

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bleomycin Teva, 15 000 IU/fiolkę, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka 10 ml zawiera 15 000 IU (EP) = 15 U (jednostek USP) bleomycyny (w postaci siarczanu bleomycyny) (*Bleomycini sulfas*).

1 U (jednostka USP) odpowiada 1000 IU (EP).

1 mg suchej masy proszku odpowiada 1500 – 2000 IU

1 ml odtworzonego roztworu zawiera 1500 – 2000 IU

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Biały lub żółtawobiały zbrylony proszek w zamkniętych fiolkach.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Bleomycin Teva jest stosowany w leczeniu:

- płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, zewnętrznych narządów płciowych i szyjki macicy.
- chłoniaka ziarniczego.
- chłoniaka nieziarniczego o średnim i wysokim stopniu złośliwości u osób dorosłych.
- raka jąder (nasieniakowatego i nienasieniakowatego).
- wysięku w jamie opłucnej pochodzenia nowotworowego drogą doopłucnową.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ostrzeżenie: Dawkowanie dla wszystkich wskazań do stosowania leku zostało określone w jednostkach międzynarodowych (IU), a nie w miligramach. Niektóre protokoły szpitalne mogą wymagać jednak podawania dawek w „mg” a nie w jednostkach U lub IU. Wartość w mg odnosi się do aktywności mg, a nie do mg suchej masy, ponieważ są to różne wartości.

Nie zaleca się stosować dawki podanej w mg, natomiast zaleca się stosować dawki wyrażone w jednostkach międzynarodowych (IU) podanych w niniejszej Charakterystyce Produktu Leczniczego dla poszczególnych wskazań do stosowania.

Należy zauważyć, że 1 mg suchej masy odpowiada około 1500 – 2000 IU (patrz również punkt 2). Jednakże zdecydowanie zalecamy, aby **nie stosować** tego przelicznika, ponieważ może to prowadzić do przedawkowania ze względu na różnice pomiędzy mg-aktywnością a mg-suchą masą. Dlatego też ten produkt leczniczy powinien być przepisywany wyłącznie w jednostkach międzynarodowych (IU). Bleomycyna powinna być podawana wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza wyspecjalizowanego w stosowaniu leków onkologicznych, najlepiej w szpitalu z doświadczeniem w prowadzeniu tego rodzaju leczenia.

Bleomycyna może być podawana dożylnie, domięśniowo, doopłucnowo, dootrzewnowo lub dotętniczo. Sporadycznie zaleca się wstrzykiwanie miejscowe, bezpośrednio do jam ciała.

Dawka leku oraz częstość podawania zależą od wskazania do stosowania, sposobu podawania leku, wieku i stanu pacjenta. Zaleca się dostosowanie dawki leku do powierzchni ciała pacjenta.

Rak płaskonabłonkowy

- Wstrzyknięcia domięśniowe lub dożylnie $10-15 \times 10^3 \text{ IU/m}^2$ pc. raz lub dwa razy na tydzień. Leczenie można kontynuować w kolejnych tygodniach po pierwszym podaniu lub, co jest powszechniejsze, w odstępach 3-4 tygodni aż do łącznej dawki skumulowanej $400 \times 10^3 \text{ IU}$
- Infuzja dożylna $10-15 \times 10^3 \text{ IU/m}^2$ pc. na dobę przez 6-24 godziny w ciągu 4 do 7 kolejnych dni w odstępach 3 do 4 tygodni. Wystąpienie zapalenia jamy ustnej jest najbardziej charakterystycznym objawem pozwalającym określić indywidualną tolerancję na dawkę maksymalną.

Rak jąder

- Wstrzyknięcia domięśniowe lub dożylnie $10-15 \times 10^3 \text{ IU/m}^2$ pc. raz lub dwa razy na tydzień. Leczenie można kontynuować w kolejnych tygodniach po pierwszym podaniu lub, co jest częstsze, w odstępach 3-4 tygodni aż do łącznej dawki skumulowanej $400 \times 10^3 \text{ IU}$
- Infuzja dożylna $10-15 \times 10^3 \text{ IU/m}^2$ pc. na dobę przez 6-24 godziny w ciągu 5 do 6 kolejnych dni w odstępach 3 do 4 tygodni. Wystąpienie zapalenia jamy ustnej jest najbardziej charakterystycznym objawem pozwalającym określić indywidualną tolerancję na dawkę maksymalną.

Chłoniaki złośliwe (ziarnicze i nieziarnicze)

- Jeżeli lek jest stosowany w monoterapii, zalecana dawka wynosi $5-15 \times 10^3 \text{ IU}$ raz do dwóch razy na tydzień, aż do całkowitej dawki $225 \times 10^3 \text{ IU}$

Ze względu na zwiększone ryzyko reakcji anafilaktycznych u pacjentów z chłoniakami podawanie leku należy rozpocząć od niższych dawek (na przykład $2 \times 10^3 \text{ IU}$).

Jeżeli w ciągu czterech godzin obserwacji nie wystąpią ostre reakcje na lek można zastosować normalny schemat dawkowania.

Doopłucnowe leczenie wysięków pochodzenia nowotworowego w jamie opłucnej

Bleomycynę stosowaną w monoterapii podaje się doopłucnowo w jednej dawce do $60 \times 10^3 \text{ IU}$. Więcej informacji można znaleźć w aktualnym piśmiennictwie.

Po całkowitym opróżnieniu jamy opłucnej z płynu, dawkę $60 \times 10^3 \text{ IU}$ bleomycyny rozpuszczonej w 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu podaje się we wlewie do igły drenującej lub kaniuli. Po podaniu leku należy usunąć igłę lub kaniulę. W razie potrzeby podanie leku można powtórzyć. Około 45% bleomycyny zostanie wchłonięte – należy wziąć to pod uwagę w kontekście dawki całkowitej (powierzchnia ciała, czynność nerek i płuc).

Leczenie skojarzone

Szczegółowe informacje na temat schematów dawkowania stosowanych w poszczególnych wskazaniach można znaleźć w aktualnym piśmiennictwie.

W przypadku stosowania bleomycyny w leczeniu skojarzonym może wystąpić konieczność dostosowania dawki.

Podczas stosowania bleomycyny w leczeniu skojarzonym z radioterapią występuje zwiększone ryzyko uszkodzenia śluzówek. Z tego względu może być konieczne obniżenie dawki bleomycyny. Bleomycyna jest często stosowana jako składnik chemioterapii skojarzonej (na przykład w leczeniu raka płaskonabłonkowego, raka jąder czy chłoniaka). Toksyczne oddziaływanie bleomycyny na błonę śluzową należy brać pod uwagę przy wyborze i ustalaniu dawki produktów leczniczych o podobnym działaniu toksycznym, które mają być stosowane jednocześnie z bleomycyną w leczeniu skojarzonym.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku należy zmniejszyć całkowitą dawkę bleomycyny według następującego schematu:

Wiek (w latach)	Dawka całkowita (IU)	Dawka tygodniowa (IU)
≥ 80	100 x 10 ³ IU	15 x 10 ³ IU
70-79	150-200 x 10 ³ IU	30 x 10 ³ IU
60-69	200-300 x 10 ³ IU	30-60 x 10 ³ IU
< 60	400 x 10 ³ IU	30-60 x 10 ³ IU

Dzieci

Do czasu zgromadzenia większej ilości informacji, podawanie bleomycyny u dzieci powinno odbywać się wyłącznie w wyjątkowych przypadkach i w specjalistycznych ośrodkach. Dawkę leku należy określić na podstawie dawki zalecanej pacjentom dorosłym i dostosować do powierzchni i masy ciała.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek szczególnie, gdy klirens kreatyniny wynosi <35 ml/min, wydalanie bleomycyny jest opóźnione. Brak szczegółowych zaleceń dotyczących dostosowania dawki u pacjentów z tej grupy, jednakże należy wziąć pod uwagę poniższe wskazówki:

Pacjenci z umiarkowaną niewydolnością nerek (GFR 10 do 50 ml/minutę) powinni otrzymywać 75% dawki standardowej z częstością wskazaną w podstawowym schemacie dawkowania, a pacjenci z ciężką niewydolnością nerek (GFR poniżej 10 ml/minutę) powinni otrzymywać 50% dawki standardowej z częstością wskazaną w podstawowym schemacie dawkowania. U pacjentów ze współczynnikiem GFR powyżej 50 ml/minutę dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Sposób podawania

Wstrzyknięcia domięśniowe i podskórne: rozpuścić wymaganą dawkę w maksimum 5 ml odpowiedniego rozpuszczalnika takiego, jak 0,9% roztwór chlorku sodu. W przypadku bólu w miejscu podania leku do roztworu do wstrzykiwań można dodać środek miejscowo znieczulający (1% roztwór lidokainy).

Podawanie dożylnie: rozpuścić wymaganą dawkę w 5 – 1000 ml 0,9% roztworu chlorku sodu i wstrzykiwać powoli lub dodać do infuzji dożylną bieżącą.

Podawanie dotętnicze: stosuje się powolną infuzję w połączeniu z roztworem soli fizjologicznej.

Podawanie doopłucnowe: rozpuścić dawkę 60 x 10³ IU w 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu.

Wstrzyknięcie miejscowe/ do nowotworu: bleomycynę należy rozpuścić w 0,9% roztworze chlorku sodu do stężenia 1-3 x 10³ IU/ml roztworu.

4.3 Przeciwwskazania

Bleomycyna jest przeciwwskazana u pacjentów:

- z nadwrażliwością na bleomycynę
- z ostrą infekcją płuc lub poważnym zmniejszeniem czynności płuc
- u których stwierdzono toksyczne oddziaływanie bleomycyny na płuca lub zmniejszenie czynności płuc, które mogą wskazywać na toksyczne działanie bleomycyny na płuca
- z ataksją-teleangiektazją
- karmiących piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów leczonych bleomycyną, należy wykonywać regularne badania czynności płuc oraz RTG klatki piersiowej. Badania te należy kontynuować przez okres 8 tygodni po zakończeniu leczenia. W przypadku jednoczesnej radioterapii w obszarze klatki piersiowej, badanie lub RTG klatki piersiowej mogą być wymagane częściej. Badania czynności płuc, ze szczególnym uwzględnieniem

pomiaru zdolności dyfuzyjnej dla tlenu węgla i pojemności życiowej, umożliwiając często wczesne zdiagnozowanie toksycznego oddziaływania na płuca.

W razie niewyjaśnionego kaszlu, duszności, trzeszczeń u podstawy płuca lub siateczkowatych zmian rozsianych na obrazie RTG klatki piersiowej należy natychmiast przerwać podawanie bleomycyny do czasu, gdy toksyczne oddziaływanie bleomycyny zostanie wykluczone jako możliwa przyczyna tych objawów. Zaleca się także podawanie antybiotyków oraz, w razie potrzeby, kortykosteroidów (na przykład 100 mg hydrokortyzonu domięśniowo w postaci bursztynianu sodu raz na dobę przez 5 dni, a następnie 10 mg prednisonu dwa razy na dobę).

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

Chociaż toksyczne oddziaływanie bleomycyny na płuca wyraźnie wzrasta przy dawce skumulowanej 400 U, może ono również wystąpić przy znacznie niższej dawce, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów ze zmniejszoną czynnością wątroby lub nerek, dolegliwościami płucnymi w wywiadzie, po przebytej radioterapii płuc oraz u pacjentów otrzymujących tlen. U pacjentów leczonych bleomycyną nie zaleca się stosowania 100% tlenu w badaniach czynności płuc. Zaleca się wykonywanie badań czynności płuc przy użyciu 21% tlenu.

Ze względu na oddziaływanie bleomycyny na tkankę płucną, u pacjentów leczonych tym lekiem występuje zwiększone ryzyko toksyczności płucnej podczas podawania tlenu w trakcie operacji chirurgicznej. Stwierdzono, że długotrwałe podawanie tlenu w bardzo wysokich stężeniach może prowadzić do uszkodzenia płuc, jednakże u pacjentów otrzymujących bleomycynę, uszkodzenia płuc mogą powstać przy stężeniach tlenu niższych od powszechnie uznawanych za bezpieczne. W związku z powyższym optymalne postępowanie śródoperacyjne wymaga podawania najniższej frakcji zaaspirowanej tlenu (FIO₂) zapewniającej właściwe natlenowanie (patrz punkt 4.5 i 4.8). Należy zachować najwyższą ostrożność stosując bleomycynę u pacjentów z rakiem płuc, ponieważ u tych pacjentów obserwuje się zwiększoną częstość występowania toksyczności płucnej.

Wrażliwość na działanie bleomycyny wzrasta u osób w podeszłym wieku.

Ponieważ 2/3 podanej dawki bleomycyny wydalane jest w postaci niezmienionej z moczem, czynność nerek ma duży wpływ na wydalanie leku.

W przypadku podawania standardowych dawek pacjentom z zaburzeniami czynności nerek, obserwuje się znacznie zwiększone stężenia leku w osoczu.

Leku nie należy podawać pacjentkom w ciąży ani kobietom karmiącym piersią. Badania na zwierzętach wykazały, że bleomycyna, podobnie jak większość leków cytostatycznych, może działać teratogennie i mutagennie. Dlatego też, zarówno kobietom jak i mężczyznom przyjmującym lek, zaleca się stosowanie odpowiednich środków antykoncepcyjnych przez okres do trzech miesięcy po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.6).

Toksyczne działanie bleomycyny na płuca wydaje się być zależne od dawki ze znaczącym wzrostem toksyczności po przekroczeniu całkowitej dawki 400×10^3 IU. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku podawania całkowitych dawek powyżej 400×10^3 IU.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Digoksyna: Istnieją doniesienia o osłabionym działaniu digoksyny w wyniku zmniejszonej biodostępności po podaniu doustnym, w przypadku jednoczesnego podawania z bleomycyną.

Fenytoina i fosfenytoina: Donoszono o przypadkach obniżonego stężenia fenytoiny podawanej w skojarzeniu z bleomycyną. Ryzyko nasilenia drgawek w wyniku zmniejszonego wchłaniania fenytoiny z przewodu pokarmowego spowodowanego przez lek cytotoksyczny lub ryzyko nasilonego działania toksycznego albo utrata skuteczności leku cytotoksycznego w wyniku zwiększenia metabolizmu wątrobowego przez fenytoinę.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych leków.

Alkaloidy barwinka (Vinca): U pacjentów z rakiem jąder leczonych bleomycyną w skojarzeniu z alkaloidami barwinka opisywano przypadki występowania zespołu przypominającego objaw Raynauda: niedokrwienie dystalnych części ciała, które może prowadzić do martwicy (palców rąk, palców nóg, nosa).

Szczepionki zawierające żywe wirusy: Immunizacja szczepionkami zawierającymi żywe wirusy tak jak szczepionka przeciwko żółtej gorączce prowadziła do ciężkich i śmiertelnych zakażeń, gdy stosowano ją w połączeniu z chemioterapeutykami immunosupresyjnymi. Ryzyko to jest jeszcze większe w przypadku pacjentów, u których działanie układu immunologicznego jest osłabione chorobą podstawową. Skojarzenie to jest przeciwwskazane. Zaleca się stosowanie szczepionki z wirusami inaktywowanymi, jeśli taka istnieje (poliomyelitis).

Leki o działaniu nefrotoksycznym np. cisplatyna: Uszkodzenia nerek wywołane przez cisplatynę mogą prowadzić do obniżenia klirensu bleomycyny. U pacjentów otrzymujących jednocześnie bleomycynę i cisplatynę obserwowano nasilone działanie toksyczne na płuca, w niektórych przypadkach prowadzące do zgonu.

Tlen: Podawanie tlenu podczas znieczulenia może prowadzić do zwłóknienia płuc. Pacjenci leczeni bleomycyną narażeni są na zwiększone ryzyko toksyczności płucnej, gdy podawany jest czysty tlen podczas operacji chirurgicznej. Zaleca się zmniejszenie stężenia tlenu podawanego podczas operacji i w okresie pooperacyjnym (patrz punkt 4.4 i 4.8).

Radioterapia: Jednoczesna radioterapia może zwiększyć ryzyko toksycznego oddziaływania na płuca i skórę. Przebyte lub aktualnie prowadzone leczenie radiologiczne w obszarze klatki piersiowej to istotny czynnik, który może zwiększyć częstość i ciężkość działania toksycznego na płuca.

Donoszono o zwiększonym ryzyku toksycznego oddziaływania na płuca z powodu jednoczesnego podawania innych środków wywołujących toksyczność płucną np. karmustyny, mitomycyny-C, cyklofosfamid i metotreksatu.

Cyklosporyna, takrolimus: Występuje nadmierna immunosupresja z ryzykiem limfoproliferacji.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Udokumentowane dane dotyczące stosowania bleomycyny u kobiet w ciąży są niewystarczające. Badania na zwierzętach wykazały toksyczność reprodukcyjną (patrz punkt 5.3). Na podstawie wyników badań na zwierzętach oraz działania farmakologicznego produktu leczniczego istnieje potencjalne ryzyko toksycznego działania na zarodek i płód. W związku z powyższym nie należy stosować bleomycyny w okresie ciąży chyba, że jest to absolutnie konieczne. W przypadku, gdy pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia, należy poinformować ją o ryzyku dla nienarodzonego dziecka oraz objąć ją szczególną kontrolą. Należy rozważyć przeprowadzenie badań genetycznych. Badania genetyczne są również zalecane w przypadku pacjentów, którzy planują dzieci po zakończeniu leczenia.

Kobiety w wieku rozrodczym/ środki antykoncepcyjne

Zaleca się, aby pacjenci, zarówno kobiety jak i mężczyźni, stosowali odpowiednie środki antykoncepcyjne przez okres trzech miesięcy po zakończeniu leczenia. Należy rozważyć możliwość zamrożenia nasienia ze względu na potencjalne ryzyko nieodwracalnej bezpłodności wskutek leczenia bleomycyną.

Laktacja

Nie wiadomo czy bleomycyna lub jej metabolity przenikają do mleka kobiecego. Ze względu na możliwe bardzo szkodliwe działanie na niemowlę, karmienie piersią podczas leczenia bleomycyną jest przeciwwskazane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Niektóre działania niepożądane takie, jak mdłości, wymioty czy znużenie mogą pośrednio wpływać na zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Jak większość leków cytostatycznych bleomycyna może powodować działanie toksyczne ostre i opóźnione.

Objawy ostre: jadłowstręt, znużenie, mdłości i gorączka.

Zaburzenia serca

Rzadko

Zawał serca, choroba wieńcowa

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często

Bleomycyna powoduje nieznaczne zahamowanie czynności szpiku. Może wystąpić łagodna trombopenia ustępująca szybko po zakończeniu leczenia. Jest ona wynikiem zwiększonego zużycia płytek krwi, a nie zmniejszonego powstawania trombocytów.

Zaburzenia układu nerwowego

Opisywano parestezje i hiperparestezje.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo często

Najcięższym działaniem niepożądanym jest śródmiąższowe zapalenie płuc, które może wystąpić w trakcie lub, w odosobnionych przypadkach, po zakończeniu leczenia bleomycyną. Śródmiąższowe zapalenie płuc występuje u około 10% pacjentów leczonych bleomycyną. Zapalenie płuc wywołane przez bleomycynę może w sporadycznych przypadkach prowadzić do zwłóknienia płuc i spowodowało zgon około 1% pacjentów, którzy otrzymywali bleomycynę.

Ryzyko toksycznego działania na płuca wzrasta wraz z dawkami skumulowanymi. Toksyczność płucna może wystąpić już przy bardzo niskich dawkach skumulowanych u pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów po przebytej radioterapii w obszarze klatki piersiowej lub pacjentów, którym podawany jest tlen.

Sugerowano, że pacjenci leczeni bleomycyną w okresie przedoperacyjnym narażeni byli na wyższe ryzyko toksyczności płucnej. Zaleca się obniżenie stężenia tlenu podawanego w trakcie operacji i w okresie pooperacyjnym, gdy stosowane jest stężenie tlenu większe niż 21% (patrz punkt 4.4 i 4.5). W płucach mogą także zachodzić zmiany naczyniowe mające częściowo wpływ na elastyczność ścian naczyń.

W razie niewyjaśnionego kaszlu, duszności, trzeszczeń u podstawy płuca lub siateczkowatych zmian rozsianych na obrazie RTG klatki piersiowej należy natychmiast przerwać podawanie bleomycyny do czasu, gdy toksyczne oddziaływanie bleomycyny zostanie wykluczone jako możliwa przyczyna tych

objawów. Brak specyficznego leku przeciwdziałającego toksycznemu oddziaływaniu bleomycyny na płuca. W niektórych przypadkach zaobserwowano korzystne działanie po leczeniu kortykosteroidami.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często

U większości pacjentów (do 50% leczonych), którzy przeszli pełne leczenie bleomycyną wystąpiło uszkodzenie błon śluzowych lub skóry (patrz rozdział ***Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*** w punkcie 4.8). Owrzodzenie błon śluzowych może się nasilać, gdy bleomycyna jest stosowana w skojarzeniu z radioterapią lub innymi produktami leczniczymi o toksycznym działaniu na błony śluzowe.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe takie, jak mdłości, wymioty, utrata apetytu, zmniejszenie masy ciała i stany zapalne błon śluzowych (zapalenie śluzówki, zapalenie jamy ustnej) mogą wystąpić głównie, gdy stosowane są wysokie dawki. Korzystne może okazać się podawanie leków przeciwwymiotnych. Zapalenie jamy ustnej rzadko jest ciężkie i zazwyczaj ustępuje po zakończeniu leczenia.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często

U większości pacjentów (do 50% leczonych), którzy przeszli pełne leczenie bleomycyną wystąpiło uszkodzenie błon śluzowych lub skóry (patrz rozdział ***Zaburzenia żołądka i jelit*** w punkcie 4.8). Takie działania niepożądane występują zazwyczaj w drugim lub trzecim tygodniu leczenia i są zazwyczaj, choć nie zawsze, przemijające.

Pigmentacja wiciowcowa to postać miejscowej hiperpigmentacji skóry, która występuje u 8 do 38% pacjentów leczonych bleomycyną. Zmiany skórne są zależne od dawki i pojawiają się w postaci liniowych przebarwień w połączeniu ze świądem. Inne zmiany takie, jak zgrubienia, zrogowacenia, zaczerwienienie, wrażliwość i obrzęk koniuszków palców, rumień i wykwity szczególnie na dłoniach i stopach, rozstępy, pęcherze, zmiany w paznokciach, obrzęk po ucisku wrażliwych miejsc takich, jak łokcie oraz wypadanie włosów, rzadko są ciężkie i zazwyczaj ustępują po zakończeniu leczenia. U pacjentów leczonych bleomycyną obserwowano również występowanie sklerodermi.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bóle mięśni i kończyn.

Zaburzenia naczyniowe

Donoszono o epizodach niedociśnienia u pacjentów z ziarnicą złośliwą leczonych wysokimi dawkami początkowymi. Po podaniu dożylnym może wystąpić niedociśnienie tętnicze, miejscowe zakrzepowe zapalenie żył oraz niedrożność żylna.

Opisywano przypadki zespołu podobnego do choroby Raynauda charakteryzującego się niedokrwieniem, które może prowadzić do martwicy dystalnych części ciała.

Rzadko

Uszkodzenia naczyń krwionośnych (na przykład zawał mięśnia sercowego, choroba wieńcowa, zaburzenia krążenia krwi w mózgu, zapalenie naczyń krwionośnych w mózgu tzw. zespół hemolityczno-mocznicowy).

Zaburzenia układu immunologicznego

Często

Ciężką nadwrażliwość/ reakcje idiosynkratyczne zbliżone do klinicznej anafilaksji zaobserwowano u około 1% pacjentów, głównie u pacjentów z limfomą.

Reakcje anafilaktyczne mogą być natychmiastowe lub występować z kilkugodzinnym opóźnieniem i zazwyczaj występują po pierwszej lub drugiej dawce leku. Reakcje te objawiają się niedociśnieniem, dezorientacją, gorączką, dreszczami oraz świszczącym oddechem i mogą prowadzić do śmierci. Stosuje się leczenie objawowe takie, jak substytucja objętości krwi, leki podnoszące ciśnienie, preparaty antyhistaminowe i kortykosteroidy.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

W trakcie i krótko po zakończeniu chemioterapii może występować aneuploidia w plemnikach.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często

Gorączka może wystąpić od 2 do 6 godzin po pierwszym wstrzyknięciu leku (patrz rozdział **Zaburzenia układu immunologicznego** w punkcie 4.8). Jeżeli gorączka utrzymuje się może być konieczne podanie leków przeciwgorączkowych. Częstość występowania gorączki zmniejsza się wraz z kolejnymi wstrzyknięciami.

Ból w miejscu podania leku lub w obszarze nowotworu może wystąpić po podaniu dożylnym lub do jamy ciała.

Jeśli bleomycyna jest stosowana w chemioterapii skojarzonej należy mieć na uwadze toksyczne działanie bleomycyny przy wyborze i ustalaniu dawki innych leków cytotoksycznych o podobnej toksyczności.

Jeśli jednocześnie podawane są inne leki cytostatyczne konieczna może okazać się zmiana schematu dawkowania i dostosowanie dawki.

Ostre reakcje z hipertermią i zapaścią sercowo-naczyniową, opisywano po podaniu dożylnym dawek leku wyższych niż zalecane.

Rzadko

Opisywano rzadkie przypadki niedociśnienia, hipertermii oraz zgonów związanych z podawaniem bleomycyny do jam ciała.

4.9 Przedawkowanie

Brak specyficznego antidotum. Reakcje ostre po przedawkowaniu obejmują niedociśnienie, gorączkę, podwyższone tętno i ogólne objawy wstrząsu. Leczenie jest objawowe. Należy uważnie monitorować czynność płuc i parametry hematologiczne. W przypadku powikłań oddechowych pacjentowi należy podawać kortykosteroidy oraz antybiotyki o szerokim spektrum działania. Reakcje płuc na przedawkowanie leku (zwłóknienie) zazwyczaj są nieodwracalne chyba, że zostaną zdiagnozowane w bardzo wczesnym stadium. Bleomycyny nie można usunąć z organizmu za pomocą dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne antybiotyki cytostatyczne.
Kod ATC: L01DC 01.

Bleomycyna należy do kategorii antybiotyków cytostatycznych; jest mieszaniną strukturalnie powiązanych alkalicznych rozpuszczalnych w wodzie antybiotyków glikopeptydowych o działaniu cytostatycznym. Działanie bleomycyny polega na interkalacji pojedynczych i podwójnych nici DNA skutkującej pojedynczymi i podwójnymi pęknięciami nici, co prowadzi do zahamowania podziału i wzrostu komórek, a także syntezy DNA.

Bleomycyna wpływa również w mniejszym stopniu na RNA i syntezę białek. Najważniejszym czynnikiem selektywności tkankowej bleomycyny jest zróżnicowanie nieaktywności wewnątrzkomórkowej. Najbardziej wrażliwe są komórki w fazie G2 i M cyklu komórkowego. Jednakże na przestrzeni ostatniej dekady zgromadzono coraz więcej dowodów wskazujących, że RNA jest innym możliwym celem molekularnym. Komórki płaskonabłonkowe charakteryzujące się niskim stopniem hydrolizy bleomycyny wykazują wysoką wrażliwość na jej działanie. W tkankach wrażliwych oraz w normalnych tkankach nowotworowych często dochodzi do zaburzeń chromosomowych takich, jak fragmentacja, rozerwanie chromatyd czy translokacje.

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

Rozkład enzymatyczny bleomycyny odbywa się zazwyczaj w osoczu, wątrobie i innych narządach, a w mniejszym stopniu w skórze i płucach.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Bleomycyna jest podawana pozajelitowo. Po podaniu doopłucnowym lub dootrzewnowym bleomycyna wchłania się ogólnoustrojowo. Po podaniu doopłucnowym około 45% dawki leku wchłania się do krążenia ogólnego.

Po podaniu domięśniowym dawki 15×10^3 IU maksymalne stężenie w osoczu u ludzi wyniosło 1 IU/ml 30 minut po podaniu leku. Po podaniu dożylnym dawki 15×10^3 IU/m² maksymalne stężenie w osoczu u ludzi wyniosło 1-10 IU/ml.

W przypadku podawania bleomycyny w infuzji ciągłej w dawce 30×10^3 IU na dobę przez 4 do 5 dni, średnie stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym wynosiło od 1 do 3 IU/ml.

Dystrybucja

Po podaniu pozajelitowym dystrybucja bleomycyny następuje głównie w skórze, płucach, nerkach, jamie otrzewnowej i limfie. Tylko niskie jej stężenia obecne są w szpiku kostnym. W przypadku nienaruszonych opon, bleomycyna nie przenika bariery krew-mózg. Objętość dystrybucji wynosi około 17,5 l/m². Bleomycyna przenika przez łożysko.

W osoczu bleomycyna w bardzo niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

Metabolizm bleomycyny nie jest dokładnie poznany.

Inaktywacja bleomycyny odbywa się za pomocą rozkładu enzymatycznego poprzez hydrolizę bleomycyny głównie w osoczu, wątrobie i innych narządach, a w mniejszym stopniu w płucach i skórze.

Wydalenie

Po podaniu dożylnym w szybkim wstrzyknięciu (bolus) obserwuje się szybki klirens z dwiema fazami eliminacji. Po krótkiej fazie wstępnej ($t_{1/2\alpha}$; 24 min.) następuje dłuższa faza końcowa ($t_{1/2\beta}$; 2-4 godziny). Po podaniu bleomycyny w szybkim wstrzyknięciu dożylnym w dawce 15×10^3 IU/m², maksymalne stężenie w osoczu wynosi 1 do 10 µg/ml. Po podaniu w ciągłej infuzji dożylnej okres półtrwania eliminacji może zwiększyć się do około 9 godzin.

Okolo 2/3 podanej dawki bleomycyny wydalone jest z moczem w postaci niezmienionej. Czynność nerek ma decydujący wpływ na szybkość wydalania leku.

Po podaniu zwykle stosowanych dawek bleomycyny u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek obserwuje się znaczne podwyższenie stężenia bleomycyny w osoczu.

Bleomycyna nie jest skutecznie usuwana za pomocą dializy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ze względu na swoje właściwości farmakologiczne bleomycyna ma działanie mutagenne, rakotwórcze i teratogenne, co zostało wykazane w odpowiednich badaniach doświadczalnych.

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

W odniesieniu do toksyczności reprodukcyjnej zaobserwowano zróżnicowane działanie u myszy i szczurów. U królików nie stwierdzono działania teratogennego. U myszy żeńskie komórki rozrodcze wykazywały większą wrażliwość na cytotoksyczne i mutagenne działanie bleomycyny niż komórki męskie.

Zaburzenia chromosomowe zaobserwowano w komórkach szpiku kostnego ludzi. Znaczenie tej obserwacji dla rozwoju embrionalnego/ płodowego u ludzi nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nie dotyczy.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Roztworów bleomycyny nie należy mieszać z roztworami zawierającymi aminokwasy endogenne, ryboflawinę, kwas askorbowy, deksametazon, teofilinę (aminofilinę), furosemid, karindacynę, cefalotynę sodową, terbutalinę, hydrokortyzon, karbenicynę, nafcynę, benzylopenicynę, cefazolinę, metotreksat i mitomycynę, ze względu na niezgodności chemiczno farmaceutyczne lub fizyczne.

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

Ponieważ bleomycyna tworzy substancje chelatujące w połączeniu z kationami dwu- i trójwartościowymi nie należy jej mieszać z roztworami zawierającymi takie jony (szczególnie miedź). Bleomycyna nie może być mieszana z innymi produktami leczniczymi za wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Wykazano następujące okresy ważności produktu w 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań:

Po odtworzeniu w fiolce w stężeniach 15 000 – 1500 IU/ml (EP) = 15 – 1,5 U/ml (USP), wykazano stabilność fizyczną i chemiczną przez okres 24 godzin w temperaturze pokojowej (15-25°C) lub przez 10 dni w lodówce (2-8°C).

Po rozcieńczeniu w workach infuzyjnych w stężeniach 75 - 15 IU/ml (EP) = 0,075 – 0,015 U/ml (USP), wykazano stabilność fizyczną i chemiczną przez okres 24 godzin w temperaturze pokojowej (15-25°C).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast po otwarciu. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania leku przed użyciem ponosi użytkownik i zazwyczaj czas ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2-8°C, chyba że przygotowanie/rozcieńczenie roztworu odbywało się w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach pełnej aseptyki.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przed otwarciem:

Przechowywać w lodówce (2-8°C).

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po odtworzeniu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki 10 ml z bezbarwnego szkła typu I, zamknięte korkiem z gumy bromobutyłowej, aluminiowym uszczelnieniem tekturowym kartoniku.

Wielkości opakowań: 1 fiolka, 10 fiolek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Lek jest przeznaczony do użytku jednorazowego. Niewykorzystaną pozostałość należy zniszczyć.

Wstrzyknięcie dożylnie

Rozpuścić zawartość fiolki w 5-10 ml 0,9% roztworu chlorku sodu.

Infuzja dożylna

Rozpuścić zawartość fiolki w 200-1000 ml 0,9% roztworu chlorku sodu.

Wstrzyknięcie domięśniowe i podskórne

Rozpuścić zawartość fiolki w 1-5 ml 0,9% roztworu chlorku sodu.

W razie bólu w miejscu wstrzyknięcia do roztworu do wstrzykiwań można dodać środek miejscowo znieczulający odpowiedni do wstrzykiwań.

Podanie dotętnicze

Stosuje się powolną infuzję w połączeniu z 0,9% roztworem chlorku sodu.

Podanie doopłucnowe

Dawkę 60×10^3 IU bleomycyny rozpuścić w 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu.

Wstrzyknięcia miejscowe/ do nowotworu

Bleomycynę rozpuszcza się w 0,9% roztworze chlorku sodu do stężenia $1-3 \times 10^3$ IU/ml.

Bezpieczne obchodzenie się z lekiem

Podczas przygotowywania leku należy zachować szczególną ostrożność podczas przygotowywania i podawania leków cytostatycznych. W zakresie usuwania pozostałości produktu oraz zasad bezpieczeństwa muszą być przestrzegane procedury bezpiecznego obchodzenia się z lekami przeciwnowotworowymi.

Przygotowywanie roztworów środków cytotoksycznych może wykonywać tylko specjalnie przeszkolony personel. Kobiety w ciąży należy ostrzec, aby nie przygotowywały leków cytostatycznych.

Lek powinien być przygotowywany w warunkach aseptycznych w specjalnie wydzielonym obszarze, w którym zakazane jest palenie tytoniu, picie i jedzenie. Niezbędne są zabezpieczenia w postaci rękawic, maski na twarz, okularów ochronnych i odzieży ochronnej. Zaleca się stosowanie nawiewu laminarnego (LAF) z pionowym kierunkiem przepływu. Lek należy podawać w rękawicach ochronnych. Podejmując decyzję o sposobie zagospodarowania odpadów należy mieć na uwadze cytotoksyczność produktu leczniczego.

Należy unikać bezpośredniego kontaktu roztworu ze skórą, błonami śluzowymi lub oczami. W przypadku gdy dojdzie do takiego kontaktu, należy natychmiast przepłukać skażone miejsce dużą ilością wody. Do przemywania skóry można zastosować mydło.

Należy ostrożnie obchodzić się z wydaliniami i wymiocinami.

Pozostałości produktu i odpady muszą być usunięte w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10.1. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego