

## PREPARATOMTALE

### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Bleomycin Baxter 15 000 IE pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

### 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass inneholder bleomycinsulfat tilsvarende bleomycin 15 000 IE  
For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

### 3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

### 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

#### 4.1 Indikasjoner

Plateepitelcellekarsinomer, spesielt høyt differensierte, lokalisert til hode-halsområdet, øsofagus, bronkier, ytre genitalier, cervix og hud. Maligne lymfomer. Testistumorer. Maligne effusjoner.

#### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Bleomycin Baxter bør innledes av eller skje i samråd med leger som har bred erfaring med cytostatikabehandling.

Doseringen må individualiseres.

Dosering og varighet av behandling og/eller behandlingsintervall avhenger av terapeutisk indikasjon, skjema for kombinasjonsterapi, pasientens generelle helsetilstand og organfunksjon samt resultatene fra laboratorieprøver.

Bleomycin Baxter bør ikke anvendes som førstehåndsmiddel, men som tillegg til annen behandling. Bleomycin Baxter administreres som regel intramuskulært, av og til intravenøst (som langtidsinfusjon) eller intraarterielt.

*Plateepitelkarsinomer:*

*Injeksjon:* 10 000 – 15 000 IE/m<sup>2</sup> intramuskulært eller intravenøst 1-2 ganger ukentlig. *Infusjon:* 10 000 – 15 000 IE/m<sup>2</sup> pr. dag intravenøst over 6-24 timer i 4-7 dager hver 3.-4. uke.

*Maligne lymfomer:*

5 000 – 10 000 IE/m<sup>2</sup> som intramuskulær eller intravenøs injeksjon 1-2 ganger ukentlig.

Pga. faren for hypersensitivitetsreaksjon anbefales 2 prøvedoser med 1000 - 2000 IE intramuskulært over 2 dager før regulær behandling. Ser man ingen tegn på anafylaksi, kan man siden gi normaldose.

*Testistumorer:*

*Injeksjon:* 10 000 – 15 000 IE/m<sup>2</sup> intramuskulært eller intravenøst 1-2 ganger ukentlig. *Infusjon:* 15 000 – 20 000 IE/m<sup>2</sup> pr. dag intravenøst over 6-24 timer i 4-7 dager hver 3.-4. uke.

#### *Maligne effusjoner:*

Intrakavitær instillasjon av 60 000 IE i 100 ml natriumklorid- oppløsning 9 mg/ml etter tapping. For å sikre en jevn fordeling i pleurarommet bør pasienten vendes med jevne mellomrom i løpet av de første 20 minuttene. Ved behov kan behandlingen gjenopptas med et intervall på 1 måned.

Dersom kontroll av lungefunksjonen ikke viser tegn på lungetoksisitet, kan en totaldose på opptil 400 000 IE (ca. 225 000 IE/m<sup>2</sup> kroppsoverflate) gis.

Ved kombinasjonsbehandling med andre antineoplastiske legemidler eller stråleterapi er totaldosen lavere.

#### *Bruk hos geriatriske pasienter*

Hos geriatriske pasienter, bør overvåking av toksisitet og behovet for dosejustering reflekterer høyere forekomsten av nedsatt lever-, nyre-, hjerte- eller andre organfunksjoner, og samtidig sykdom eller annen legemiddelbehandling hos denne befolkningen.

Totaldosen bør reduseres på følgende måte:

| <u>Alder</u>  | <u>Totaldose</u>     | <u>Ukedose</u>     |
|---------------|----------------------|--------------------|
| 80 år og over | 100 000 IE           | 15 000 IE          |
| 70 – 79 år    | 150 000 – 200 000 IE | 30 000 IE          |
| 60 – 69 år    | 200 000 – 300 000 IE | 30 000 – 60 000 IE |
| Under 60 år   | 400 000 IE           | 30 000 – 60 000 IE |

#### *Kombinasjonsbehandling*

Ved kombinasjonsbehandling med stråleterapi eller andre cytostatika bør dosen reduseres.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Dosereduksjon kan være nødvendig, avhengig av kreatininclearance. Dersom kreatininclearance synker til <50 ml/min, bør bleomycin dosen justeres til 40-70 % av den normale dosen.

#### *Behandlingskontroll*

Pasienter som behandles med Bleomycin Baxter skal regelmessig kontrolleres med lungerøntgen (etterkontroll i opptil 1-2 måneder). Dersom lungeforandringer konstateres, seponeres behandlingen med Bleomycin Baxter og behandling med glukokortikoider og bredspektret antibiotika igangsettes (se pkt. 4.4).

#### *Bruk hos pediatriske pasienter*

Ingen data tilgjengelig

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet eller idiosynkratisk reaksjon for bleomycin.

Pågående lungeinfeksjon, sterkt nedsatt lungefunksjon eller sirkulasjonsforstyrrelser i åndedretsorganene (f.eks, lungeemboli, lungefibrose). Amming (se pkt. 4.6).

#### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

##### Sykdommer i blod og lymfatiske organer:

Akutt myelogen leukemi og myelodysplastisk syndrom har blitt rapportert hos pasienter som har fått samtidig behandling med bleomycin og andre antineoplastiske midler.

##### Lungepåvirkning:

Pasienter som behandles med bleomycin skal følges nøye med henblikk på ethvert tegn på lungedysfunksjon. Lungepåvirkning, inkludert interstitiell pneumoni er en av de mest alvorligste bivirkningene og forekommer hos cirka 10 % av pasientene, enten under eller etter behandling. Ubehandlet interstitiell pneumoni kan utvikles til lungefibrose, i noen tilfeller med fatal utgang. Regelmessig røntgen av brystkassen bør gjøres under behandling og i opptil 1-2 måneder etter endt behandling (se avsnitt 4.2). Individuell variasjon foreligger, men den lungetoksiske effekten er vanligvis dose- og aldersrelatert og forekommer hyppigere ved totaldoser på over 400 000 IE, samt hos pasienter over 70 år, pasienter med nedsatt nyrefunksjon, pågående lungesykdom, tidligere eller pågående strålebehandling av brystkassen, samt hos pasienter som har behov for oksygentilførsel. Økt risiko har vært observert ved strålebehandling i toraksområdet og hypoksi i forbindelse med narkose.

Lungetoksisitet er uforutsigbart og har vært sett hos unge pasienter og pasienter som har fått lave doser. Vaskulære endringer som oppstår i lungene kan delvis ødelegge elastisiteten i karveggene. Kortpustethet er det tidligste symptom på lungetoksisitet, og man kan først høre pipelyder (ralling) i brystet. Dersom lungeforandringer konstateres, seponeres behandlingen med bleomycin, og innen den gjenopptas må det være klarlagt at lungeforandringene ikke er forårsaket av bleomycin. Behandling med glukokortikoider og bredspektret antibiotika igangsettes.

Følsomhet for Bleomycin øker med økende alder. Hvis andpustethet eller lungeinfiltrat forekommer, som ikke umiddelbart kan tilskrives tumor eller allerede eksisterende lungelidelse, stoppes administreringen av Bleomycin og behandling med kortikosteroider og bredspektret antibiotika iverksettes.

##### Feber:

Som flertallet av cytotoksiske midler kan bleomycin gi umiddelbar eller forsinket toksisk reaksjon. Den mest umiddelbare reaksjonen er feber på behandlingsdagen, som forekommer av og til 2-6 timer etter første injeksjon av bleomycin. I tilfeller av vedvarende høy feber kan det være nødvendig å gi antipyretika. Forekomst av feber reduseres ved gjentatt behandling.

##### Hud- og slimhinneforandringer:

På grunn av risiko for tilbakefall av hudtoksisitet, skal behandling med bleomycin avbrytes hvis hudrelaterte bivirkninger opptrer hos AIDS-pasienter. Det ser ut til at sår dannelse i slimhinner kan forverres når bleomycin brukes i kombinasjon med strålebehandling eller andre legemidler som har toksisk effekt på slimhinner. Hudtoksisitet, en relativt sen bivirkning som henger sammen med den kumulative dosen, oppstår vanligvis i 2. eller 3. behandlingsuke etter at total dose av bleomycin overstiger 90 000 IE.

##### Overfølsomhetsreaksjoner inkludert idiosynkratiske reaksjoner:

En pseudoallergisk reaksjon, med kliniske symptomer lignende anafylaksi/anafylaktoide reaksjoner, er rapportert hos ca. 1 % av pasienter med lymfom. Reaksjonen kan komme umiddelbart eller etter flere timer og vanligvis etter første eller andre dose. Symptomene er hypotensjon, mental forvirring, feber,

frysninger og hvesende pust. Dødelig utgang har vært rapportert. Behandlingen er symptomatisk med volumekspanderende middel, blodtrykksøkende behandling, antihistamin og kortikosteroid.

#### Gastrointestinale bivirkninger:

Bivirkninger som kvalme og brekninger kan forekomme, men sees oftere ved høydosebehandling. Antiemetika kan ha effekt. Anoreksi og vekttap er vanlig og kan vedvare i lang tid etter behandlingsslutt.

#### Annet:

Sjeldne tilfeller av vaskulær toksisitet er rapportert ved kombinasjonsbehandling med andre neoplastiske legemidler. Tilfellene er klinisk heterogene, og kan inkludere hjerteinfarkt, hjerneslag, trombotisk mikroangiopati, slik som hemolytisk-uremisk syndrom, og cerebral arteritt. Som andre cytotoksiske midler kan bleomycin medføre tumorlyse syndrom hos pasienter med rasktvoksende tumorer. Passende støttebehandling og farmakologiske tiltak kan forhindre eller lindre slike komplikasjoner.

Utvis forsiktighet ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon, se pkt. 4.2.  
Reumatoid artritt kan forverres under behandling med bleomycin.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Planlagt samtidig administrering eller sekvensiell administrering av andre substanser eller behandlinger som kan øke sannsynligheten for eller alvorlighetsgraden av toksiske effekter (gjennom farmakodynamiske eller farmakokinetiske interaksjoner), krever nøye individuell vurdering av forventet nytte og risiko. Pasienter som mottar slike kombinasjoner må overvåkes nøye for tegn på toksisitet, for å muliggjøre intervensjon i tide.

En økt risiko for lungeforandringer har vært rapportert ved kombinasjonsbehandling med blant annet cyklofosfamid, karmustin, metotreksat, mitomycin og gemcitabin.

En O<sub>2</sub>-konsentrasjon i innåndingsluften over 30 % medfører en økt risiko for lungefibrose.

På grunn av Bleomycin sin antatte irritasjon av lungevev øker risikoen for å utvikle pulmonal toksisitet hos pasienter som behandles med Bleomycin samtidig med oksygenbehandling. Det anbefales en reduksjon i oksygenbehandling under og etter operasjon.

Kombinasjonsbehandling og tidligere eller samtidig strålebehandling av toraxområdet kan gi en økt risiko for forekomst og alvorlighetsgrad av pulmonal toksisitet.

Økningen av antall nøytrofile granulocytter og stimulering av muligheten for dannelse av superoksidradikaler etter bruk av granulocyt-kolonistimulerende faktor kan potensierte lungeskade.

Bleomycin kan nedsette absorpsjonen av fenytoin og digoksin.

Hos pasienter behandlet med en trippelkombinasjon av cisplatin, vinblastin og bleomycin, er det observert en omvendt korrelasjon mellom glomerulær filtrasjonshastighet og lungetoksisitet.

Bleomycin skal derfor brukes med forsiktighet til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

En annen studie viser at høye cisplatindoser kan gi nedsatt kreatininclearance, noe som øker risikoen for redusert utskillelse av bleomycin.

Enkelte pasienter som har vært behandlet for testistumorer med en kombinasjon av bleomycin og vinkaalkaloider har utviklet Mb Raynaud-lignende syndrom. Denne ischemien kan forårsake nekrose av perifere kroppsdeler (fingrer, tær, nesetipp).

*Vaksine:* De immunsuppressive effekter av cellegift kan forventes til å redusere responsen på vaksinasjon. Bruk av levende vaksiner kan føre til vaksinasjonsindusert infeksjon.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### *Fertile kvinner/prevensjon hos menn og kvinner*

Bleomycin kan gi mutagene effekter på mannlige og kvinnelige kjønnsceller.

På grunn av det gentoksiske potensialet til bleomycin skal fertile kvinner bruke effektive prevensjonstiltak mens de behandles med bleomycin og i 6 måneder etter avsluttet behandling. Menn anbefales å bruke effektive prevensjonstiltak og å ikke bli far til barn mens de får bleomycin og i 3 måneder etter fullført behandling.

##### *Graviditet*

Sikkerheten ved bruk under graviditet er ikke klarlagt da erfaring fra mennesker er utilstrekkelig.

Dyrestudier viser at bleomycin har et teratogent potensiale (se pkt. 5.3).

Bruk av bleomycin bør unngås når det er mulig, spesielt i første trimester. Hvis behandlingen ikke kan utsettes og pasienten ønsker å fortsette svangerskapet, kan kjemoterapi startes opp etter første trimester, men først etter at pasienten har fått informasjon om den lave, men mulige risikoen for teratogene effekter. Bleomycin kan gi medfødte misdannelser.

##### *Amming*

Det finnes ingen opplysninger om bleomycin passerer over i morsmelk, men på grunn av risiko for alvorlig toksisitet hos diende barn er amming kontraindisert ved bruk av bleomycin (se pkt. 4.3).

Amming skal derfor opphøre ved bruk av bleomycin.

##### *Fertilitet*

Pasienter i fruktbar alder som bruker bleomycin bør søke informasjon om risiko for irreversibel infertilitet. På grunn av risikoen for azoospermi hos menn som behandles med bleomycin bør pasienter informeres om muligheten til å lagre sæd før behandlingen starter.

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Bivirkninger som kvalme og brekninger kan påvirke evnen til å kjøre bil og å bruke maskiner.

#### **4.8 Bivirkninger**

De hyppigste bivirkninger er hud- og slimhinneforandringer, noe som forekommer hos opptil 50 % av de behandlede pasientene. Det er vanlig at disse bivirkningene opptrer først etter at behandlingen har pågått en stund.

De alvorligste bivirkningene er lungeforandringer, vanligvis interstitiell pneumoni, noe som forekommer hos ca. 10 % av alle behandlede pasienter.

Bivirkninger er rapportert etter markedsføring og oppført etter MedDRA organklasseressystem (SOC), deretter iht. foretrukket term etter alvorlighetsgrad, der det er mulig.

Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig data).

| Organsystem (MeDRA)                                    | Bivirkninger                                              | Frekvens       |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------|
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer                 | Myelosuppresjon                                           | Mindre vanlig  |
|                                                        | Neutropeni                                                | Mindre vanlig  |
|                                                        | Hemoragi                                                  | Mindre vanlig  |
|                                                        | Reversibel reduksjon av leukocytter og/eller trombocytter | Mindre vanlig  |
|                                                        | Febril neutropeni                                         | Sjeldne        |
| Forstyrrelser i immunsystemet                          | Idiosynkratiske reaksjoner (se pkt. 4.4)                  | Vanlige        |
|                                                        | Anafylaksi                                                | Svært sjeldne  |
|                                                        | Overfølsomhet                                             | Svært sjeldne  |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer           | Redusert appetitt                                         | Vanlige        |
|                                                        | Tumor lysis syndrom                                       | Svært sjeldne  |
| Psykiatriske lidelser                                  | Mental forvirring                                         | Mindre vanlige |
| Nevrologiske sykdommer                                 | Hodepine                                                  | Vanlige        |
|                                                        | Svimmelhet                                                | Mindre vanlige |
|                                                        | Hjerneinfarkt                                             | Ikke kjent     |
|                                                        | Cerebrovaskulær ulykke                                    | Ikke kjent     |
| Hjertesykdommer                                        | Hjerteinfarkt*                                            | Sjeldne        |
|                                                        | Perikarditt                                               | Sjeldne        |
| Karsykdommer                                           | Hypotensjon                                               | Mindre vanlige |
|                                                        | Hjerneslag                                                | Sjeldne        |
|                                                        | Trombotisk mikroangiopati                                 | Sjeldne        |
|                                                        | Hemolytisk uremisk syndrom                                | Sjeldne        |
|                                                        | Cerebral arteritt                                         | Sjeldne        |
|                                                        | Raynaud's fenomen                                         | Sjeldne        |
|                                                        | Arteriell trombose                                        | Sjeldne        |
|                                                        | Dyp venetrombose                                          | Ikke kjent     |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | Interstitiell pneumoni                                    | Svært vanlige  |
|                                                        | Dyspné                                                    | Svært vanlige  |
|                                                        | Lungefibrose*                                             | Vanlige        |
|                                                        | Respirasjonssvikt                                         | Ikke kjent     |
|                                                        | Akutt lungesvikt-syndrom                                  | Ikke kjent     |
|                                                        | Organiserende lungebetennelse                             | Ikke kjent     |
|                                                        | Pneumonitt                                                | Ikke kjent     |
|                                                        | Lungeemboli                                               | Ikke kjent     |
|                                                        | Diffuse alveolær skade                                    | Ikke kjent     |
|                                                        | Vekttap                                                   | Vanlige        |
|                                                        | Kvalme                                                    | Vanlige        |
|                                                        | Brekninger                                                | Vanlige        |
|                                                        | Mukositt                                                  | Vanlige        |
|                                                        | Stomatitt                                                 | Vanlige        |
|                                                        | Angulær stomatitt                                         | Mindre vanlige |
|                                                        | Diaré.                                                    | Mindre vanlige |

|                                                                  |                                           |                |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------|
| <b>Sykdommer i lever og galleveier</b>                           | Forstyrrelser i leverfunksjonen           | Sjeldne        |
|                                                                  | Hepatitt                                  | Ikke kjent     |
| <b>Hud- og underhudssykdommer</b>                                | Rødme                                     | Svært vanlige  |
|                                                                  | Kløe                                      | Svært vanlige  |
|                                                                  | Striae                                    | Svært vanlige  |
|                                                                  | Blæredannelse                             | Svært vanlige  |
|                                                                  | Hyperpigmentering                         | Svært vanlige  |
|                                                                  | Ømme og hovne fingertupper                | Svært vanlige  |
|                                                                  | Utslett                                   | Vanlige        |
|                                                                  | Urtikari                                  | Vanlige        |
|                                                                  | Erythrodermi                              | Vanlige        |
|                                                                  | Indurasjon                                | Vanlige        |
|                                                                  | Ødem                                      | Vanlige        |
|                                                                  | Hyperkeratose                             | Vanlige        |
|                                                                  | Alopeci                                   | Vanlige        |
|                                                                  | Negleforandringer                         | Mindre vanlige |
|                                                                  | Blemmedannelse over trykkpunkt            | Mindre vanlige |
|                                                                  | Erythema multiforme                       | Ikke kjent     |
|                                                                  | Dermatitt                                 | Ikke kjent     |
|                                                                  | Flagellat dermatitt                       | Ikke kjent     |
| <b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>                 | Myalgi                                    | Mindre vanlige |
|                                                                  | Artralgi                                  | Mindre vanlige |
|                                                                  | Systemisk sklerose                        | Sjeldne        |
| <b>Graviditet, puerperale og perinatale lidelser</b>             | Fosterdød                                 | Ikke kjent     |
| <b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b> | Feber                                     | Vanlige        |
|                                                                  | Stivhet                                   | Vanlige        |
|                                                                  | Dårlig allmenntilstand (malaise)          | Vanlige        |
|                                                                  | Smerte ved tumorlokalisasjon              | Mindre vanlige |
|                                                                  | Årebetennelse                             | Mindre vanlige |
|                                                                  | Hypertrofi av vene (i.v. administrasjon)  | Mindre vanlige |
|                                                                  | Indurasjon (i.m. og lokal administrasjon) | Mindre vanlige |
|                                                                  | Brystsmerter                              | Sjeldne        |
|                                                                  | Frysninger                                | Ikke kjent     |
|                                                                  | Perifert ødem                             | Ikke kjent     |
|                                                                  | Smerter på injeksjonsstedet               | Ikke kjent     |

\*:med fatalt utfall

Lokale tromboflebitter kan forekomme ved intravenøs administrering. Smerte på injeksjonsstedet og ved tumorlokalisasjonen samt muskel- og leddsmerter har vært rapportert. Anoreksi og vekttap kan vare lenge etter at behandlingen er avsluttet. Dersom hudrelaterte bivirkninger opptrer hos aids-pasienter skal behandlingen seponeres og ikke gjenopptas.

Sjeldne tilfeller av vaskulær toksisitet (hjerteinfarkt, hjerneslag, trombotisk mikroangiopati slik som hemolytisk-uremisk syndrom, cerebral artritt) har vært rapportert ved kombinasjonsbehandling med andre neoplastiske legemidler.

### **Melding av mistenkte bivirkninger**

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

## **4.9 Overdosering**

*Symptom:* Den akutte reaksjonen på en overdosering med bleomycin kan omfatte hypotensjon, feber, rask puls og generelle symptomer på sjokk.

*Behandling:* Spesifikk antidot er ikke tilgjengelig. Behandlingen er symptomatisk. Respiratoriske problemer behandles med kortikosteroid og bredspektret antibiotika. Det er vanskelig å eliminere bleomycin med dialyse.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Cytostatikum, ATC-kode: L01D C01

Cytotoksisk antibiotikum isolert fra *Streptomyces verticillus*.

Virkningsmekanisme: Ikke helt klarlagt. Primær virkning er å indusere brudd i DNA-trådene dels ved binding til DNA og dels ved dannelse av frie radikaler. Påvirker ikke RNA- og proteinsyntesen. Cytotoksisk effekt er størst i det cellene går inn i delingsfasen og i selve mitosen.

### **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Absorpsjon: Bleomycin administreres parenteralt.

Distribusjon: Høye konsentrasjoner oppnås i hud og lunger hvor den enzymatiske nedbrytningen er liten. Stor aktivitet av nedbrytende enzymer i beinmarg og lymfatisk vev gir lavere konsentrasjoner og mindre toksisitet av bleomycin. Passerer ikke blod-hjernebarrieren. Binde i liten grad til plasmaproteiner.

Biotransformasjon: Nedbrytes av en hydrolase som fins i forskjellige vev, inkludert lever. Lav hydrolaseaktivitet i hud og lunger. Enzymatisk spaltning av karboksamidbindinger inaktiverer bleomycin.

Eliminasjon: Halveringstid ca. 3 timer, kan øke til ca. 9 timer ved langtidsinfusjon, 60-70 % utskilles uforandret i urinen. Nedsatt nyrefunksjon forsinker eliminasjonen.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Dyrestudier viser at bleomycin har et teratogent og karsinogent potensiale.

Bleomycin er mutagent i bakterier (*Salmonella thypimurium* TA102 og TA94, men ikke i TA98, TA100, TA92 og *E.coli*WP2/urvA), sopp (*Aspergillus nidulans* og *Saccharomyces cerevisiae*), mamalske celler (CHO), insekter (bananfluer) og dyr (mus og rotter). Bleomycin er positivt i dominant letalitetstest i mus, både i hunner og hanner. Bleomycin er karsinogent i rotter og listet av IARC som et mulig karsinogen i mennesker.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpestoffer**

Ingen.

### **6.2 Uforlikeligheter**

Bleomycin oppløsning skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

Bleomycin løst i glukose 50 mg/ml er ikke holdbar i PVC plastposer. Se pkt. 6.6.

### **6.3 Holdbarhet**

42 måneder

Injeksjons- og infusjonsvæske skal oppbevares beskyttet mot lys, og er holdbar 12 timer ved romtemperatur.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2° C – 8° C).

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Hetteglass.

Pakningsstørrelse: 10 x 15 000 IE.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

*Injeksjonsvæske:* Innholdet i hetteglasset (15 000 IE bleomycin) oppløses i 5 ml natriumklorid 9 mg/ml eller glukose 50 mg/ml.

*Infusjonsvæske:* Innholdet i hetteglasset (15 000 IE bleomycin) oppløses i 200-1000 ml natriumklorid 9 mg/ml eller glukose 50 mg/ml.

Ved oppløsning av Bleomycin Baxter i glukoseinfusjonsvæske skal infusjonsbeholdere av glass benyttes.

*Intrapleural instillasjonsvæske:* 60 000 IE, pulveret i hver injeksjonsflaske løses i 5 ml sterilt natriumklorid 9 mg/ml, deretter spes oppløsningen med sterilt natriumklorid 9 mg/ml til et sammenlagt volum på 100 ml.

For riktig administreringsteknikk og håndteringsforskrifter henvises det til bruksanvisningen som er vedlagt pakningen samt retningslinjer for håndtering av cytostatika som er fastsatt av Direktoratet for Arbeidstilsynet. Tørrsubstans eller ferdiglaget oppløsning må ikke komme i kontakt med huden. Ved håndtering av bleomycin, bruk alltid hansker, munnbind og vernebriller.

Kommer legemidlet i kontakt med huden eller slimhinner, skyll med store mengder rennende kaldt vann og vask siden nøye med såpe og vann. Får man legemidlet i øynene, skyll nøye med store mengder kaldt vann. Oppsøk øyelege ved vedvarende irritasjon. Urin produsert i opptil 72 timer etter en dose av bleomycin skal håndteres ved å bruke beskyttende klær.

#### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Baxter Medical AB  
Box 63  
SE-164 94 Kista  
Sverige

#### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

0000/5577

#### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 18.03.1970  
Dato for siste fornyelse: 22.07.2008

#### **10. OPPDATERINGSDATO**

24.07.2024