

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Bleomicin medac 15000 i.e. (Ph. Eur.) prašek za raztopino za injiciranje
Bleomicin medac 30000 i.e. (Ph. Eur.) prašek za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 10-mililitrska viala vsebuje 15000 i.e. (Ph. Eur) bleomicinijevega sulfata.
Ena 20-mililitrska viala vsebuje 30000 i.e. (Ph. Eur) bleomicinijevega sulfata.
En miligram suhe mase praška ustreza vsaj 1500 i.e. (Ph. Eur.).

Ena enota (e.) (USP) ustreza 1000 i.e. (Ph. Eur.).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje
Strjen bel ali rumenkasto bel prašek v zatesnjenih vialah.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Bleomicin se skoraj vedno daje v kombinaciji z drugimi citostatiki in/ali obsevalno terapijo.

Bleomicin se uporablja za zdravljenje:

- skvamoznega celičnega karcinoma glave in vratu (*Squamous cell carcinoma - SCC*), zunanjih spolovil ter materničnega vratu,
- Hodgkinovega limfoma,
- ne-Hodgkinovega limfoma srednje in velike malignosti pri odraslih,
- karcinoma testisa (seminom in neseminom),
- intraplevralno zdravljenje malignega plevralnega izliva.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Opozorilo: Odmerjanje za vse terapevtske indikacije je navedeno v enotah i.e. in ne v mg. Nekateri bolnišnični protokoli lahko navajajo uporabo »mg« namesto enot (e. ali i.e.). Ta vrednost v miligramih se nanaša na mg-aktivnost in ne na mg-suha snov, saj to dvoje odraža različne vrednosti.

Priporočamo vam, da odmerjanja v miligramih ne upoštevate, in dejansko uporabljate odmerjanje v internacionalnih enotah (i.e.), kot je opisano v tem povzetku glavnih značilnosti zdravila za ustrezne terapevtske indikacije.

Upoštevajte, da 1 mg suhe snovi ustreza vsaj 1500 i.e. (glejte tudi poglavje 2). Močno priporočamo, da te pretvorbe **ne uporabljate**, ker bi zaradi razlike med vrednostma mg-aktivnost in mg-suha snov povzročila preveliko odmerjanje. To zdravilo se zato sme predpisovati samo v internacionalnih enotah (i.e.).

Bleomicin se sme uporabljati samo pod najstrožjim nadzorom zdravnika, specializiranega za uporabo zdravil z delovanjem na novotvorbe, najbolje v bolnišnici, kjer imajo izkušnje s to vrsto zdravljenja.

Bleomicin se lahko daje intravensko, intramuskularno, intraplevralno, intraperitonealno, intraarterijsko ali subkutano. Občasno je lahko indicirano lokalno injiciranje neposredno v tumor.

Odmerek in premori med injiciranjem so odvisni od indikacije, načina uporabe ter starosti in zdravstvenega stanja bolnika. Priporočeno je, da se odmerek prilagodi bolnikovi telesni površini.

Skvamozno celični karcinom

- Intramuskularno ali intravensko injiciranje $10 - 15 \times 10^3$ i.e./m² enkrat ali dvakrat na teden. Zdravljenje se lahko nadaljuje v sledečih tednih ali pa, kar je pogosteje s 3- do 4- tedenskimi premori do skupnega kumulativnega odmerka 400×10^3 i.e.
- Intravensko infundiranje $10 - 15 \times 10^3$ i.e./m² na dan 6 – 24 ur štiri do sedem zaporednih dni vsake tri do štiri tedne. Pojav stomatitisa je najboljši pokazatelj, ki pomaga določiti največji odmerek, glede na posameznikovo prenašanje zdravila.

Karcinom testisa

- Intramuskularno ali intravensko injiciranje $10 - 15 \times 10^3$ i.e./m² enkrat ali dvakrat na teden. Zdravljenje se lahko nadaljuje v sledečih tednih ali pa, kar je bolj običajno s 3- do 4- tedenskimi premori, do skupnega kumulativnega odmerka 400×10^3 i.e.
- Intravensko infundiranje $10 - 15 \times 10^3$ i.e./m² na dan 6 – 24 ur pet do šest zaporednih dni vsake tri do štiri tedne. Pojav stomatitisa je najboljši pokazatelj, ki pomaga določiti največji odmerek, glede na posameznikovo prenašanje zdravila.

Maligni limfomi (Hodgkinov, ne-Hodgkinov)

- Kadar se uporablja samostojno, je priporočeni odmerek $5 - 15 \times 10^3$ i.e. enkrat do dvakrat na teden, do skupnega odmerka 225×10^3 i.e.

Zaradi povečanega tveganja anafilaktičnih reakcij pri bolnikih z limfomom se mora zdravljenje začeti z manjšimi odmerki (na primer 2×10^3 i.e.).

Če se v štirih urah opazovanja ne pojavi nobena akutna reakcija, se sme uporabiti običajno shemo odmerjanja.

Intraplevralno zdravljenje malignega plevralnega izliva

Samostojno zdravljenje z bleomicinom v enkratnem odmerku do 60×10^3 i.e., intraplevralno. Več podrobnosti je na voljo v najnovejši strokovni literaturi.

Po drenaži plevralne votline se po drenažni igli ali kanili infundira 60×10^3 i.e. bleomicina, raztopljenega v 100 ml fiziološke raztopine. Po aplikaciji se drenažna igla ali kanila odstrani. Po potrebi se lahko aplikacija ponovi.

Pri določanju skupnega odmerka (telesna površina ter delovanje ledvic in pljuč) je treba upoštevati, da se absorbira približno 45 % bleomicina.

Kombinirano zdravljenje

Podrobnosti o shemah zdravljenja, ki se uporabljajo pri posameznih indikacijah so na voljo v najnovejši strokovni literaturi.

Kadar se bleomicin uporablja v kombiniranem zdravljenju, bo morda treba prilagoditi odmerek.

Če se bleomicin uporablja v kombinaciji z obsevalno terapijo, se poveča tveganje za poškodbo sluznice, zaradi tega bo morda potrebno zmanjšati odmerek bleomicina.

Bleomicin se pogosto uporablja kot del večkomponentne sheme kemoterapevtskega zdravljenja (na primer za zdravljenje skvamoznega celičnega karcinoma, karcinoma testisa in limfoma).

Pri izbiri in določanju odmerkov zdravil s podobnim toksičnim profilom, kadar se uporabljajo z bleomicinom v kombiniranih shemah zdravljenja, je treba upoštevati toksične učinke bleomicina na sluznico.

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih je potrebno zmanjšati skupni odmerek bleomicina na naslednji način:

Starost (v letih)	Skupni odmerek (i.e.)	Odmerek na teden (i.e.)
≥ 80	100 x 10 ³ i.e.	15 x 10 ³ i.e.
70 – 79	150 – 200 x 10 ³ i.e.	30 x 10 ³ i.e.
60 – 69	200 – 300 x 10 ³ i.e.	30 – 60 x 10 ³ i.e.
< 60	400 x 10 ³ i.e.	30 – 60 x 10 ³ i.e.

Pediatrična populacija

Dokler ne bo na voljo več informacij, je uporaba bleomicina pri otrocih omejena na izjemne primere in specializirane zdravstvene ustanove. Odmerek se določi na podlagi priporočenega odmerka za odrasle, prilagoditi pa ga je treba glede na telesno površino in maso.

Ledvična okvara

Pri okvarjenem delovanju ledvic, predvsem če je očistek kreatinina < 35 ml/min, je izločanje bleomicina upočasnjeno. Smernic za posebno prilagajanje odmerkov pri teh bolnikih ni, priporočila so naslednja:

Bolniki z zmerno odpovedjo ledvic (glomerulna filtracija - GFR od 10 do 15 ml/min) naj prejmejo 75 % običajnega odmerka s priporočenimi premori med odmerki, bolniki s hudo odpovedjo ledvic (GFR manjša od 10 ml/min) pa 50 % običajnega odmerka s priporočenimi premori med odmerki. Pri bolnikih z glomerulno filtracijo (GFR), večjo od 50 ml/min, prilagajanje odmerka ni potrebno.

Način uporabe

Intramuskularno in subkutano injiciranje

Potrebni odmerek raztopite v največ 5 ml ustreznega topila, kot je 0,9-odstotna raztopina natrijevega klorida. Če se na mestu injiciranja pojavi bolečina, se lahko raztopini za injiciranje, doda lokalni anestetik (1- odstotna raztopina lidokaina).

Intravenska uporaba

Potrebni odmerek raztopite v 5 – 1000 ml 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida ter počasi injicirajte ali dodajte v infuzijo, ki že poteka.

Intraarterijska uporaba

Uporabi se počasno infundiranje s fiziološko raztopino.

Intraplevralno injiciranje

60 x 10³ i.e. raztopite v 100 ml 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida.

Lokalno/intraturno injiciranje

Bleomicin raztopite v 0,9-odstotni raztopini natrijevega klorida do koncentracije 1–3 x 10³ i.e./ml.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Akutna pljučna okužba ali hudo oslABLJENO delovanje pljuč.
- Pljučna toksičnost, povezana z bleomicinom, ali oslABLJENO delovanje pljuč, ki lahko kaže na pljučno toksičnost, povezano z bleomicinom.
- Ataksija teleangiektazija.
- Dojenje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri bolnikih, ki se zdravijo z bleomicinom, je treba redno opravljati preiskave pljučnega delovanja in rentgensko slikanje prsnega koša. To je treba izvajati do osem tednov po koncu zdravljenja.

Če se bolnik sočasno zdravi z obsevalno terapijo prsnega koša, je priporočeno, da se preiskave ali rentgensko slikanje prsnega koša opravljajo pogosteje. Preiskave pljučnega delovanja, predvsem merjenje difuzije ogljikovega monoksida ter vitalne kapacitete, omogočajo zgodnjo diagnozo pljučne toksičnosti.

Če se pojavijo nepojasnen kašelj, dispneja, bazalne krepitacije ali difuzna retikularna slika ob rentgenskem slikanju prsnega koša, je treba z uporabo bleomicina takoj prekiniti, dokler se toksičnost zaradi bleomicina ne izključi kot možen vzrok. Priporočena je uporaba antibiotikov in, če je potrebno kortikosteroidov (na primer 100 mg hidrokortizona intramuskularno v obliki natrijevega sukcinata vsak dan pet dni, ki mu sledi 10 mg prednizolona dvakrat na dan).

Če zaradi uporabe bleomicina pride do poškodbe pljuč, se bleomicina ne sme več uporabiti (glejte poglavje 4.3).

Čeprav je jasno, da se pljučna toksičnost zaradi bleomicina povečuje s kumulativnim odmerkom 400 e., se lahko to zgodi tudi pri znatno manjšem odmerku, predvsem pri starejših bolnikih, bolnikih s poslabšanim delovanjem jeter ali ledvic, z že obstoječimi težavami s pljuči, po obsevalni terapiji pljuč in pri bolnikih, ki prejemajo kisik. Ti primeri so dejavniki tveganja za pljučno toksičnost.

Preiskave delovanja pljuč s 100-odstotnim kisikom se ne smejo opravljati pri bolnikih, ki se zdravijo z bleomicinom. Priporočajo se preiskave delovanja pljuč z 21-odstotnim kisikom.

Zaradi učinka bleomicina na pljučno tkivo so bolniki, ki so prejeli to zdravilo, izpostavljeni povečanemu tveganju za razvoj pljučne toksičnosti, kadar se med kirurškim posegom uporablja kisik. Znano je, da dolgotrajna izpostavljenost zelo velikim koncentracijam kisika povzroči poškodbo pljuč, vendar po uporabi bleomicina lahko pride do poškodbe pljuč že pri koncentracijah kisika, ki so manjše od koncentracij, ki se običajno smatrajo kot varne. Optimalna obravnava med kirurškim posegom zato zahteva uporabo najmanjšega deleža kisika v vdihanem zraku (FIO₂), ki je združljiv z zadostno oksigenacijo (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Bleomicin je treba izjemno previdno uporabljati pri bolnikih s pljučnim rakom, saj so pri njih pokazali povečano pojavnost pljučne toksičnosti.

Občutljivost za bleomicin se poveča pri starejših bolnikih.

Ker se dve tretjini uporabljenega odmerka bleomicina izločita v nespremenjeni obliki z urinom, delovanje ledvic v veliki meri vpliva na hitrost izločanja.

Kadar se pri bolnikih z motnjami delovanja ledvic uporabijo običajni odmerki, so plazemske koncentracije močno povečane.

To zdravilo se ne sme dajati nosečnicam ali doječim materam. Preskusi na živalih so pokazali, da ima lahko bleomicin tako kot večina citostatikov teratogene in mutagene lastnosti. Bolniki in bolnice morajo zato uporabljati ustrezno kontracepcijsko metodo še do tri mesece po koncu zdravljenja (glejte poglavje 4.6).

Zdi se, da je pljučna toksičnost zaradi bleomicina povezana z odmerkom, saj se zelo poveča, ko je skupni odmerek večji od 400 x 10³ i.e. Celokupne odmerke, večje od 400 x 10³ i.e., se sme uporabljati samo skrajno previdno.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Digoksin

Kadar se je uporabljal skupaj z bleomicinom so poročali o primerih zmanjšane učinka digoksina kot posledica zmanjšane biološke uporabnosti peroralnih odmerkov.

Fenitoin in fosfenitoin

Poročali so o primerih zmanjšane koncentracije fenitoina, kadar se je uporabljal v kombinaciji z bleomicinom. Tveganje za poslabšanje konvulzij, ki je posledica zmanjšane absorpcije fenitoina v prebavilih zaradi citotoksičnega zdravila, ali tveganje za povečanje toksičnosti ali zmanjšane učinkovitosti citotoksičnega zdravila zaradi povečane presnove v jetrih, ki jo povzroča fenitoin. Sočasna uporaba ni priporočljiva.

Vinka alkaloidi

Pri bolnikih s karcinomom testisa, ki se zdravijo s kombinacijo bleomicina in vinka alkaloidov, so opisali sindrom, podoben Raynaudovem fenomenu: ishemija perifernih delov telesa, ki lahko vodi v nekrozo (prsti na rokah in nogah, nos).

Živa cepiva

Cepljenje z živimi cepivi, kot je cepivo proti rumeni mrzlici, je povzročilo hude okužbe in okužbe s smrtnim izidom, kadar se je uporabilo v kombinaciji z kemoterapevtiki za zaviranje imunske odzivnosti. Tveganje je povečano pri bolnikih z že oslabljenim imunskim sistemom zaradi osnovne bolezni. Potrebno je uporabljati inaktivirana cepiva, če obstajajo tako kot npr. cepivo proti poliomielitisu.

Ta kombinacija se ne sme uporabljati.

Nefrotoksične učinkovine, kot je cisplatin

Poškodba ledvic zaradi cisplatina lahko vodi v zmanjšan očistek bleomicina. Pri bolnikih, ki so prejeli bleomicin in cisplatin, so poročali o povečani pljučni toksičnosti, ki je bila v nekaterih primerih smrtna.

Kisik

Uporaba kisika med anestezijo lahko vodi v pljučno fibrozo.

Bolniki, ki so se zdravili z bleomicinom, so izpostavljeni večjemu tveganju pljučne toksičnosti, kadar se je med kirurškim posegom uporabil čisti kisik. Priporočljivo je znižanje koncentracije kisika med kirurškim posegom in po njem (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Obsevalna terapija

Sočasna uporaba obsevalne terapije lahko poveča tveganje za pojav pljučne in dermatološke toksičnosti.

Trenutno ali preteklo zdravljenje z obsevalno terapijo prsnega koša je pomemben dejavnik, ki lahko poveča pojavnost in stopnjo pljučne toksičnosti.

Povečano tveganje za pljučno toksičnost so opisali pri sočasni uporabi drugih učinkovin, ki povzročajo pljučno toksičnost, npr. karmustin, mitomicin-C, ciklofosfamid in metotreksat.

Ciklosporin, takrolimus

Kombinacija lahko povzroči čezmerno imunosupresijo s tveganjem za limfoproliferacijo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi bleomicina pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Na podlagi rezultatov študij na živalih in farmakološke učinkovitosti zdravila obstaja morebitno tveganje za anomalije zarodka ali plodu.

Zdravilo Bleomicin medac se zato ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje z bleomicinom.

Če bolnica med zdravljenjem zanosi, jo je treba seznaniti s tveganji za še nerojenega otroka in jo skrbno spremljati. Razmisliti je treba o genetskem svetovanju. Genetsko svetovanje se priporoča tudi pri bolnikih, ki želijo imeti otroke po zdravljenju.

Kontracepcija pri moških in ženskah

Bolniki in bolnice morajo uporabljati ustrezne metode kontracepcije še do tri mesece po koncu zdravljenja.

Dojenje

Ni znano, ali se bleomicin ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Zdravilo Bleomicin medac je kontraindicirano med dojenjem (glejte poglavje 4.3) zaradi možnosti zelo škodljivih učinkov na dojenčka.

Plodnost

Pred zdravljenjem se je treba posvetovati o možnosti shranitve sperme zaradi možnosti ireverzibilne neplodnosti, ki lahko nastane zaradi zdravljenja z bleomicinom.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Nekateri neželeni učinki, kot so navzea, bruhanje in utrujenost, imajo lahko posredni učinek na sposobnost vožnje in/ali upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

Zelo redki ($< 1/10.000$)

Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Kot večina citostatikov lahko bleomicin povzroči akutne in zapoznele toksične učinke.

Akutni simptomi: anoreksija, utrujenost, navzea in povišana telesna temperatura.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Občasni

Toksičnost kostnega mozga, trombocitopenija

Redki

Hemolitičnouremični sindrom

Bolezni imunskega sistema

Pogosti

Preobčutljivost, idiosinkratične reakcije, anafilaktične reakcije

Bolezni živčevja

Neznana

Parestezija, hiperestezija

Srčne bolezni

Redki

Miokardni infarkt, koronarna arterijska bolezen

Žilne bolezni

Redki

Poškodba krvnih žil, motnje krvnega pretoka v možganih, cerebralni vaskulitis

Neznana

Hipotenzija, venska okluzija, Raynaudov fenomen

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Zelo pogosti

Intersticijska pljučnica, pljučna fibroza

Bolezni prebavil

Zelo pogosti

Navzea, bruhanje, vnetje sluznic, stomatitis, razjede sluznice, izguba teka, izguba telesne mase

Bolezni kože in podkožja

Zelo pogosti

Flagelarna pigmentacija, hipertrofija kože, hiperkeratoza, eritem, lokalno otekanje (blazinic prstov in na mestih, dovzetnih za pritisk), kožni izpuščaji, strije, mehurji, bolezni nohtov, izguba las

Neznana

Skleroderma

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Neznana

Mialgija, bolečina v udih

Motnje reprodukcije in dojk

Neznana

Nenormalne semenčice

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti

Pireksija

Redki

Po intrakavitarni uporabi: hipotenzija, hiperpireksija

Neznana

Bolečina na mestu injiciranja, krvni strdek na mestu infundiranja

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Bleomicin povzroča blago supresijo kostnega mozga. Blaga trombocitopenija, ki po koncu zdravljenja hitro izgine, je posledica večje porabe trombocitov, katere ni mogoče pripisati zmanjšani tvorbi trombocitov.

Bolezni imunskega sistema

Pri približno 1 % bolnikov, predvsem pri bolnikih z limfomom, so opazili hude preobčutljivostne/idiosinkratične reakcije, podobne klinični anafilaksiji.

Anafilaktične reakcije so lahko takojšnje ali zapoznele, nekaj ur po aplikaciji zdravila in se navadno pojavijo po prvem ali drugem odmerku. Vključujejo hipotenzijo, zmedenost, povišano telesno temperaturo, mrzlico in sopenje ter so lahko smrtne. Zdravljenje je simptomatsko, vključno z zdravili, ki povečajo prostornino krvi, presornimi učinkovinami, antihistaminiki in kortikosteroidi.

Žilne bolezni

Pri bolnikih s Hodgkinovo boleznijo, ki so se zdravili z velikimi začetnimi odmerki so opisali hipotenzivne epizode. Pojavita se lahko arterijska hipotenzija in venska okluzija.

Poškodba krvnih žil (na primer miokardni infarkt, koronarna srčna bolezen, motnje krvnega pretoka v možganih, vnetje krvnih žil v možganih, tako imenovani hemolitično-uremični sindrom, Raynaudov fenomen).

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Najhujši neželeni učinek je intersticijska pljučnica, ki se lahko pojavi med zdravljenjem z bleomicinom ali v naključnih primerih po njem. Intersticijska pljučnica se pojavi pri približno 10 % bolnikov, ki prejemajo bleomicin. Pljučnica, ki jo povzroči bleomicin, lahko v naključnih primerih vodi v pljučno fibrozo, pri približno 1 % bolnikov, ki so prejeli bleomicin, povzroči smrt. Tveganje za pljučno toksičnost narašča s kumulativnimi odmerki. Pljučna toksičnost se lahko že pri zelo majhnih kumulativnih odmerkih pojavi pri starejših bolnikih, bolnikih, ki so prejeli obsevalno terapijo prsnega koša ali kisik.

Domneva se, da so bili bolniki, ki so bleomicin prejeli pred kirurškim posegom, izpostavljeni večjemu tveganju za razvoj pljučne toksičnosti. Če se med kirurškim posegom in po njem uporablja več kot 21-odstotni kisik (glejte poglavji 4.4 in 4.5), se priporoča zmanjšanje koncentracije uporabljenega kisika.

V pljučih se pojavijo žilne spremembe, ki delno vplivajo na elastičnost žilne stene.

Če se pojavijo nepojasnen kašelj, dispneja, bazalne krepitacije ali difuzna retikularna slika pri rentgenskem slikanju prsnega koša, je kateri koli od teh simptomov razlog za prekinitve uporabe bleomicina, dokler toksičnost zaradi bleomicina ni izključena kot možen vzrok. Posebnega zdravljenja pljučne toksičnosti, povezane z bleomicinom, ni. V nekaterih primerih so ugoden učinek opisali po zdravljenju s kortikosteroidi.

Bolezni prebavil

Pri večini bolnikov (do 50 %), ki so prejeli celoten cikel zdravljenja z bleomicinom, so se pojavile poškodbe sluznice ali kože (glejte podpoglavje **Bolezni kože in podkožja** v poglavju 4.8). Razjede sluznic so lahko še izrazitejše, če se bleomicin kombinira z obsevalno terapijo ali drugimi zdravili, ki imajo toksične učinke na sluznico.

Pojavijo se lahko neželeni učinki na prebavila, kot so navzea, bruhanje, izguba teka, izguba telesne mase in vnetje sluznic (mukozitis, stomatitis), predvsem pri velikih odmerkih. Uporabijo se lahko antiemetiki. Stomatitis je redko hud in navadno izgine po koncu zdravljenja.

Bolezni kože in podkožja

Pri večini bolnikov (do 50 %), ki so prejeli celoten cikel zdravljenja z bleomicinom, so se pojavile poškodbe sluznice ali kože (glejte podpoglavje **Bolezni prebavil** v poglavju 4.8). Ti neželeni učinki se navadno pojavijo v drugem ali tretjem tednu zdravljenja in so po navadi, vendar ne vedno, reverzibilni.

Flagelarna pigmentacija je oblika lokalizirane kožne hiperpigmentacije, ki se pojavi pri 8 do 38 % bolnikov, ki prejemajo bleomicin. Lezije so povezane z odmerkom in se kažejo kot linearna

hiperpigmentacija, ki vključuje pruritus. Odebelitev kože, hiperkeratoza, rdečica, občutljivost in otekanje blazinic prstov, eritem ter eksantem, večinoma na dlaneh in stopalih, strije, mehurji, spremembe nohtov, otekanje na mestih, dovzetnih za pritisk, kot so komolci, ter izguba las so redko hudi in navadno izginejo po koncu zdravljenja.

Pri bolnikih, ki so prejeli bleomicin, so poročali tudi o sklerodermi.

Motnje reprodukcije in dojk

Med kemoterapijo z bleomicinom in takoj po njej se lahko pojavijo aneuploidne semenčice.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Od 2 do 6 ur po prvem injiciranju se lahko pojavi povišana telesna temperatura (glejte podpoglavje **Bolezni imunskega sistema** v poglavju 4.8). Če povišana telesna temperatura vztraja, bo morda treba uporabiti zdravila za zniževanje telesne temperature. Pri naslednjih injiciranjih se pogostnost povišane telesne temperature zmanjša.

Po intravenski uporabi se lahko pojavi krvni strdek na mestu infundiranja. Po intravenski ali intrakavitarni uporabi se lahko pojavi bolečina na mestu injiciranja ali mestu tumorja.

Če se bleomicin uporablja kot del kombinirane kemoterapije, je treba pri izbiri in odmerjanju drugih citostatikov s podobno toksičnostjo upoštevati toksičnost bleomicina.

Če se uporablja skupaj z drugimi citostatiki, bo morda treba prilagoditi zdravljenje in spremeniti odmere.

Po intravenskem injiciranju odmerkov, ki so bili večji od priporočenih, so poročali o akutnih reakcijah s hiperpireksijo in kardiorespiratornim kolapsom.

Po intrakavitarni uporabi bleomicina so redko poročali o hipotenziji, hiperpireksiji in primerih smrti, povezanih z zdravilom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (8) 2000 500

Faks: +386 (8) 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Posebnega antidota ni. Akutne reakcije po prevelikem odmerjanju so hipotenzija, povišana telesna temperatura, povečan srčni utrip in splošni simptomi šoka. Zdravljenje je simptomatsko, s pozornim spremljanjem pljučnega delovanja in hematoloških parametrov.

Če pride do zapletov na dihalih, je treba bolnika zdraviti s kortikosteroidi in širokospektralnimi antibiotiki. Navadno pljučne reakcije na preveliko odmerjanje (fibroza) niso reverzibilne, razen če se diagnosticirajo v zgodnji fazi. Bleomicina ni mogoče odstraniti z dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: drugi citotoksični antibiotiki, oznaka ATC: L01DC 01.

Bleomicin spada v skupino citotoksičnih antibiotikov: je mešanica po strukturi podobnih, bazičnih, vodotopnih, glikopeptidnih antibiotikov s citostatičnim učinkom. Učinek bleomicina temelji na vrinjanju v enojno in dvojno verigo DNA, kar povzroči pretrganje enojnih in dvojnih verig in posledično zavira celično delitev, rast in sintezo DNA.

V manjši meri bleomicin učinkuje tudi na sintezo RNA in beljakovin. Najpomembnejši dejavnik pri selektivnosti bleomicina za tkivo je razlika v medcelični neaktivnosti. Najbolj občutljive so celice v fazah G2 in M celičnega cikla. V zadnjem desetletju pa so zbrali vse več dokazov, ki so pokazali, da je lahko RNA druga ciljna molekula. Skvamozne celice, kjer je stopnja hidrolize bleomicina majhna, so zelo občutljive za bleomicin. V občutljivih tkivih in normalnih neoplastičnih tkivih se bodo pogosto tvorile kromosomske nepravilnosti, kot so fragmentacija, pretrganje kromatid in translokacije.

Bolj diferencirani tumorji se po navadi odzivajo bolje kot anaplastični.

Encimska razgradnja bleomicina pretežno poteka v plazmi, jetrih in drugih organih ter v manjši meri v koži in pljučih.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Bleomicin se daje parenteralno. Po intrapleuralni ali intraperitonealni uporabi se bleomicin absorbira sistemsko. Po intrapleuralni uporabi se približno 45 % bleomicina absorbira v krvni obtok.

Trideset minut po intramuskularnem injiciranju 15×10^3 i. e. bleomicina pri človeku so bile največje koncentracije v plazmi 1 i.e./ml. Pri intravenskem injiciranju 15×10^3 i.e./m² pri človeku je bila največja koncentracija v plazmi 1 – 10 i.e./ml.

Pri neprekinjenem infundiranju 30×10^3 i.e. bleomicina na dan štiri do pet dni je bila koncentracija v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja od 1 do 3 i.e./ml.

Porazdelitev

Po parenteralni uporabi se bleomicin porazdeli predvsem v koži, pljučih, ledvicah, peritoneju in limfi. V kostnem mozgu so prisotne samo majhne koncentracije. Če so meninge nepoškodovane, bleomicin ne more prehajati preko krvno-možganske pregrade. Volumen porazdelitve je približno 17,5 l/m².

Bleomicin prehaja skozi placento.

Bleomicin se malo veže na plazemske beljakovine.

Biotransformacija

Biotransformacija ni popolnoma znana.

Inaktivacija bleomicina poteka prek encimske razgradnje s hidrolizo bleomicina, večinoma v plazmi, jetrih in drugih organih, v manjši meri pa v koži ter pljučih.

Izločanje

Po intravenskem injiciranju bolusa je očistek hiter in z dvema fazama izločanja. Kratki, začetni fazi ($t_{1/2\alpha}$; 24 min) sledi daljša, končna faza ($t_{1/2\beta}$; 2 – 4 ure). Po intravenskem injiciranju bolusa s 15×10^3 i.e./m² je bila največja plazemska koncentracija od 1 do 10 µg/ml. Po neprekinjenem intravenskem infundiranju se lahko razpolovni čas izločanja podaljša na približno 9 ur.

Približno dve tretjini danega bleomicina se v nespremenjeni obliki izloči z urinom. Na hitrost izločanja močno vpliva delovanje ledvic.

Kadar se običajni odmerki uporabijo pri bolnikih z motnjami delovanja ledvic, so plazemske koncentracije zelo povečane.

Bleomicin se ne dializira dobro.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Na podlagi farmakoloških lastnosti ima bleomicin mutagene, kancerogene in teratogene učinke, ki bi jih lahko dokazali v ustreznih eksperimentalnih sistemih.

Mutagene učinke lahko pri ljudeh pričakujemo pri klinično pomembnih stopnjah izpostavljenosti.

Kar zadeva reproduktivno toksičnost so pri miših in podganah opazili različne učinke. Pri kuncih niso opazili teratogenosti. Pri miših so bile reproduktivne celice samic občutljivejše za citotoksične in mutagene učinke bleomicina kot celice samcev.

V človeških celicah kostnega mozga so opazili kromosomske nepravilnosti. Pomen tega za razvoj zarodka/plodu pri človeku ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jih ni.

6.2 Inkompatibilnosti

Raztopine zdravila Bleomicin medac se zaradi kemijskih, farmacevtskih ali fizikalnih inkompatibilnosti ne smejo mešati z raztopinami, ki vsebujejo esencialne aminokisliline, riboflavin, askorbinsko kislino, deksametazon, aminofilin, furosemid, karindacilin, natrijev cefalotin, terbutalin, hidrokortizon, karbenicilin, nafcilin, benzilpenicilin, cefazolin, metotreksat in mitomicin.

Snovi s sulfhidrilno skupino (npr. glutation) izničijo učinke bleomicina.

Ker bleomicin tvori kelate z dvo- in tri- valentnimi kationi, se ne sme mešati z raztopinami, ki vsebujejo take ione (zlasti baker).

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

Po rekonstituciji

Po rekonstituciji v viali so kemijsko in fizikalno stabilnost dokazali za 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C in za 72 ur pri 25 °C.

Po redčenju

Po redčenju so kemijsko in fizikalno stabilnost dokazali za 72 ur pri temperaturi 25 °C v steklenicah in polipropilenskih brizgah.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo porabiti takoj. Če se zdravilo, pripravljeno za uporabo, ne uporabi takoj, so čas in pogoji shranjevanja pred uporabo odgovornost uporabnika. Zdravilo se lahko shranjuje največ 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če se je opravila rekonstitucija/redčenje v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji/redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10-mililitrske, brezbarvne viale iz stekla tipa I, zaprte z butilnimi gumijastimi zamaški, prekritimi z zaporkami iz aluminija (notranja zaporka) in polipropilena (zelena zunanja zaporka).

20-mililitrske, brezbarvne viale iz stekla tipa I, zaprte z butilnimi gumijastimi zamaški, prekritimi z zaporkami iz aluminija (notranja zaporka) in polipropilena (modra zunanja zaporka).

Velikost pakiranja: 1 ali 10 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno raztopino uničite.

Intravensko injiciranje

Vsebino vial raztopite v 5 – 10 ml 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida.

Intravensko infundiranje

Vsebino vial raztopite v 200 – 1.000 ml 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida.

Intramuskularno in subkutano injiciranje

Vsebino vial, ki vsebuje 15000 i.e. bleomicina raztopite v 1 – 5 ml (30000 i.e. bleomicina raztopite v 2 – 10 ml) 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida. Če se na mestu injiciranja pojavi bolečina, se lahko raztopini, primerni za injiciranje, doda lokalni anestetik.

Intraarterijska uporaba

Uporabi se počasno infundiranje z 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida.

Intraplevralna uporaba

60 x 10³ i.e. bleomicina se raztopi v 100 ml 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida.

Lokalno/intraturno injiciranje

Bleomicin se v 0,9-odstotni raztopini natrijevega klorida raztopi do koncentracij 1 – 3 x 10³ i.e./ml.

Varno ravnanje

Potrebna je previdnost, ki se običajno priporoča pri pripravi in uporabi citostatikov. Za varnostne informacije in postopke odstranjevanja je treba upoštevati smernice o varnem ravnanju z zdravili z delovanjem na novotvorbe.

Zdravilo mora pripraviti ustrezno usposobljeno osebje. Nosečnice je treba opozoriti, naj se izogibajo ravnanju s citotoksičnimi snovmi. Zdravilo je treba pripraviti pri aseptičnih pogojih. To je treba opraviti v za to namenjenih prostorih. V teh prostorih je prepovedano kaditi, jesti ali piti. Zaščitni ukrepi vključujejo uporabo rokavic, maske, varnostnih očal in zaščitnih oblačil. Priporočena je uporaba prostora z laminarnim pretokom zraka (LAF). Med dajanjem zdravila je treba nositi rokavice. Pri postopkih odstranjevanja je treba upoštevati citotoksičen značaj učinkovine. Preprečiti je treba stik s kožo, očmi in sluznicami. Če pride do neposrednega stika, takoj temeljito umijte z vodo. Za čiščenje kože se lahko uporabi milo. Pri ravnanju z izločki in bruhanjem je treba ravnati previdno.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Nemčija
tel.: +49 4103 8006-0
faks: +49 4103 8006-100

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/12/00292/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. september 2010

Datum zadnjega podaljšanja: 10. oktober 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20. 07. 2016