

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Bleomicin PCH 15 e. (USP) prašek za raztopino za injiciranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 10 ml viala vsebuje 15.000 i.e.(Ph. Eur.) = 15 e. (USP) bleomicina (v obliki bleomicinijevega sulfata).

1 enota (USP) ustreza 1.000 internacionalnim enotam (Ph. Eur.).

1 mg suhe teže praška ustreza 1.500 – 2.000 i.e.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje

Stisnjen bel ali rumenkasto bel prašek v zapečatenih vialah.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Aplikacija bleomicina skoraj vedno poteka v kombinaciji z drugimi citostatičnimi zdravili oziroma zdravljenjem z obsevanjem.

Bleomicin je indiciran za:

- zdravljenje skvamoznega karcinoma glave ali vratu, zunanjih spolovil in materničnega vratu;
- zdravljenje Hodgkinovega limfoma;
- zdravljenje nehodgkinovega limfoma srednje ali visoke malignosti pri odraslih;
- zdravljenje karcinoma testisa (seminom in neseminom);
- intrapleuralno zdravljenje malignega plevralnega izliva.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

**Opozorilo:** odmerjanje za vse terapevtske indikacije je podano v internacionalnih enotah in ne v miligramih. Nekateri bolnišnični protokoli morda določajo uporabo »mg« namesto enot (e. ali i.e.). Ta vrednost v mg se nanaša na mg-aktivnost in ne mg-suha snov; to dvoje odraža različni vrednosti.

Priporočamo vam, da ne upoštevate odmerjanja v mg 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 približno 1500 – 2000 i.e. (glejte tudi poglavje 2).

Vendar vam močno **odsvetujemo uporabo** te pretvorbe, ki bi zaradi razlike med vrednostma mg-aktivnost in mg-suha snov lahko vodila v prekomerno odmerjanje. Zato se sme to zdravilo predpisovati samo v internacionalnih enotah (i.e.).

Bleomicin se sme uporabljati samo pod najstrožjim nadzorom zdravnika, specializiranega za zdravljenje s sistemskimi zdravili za raka, najbolje v bolnišnici, kjer ima osebje izkušnje s to vrsto zdravljenja.

Bleomicin se lahko aplicira intravensko, intramuskularno, intrapleuralno, intraperitonealno ali intraarterijsko. Občasno je lahko indicirano lokalno injiciranje neposredno v tumor.

Odmerek in premori med injiciranjimi so odvisni od indikacije, načina uporabe, starosti in zdravstvenega stanja bolnika. Priporočamo vam tudi, da odmerek prilagodite telesni površini bolnika.

#### ***Skvamozni karcinom***

- intramuskularno ali intravensko injiciranje odmerka  $10 - 15 \times 10^3$  i.e./m<sup>2</sup> enkrat ali dvakrat tedensko. Zdravljenje se lahko nadaljuje v naslednjem tednu ali pa, kar je pogostejše, s 3- do 4-tedenskimi premori, do skupnega kumulativnega odmerka  $400 \times 10^3$  i.e.;
- intravenska infuzija odmerka  $10 - 15 \times 10^3$  i.e./m<sup>2</sup> dnevno, ki traja 6 – 24 ur, 4 do 7 zaporednih dni na vsake 3 ali 4 tedne. Na posameznikovo prenašanje zdravila, ki pomaga določiti največji odmerek, najbolje kaže pojav stomatitisa.

#### ***Karcinom testisa***

- intramuskularno ali intravensko injiciranje odmerka  $10 - 15 \times 10^3$  i.e./m<sup>2</sup> enkrat ali dvakrat tedensko. Zdravljenje se lahko nadaljuje v naslednjem tednu ali pa, kar je bolj običajno, s 3- do 4-tedenskimi premori, do skupnega kumulativnega odmerka  $400 \times 10^3$  i.e.;
- intravenska infuzija odmerka  $10 - 15 \times 10^3$  i.e./m<sup>2</sup> dnevno, ki traja 6 – 24 ur, 5 do 6 zaporednih dni na vsake 3 ali 4 tedne. Na posameznikovo prenašanje zdravila, ki pomaga določiti največji odmerek, najbolje kaže pojav stomatitisa.

#### ***Maligni limfomi (Hodgkinov, nehodgkinov)***

- če se bleomicin uporablja samostojno, je priporočeni odmerek  $5 - 15 \times 10^3$  i.e. enkrat do dvakrat tedensko, do skupnega odmerka  $225 \times 10^3$  i.e..

Bolniki z limfomom morajo zaradi večjega tveganja za anafilaktično reakcijo začeti z manjšimi odmerki (na primer  $2 \times 10^3$  i.e.).

Če se v 4 urah opazovanja ne pojavi nobena akutna reakcija, se sme uporabiti običajni režim odmerjanja.

#### ***Intrapleuralno zdravljenje malignega pleuralnega izliva***

Samostojno zdravljenje z bleomicinom v enkratnem intrapleuralnem odmerku do  $60 \times 10^3$  i.e.. Več podrobnosti je na voljo v najnovejši strokovni literaturi.

Po drenaži pleuralne votline se po drenažni igli ali kanili infundira  $60 \times 10^3$  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 celokupnega odmerka (telesna površina, delovanje ledvic, delovanje pljuč) je treba upoštevati, da se absorbira približno 45 % odmerka bleomicina.

#### ***Kombinirano zdravljenje***

Podrobnosti o režimih zdravljenja, ki se uporabljajo za specifične indikacije, so na voljo v najnovejši strokovni literaturi.

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

Če se bleomicin uporablja v kombinaciji z obsevanjem, je tveganje za poškodbe sluznice večje, zato bo morda treba zmanjšati odmerek bleomicina.

Bleomicin se pogosto uporablja v kemoterapevtskih režimih z večimi zdravili (na primer za zdravljenje skvamoznega karcinoma, karcinoma testisa in limfoma).

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

### ***Starejši bolniki***

Tveganje za pljučno toksičnost v povezavi z bleomicinom je večje pri starejših bolnikih. Nekaterih starejši bolniki kažejo povečano občutljivost za bleomicin. Starejše bolnike je potrebno natančno nadzorovati in jim po potrebi prilagoditi odmerek.

### ***Otroci***

Dokler ne bo na voljo več informacij, je uporaba bleomicina pri otrocih omejena na izjemne primere in posebne zdravstvene ustanove. Odmerek se določi na podlagi priporočenega odmerka za odrasle, ki ga je treba prilagoditi telesni površini in masi.

### ***Zmanjšano delovanje ledvic***

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, zlasti tistih, ki imajo očistek kreatinina manjši od 35 ml/min, je izločanje bleomicina upočasnjeno. Smernic za specifične prilagoditve odmerkov tem bolnikom ni, priporočila pa so naslednja:

bolniki z zmerno okvaro ledvic (glomerulna filtracija od 10 do 50 ml/min) dobijo 75 % običajnega odmerka s priporočenimi razmaki med odmerki, bolniki s hudo okvaro ledvic (glomerulna filtracija, manjša od 10 ml/min) pa dobijo 50 % običajnega odmerka s priporočenimi razmaki med odmerki. Bolnikom, pri katerih je glomerulna filtracija večja od 50 ml/min, ni treba prilagoditi odmerkov.

### **Način uporabe**

Intramuskularno in subkutano injiciranje: raztopite predpisani odmerek v največ 5 ml ustreznega topila, na primer 0,9-odstotnega natrijevega klorida. Če bolnik občuti bolečino na mestu injiciranja, lahko v raztopino za injiciranje dodate lokalni anestetik (1-odstotno raztopino lidokaina).

Intravenska aplikacija: raztopite predpisani odmerek v 5 – 1000 ml 0,9-odstotnega natrijevega klorida in počasi injicirajte ali dodajte v infuzijo, ki že poteka.

Intraarterijska aplikacija: uporabite počasno infuzijo s fiziološko raztopino.

Intrapleuralno injiciranje: raztopite  $60 \times 10^3$  i.e. zdravila v 100 ml 0,9-odstotnega natrijevega klorida.

Lokalno/intraturno injiciranje: raztopite bleomicin v 0,9-odstotnem natrijevem kloridu, tako da dobite raztopino s koncentracijo  $1 - 3 \times 10^3$  i.e./ml.

## **4.3 Kontraindikacije**

Bleomicin je kontraindiciran pri bolnikih/bolnicah:

- ki so preobčutljivi na bleomicin
- ki imajo idiosinkratsko reakcijo na bleomicin
- ki imajo akutno pljučno okužbo ali močno zmanjšano pljučno funkcijo
- s pljučno toksičnostjo, povezano z izpostavljenostjo bleomicinu, ali zmanjšano pljučno funkcijo, ki bi lahko kazala na pljučno toksičnost, povezano z bleomicinom
- ki imajo ataksijo telangiektazijo
- ki dojijo

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Bolnike, ki prejemajo bleomicin, je treba med in po zdravljenju pozorno in redno nadzorovati. Bleomicin je treba uporabljati izredno previdno pri bolnikih s znatno okvaro ledvic (glejte poglavje 4.2) ali oslabiljenim delovanjem pljuč.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z bleomicinom, je treba redno opravljati preiskave delovanja pljuč in rentgensko slikanje prsnega koša. To je treba izvesti v največ osmih tednih po koncu zdravljenja.

Če se bolnik sočasno zdravi z obsevanjem prsnega koša, bo verjetno treba pogosteje opravljati preiskave ali rentgensko slikanje prsnega koša. Preiskave pljučne funkcije, zlasti merjenje difuzije ogljikovega monoksida in vitalne kapacitete, pogosto omogočajo zgodnjo diagnozo pljučne toksičnosti.

Če se zaradi neznanega vzroka pojavijo kašelj, dispneja, bazalne krepitacije ali pa poudarjena retikularna risba na rentgenski sliki prsnega koša, je vsak od omenjenih pojavov sam po sebi vzrok za takojšnje prenehanje uporabe bleomicina, dokler njegova toksičnost ni izključena kot možen vzrok. Priporoča se uporaba antibiotikov in, če je to potrebno, kortikosteroidov (na primer petdnevno intramuskularno zdravljenje s 100-miligramskimi dnevnimi odmerki hidrokortizona v obliki natrijevega sukcinata, ki mu sledi zdravljenje z 10 mg prednizolona dvakrat dnevno).

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

Pljučna toksičnost se pojavi pri 10% zdravljenih bolnikov. Pri približno 1% se z bleomicinom inducirani nespecifični pnevmonitis razvije v pljučno fibrozo in smrt.

Čeprav se bleomicinova toksičnost za pljuča očitno poveča pri kumulativnem odmerku 400 e. ( $225 \text{ e./m}^2$ ), se lahko to zgodi tudi pri bistveno manjšem odmerku, zlasti pri starejših bolnikih, bolnikih z zmanjšanim delovanjem jeter ali ledvic, bolnikih z že prej obstoječimi težavami s pljuči, bolnikih, ki so se v preteklosti zdravili z obsevanjem pljuč, in tistih, ki dobivajo kisik. Vse to so dejavniki tveganja za pljučno toksičnost.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z bleomicinom, se preiskava delovanja pljuč ne sme opraviti s 100-odstotnim kisikom. Priporočajo se preiskave delovanja pljuč z 21-odstotnim kisikom.

Zaradi bleomicinovih učinkov na pljučno tkivo so bolniki, ki so se zdravili s tem zdravilom, v večji nevarnosti za razvoj pljučne toksičnosti, če med operativnim posegom dobijo kisik. Dolga izpostavljenost zelo visokim koncentracijam kisika je znan vzrok poškodbe pljuč, vendar lahko po uporabi bleomicina pride do poškodbe pljuč že pri nižjih koncentracijah kisika od tistih, ki se ponavadi obravnavajo kot varne. Predlagani preventivni ukrepi so: Med operacijo in v postoperativnem obdobju vzdržujte koncentracijo  $\text{FiO}_2$  (delež kisika v vdihanem zraku) približno enako kot je v sobnem zraku (25%) (glejte poglavje 4.5 in 4.8). Natančno opazujte izmenjavo tekočin, osredotočite se bolj na koloidno dajanje kot kristaloidno.

Bleomicin se mora uporabljati izjemno previdno pri bolnikih s pljučnim rakom, ker je pri teh bolnikih pojavnost pljučne toksičnosti povečana.

Starejši ljudje so bolj občutljivi za bleomicin.

Ker se 2/3 uporabljenega odmerka bleomicina izločita z urinom v nespremenjeni obliki, delovanje ledvic v veliki meri vpliva na hitrost izločanja.

Pri bolnikih z motnjami delovanja ledvic, ki dobivajo običajne odmerke bleomicina, so koncentracije zdravila v plazmi močno povišane.

Varnost in učinkovitost bleomicina pri pediatričnih bolnikih ni bila ugotovljena (glejte poglavje 4.2).

Za ekstravazacijo običajno niso potrebni posebni varnostni ukrepi. V primeru dvoma (koncentrirana raztopina ali sklerotično tkivo) je treba uporabiti perfuzijo s solno raztopino.

To zdravilo se ne sme uporabljati pri nosečnicah in ženskah, ki dojijo. Preizkušanja na živalih so pokazala, da ima lahko bleomicin, kot večina citostatičnih zdravil, teratogene in mutagene

lastnosti. Zato morajo moški in ženske, ki se z njim zdravijo, uporabljati ustrezno kontracepcijo še do tri mesece po koncu zdravljenja (glejte poglavje 4.6).

Videti je, da je bleomicinova toksičnost za pljuča povezana z odmerkom. Ko celokupni odmerek preseže  $400 \times 10^3$  i.e., se toksičnost še dodatno bistveno poveča. Celokupni odmerki, večji od  $400 \times 10^3$  i.e., se smejo uporabljati samo skrajno previdno.

#### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

*Digoksin:* poročali so o primerih zmanjšane učinka digoksina kot posledica zmanjšane biološke razpoložljivosti peroralnih odmerkov, ob sočasni uporabi bleomicina.

*Fenitoin in fosfofenitoin:* poročali so o primerih znižanih koncentracij fenitoina, ob sočasni uporabi bleomicina. Tveganje za poslabšanje napadov/krčev, ki je posledica znižane ravni absorpcije fenitoina iz prebavil zaradi citotoksičnega zdravila, ali tveganje za povečanje toksičnosti ali zmanjšanje učinkovitosti citotoksičnega zdravila zaradi povečane jetrne presnove, ki jo povzroča fenitoin. Sočasna uporaba ni priporočljiva.

*Alkaloidi vinka:* pri bolnikih s karcinomom testisa, ki se sočasno zdravijo z bleomicinom in alkaloidi vinka, so opisali sindrom, podoben Raynaudovemu fenomenu – ishemijo perifernih delov telesa, ki lahko vodi v nekrozo (prsti na rokah in nogah, nos).

*Živa cepiva:* cepljenje z živimi cepivi, na primer proti rumeni mrzlici, je povzročilo hude in smrtne okužbe, ko so ga kombinirali z imunosupresivnimi kemoterapevtiki. To tveganje je večje pri bolnikih, ki že imajo oslabilen imunski sistem zaradi osnovne bolezni. V teh primerih (poliomielitis) je treba uporabiti inaktivirano cepivo. Ta kombinacija se ne sme uporabljati.

*Nefrotoksične snovi, na primer cisplatin:* poškodba ledvic, ki jo je povzročil cisplatin, lahko vodi v zmanjšan očistek bleomicina. Pri bolnikih, ki so dobivali bleomicin in cisplatin, so poročali o povečani, v nekaterih primerih smrtni, pljučni toksičnosti.

*Kisik:* odmerjanje kisika med anestezijo lahko vodi v pljučno fibrozo. Bolniki, ki so se zdravili z bleomicinom, so v večji nevarnosti za pljučno toksičnost, če med operacijo dobijo čisti kisik. Priporoča se uporaba nižje koncentracije kisika med operacijo in po njej (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

*Zdravljenje z obsevanjem:* sočasno zdravljenje z obsevanjem lahko poveča tveganje za pojav pljučne in dermatološke toksičnosti. Zdravljenje z obsevanjem prsnega koša v preteklosti ali sočasno z uporabo bleomicina, je pomemben dejavnik, ki lahko poveča pojavnost in intenzivnost pljučne toksičnosti.

Opisali so povečano tveganje za pljučno toksičnost v povezavi s sočasno uporabo drugih učinkovin, ki imajo toksične učinke na pljuča, npr. karmustina, mitomicina-C, ciklofosfamida in metotreksata.

*Ciklosporin, takrolimus:* pri tej kombinaciji obstaja možnost pretirane imunosupresije s tveganjem za limfoproliferacijo.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### *Nosečnost*

Ni zadostnih dokumentiranih podatkov o uporabi bleomicina pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost (glejte poglavje 5.3). Na podlagi rezultatov študij na živalih in farmakološke učinkovitosti zdravila morda obstaja tveganje za anomalije zarodka oziroma plodu. Bleomicin bo prešel skozi placento.

Bleomicin se zato ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je to nujno potrebno, še posebej v prvem trimesečju. Če v obdobju zdravljenja bolnica zanosi, jo je treba seznaniti s tveganjem za še nerojenega otroka in jo natančno spremljati..

#### *Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah*

Moški in ženske morajo uporabljati ustrezno kontracepcijo še do tri mesece po koncu zdravljenja z bleomicinom. Treba je razmisliti o možnosti posvetovanja z genetikom. Genetsko svetovanje se priporoča tudi bolnikom, ki bi radi po zdravljenju še imeli otroke. Moški bolniki naj se pred zdravljenjem pozanimajo o možnostih ohranitve sperme, ker obstaja možnost, da zdravljenje z bleomicinom povzroči ireverzibilno neplodnost.

#### *Dojenje*

Ni znano, ali se bleomicin ali njegovi metaboliti izločajo v materino mleko. Dojenje je v obdobju zdravljenja kontraindicirano, ker obstaja možnost zelo škodljivih učinkov na dojenčka.

#### *Plodnost*

Zdravljenje z bleomicinom lahko povzroči ireverzibilno neplodnost.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Nekateri neželeni učinki, na primer navzea, bruhanje in utrujenost, lahko posredno vplivajo na sposobnost za vožnjo oziroma uporabo strojev.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

Kot večina citostatičnih zdravil lahko bleomicin povzroči akutne in zapoznele toksične učinke. Akutni simptomi: anoreksija, utrujenost, navzea in povišana telesna temperatura.

V spodnji razpredelnici so neželeni učinki navedeni v skladu z MedDRA klasifikacijo po organskih sistemih (MedDRA SOCs)

<b>Klasifikacija po organskih sistemih MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti</b> ≥1/10	<b>Pogosti</b> ≥ 1/100 to <1/10	<b>Občasni</b> ≥ 1/1000 to <1/100	<b>Redki</b> ≥1/10,000 to <1/1000	<b>Zelo redki</b> < 1/10000	<b>Neznana</b> Ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>					Periferna gengrena (konice prstov)	
<b>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</b>						Bolečine zaradi tumorja
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>			Blaga depresija kostnega mozga, trombopenija#	hemolitično-uremični sindrom		

<b>Klasifikacija po organskih sistemih MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti</b> ≥1/10	<b>Pogosti</b> ≥ 1/100 to <1/10	<b>Občasni</b> ≥ 1/1000 to <1/100	<b>Redki</b> ≥1/10,000 to <1/1000	<b>Zelo redki</b> < 1/10000	<b>Neznana</b> Ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov
<b>Bolezni imunskega sistema</b>		Preobčutljivost # vključno z anafilakso, anafilaktičnimi reakcijami, idiosinkratske reakcije.				
<b>Bolezni živčevja</b>				okvare ožilja v možganih		Parastezija in hiperstezija, možganski artritis
<b>Srčne bolezni</b>				Miokardni infarkt, koronarna srčna bolezen, pleurokarditis		
<b>Žilne bolezni</b>				Poškodbe žil, npr. Srčnih ali možganskih, hipotenzija***** #		Episode hipotenzije*, arterijska hipotenzija**, lokalni tromboflebitis* *, venska okluzija**, Raynaudov fenomen
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	Pljučna toksičnost#, pljučna fibroza #, intersticijska pljučnica#					
<b>Bolezni prebavil</b>	Poškodbe sluznice #, vnetje sluznice (mukozitis, stomatitis)#, črevesne razjede#, navzea#, bruhanje#, izguba apetita#, izguba teže#					

Klasifikacija po organskih sistemih MedDRA	Zelo pogosti ≥1/10	Pogosti ≥ 1/100 to <1/10	Občasni ≥ 1/1000 to <1/100	Redki ≥1/10,000 to <1/1000	Zelo redki < 1/10000	Neznana Ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	Kožne bolezni#: hiperpigmentacija#, pruritus#, hiperkeratoza#, eritem#, eksantem#, strije#, žulji#, spremembe/razbarvanje nohtov#, občutljivost in zatekanje konic prstov#, zatekanje kože#, alopecija#, skleroderma					
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>						Bolečine v mišicah, bolečine v okončinah
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>						Aneuploidni spermiji ***
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>		hiperpireksija#, bolečine na mestu injiciranja ****, bolečine na mestu tumorja ****, akutne reakcije z hiperpireksijo, odpoved dihanja in srca #		Z zdravilom povezani primeri smrti *****# #		

- \* pri bolnikih z Hodgkinsonovo boleznijo, ki so bili zdravljeni z velikimi začetnimi odmerki
- \*\* po intravenskem odmerjanju
- \*\*\* med in takoj po kemoterapiji
- \*\*\*\* po intravenskem ali intrakavitarnem odmerjanju
- \*\*\*\*\* po intrakavitarnem odmerjanju
- # glejte opis izbranih neželenih učinkov za več informacij

#### Opis izbranih neželenih učinkov

#### **Bolezni krvi in limfatičnega sistema**

Lahko se pojavi blaga trombopenija, ki po koncu zdravljenja hitro izgine. Ta učinek je rezultat večje porabe krvnih ploščic in ga ni mogoče pripisati zmanjšani tvorbi trombocitov.

#### **Bolezni imunskega sistema**

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

Anafilaktične reakcije so lahko takojšnje ali z nekajurnim zamikom ter se ponavadi pojavijo po prvem ali drugem odmerku. Vključujejo hipotenzijo, duševno zmedenost, povišano telesno temperaturo, mrzlico in oteženo dihanje ter so lahko smrtne. Zdravljenje je simptomatsko, vključno s povečanjem količine tekočine v obtoku, učinkovinami, ki zvišujejo krvni tlak, antihistaminiki in kortikosteroidi.

#### **Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora (glejte poglavje 4.4)**

Najnevarnejši neželeni učinek je intersticijska pljučnica, ki se lahko pojavi med zdravljenjem z bleomicinom, v izrednih primerih pa tudi po njem. Intersticijska pljučnica se pojavi pri približno 10 % bolnikov, ki dobivajo bleomicin. Pljučnica, ki jo povzroči bleomicin, lahko v izrednih primerih vodi v pljučno fibrozo in je povzročila smrt pri približno 1 % bolnikov, ki so dobivali bleomicin.

Tveganje za pljučno toksičnost narašča s kumulativnimi odmerki. Pljučna toksičnost se lahko pri starejših bolnikih ali tistih, ki so jim obsevali prsni koš ali ki so dobivali kisik, pojavi že pri zelo majhnih kumulativnih odmerkih.

Kaže, da so bili bolniki, ki so se pred operacijo zdravili z bleomicinom, v večji nevarnosti za razvoj pljučne toksičnosti. Priporoča se zmanjšanje koncentracije kisika, uporabljenega med operacijo in po njej, če se uporablja več kot 21-odstoten kisik (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

V pljučih pride do žilnih sprememb, ki delno vplivajo na elastičnost žilnih sten.

Če se zaradi neznanega vzroka pojavijo kašelj, dispneja, bazalne krepitacije ali pa obširen retikularni predel na rentgenski sliki prsnega koša, je kateri koli teh simptomov razlog za prenehanje uporabe bleomicina, dokler toksičnost zdravila ni izključena kot možen vzrok.

Radiološko, z bleomicinom inducirani pneumotitis povzroči nespecifična motna področja, običajno v spodnjem predelu pljuč. Najpogostejše spremembe v testih delovanja pljuč sta zmanjšanje celokupnega volumna pljuč in zmanjšanje vitalne kapacitete. Za pljučno toksičnost, povezano z bleomicinom, ni specifičnega zdravljenja. V nekaterih primerih so opisali ugoden učinek po zdravljenju s kortikosteroidi.

#### **Bolezni prebavil**

Pri večini bolnikov (do 50 % bolnikov), ki so dokončali celoten krog zdravljenja z bleomicinom, se je razvila poškodba sluznic ali kože (glejte razdelek **Bolezni kože in podkožja** v poglavju 4.8). Razjede sluznic so lahko še izrazitejše, če se bleomicin kombinira z obsevanjem ali drugimi zdravili, ki imajo toksične učinke na sluznico.

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

#### **Bolezni kože in podkožja**

Pri večini bolnikov (do 50 % bolnikov), ki so dokončali celoten krog zdravljenja z bleomicinom, se je razvila poškodba kože ali sluznic (glejte razdelek **Bolezni prebavil** v poglavju 4.8). Ti neželeni učinki se ponavadi pokažejo v drugem ali tretjem tednu zdravljenja in so ponavadi, vendar ne vedno, reverzibilni.

Flagelarna pigmentacija je oblika lokalizirane hiperpigmentacije kože, ki se pojavi pri 8 do 38 % bolnikov, ki dobivajo bleomicin. Lezije so povezane z odmerki in so videti kot linearna hiperpigmentacija, pri kateri je prisoten tudi pruritus. Odebelitev, hiperkeratoza, pordelost, občutljivost in otekanje konic prstov, eritem in eksantem, predvsem na dlaneh in stopalih, strije, mehurčki, spremembe/razbarvanje nohtov, otekanje na mestih, občutljivih na pritisk (na primer na komolcih), in izpadanje las se redko pojavijo v hujši obliki in ponavadi izginejo po koncu zdravljenja.

Pri bolnikih, ki so dobivali bleomicin, so poročali tudi o sklerodermiji.

#### **Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije**

Vročina se lahko pojavi 2 do 6 ur po prvem injiciranju (glejte razdelek **Bolezni imunskega sistema** v poglavju 4.8). V primeru dolgotrajne vročine bo morda treba uporabiti zdravila, ki znižujejo vročino. Pogostost pojavljanja vročine se zmanjša z naslednjimi injiciranjem.

Po intravenski ali intrakavitarni uporabi se lahko pojavi bolečina na mestu injiciranja ali v predelu tumorja.

Če se bleomicin uporablja kot ena od komponent kemoterapije, je treba toksičnost bleomicina upoštevati pri izbiri in določanju odmerkov drugih citostatičnih zdravil, ki imajo podobno toksičnost.

Če se uporabljajo tudi druga citostatična zdravila, bo morda treba prilagoditi zdravljenje in spremeniti odmerek.

Po intravenskem injiciranju odmerkov, večjih od priporočenih, so poročali o akutnih reakcijah povišano telesno temperaturo, odpovedjo srca in dihalnja.

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

## 4.9 Preveliko odmerjanje

### *Znaki*

Akutne reakcije po prevelikem odmerku so hipotenzija, povišana telesna temperatura, pospešen srčni utrip in splošni simptomi šoka.

### *Zdravljenje*

Zdravljenje je simptomatsko, z natančnim spremljanjem delovanja pljuč in hematoloških parametrov. Specifičnega antidota ni.

Bolnike, ki imajo dihalne zaplete, je treba zdraviti s kortikosteroidi in antibiotiki širokega spektra. Reakcije pljuč na prevelik odmerek (fibroza) ponavadi niso reverzibilne, razen če se odkrijejo v zgodnjem stadiju. Bleomicina ni mogoče odstraniti z dializo.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: drugi citotoksični antibiotiki. Oznaka ATC: L01DC 01.

Bleomicin spada med citotoksične antibiotike; je mešanica po zgradbi podobnih, alkalnih, vodotopnih, glikopeptidnih antibiotikov s citotoksičnim učinkom. Bleomicin učinkuje na podlagi vrivanja v enojne in dvojne vijačnice DNK, kar povzroči pretrganje enojnih in dvojnih vijačnic, to pa zavira delitev in rast celic ter sintezo DNK.

V manjši meri bleomicin vpliva tudi na sintezo RNK in beljakovin. Najpomembnejši dejavnik bleomicinove selektivnosti za tkiva je razlika v medcelični inaktivnosti. Najobčutljivejše so celice v fazi G2 in M celičnega cikla. Vendar so v zadnjem desetletju zbrali vse več dokazov, da je RNK morebitna druga ciljna molekula. Skvamozne celice, kjer je stopnja hidrolize bleomicina majhna, so zelo občutljive za bleomicin. V občutljivih tkivih, vendar tudi v normalnih neoplastičnih tkivih, bo pogosto prišlo do kromosomskih nepravilnosti, kot so fragmentacija, pretrganje kromatid in translokacija.

Bolj diferencirani tumorji se ponavadi odzivajo bolje kot anaplastični.

Encimski razkroj bleomicina poteka predvsem v plazmi, jetrih in drugih organih, v manjši meri pa v koži in pljučih.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### *Absorpcija*

Bleomicin se aplicira parenteralno. Po intraplevralni ali intraperitonealni aplikaciji se bleomicin absorbira sistemsko. Po intraplevralni aplikaciji se približno 45 % odmerka absorbira v krvni obtok.

Intramuskularno injiciranje odmerka  $15 \times 10^3$  i.e. pri človeku je v 30 minutah povzročilo najvišje plazemske koncentracije 1 i.e./ml. Intravensko injiciranje odmerka  $15 \times 10^3$  i.e./m<sup>2</sup> pri človeku je povzročilo najvišje plazemske koncentracije 1 – 10 i.e./ml.

Pri neprekinjeni infuziji dnevnega odmerka  $30 \times 10^3$  i.e. bleomicina, ki je trajala 4 do 5 dni, je bila povprečna stalna koncentracija v plazmi med 1 in 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 nizke koncentracije. Če so možganske ovojnice nepoškodovane, bleomicin ne more prehajati skozi krvno-možgansko pregrado. Volumen porazdelitve je približno 17,5 l/m<sup>2</sup>. Bleomicin prehaja skozi placento.

Bleomicin se skoraj ne veže na beljakovine plazme.

### *Biološka transformacija*

Biološka transformacija ni v celoti razjasnjena.

Inaktivacija bleomicina poteka z encimskim razkrojem prek hidrolize bleomicina predvsem v plazmi, jetrih in drugih organih, v manjši meri pa v koži in pljučih.

### *Izločanje*

Po enkratnem intravenskem injiciranju je očistek hiter, 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 enkratnem intravenskem injiciranju odmerka  $15 \times 10^3$  i.e./m<sup>2</sup> je najvišja koncentracija v plazmi med 1 in 10 µg/ml. Po neprekinjeni intravenski infuziji se lahko razpolovni čas izločanja podaljša na približno 9 ur.

Približno 2/3 uporabljenega odmerka bleomicina se izločita v nespremenjeni obliki z urinom. Delovanje ledvic močno vpliva na hitrost izločanja.

Pri bolnikih z motnjami delovanja ledvic, ki dobivajo običajne odmerke bleomicina, so koncentracije zdravila v plazmi močno povišane.

Bleomicin se ne dializira dobro.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

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

V celicah človeškega kostnega mozga so opazili kromosomske nepravilnosti. Pomen tega odkritja za razvoj človeških zarodkov oziroma plodov ni znan.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

Navedba smiselno ni potrebna.

### 6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi kemijskih, farmacevtskih ali fizikalnih inkompatibilnosti se raztopina bleomicina ne sme mešati z raztopinami, ki vsebujejo esencialne aminokisljine, riboflavin, askorbinsko kisljino, deksametazon, teofilin (aminofilin), furosemid, karindacilin, natrijev cefalotin, terbutalin, hidrokortizon, karbenicilin, nafcilin, benzilpenicilin, cefazolin, metotreksat ali mitomicin.

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

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

To zdravilo se ne sme mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### 6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

Za zdravilo, pripravljeno z 0,9-odstotnim natrijevim kloridom za injiciranje, so dokazali naslednjo stabilnost:

**Po pripravi v viali** v koncentracijah 15.000 – 1500 i.e./ml (Ph. Eur.) = 15 – 1,5 e/ml (USP) je bila dokazana kemijska in fizikalna stabilnost 24 ur pri sobni temperaturi (15 – 25 °C) ali 10 dni v hladilniku (2 – 8 °C).

**Po razredčenju v vrečkah za infuzijo** v koncentracijah 75 – 15 i.e./ml (Ph. Eur.) = 0,075 – 0,015 e/ml (USP) je bila dokazana kemijska in fizikalna stabilnost 24 ur pri sobni temperaturi (15 – 25 °C).

Kar zadeva mikrobiološki vidik, je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje hranjenja pred uporabo, shraniti pa se praviloma ne sme za dalj časa kot 24 ur pri temperaturi med 2 in 8 °C, razen če sta bila priprava oziroma redčenje opravljena v nadzorovanih in preverjeno aseptičnih pogojih.

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pred odprtjem:

Shranjujte v hladilniku (pri temperaturi med 2 in 8 °C).

Pogoji shranjevanja pripravljenega in razredčenega zdravila so opisani v poglavju 6.3.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10 ml brezbarvne steklene vial (tipa I), zaprte z bromobutilnimi gumijastimi zamaški, pokritimi z aluminijastimi zaporkami s snemljivimi pokrovčki.

Velikosti pakiranja: 1 viala, 10 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje <in ravnanje z zdravilom>

Za enkratno uporabo. Neuporabljeni del zdravila je treba uničiti.

#### *Intravensko injiciranje*

Raztopite vsebino vial v 5 – 10 ml 0,9-odstotnega natrijevega klorida.

#### *Intravensko infundiranje*

Raztopite vsebino vial v 200 – 1000 ml 0,9-odstotnega natrijevega klorida.

***Intramuskularno in subkutano injiciranje***

Raztopite vsebino vial v 1 – 5 ml 0,9-odstotnega natrijevega klorida. Če bolnik občuti bolečino na mestu injiciranja, lahko v raztopino za injiciranje dodate lokalni anestetik.

***Intraarterijska aplikacija***

Uporabite počasno infuzijo z 0,9-odstotnim natrijevim kloridom.

***Intrapleuralna aplikacija***

Raztopite  $60 \times 10^3$  i.e. bleomicina v 100 ml 0,9-odstotnega natrijevega klorida.

***Lokalno/intraturno injiciranje***

Raztopite bleomicin v 0,9-odstotnem natrijevem kloridu, tako da dobite raztopino s koncentracijo  $1 - 3 \times 10^3$  i.e./ml.

***Varno ravnanje***

Potrebna je previdnost, ki se običajno priporoča pri pripravi in uporabi citostatičnih zdravil. Pri odstranjevanju zdravila in zagotavljanju varnosti pri ravnanju z njim je treba upoštevati smernice za varno ravnanje z antineoplastičnimi zdravili. Raztopino mora pripraviti oseba, ki je za to posebej usposobljena. Nosečnice je treba opozoriti, da ne smejo priti v stik s citotoksičnimi učinkovinami. Raztopino je treba pripraviti v aseptičnih pogojih in v temu namenjenem prostoru, kjer je prepovedano kaditi, jesti ali piti. Zaščitni ukrepi vključujejo uporabo rokavic, maske, zaščitnih očal in zaščitne obleke. Priporoča se uporaba prostora z laminarnim pretokom zraka. Pri aplikaciji zdravila je obvezna uporaba rokavic. Pri postopku odstranjevanja je treba upoštevati citotoksično naravo učinkovine. Zdravilo ne sme priti v neposreden stik s kožo, očmi in sluznico. Če se to zgodi, prizadeti predel nemudoma temeljito sperite z vodo. Za čiščenje kože se lahko uporabi milo. Z izločki in izbljuvki je treba ravnati previdno.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite skladno z lokalnimi predpisi.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5, P.O. Box 552, 2003 RN Haarlem, Nizozemska

**8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

1 viala: 5363-I-1507/12  
10 vial: 5363-I-1508/12

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Pridobitev dovoljenja za promet: 20.8.2009  
Podaljšanje dovoljenja za promet: 3.3.2012

**10. DATUM REVIZIJE BESEDILA**

3.3.2012