gewichts- afname, misselijkheid, braken, mucositis, stomatitis		Cheilitis angularis, diarree			
Lever- en galaan- doeningen				Lever- insufficiëntie		

Huid- en onderhuid-aandoeningen	Erytheem, pruritus, striae, blaarvorming, hyperpigmentatie, gevoeligheid en zwelling van de vingertoppen, hyperkeratose, haaruitval	Exantheem, urticaria, roodheid van de huid, verdikking, oedeem, flagellate dermatitis	Vervorming en verkleuring van de nagels, zwelling op drukpunten	Scleroderma		
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			Spier- of gewrichtspijn.			
Nier- en urineweg-aandoeningen			Oligury, dysurie, polyurie, urineretentie			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Pyrexie, rillingen, malaise	Pijn in het tumorgebied, flebitis, hypertrofie van de vaatwand en constrictie van de veneuze toegang (bij i.v. toediening), verdikking (bij i.m. toediening of plaatselijke toediening)		Tumorlyse syndroom	

c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Koorts en rillingen kunnen optreden met een vertraging van 45 uur of langer na toediening van het geneesmiddel. Omdat er een dosisrespons-relatie bestaat tussen de koorts en de dosis, moeten gepaste maatregelen worden getroffen als de koorts ernstig is, zoals toediening van een lagere dosis met kortere intervallen, of antihistaminica en antipyretica voor en/of na toediening van dit geneesmiddel.

Als bij aids-patiënten cutane bijwerkingen optreden, moet de behandeling worden gestaakt en niet opnieuw worden ingesteld. Lesies in de huid en slijmvliezen zijn de vaakst gemelde bijwerkingen, ze kwamen voor bij 50% van de behandelde patiënten. Deze omvatten verdikking, oedeem, erytheem, pruritus, uitslag, striae, ulceratie, blaarvorming, hyperpigmentatie, gevoeligheid, zwelling van de vingertoppen, hyperkeratose, nagelveranderingen, zwelling op drukpunten zoals op de ellebogen, haaruitval en stomatitis.

Slijmvlieszweren blijken te worden verergerd door de combinatie van bleomycine met radiotherapie of andere geneesmiddelen die toxisch zijn voor de slijmvliezen. Huidtoxiciteit treedt in een relatief laat stadium op en hangt nauw samen met de totale dosis; deze bijwerkingen ontstaan meestal in de tweede of derde week na toediening van 150 tot 200 eenheden bleomycine.

Gastrointestinale bijwerkingen zoals misselijkheid en braken kunnen optreden, maar worden vaker gezien bij hoge doseringen. Anti-emetica kunnen van nut zijn. Verlies van eetlust en gewichtsafname komt vaak voor en kan lang aanhouden na de beëindiging van de behandeling.

Beenmerg

Bleomycine lijkt geen significante myelosuppressieve werking te hebben. Trombocytopenie die optrad in samenhang met de behandeling met bleomycine is niet toegeschreven aan een verminderde productie van trombocyten, maar aan een verhoogde afbraak ervan.

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. Het is vrijwel onmogelijk om bleomycine uit het lichaam te verwijderen door middel van dialyse.

De acute reacties na overdosering bestaan uit hypotensie, koorts, tachycardie en gegeneraliseerde shock. Behandeling is uitsluitend symptomatisch. Bij respiratoire complicaties moet de patiënt behandeld worden met corticosteroïden en breed spectrumantibiotica. Meestal zijn de longreacties op een overdosering (fibrose) niet reversibel, tenzij ze in een vroeg stadium worden gediagnosticeerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Cytostatische antibiotica en verwante verbindingen
ATC-code: L01DC01

Bleomycine is een mengsel van basische, in water oplosbare glycopeptide-antibiotica met cytotoxische werking. De werking van bleomycine berust op interactie met enkelstrengs en dubbelstrengs DNA (desoxyribonucleïnezuur), resulterend in enkelstrengs en dubbelstrengs breuken, waardoor celdeling, groei en DNA-synthese worden geremd. In mindere mate beïnvloedt bleomycine ook de RNA- (ribonucleïnezuur) en eiwitsynthese.

De belangrijkste factor in de weefselselectiviteit van bleomycine is het verschil in intercellulaire inactivatie. Plaveiselcellen, met hun geringe gehalte aan bleomycine hydrolase, hebben een hoge gevoeligheid voor bleomycine. In gevoelige weefsels, zowel normale als neoplastische, zullen chromosoomafwijkingen als fragmentatie, chromatidebreuken en translocaties veelvuldig worden geproduceerd.

Bleomycine kan pyrogeen zijn. Het veroorzaakt weinig tot geen beenmergtoxiciteit en geen immunosuppressie.

Bleomycine kan alleen of in combinatie met radiotherapie of andere cytotoxica worden gebruikt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bleomycine wordt in zeer geringe mate oraal geabsorbeerd. Na een intraveneuze bolusinjectie van 15×10^3 IE/m² lichaamsoppervlakte worden de piekplasmaconcentraties van 1-10 IE na ongeveer 10 minuten bereikt. Na intramusculaire injectie van 15×10^3 IE werden maximale plasmaconcentraties van ongeveer 1 IE na 30 minuten bereikt. Continue infusie van 30×10^3 IE bleomycine per dag gedurende 4 tot 5 dagen resulteerde in een gemiddelde steady-state plasmaconcentratie van 1-3 IE/ml.

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

Distributie

Bleomycine wordt snel naar het weefsel verdeeld, waarbij de hoogste concentraties accumuleren in de huid, de longen, het peritoneum en de lymfeklieren. Lage concentraties zijn aanwezig in het beenmerg.

Bleomycine is niet detecteerbaar in de cerebrospinale vloeistof na intraveneuze injectie. Bleomycine passeert de placenta. Aangenomen wordt dat het schijnbare distributievolume (V_d)_B ongeveer 0,27 +/- 0,09 l/kg is. Bleomycine is slechts in geringe mate gebonden aan plasma-eiwitten.

Biotransformatie

Inactivatie geschiedt door hydrolases, die zijn gedetecteerd in het plasma, de lever, de milt, de darmen en het beenmerg. Daartegenover is de enzymactiviteit van de hydrolases laag in de huid en de longen.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd ($T_{1/2\beta}$) is ongeveer 3 uur na intraveneuze toediening van een bolusinjectie. Er treden twee fasen van eliminatie op, een korte beginfase ($t_{1/2\alpha}$; 24 min.) gevolgd door een langere terminale fase ($t_{1/2\beta}$; 2–4 uur). Na een continue i.v. infusie kan de eliminatiehalfwaardetijd toenemen tot 9 uur. De systemische plasmaklaring (Cl_s) is ongeveer 1,1 ml/min/kg lichaamsgewicht. Ongeveer 2/3 van de toegediende dosis wordt onveranderd in de urine uitgescheiden, waarschijnlijk door middel van glomerulaire filtratie.

Na een i.v. of i.m. injectie wordt ongeveer 50% van de werkzame stof in de urine teruggevonden. De halfwaardetijd is beduidend langer bij patiënten met nierfunctiestoornissen, in zoverre dat dosisreductie vereist is. Bij een creatinineklaring van 35 ml/min vermindert de renale excretie tot onder de 20% en is er een risico op verhoogde plasmaconcentraties. Eerdere observaties wijzen erop dat bleomycine slecht dialyseerbaar is.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In dierproeven zijn teratogene, mutagene en carcinogene eigenschappen van bleomycine aan het licht gekomen. Er worden mutagene effecten in de mens verwacht bij klinisch relevante niveau's van blootstelling. Met betrekking tot reproductietoxiciteit zijn verschillende effecten waargenomen bij muizen en ratten. Bij konijnen is geen teratogeniciteit waargenomen. In de muis waren de vrouwelijke geslachtscellen gevoeliger voor de cytotoxische en mutagene effecten van bleomycine dan de mannelijke geslachtscellen. In menselijke beenmergcellen zijn chromosoomafwijkingen waargenomen. De betekenis hiervoor voor de embryonale/foetale ontwikkeling bij de mens is onbekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumhydroxide (om de pH te corrigeren)

Zoutzuur (om de pH te corrigeren)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bleomycine mag niet worden gemengd met oplossingen die essentiële aminozuren, riboflavine, ascorbinezuur, dexamethason, aminofylline, benzylpenicilline, carbenicilline, cefalotine, cefazoline, diazepam, furosemide, glutathion, waterstofperoxide, hydrocortison Na-succinaat, methotrexaat, mitomycine, nafcilline, penicilline G en verbindingen met sulfhydrylgroepen, terbutaline of thiolen bevatten. Omdat bleomycine chelaten vormt met bi- en tervalente kationen, mag het niet worden gemengd met oplossingen die dergelijke ionen bevatten (met name koper).

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6 ('Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies').

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Na verdunning/reconstitutie

Na verdunning/reconstitutie is de chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik aangetoond gedurende 10 dagen bij 2 °C tot 8 °C en gedurende 48 uur bij normale kamertemperatuur. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het gereconstitueerde/verdunde product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en de omstandigheden voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen deze niet langer zijn dan de hierboven vermelde tijden vanwege de chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik.

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

Injectieflacon van type I helder glas van 6 ml, afgesloten met een broombutylrubberen stop en verzegeld met een aluminium flip-off dop.

Verkrijgbaar in verpakkingen à 1 injectieflacon, 10 en 100 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. De gereconstitueerde oplossing is een heldere, lichtgelige oplossing. Ongebruikte oplossing dient te worden weggegooid.

Veilig gebruik:

De algemene richtlijnen voor het veilige gebruik van cytotoxica moeten worden gevolgd. De gepaste voorzorgsmaatregelen moeten worden getroffen om contact met de huid, slijmvliezen en ogen te voorkomen. In het geval van besmetting moeten de aangedane lichaamsdelen grondig met water worden gewassen. Tot 72 uur na de toediening van bleomycine moet beschermende kleding worden gedragen bij het hanteren van de geproduceerde urine.

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

Instructies voor de bereiding van de oplossing voor injectie/infusie.

Om de oplossing te bereiden, moet de complete inhoud van een injectieflacon (15×10^3 IE) worden opgelost in de juiste hoeveelheid oplosmiddel. Het aantal voor de behandeling benodigde IE wordt dan uit deze oplossing verkregen.

Intramusculaire injectie

Los de inhoud van een injectieflacon op in 1-5 ml fysiologische zoutoplossing. Als er te veel pijn ontstaat op de plaats van injectie kan een lokaal anestheticum toegevoegd worden aan de oplossing voor injectie (b.v. 1,5-2 ml lidocaïne HCl 1%)

Intraveneuze injectie

Los de inhoud van een injectieflacon op in 5-10 ml fysiologische zoutoplossing.

Intraveneuze infusie

Los de inhoud van een injectieflacon op in 200-1000 ml fysiologische zoutoplossing.

Intra-arteriële injectie

Los de inhoud van een injectieflacon op in ten minste 5 ml fysiologische zoutoplossing.

Intra-arteriële infusie

Los de bleomycine op in 200-1000 ml fysiologische zoutoplossing. Er kan heparine aan het infuus worden toegediend om trombose op de injectieplaats te voorkomen, met name als het infuus gedurende een langere periode wordt toegediend.

Subcutane injectie

Los de inhoud van een injectieflacon op in maximaal 5 ml fysiologische zoutoplossing. Na subcutane injectie treedt de absorptie vertraagd op en is deze vergelijkbaar met die na langzame i.v. infusie. Deze toedieningsvorm wordt zelden gebruikt. Voorzichtigheid is geboden om intradermale injectie te voorkomen.

Intrapleurale instillatie

Na drainage van de pleurale holte wordt bleomycine opgelost in 100 ml fysiologische zoutoplossing en via punctiecanule of drainagekatheter geïnstilleerd. Daarna wordt de canule of katheter verwijderd. Om te zorgen dat de bleomycineoplossing gelijkmatig over de sereuze holte wordt verdeeld, moet de positie van de patiënt 20 minuten lang om de vijf minuten worden veranderd.

Intratumorale injectie

Bleomycine wordt opgelost in fysiologische zoutoplossing tot een concentratie van $1-3 \times 10^3$ IE/ml.

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

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

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

RVG 117383

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 juni 2018

Datum van laatste verlenging: 10 juni 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 7 november 2024

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, www.cbg-meb.nl