

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bleomedac 15000 IU (wg Farmakopei Europejskiej) = 15 U (wg Farmakopei Amerykańskiej)/fiolkę, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka o pojemności 10 ml zawiera 15000 j.m. (wg Farmakopei Europejskiej) siarczanu bleomycyny.

1 mg suchej masy proszku jest równy przynajmniej 1500 j.m. (wg Farmakopei Europejskiej).

1 U (wg Farmakopei Amerykańskiej) odpowiada 1000 j.m. (wg Farmakopei Europejskiej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Krażek sprasowanego białego lub żółtawo-białego proszku w zamkniętych fiolkach.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Bleomycyna prawie zawsze podawana jest w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi cytostatycznymi i (lub) radioterapią.

Bleomedac przeznaczony jest do leczenia:

- Raka płaskonabłonkowego (SCC) głowy i szyi, zewnętrznych narządów płciowych oraz szyjki macicy.
- Choroby Hodgkina.
- Chłoniaka nieziarnicznego o średniej i wysokiej złośliwości u dorosłych.
- Raka jądra (nasieniakowatego i nienasieniakowatego).
- Wysięku w jamie opłucnej pochodzenia nowotworowego drogą doopłucnową.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Ostrzeżenie

Dawkowanie dla wszystkich wskazań terapeutycznych podano w jednostkach międzynarodowych (j.m.), a nie w miligramach (mg). Niektóre protokoły szpitalne mogą wymagać jednak podawania dawek w „mg” zamiast w jednostkach U lub j.m. Wartość ta podana w mg odnosi się do aktywności mg, a nie do mg masy suchego materiału, ponieważ te odzwierciedlają różne wartości.

Zaleca się, aby pominąć dawkowanie podane w mg i rzeczywiście zastosować dawkowanie podane w jednostkach międzynarodowych (j.m.) określone w niniejszej Charakterystyce Produktu Leczniczego dla odpowiednich wskazań do stosowania.

Należy zauważyć, że 1 mg suchej substancji odpowiada przynajmniej 1500 j.m. (patrz punkt 2). Jednak zdecydowanie zaleca się aby **nie stosować** tego przelicznika, ponieważ może to doprowadzić do przedawkowania, ze względu na różnice pomiędzy mg-aktywność a mg-sucha masa. Dlatego też ten produkt leczniczy należy przepisywać wyłącznie w jednostkach międzynarodowych (j.m.).

Bleomycynę należy stosować wyłącznie pod najściślejszym nadzorem lekarza specjalizującego się w stosowaniu onkologicznych produktów leczniczych, najlepiej w szpitalu z doświadczeniem w prowadzeniu tego rodzaju leczenia.

Bleomycyna może być podawana dożylnie, domięśniowo, doopłucnowo, dootrzewnowo, dotętniczo lub podskórnie. Niekiedy może być wskazane podanie miejscowego wstrzyknięcia bezpośrednio do nowotworu.

Dawka oraz przerwy między wstrzyknięciami zależą od danego wskazania, sposobu podawania, wieku oraz stanu pacjenta. Zaleca się dostosowanie dawki do powierzchni ciała pacjenta.

Rak płaskonabłonkowy

- Domięśniowe lub dożylne wstrzyknięcie $10\text{--}15 \times 10^3 \text{ j.m./m}^2 \text{ pc.}$ raz lub dwa razy na tydzień. Leczenie można kontynuować w kolejnych tygodniach lub, co jest powszechniejsze, w odstępach 3–4 tygodni, aż do osiągnięcia całkowitej dawki skumulowanej $400 \times 10^3 \text{ j.m.}$
- Infuzja dożylna $10\text{--}15 \times 10^3 \text{ j.m./m}^2 \text{ pc.}$ na dobę, trwająca 6–24 godzin w ciągu 4 do 7 kolejnych dni, co 3 do 4 tygodni. Wystąpienie zapalenia jamy ustnej jest najsilniejszym wyznacznikiem pozwalającym określić indywidualną maksymalną tolerowaną dawkę.

Rak jądra

- Domięśniowe lub dożylne wstrzyknięcie $10\text{--}15 \times 10^3 \text{ j.m./m}^2 \text{ pc.}$ raz bądź dwa razy na tydzień. Leczenie można kontynuować w kolejnych tygodniach lub, co częściej stosowane, w odstępach 3–4 tygodni, aż do osiągnięcia całkowitej dawki skumulowanej $400 \times 10^3 \text{ j.m.}$
- Infuzja dożylna $10\text{--}15 \times 10^3 \text{ j.m./m}^2 \text{ pc.}$ na dobę, trwająca 6–24 godzin przez 5 do 6 kolejnych dni, co 3 do 4 tygodni. Wystąpienie zapalenia jamy ustnej jest najsilniejszym wyznacznikiem pozwalającym określić indywidualną maksymalną tolerowaną dawkę.

Chłoniaki złośliwe (Hodgkina i nieziarnicze)

- W monoterapii zalecana dawka wynosi $5\text{--}15 \times 10^3 \text{ j.m.}$ raz do dwóch razy na tydzień, aż do osiągnięcia dawki całkowitej $225 \times 10^3 \text{ j.m.}$

Ze względu na podwyższone ryzyko reakcji anafilaktycznej u pacjentów z chłoniakami leczenie należy rozpocząć od mniejszych dawek (np. $2 \times 10^3 \text{ j.m.}$).

Jeśli w ciągu 4 godzin obserwacji nie wystąpią ostre reakcje, można podawać produkt leczniczy według normalnego schematu dawkowania.

Doopłucnowe leczenie wysięków pochodzenia nowotworowego w jamie opłucnej

Monoterapia z zastosowaniem bleomycyny w pojedynczej dawce do $60 \times 10^3 \text{ j.m.}$ doopłucnowo. Więcej informacji można znaleźć w aktualnym piśmiennictwie.

Po drenażu jamy opłucnej, $60 \times 10^3 \text{ j.m.}$ bleomycyny rozpuszczonej w 100 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) podaje się w infuzji przez igłę do drenażu lub kaniulę. Po podaniu leku igła do drenażu lub kaniula zostają usunięte. Podanie leku można powtórzyć, jeśli to konieczne.

Około 45% bleomycyny zostanie wchłonięte, co należy wziąć pod uwagę przy ustalaniu dawki całkowitej (powierzchnia ciała, czynność nerek, czynność płuc).

Leczenie skojarzone

Szczegółowe informacje dotyczące schematów dawkowania stosowanych w poszczególnych wskazaniach do stosowania można znaleźć w aktualnym piśmiennictwie.

Stosowanie bleomycyny w leczeniu skojarzonym może wymagać dostosowania jej dawki.

Podczas stosowania bleomycyny w połączeniu z radioterapią wzrasta ryzyko uszkodzenia błon śluzowych. Z tego względu może być konieczne zmniejszenie dawki bleomycyny.

Bleomycyna jest często stosowana jako jeden ze składników w schematach chemioterapii skojarzonej (np. w leczeniu raka płaskonabłonkowego, raka jądra oraz chłoniaka).

Należy brać pod uwagę toksyczny wpływ bleomycyny na błony śluzowe podczas dobierania i ustalania dawkowania produktów o podobnej toksyczności, podczas ich jednoczesnego stosowania w schematach terapii skojarzonych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Całkowitą dawkę bleomycyny u pacjentów w podeszłym wieku należy zmniejszyć następująco:

<i>Wiek (w latach)</i>	<i>Całkowita dawka (j.m.)</i>	<i>Dawka tygodniowa (j.m.)</i>
≥80	100 x 10 ³ j.m.	15 x 10 ³ j.m.
70–79	150–200 x 10 ³ j.m.	30 x 10 ³ j.m.
60–69	200–300 x 10 ³ j.m.	30–60 x 10 ³ j.m.
<60	400 x 10 ³ j.m.	30–60 x 10 ³ j.m.

Dzieci i młodzież

Do czasu udostępnienia większej ilości danych, podawanie bleomycyny u dzieci powinno odbywać się wyłącznie w wyjątkowych przypadkach i w specjalistycznych ośrodkach. Dawkę należy ustalać na podstawie zalecanej dawki dla dorosłych i dostosować ją do powierzchni i masy ciała pacjenta.

Zaburzenie czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, zwłaszcza, jeśli klirens kreatyniny wynosi <35 ml/min, eliminacja bleomycyny jest opóźniona. Nie ma natomiast wytycznych dotyczących szczegółowego dostosowywania dawkowania u tych pacjentów, chociaż sugeruje się następujące postępowanie: pacjenci z umiarkowaną niewydolnością nerek (GFR 10 do 50 ml/minutę) powinni otrzymywać 75% dawki standardowej podawanej w normalnych odstępach czasu, a pacjenci z ciężką niewydolnością nerek (GFR poniżej 10 ml/minutę) powinni otrzymywać 50% dawki standardowej podawanej w normalnych odstępach czasu. Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z GFR powyżej 50 ml/minutę.

Sposób podawania

Wstrzyknięcie domięśniowe i podskórne

Rozpuścić wymaganą dawkę w maksimum 5 ml odpowiedniego rozpuszczalnika, takiego jak roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%). Jeśli wystąpi ból w miejscu wstrzyknięcia, do gotowego do podania roztworu można dodać środek miejscowo znieczulający (1% roztwór lidokainy).

Podanie dożylnie

Rozpuścić wymaganą dawkę w 5–1000 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) i powoli wstrzyknąć lub dodać do bieżącej infuzji.

Podanie dotętnicze

Stosuje się powolną infuzję z roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%).

Wstrzyknięcie doopłucnowe

Rozpuścić 60 x 10³ j.m. w 100 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%).

Wstrzyknięcia miejscowe/do guza

Bleomycynę rozpuszcza się w roztworze chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do uzyskania stężenia 1–3 x 10³ j.m./ml roztworu.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Ostre zakażenie płuc lub poważne zmniejszenie czynności płuc
- Pneumotoksyczność związana z podaniem bleomycyny lub zmniejszona czynność płuc mogąca wskazywać na pneumotoksyczność związaną z podaniem bleomycyny
- Ataksja-teleangiektazja
- Karmienie piersią

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów leczonych bleomycyną należy wykonywać regularne badania czynności płuc oraz co tydzień zdjęcia RTG klatki piersiowej. Wykonywanie tych badań należy kontynuować do 4 tygodni po zakończeniu terapii, a pacjenci powinni pozostać pod obserwacją kliniczną przez około 8 tygodni. Przy równoczesnym napromienianiu klatki piersiowej, badanie lub RTG klatki piersiowej należy prawdopodobnie wykonywać częściej. Badanie czynności płuc, w szczególności dokonanie pomiarów zdolności dyfuzyjnej tlenu węgla oraz pojemności życiowej, często umożliwia wczesne zdiagnozowanie pneumotoksyczności.

Jeśli wystąpi niewyjaśniony kaszel, duszność lub trzeszczenia u podstawy płuca, lub jeżeli w obrazie RTG klatki piersiowej widoczne będą rozsiane zmiany siateczkowate, należy natychmiast przerwać podawanie bleomycyny, do chwili wykluczenia pneumotoksyczności związanej z podaniem bleomycyny, jako prawdopodobnej przyczyny objawów. Zaleca się podanie antybiotyków oraz, jeśli potrzebne, glikokortykosteroidów (np. hydrokortyzonu podanego domięśniowo w postaci bursztynianu sodu w dawce 100 mg na dobę przez 5 dni, a następnie prednizolonu w dawce 10 mg dwa razy na dobę).

W przypadku uszkodzenia płuc spowodowanego zastosowaniem bleomycyny, należy całkowicie zrezygnować z podawania bleomycyny (patrz punkt 4.3).

Wydaje się, że pneumotoksyczność bleomycyny jest zależna od dawki, ze zdecydowanym wzrostem po przekroczeniu całkowitej dawki 400×10^3 j.m. Całkowite dawki większe niż 400×10^3 j.m. należy podawać z zachowaniem szczególnej ostrożności.

Choć pneumotoksyczność bleomycyny wyraźnie wzrasta przy dawce całkowitej 400×10^3 j.m., może również wystąpić przy znacznie mniejszej dawce, w szczególności u pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, pacjentów z chorobą płuc w wywiadzie, z wcześniejszym napromienianiem płuc oraz pacjentów otrzymujących tlen. W takich przypadkach istnieje czynnik ryzyka pneumotoksyczności.

Badań czynności płuc z zastosowaniem 100% tlenu nie należy stosować u pacjentów, którzy byli leczeni bleomycyną. Zaleca się badania czynności płuc z zastosowaniem 21% tlenu.

Ze względu na działanie bleomycyny na tkankę płucną, pacjenci, którzy otrzymali ten produkt leczniczy narażeni są na zwiększone ryzyko wystąpienia pneumotoksyczności podczas podawania tlenu w trakcie zabiegów chirurgicznych. Narażenie na długotrwałe działanie bardzo wysokich stężeń tlenu jest znaną przyczyną uszkodzenia płuc, natomiast po podaniu bleomycyny, uszkodzenie płuc może nastąpić przy stężeniach tlenu niższych niż zwykle uznawane za bezpieczne. Optymalne śródoperacyjne prowadzenie pacjenta wymaga zatem podania najniższej frakcji tlenu wdychanego (FIO₂) zgodnej z właściwym podawaniem tlenu (natlenienie) (patrz punkt 4.5 i 4.8).

Należy zachować najwyższą ostrożność stosując bleomycynę u pacjentów z rakiem płuc, ponieważ u pacjentów tych obserwuje się zwiększoną częstotliwość występowania pneumotoksyczności.

Wrażliwość na bleomycynę wzrasta u pacjentów w podeszłym wieku.

Pneumotoksyczność obserwowano również sporadycznie u młodych pacjentów otrzymujących małe dawki.

Ponieważ 2/3 podawanej dawki bleomycyny wydalane jest z moczem w niezmienionej postaci, na szybkość wydalania znacznie wpływa czynność nerek.

Stężenia leku w osoczu są bardzo podwyższone podczas podawania zwykłych dawek u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Produktu leczniczego nie należy podawać kobietom w okresie ciąży lub karmienia piersią. Badania na zwierzętach wykazały, że bleomycyna, podobnie jak większość produktów leczniczych cytostatycznych, może mieć działanie teratogenne i mutagenne. Dlatego też, pacjenci zarówno płci męskiej, jak i żeńskiej powinni stosować odpowiednie metody zapobiegania ciąży do sześciu miesięcy po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.6).

Podobnie jak inne cytotoksyczne substancje czynne, bleomycyna może wywołać zespół lizy guza u pacjentów z szybko rosnącymi guzami. Odpowiednie leczenie wspomagające i środki farmakologiczne mogą zapobiec takim powikłaniom lub je złagodzić.

U pacjentów, którzy otrzymywali jednocześnie bleomycynę i inne leki przeciwnowotworowe, notowano występowanie ostrej białaczki szpikowej i zespołu mielodysplastycznego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Digoksyna

Istnieją zgłoszenia przypadków zmniejszonej skuteczności działania digoksyny na skutek zmniejszonej biodostępności po podaniu doustnym przy jednoczesnym podawaniu bleomycyny.

Fenytoina i fosfenytoina

Istnieją zgłoszenia przypadków zmniejszonych stężeń fenytoiny podczas jednoczesnego podawania bleomycyny. Istnieje ryzyko zaostrzenia drgawek spowodowane obniżeniem wchłaniania fenytoiny z układu pokarmowego po podaniu cytotoksycznego produktu leczniczego lub ryzyko zwiększenia toksyczności bądź utrata skuteczności działania cytotoksycznego produktu leczniczego spowodowane przyspieszonym metabolizmem wątrobowym po podaniu fenytoiny.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania obu leków.

Alkaloidy barwinka (Vinca)

U pacjentów z rozpoznaniem raka jądra leczonych bleomycyną w skojarzeniu z alkaloidami barwinka opisano występowanie zespołu przypominającego objaw Raynauda: niedokrwienie obwodowych części ciała, które może prowadzić do martwicy (palce dłoni i stóp oraz nos).

Żywe szczepionki

Szczepienie z zastosowaniem szczepionek żywych, takich jak szczepionka przeciw żółtej gorączce, skutkowało ciężkimi i śmiertelnymi zakażeniami przy jednoczesnym podawaniu immunosupresyjnych środków chemioterapeutycznych. Nie wolno stosować tego połączenia.

Ryzyko jest zwiększone u pacjentów, którzy mają już osłabioną odporność przez chorobę zasadniczą. Zastosować należy szczepionkę z nieaktywnym wirusem, jeśli taka istnieje (poliomyelitis).

Substancje nefrotoksyczne, np. cisplatyna

Uszkodzenie nerek wywołane przez cisplatynę może prowadzić do obniżenia klirensu bleomycyny. U pacjentów otrzymujących jednocześnie bleomycynę i cisplatynę zgłaszano zwiększoną pneumotoksyczność, w niektórych przypadkach powodującą zgon.

Tlen

Podawanie tlenu podczas znieczulenia może skutkować zwióknieniem płuc.

Pacjenci, którzy byli leczeni bleomycyną są narażeni na zwiększone ryzyko pneumotoksyczności, gdy podawany jest czysty tlen w trakcie operacji. Zaleca się zmniejszenie stężenia tlenu podczas operacji oraz w okresie pooperacyjnym (patrz punkt 4.4 i 4.8).

Radioterapia

Równoczesne stosowanie radioterapii może zwiększać ryzyko wystąpienia pneumotoksyczności i toksyczności dermatologicznej.

Wcześniejsza lub aktualnie prowadzona radioterapia klatki piersiowej jest istotnym czynnikiem, który może zwiększać częstość oraz ciężkość działania toksycznego na płuca.

Zwiększone ryzyko występowania pneumotoksyczności zgłaszano przy jednoczesnym podawaniu innych substancji czynnych oddziałujących toksycznie na płuca, takich jak karmustyna, mitomycyna C, cyklofosfamid i metotreksat.

Cyklosporyna i takrolimus

Skojarzenie z bleomycyną może prowadzić do nadmiernej immunosupresji z ryzykiem limfoproliferacji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania Bleomedac u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Na podstawie wyników badań na zwierzętach oraz farmakologicznej skuteczności produktu, istnieje potencjalne ryzyko wystąpienia anomalii zarodka i płodu.

Leku Bleomedac nie należy zatem stosować w okresie ciąży chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia bleomycyną, zwłaszcza w pierwszym trymestrze.

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia, należy ją poinformować o istniejących zagrożeniach dla nienarodzonego dziecka i uważnie monitorować. Należy rozważyć możliwość konsultacji ze specjalistą z zakresu genetyki. Poradnictwo genetyczne zalecane jest również pacjentom chcącym mieć dzieci po zakończeniu leczenia.

Antykoncepcja mężczyzn i kobiet

Pacjenci zarówno płci męskiej jak i żeńskiej powinni stosować odpowiednie środki zapobiegające ciąży do sześciu miesięcy po zakończeniu leczenia.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy bleomycyna/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Bleomedac, jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3) ze względu na możliwość wystąpienia bardzo szkodliwych skutków dla noworodka.

Płodność

Ze względu na możliwość wystąpienia nieodwracalnej bezpłodności spowodowanej podaniem bleomycyny, przed rozpoczęciem leczenia należy zasięgnąć porady dotyczącej zamrożenia nasienia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Niektóre działania niepożądane, takie jak nudności, wymioty i zmęczenie mogą wywierać pośredni wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Jak większość cytostatycznych produktów leczniczych, bleomycyna może powodować zarówno ostre, jak i opóźnione działanie toksyczne.

Objawy ostre: jadłowstręt, zmęczenie, nudności i gorączka.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość przedstawiono w tabeli wg następującej konwencji:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość i działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<u>Nieznana</u> Infekcja, sepsa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Niezbyt często</u> Toksyczność szpiku kostnego, leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, krwotok <u>Rzadko</u> Neutropenia z gorączką <u>Nieznana</u> Pancytopenia, niedokrwistość
Zaburzenia układu immunologicznego	<u>Często</u> Nadwrażliwość, reakcje idiosynkratyczne na lek, reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<u>Bardzo często</u> Zmniejszenie łaknienia
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Nieznana</u> Parestezja, przeczulica
Zaburzenia serca	<u>Rzadko</u> Zawał mięśnia sercowego, choroba wieńcowa
Zaburzenia naczyniowe	<u>Rzadko</u> Uszkodzenie naczyń krwionośnych, zaburzenia przepływu krwi w mózgu, stan zapalny naczyń krwionośnych w mózgu, zespół hemolityczno-mocznicy, zakrzepica tętnic <u>Nieznana</u> Niedociśnienie, zakrzepica żył głębokich, objaw Raynauda
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<u>Bardzo często</u> Śródmiąższowe zapalenie płuc, zwłóknienie płuc <u>Często</u> Zespół ostrej niewydolności oddechowej, zatorowość płucna
Zaburzenia żołądka i jelit	<u>Bardzo często</u> Nudności, wymioty, stan zapalny błon śluzowych, zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie błon śluzowych, spadek masy ciała <u>Niezbyt często</u> Biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<u>Rzadko</u> Zaburzenia czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Bardzo często</u> Zapalenie wiciowcowe, hiperpigmentacja, hipertrofia skóry, nadmierne rogowacenie, rumień, wysypka, rozstępy skórne, pęcherze, zmiany na paznokciach, łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<u>Nieznana</u> Ból mięśni, ból kończyn, twardzina
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	<u>Nieznana</u> Nieprawidłowa budowa plemników

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość i działanie niepożądane
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Bardzo często</u> Miejscowy obrzęk (koniuszków palców i w miejscach podatnych na nacisk) <u>Często</u> Gorączka <u>Rzadko</u> Po podaniu dojamowym: niedociśnienie, hiperpireksja <u>Bardzo rzadko</u> Zespół lizy guza <u>Nieznana</u> Ból w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie żył w miejscu infuzji
Badania diagnostyczne	<u>Bardzo często</u> Spadek masy ciała

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Nie wydaje się, aby bleomycyna miała znaczące właściwości hamujące czynność szpiku kostnego. Może wystąpić łagodna małopłytkowość, która szybko ustępuje po zakończeniu leczenia. Jest ona wynikiem zwiększonego zużycia płytek krwi i nie może być przypisana zmniejszeniu wytwarzania trombocytów.

Zaburzenia układu immunologicznego

Ciężką nadwrażliwość/reakcje idiosynkratyczne podobne do klinicznej anafilaksji obserwowano u około 1% pacjentów, głównie u pacjentów z chłoniakiem.

Reakcje anafilaktyczne mogą być natychmiastowe lub opóźnione o kilka godzin i zwykle występują po pierwszej lub drugiej dawce. Objawy obejmują niedociśnienie, dezorientację, gorączkę, dreszcze i świszczący oddech, i mogą być śmiertelne. Leczenie jest objawowe i obejmuje zwiększenie objętości krwi, środki podnoszące ciśnienie krwi, leki antyhistaminowe i glikokortykosteroidy.

Zaburzenia naczyniowe

U pacjentów z rozpoznaniem ziarnicy złośliwej leczonych wysokimi dawkami początkowymi opisywano przypadki epizodów niedociśnienia. Może wystąpić niskie ciśnienie krwi tętniczej oraz niedrożność żylna.

Uszkodzenie naczyń krwionośnych (np. zawał serca, choroba wieńcowa, zaburzenia przepływu krwi w mózgu, stan zapalny naczyń krwionośnych w mózgu, zespół hemolityczno-mocznicowy, objaw Raynauda).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Najcięższym działaniem niepożądanym jest śródmiąższowe zapalenie płuc, które może wystąpić podczas lub, w incydentalnych wypadkach, po zakończeniu leczenia bleomycyną. Śródmiąższowe zapalenie płuc występuje u około 10% pacjentów otrzymujących bleomycynę. W incydentalnych przypadkach zapalenie płuc wywołane podaniem bleomycyny może prowadzić do zwłóknienia płuc i powodowało zgon około 1% pacjentów otrzymujących bleomycynę.

Ryzyko pneumotoksyczności wzrasta wraz z dawkami kumulacyjnymi. Pneumotoksyczność może wystąpić już przy bardzo niskich dawkach kumulacyjnych u pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów, którzy otrzymywali radioterapię klatki piersiowej lub otrzymują tlen.

Istnieją przypuszczenia, że u pacjentów, którzy byli przedoperacyjnie leczeni bleomycyną występowało większe ryzyko pneumotoksyczności. Zaleca się zmniejszenie stężenia tlenu podawanego w trakcie oraz po operacji, jeśli stosuje się stężenie tlenu wyższe niż 21% (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Występujące zmiany naczyniowe w obrębie płuca częściowo wpływają na elastyczność ścian naczyń.

Jeśli wystąpi niewyjaśniony kaszel, duszność lub trzeszczenia u podstawy płuc, lub jeżeli w obrazie RTG klatki piersiowej widoczne są rozsiane zmiany siateczkowate, każdy z tych objawów jest powodem do przerwania podawania bleomycyny, do chwili wykluczenia toksyczności związanej z podaniem bleomycyny jako ich przyczyny. Nie istnieje swoiste leczenie pneumotoksyczności związanej z zastosowaniem bleomycyny. W niektórych przypadkach opisano korzystne działanie po zastosowaniu leczenia glikokortykosteroidami.

Zaburzenia żołądka i jelit

U dużej części pacjentów (do 50% pacjentów), którzy otrzymali pełen kurs leczenia bleomycyną nastąpiło uszkodzenie błon śluzowych lub skóry (patrz podpunkt **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej** w punkcie 4.8). Owrzodzenie błon śluzowych może być nasilone, jeśli bleomycyna podawana jest w skojarzeniu z radioterapią lub innymi produktami leczniczymi, które mają toksyczne działanie na błony śluzowe.

Działania niepożądane ze strony żołądka i jelit, takie jak nudności, wymioty, zanik apetytu, spadek wagi ciała oraz stan zapalny błon śluzowych (zapalenie śluzówki, zapalenie jamy ustnej) mogą wystąpić przede wszystkim przy wysokich dawkach. Leki przeciwwymiotne mogą być użyteczne. Zapalenie jamy ustnej rzadko przyjmuje postać ciężką i zwykle zanika po zakończeniu terapii. Utrata apetytu i utrata masy ciała są częste i mogą utrzymywać się przez długi czas po zakończeniu leczenia.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

U dużej części pacjentów (do 50% pacjentów), którzy otrzymali pełne leczenie bleomycyną nastąpiło uszkodzenie błon śluzowych lub skóry (patrz podpunkt **Zaburzenia żołądka i jelit** w punkcie 4.8). Takie działania niepożądane występują zwykle w drugim lub trzecim tygodniu leczenia i są zwykle odwracalne, choć nie zawsze.

Pigmentacja wiciowcowa (ang. flagellate pigmentation) to postać miejscowej nadmiernej pigmentacji skóry, która występuje u 8% do 38% pacjentów otrzymujących bleomycynę. Zmiany te zależne są od dawki i objawiają się w postaci liniowych hiperpigmentacji, którym towarzyszy świąd. Zgrubienie, nadmierne rogowacenie, zaczerwienienie, wrażliwość i obrzęk koniuszków palców, rumień i wysypka głównie na dłoniach i stopach, rozstępy skórne, pęcherze, zmiany na paznokciach, obrzęk w miejscach podatnych na nacisk, takich jak łokcie oraz utrata włosów rzadko przyjmują ciężką postać i zwykle ustępują po ukończeniu leczenia.

U pacjentów otrzymujących bleomycynę zgłaszano również twardzinę skóry.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Podczas i zaraz po zakończeniu chemioterapii z zastosowaniem bleomycyny mogą się pojawić plemniki aneuploidalne.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Gorączka może wystąpić 2 do 6 godzin po pierwszym wstrzyknięciu (patrz podpunkt **Zaburzenia układu immunologicznego** w punkcie 4.8). W przypadku utrzymywania się gorączki może być konieczne podanie produktów leczniczych obniżających gorączkę. Częstość występowania gorączki zmniejsza się wraz z kolejnymi wstrzyknięciami.

Po podaniu dożylnym może wystąpić zapalenie żył w miejscu podania infuzji. Po podaniu dożylnym lub dojamowym może wystąpić ból w miejscu wstrzyknięcia lub w obrębie nowotworu.

Jeśli bleomycyna stosowana jest jako składnik schematu chemioterapii skojarzonej, należy brać pod uwagę toksyczność bleomycyny podczas doboru i ustalania dawkowania innych cytostatycznych produktów leczniczych o podobnej toksyczności.

Jeśli jednocześnie podawane są inne cytostatyczne produkty lecznicze, mogą być konieczne modyfikacje schematu dawkowania i zmiany dawki.

Ostre reakcje z hiperpireksją i zapaścią krążeniowo-oddechową zgłaszano po dożylnym wstrzyknięciu dawek leku wyższych niż zalecane.

Po dojamowym podaniu bleomycyny rzadko zgłaszano przypadki hipotonii, bardzo wysokiej gorączki i śmierci polekowej.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, faks: + 48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak specjalnego antidotum. Ostre reakcje występujące po przedawkowaniu obejmują niskie ciśnienie krwi, gorączkę, podwyższone tętno i ogólne objawy wstrząsu. Stosuje się leczenie objawowe z dokładnym monitorowaniem czynności płuc i parametrów hematologicznych.

Przy powikłaniach oddechowych należy stosować u pacjenta leczenie glikokortykosteroidami i antybiotykami o szerokim spektrum działania. Reakcje płuc na przedawkowanie leku (zwłóknienie) zazwyczaj są nieodwracalne chyba, że zostaną zdiagnozowane w bardzo wczesnym stadium.

Bleomycyna nie może być usunięta za pomocą dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne antybiotyki cytostaticzne, kod ATC: L01DC 01.

Bleomycyna należy do grupy antybiotyków cytostaticznych: jest mieszaniną powiązanych strukturalnie, alkalicznych, rozpuszczalnych w wodzie, antybiotyków glikopeptydowych o działaniu cytostaticznym. Działanie bleomycyny polega na interkalacji do pojedynczych i podwójnych nici DNA, skutkującej pojedynczymi i podwójnymi pęknięciami nici, co hamuje podział, wzrost komórek, i syntezę DNA. W mniejszym stopniu bleomycyna wpływa również na RNA i syntezę białek. Komórki w fazie G2 i fazie M cyklu komórkowego są najbardziej wrażliwe.

Najważniejszym czynnikiem wpływającym na selektywność tkankową bleomycyny jest różnica w inaktywacji wewnątrzkomórkowej. Komórki płaskonabłonkowe, w których poziom hydrolizy bleomycyny jest przeważnie znikomy, przejawiają wysoką wrażliwość na bleomycynę. W tkankach wrażliwych oraz zwykłych tkankach nowotworowych, częstym skutkiem będą anomalie chromosomowe, takie jak fragmentacja, rozerwanie chromatyd czy translokacja.

Nowotwory o wyższym stopniu zróżnicowania zwykle reagują lepiej niż nowotwory anaplastyczne.

Rozkład enzymatyczny bleomycyny zachodzi przede wszystkim w osoczu, wątrobie i innych narządach oraz w mniejszym stopniu w skórze i płucach.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Bleomycyna jest podawana pozajelitowo. Po podaniu doopłucnowym lub dootrzewnowym bleomycyna wchłaniana jest ogólnoustrojowo. Po podaniu doopłucnowym około 45% wchłaniane jest w krwioobieg.

Po wstrzyknięciu domięśniowym 15×10^3 j.m. u ludzi maksymalne stężenie w osoczu 1 j.m./ml osiągnęto 30 minut po podaniu. Po wstrzyknięciu dożylnym $15 \times 10^3 \text{ j.m./m}^2$ pc. u ludzi maksymalne stężenie w osoczu wynosiło $1\text{--}10 \text{ j.m./ml}$.

Po infuzji ciągłej $30 \times 10^3 \text{ j.m.}$ bleomycyny na dobę przez 4 do 5 dni średnie stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym wynosiło 1 do 3 j.m./ml .

Dystrybucja

Po podaniu pozajelitowym bleomycyna ulega dystrybucji przede wszystkim do skóry, płuc, nerek, otrzewnej i limfy. W szpiku kostnym obecna jest jedynie w niskich stężeniach. Jeśli opony mózgowie są nieuszkodzone, bleomycyna nie jest w stanie przeniknąć przez barierę krew-mózg. Objętość dystrybucji wynosi około 17,5 l/m² pc. Bleomycyna przenika przez łożysko.

W osoczu bleomycyna prawie nie wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

Biotransformacja nie jest w pełni poznana.

Inaktywacja bleomycyny następuje poprzez rozkład enzymatyczny przebiegający za pośrednictwem hydrolizy bleomycyny głównie w osoczu, wątrobie i innych narządach, w mniejszym stopniu w skórze i płucach.

Eliminacja

Po podaniu pojedynczego wstrzyknięcia dożylnego (bolus) klirens jest szybki i następują dwie fazy eliminacji. Krótka faza wstępna ($t_{1/2\alpha}$; 24 min), po której następuje dłuższa faza końcowa ($t_{1/2\beta}$; 2-4 godzin). Po podaniu pojedynczego wstrzyknięcia dożylnego (bolus) 15×10^3 j.m./m² pc. maksymalne stężenie w osoczu wynosi 1 do 10 µg/ml. Po podaniu ciągłej infuzji dożylniej, okres półtrwania w fazie eliminacji może się wydłużyć do około 9 godzin.

Około 2/3 podanej dawki bleomycyny wydalane jest z moczem w postaci niezmienionej. Na szybkość wydalania istotnie wpływa czynność nerek.

Stężenia leku w osoczu są bardzo podwyższone przy podawaniu zwykłych dawek u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Bleomycyna nie może być usunięta za pomocą dializy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Na podstawie właściwości farmakologicznych wnioskuje się, że bleomycyna wykazuje działania mutagenne, rakotwórcze i teratogenne, które można wykazać w odpowiednich doświadczalnych badaniach.

Działania mutagenne u ludzi spodziewane są przy klinicznie istotnych poziomach ekspozycji.

U myszy i szczurów obserwowano różnorodne działania związane z toksycznym wpływem na rozród.

U królików nie obserwowano teratogenności. U myszy żeńskie komórki rozrodcze były bardziej wrażliwe na cytotoksyczne i mutagenne działania bleomycyny niż komórki męskie.

W ludzkich komórkach szpiku kostnego obserwowano anomalie chromosomalne. Nieznane jest wynikające z tego działanie na rozwój zarodka/płodu u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nie ma.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Roztworów produktu Bleomedac nie należy mieszać z roztworami zawierającymi niezbędne aminokwasy, ryboflawinę, kwas askorbinowy, deksametazon, aminofilinę, furosemid, karindacylinę, sól sodową cefalotyny, terbutalinę, hydrokortyzon, karbenicylinę, nafcylinę, penicylinę benzylową, cefazolinę, metotreksat i mitomycynę, ze względu na chemiczne farmaceutyczne lub fizyczne niezgodności.

Substancje typu sulfhydrylowego (np. glutation) eliminują działanie bleomycyny.

Ponieważ bleomycyna tworzy środki chelatujące z dwu- i trójwartościowymi kationami, nie należy jej mieszać z roztworami, które zawierają takie jony (zwłaszcza miedź).

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Po rekonstytucji

Po rekonstytucji w fiolce, stabilność chemiczną i fizyczną wykazano przez 24 godziny przy przechowywaniu w temperaturze od 2°C do 8°C oraz przez 72 godziny w temperaturze 25°C.

Po rozcieńczeniu

Po rozcieńczeniu, stabilność chemiczną i fizyczną wykazano przez 72 godziny w temperaturze 25°C w szklanych butelkach i polipropylenowych strzykawkach.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki jego przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik i zazwyczaj czas przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C, o ile rekonstytucja/rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka o pojemności 10 ml z bezbarwnego szkła (typu I), zamknięta korkiem z gumy butylowej, wieczkiem z aluminium (wewnętrzna strona) i polipropylenu (strona zewnętrzna zielony).

Wielkość opakowania: 1 fiolka lub 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wyłącznie do jednorazowego użytku. Niewykorzystaną pozostałość należy zniszczyć.

Wstrzyknięcie dożylnie

Zawartość fiolki rozpuścić w 5–10 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%).

Infuzja dożylna

Zawartość fiolki rozpuścić w 200–1000 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%).

Wstrzyknięcie domięśniowe i podskórne

Zawartość fiolki rozpuścić w 1–5 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%). Jeśli wystąpi ból w miejscu wstrzyknięcia, do gotowego do wstrzyknięcia roztworu można dodać środek miejscowo znieczulający odpowiedni do wstrzykiwań.

Podanie dotętnicze

Stosuje się powolną infuzję z roztworem chlorkiem sodu 9 mg/ml (0,9%).

Podanie doopłucnowe

60 x 10³ j.m. bleomycyny rozpuszcza się w 100 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%).

Wstrzyknięcia miejscowe/do guza

Bleomycynę rozpuszcza się w roztworze chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do uzyskania stężenia $1-3 \times 10^3$ j.m./ml.

Bezpieczne przygotowanie produktu leczniczego do stosowania

Wymagane są środki bezpieczeństwa zwykle stosowane podczas przygotowywania i podawania cytostatycznych produktów leczniczych. W kwestii środków bezpieczeństwa i procedur usuwania produktu, należy przestrzegać obowiązujących wytycznych dotyczących bezpiecznego obchodzenia się z przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi.

Produkt musi być przygotowywany przez specjalnie przeszkolonych pracowników. Kobiety w ciąży należy uprzedzić o konieczności unikania pracy ze środkami cytotoksycznymi. Produkt należy przygotować w warunkach aseptycznych, w specjalnie wyznaczonym do tego celu miejscu. W miejscu tym zabronione jest palenie tytoniu oraz spożywanie pokarmów lub napojów. Jako środki ochronne należy zastosować rękawice, maskę, okulary i odzież ochronną. Zaleca się zastosowanie komory laminarnej (LAF). Podczas podawania leku należy mieć założone rękawice. Procedury usuwania produktu muszą uwzględniać cytotoksyczny charakter tej substancji. Należy unikać bezpośredniego kontaktu ze skórą, oczami i błonami śluzowymi. W przypadku bezpośredniego kontaktu należy natychmiast dokładnie przemyć wodą miejsce kontaktu. Do mycia skóry można użyć mydła. Obchodząc się z wydaliniami i wymiocinami należy zachować ostrożność.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Niemcy

Tel: +49 4103 8006-0

Fax: +49 4103 8006-100

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

18924

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 września 2010 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 września 2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03/2023