

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Bleomedac 15000 IU
prášok na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka 10 ml obsahuje 15000 IU (Eur. liekopis) bleomycínium-sulfátu.
1 mg suchej hmotnosti prášku zodpovedá minimálne 1500 IU (Eur. liekopis).

1 U (Liekopis USA) zodpovedá 1000 IU (Eur. liekopis)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný roztok.
Kompaktná hmota je tvorená bielym alebo žltkastým práškom v uzavretých injekčných liekovkách.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Bleomycín sa takmer vždy podáva v kombinácii s inými cytostatickými liečivami a/alebo s rádioterapiou.

Bleomedac je určený na liečbu:

- Skvamocelulárneho karcinómu (squamous cell carcinoma, SCC) hlavy a krku, vonkajších genitálií a krčka maternice.
- Hodgkinovho lymfómu.
- Non-Hodgkinovho lymfómu stredného a vysokého stupňa malignity u dospelých.
- Rakoviny semenníkov (seminómu a neseminomatózneho nádoru).
- Intrapleurálnu liečbu malígneho pleurálneho výpotku.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Varovanie

Pri všetkých terapeutických indikáciách je dávkovanie uvedené v IU a nie v mg. Niektoré liečebné protokoly môžu uvádzať „mg“ namiesto jednotiek (U alebo IU). Takáto hodnota mg sa vzťahuje na mg v zmysle účinnosti a nie na mg v zmysle množstva suchej látky, čo predstavuje rôzne hodnoty. Naším odporúčaním je ignorovať takéto dávkovanie v mg a v skutočnosti použiť dávkovanie v medzinárodných jednotkách (IU), ako je uvedené v tomto SmPC pri príslušných terapeutických indikáciách.

Pripomíname, že 1 mg suchej látky zodpovedá minimálne 1500 IU (pozri časť 2). I tak však rozhodne odporúčame **nepoužívať tento prevod**, keďže to môže viesť k predávkovaniu kvôli rozdielom medzi

mg v zmysle účinnosti a mg v zmysle množstva suchej látky. Preto sa má tento liek predpisovať len v medzinárodných jednotkách (IU).

Bleomycín má byť podávaný iba pod najprísnejším dohľadom lekára špecializovaného na podávanie onkolytik, najlepšie v nemocnici, v ktorej sú skúsenosti s takýmito terapiami.

Bleomycín sa môže podávať intravenózne, intramuskulárne, intrapleurálne, intraperitoneálne, intraarteriálne alebo subkutánne. Občas môže byť indikovaná lokálna injekcia priamo do nádoru.

Dávka a intervaly medzi podaním injekcií závisia od indikácie, spôsobu podávania, veku a stavu pacienta. Odporúča sa upraviť dávku podľa telesného povrchu pacienta.

Skvamocelulárny karcinóm

- Intramuskulárna alebo intravenózna injekcia $10 - 15 \times 10^3$ IU/m² jedenkrát alebo dvakrát týždenne. V liečbe sa môže pokračovať počas po sebe nasledujúcich týždňov, alebo, čo je častejšie, v 3 – 4-týždňových intervaloch, až do celkovej kumulatívnej dávky 400×10^3 IU.
- Intravenózna infúzia $10 - 15 \times 10^3$ IU/m² denne trvajúca 6 – 24 hodín počas 4 až 7 po sebe nasledujúcich dní raz za 3 až 4 týždne. Výskyt stomatitídy je najvýraznejším ukazovateľom pre stanovenie maximálnej tolerovanej dávky u jednotlivca.

Rakovina semenníkov

- Intramuskulárna alebo intravenózna injekcia $10 - 15 \times 10^3$ IU/m² jedenkrát alebo dvakrát týždenne. V liečbe sa môže pokračovať počas po sebe nasledujúcich týždňov, alebo, čo je častejšie, v 3 – 4 týždňových intervaloch, až do celkovej kumulatívnej dávky 400×10^3 IU.
- Intravenózna infúzia $10 - 15 \times 10^3$ IU/m² denne trvajúca 6 – 24 hodín počas 5 až 6 po sebe nasledujúcich dní raz za 3 až 4 týždne. Výskyt stomatitídy je najvýraznejším ukazovateľom pre stanovenie maximálnej tolerovanej dávky u jednotlivca.

Malígne lymfómy (Hodgkinove, nonHodgkinove)

- Pri použití lieku v monoterapii sa odporúča dávka $5 - 15 \times 10^3$ IU jedenkrát až dvakrát týždenne, až do celkovej dávky 225×10^3 IU.

Vzhľadom na zvýšené riziko anafylaktickej reakcie u pacientov s lymfómom sa má liečba v tejto populácii začať nižšími dávkami (napríklad 2×10^3 IU).

Ak sa v priebehu 4 hodinového sledovania nevyskytnú žiadne akútne reakcie, je možné riadiť sa zvyčajnou dávkovacou schémou.

Intrapleurálna liečba malígnych pleurálnych výpotkov

Bleomycín v monoterapii formou jednorazovej dávky do 60×10^3 IU intrapleurálne. Ďalšie podrobné informácie možno nájsť v aktuálnej literatúre.

Po drenáži pleurálnej dutiny sa 60×10^3 IU bleomycínu rozpustených v 100 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) podáva infúziou cez drenážnu ihlu alebo kanylu. Po podaní sa drenážna ihla alebo kanyla vytiahne. Podanie sa môže v prípade potreby zopakovať.

Absorbuje sa približne 45 % podanej dávky bleomycínu, čo sa musí vziať do úvahy pri celkovej dávke (plocha telesného povrchu, funkcia obličiek, funkcia pľúc).

Kombinovaná liečba

Podrobné informácie o schémach používaných pri špecifických indikáciách sa uvádzajú v aktuálnej literatúre.

Pri používaní bleomycínu v kombinovanej liečbe môže byť potrebná úprava dávky.

Pri používaní bleomycínu v kombinácii s rádioterapiou sa zvyšuje riziko poškodenia slizníc. Z tohto dôvodu môže byť potrebné znížiť dávku bleomycínu.

Bleomycín sa často používa ako súčasť polychemoterapeutických režimov (napríklad na liečbu skvamocelulárneho karcinómu, rakoviny semenníkov a lymfómu).

Pri výbere a dávkovaní liekov s podobnou toxicitou sa má vziať do úvahy slizničná toxicita bleomycínu, keď sa takéto lieky používajú v kombinovaných liečebných režimoch.

Staršie osoby

Celková dávka bleomycínu sa má u starších pacientov znížiť nasledovne:

<i>Vek (v rokoch)</i>	<i>Celková dávka (IU)</i>	<i>Dávka na týždeň (IU)</i>
≥ 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

Pediatrická populácia

Pokiaľ nebude k dispozícii viac informácií, bleomycín sa má podávať deťom iba vo výnimočných prípadoch a v špecializovaných centrách. Dávka má vychádzať z odporúčanej dávky pre dospelých a má byť upravená podľa telesného povrchu a telesnej hmotnosti.

Porucha funkcie obličiek

Pri poruche funkcie obličiek, najmä pri klírense kreatinínu < 35 ml/min, sa spomaľuje vylučovanie bleomycínu. K dispozícii však nie je žiaden konkrétny návod na úpravu dávkovania u takýchto pacientov, ale odporúča sa nasledovné:

Pacientom so stredne ťažkým zlyhaním obličiek (GFR 10 až 50 ml/min) sa má podať 75 % zvyčajnej dávky, ktorá sa podáva v obvyklom dávkovacom intervale a pacientom so závažným zlyhaním obličiek (GFR pod 10 ml/min) sa má podať 50 % zvyčajnej dávky, ktorá sa podáva v obvyklom dávkovacom intervale. U pacientov s GFR nad 50 ml/min nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

Spôsob podávania

Intramuskulárna a subkutánná injekcia

Rozpustíte potrebnú dávku v maximálne 5 ml vhodného rozpúšťadla, ako je napríklad roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Ak sa v mieste vpichu vyskytne bolesť, do vhodného injekčného roztoku sa môže pridať lokálne anestetikum (1 % roztok lidokaínu).

Intravenózne podanie

Rozpustíte potrebnú dávku v 5 - 1 000 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a podávajte pomalou injekciou alebo pridajte do tečúcej infúzie.

Intraarteriálne podanie

Používa sa pomalá infúzia s roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Intrapleurálna injekcia

Rozpustíte 60 x 10³ IU v 100 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Lokálne/intranádorové injekcie

Bleomycín sa rozpustí v roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby sa získal roztok s koncentráciou 1 – 3 x 10³ IU/ml.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Akútna pľúcna infekcia alebo závažne znížená funkcia pľúc.
- Pľúcna toxicita súvisiaca s bleomycínom alebo znížená funkcia pľúc, ktorá môže svedčiť o pľúcnej toxicite súvisiacej s bleomycínom.

- Ataxia-telangiektázia.
- Dojčenie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

U pacientov, ktorí sú liečení bleomycínom, sa má pravidelne vykonávať vyšetrenie funkcie pľúc ako aj týždenne röntgenové vyšetrenie hrudníka. Vo vykonávaní týchto vyšetrení sa má pokračovať ešte 4 týždne po ukončení liečby a pacienti majú byť naďalej pod klinickým dohľadom približne 8 týždňov. Pri súbežnej rádioterapii hrudníka sa má vyšetrenie hrudníka alebo röntgenové vyšetrenie hrudníka prípadne vykonávať častejšie. Vyšetrenie funkcie pľúc, konkrétne vyšetrenie difúznej kapacity pľúc pre oxid uhoľnatý a vitálnej kapacity pľúc, často umožňuje včasnú diagnózu pľúcnej toxicity.

Ak sa vyskytne nevysvetliteľný kašeľ, dyspnoe, bazálne krepitácie (praskoty), alebo ak sa objaví difúzna sieťovitá kresba na röntgene hrudníka, podávanie bleomycínu sa musí ihneď prerušiť, a to až dovtedy, kým sa nevytlúči toxicita bleomycínu ako možná príčina. Odporúča sa podávať antibiotiká a v prípade potreby aj kortikosteroidy (napríklad 100 mg hydrokortizónu intramuskulárne vo forme nátriumsukcinátu denne počas 5 dní, po ktorých sa následne podáva 10 mg prednizolónu 2-krát denne).

V prípade poškodenia pľúc v dôsledku liečby bleomycínom sa bleomycín už viac nemá podávať (pozri časť 4.3).

Pľúcna toxicita bleomycínu zrejme závisí od podanej dávky a výrazne sa zvyšuje pri celkovej dávke nad 400×10^3 IU. Celkové dávky nad 400×10^3 IU sa musia podávať s mimoriadnou opatrnosťou.

Aj keď sa výskyt pľúcnej toxicity bleomycínu zjavne zvyšuje pri celkovej dávke 400×10^3 IU, môže sa vyskytnúť aj pri podstatne nižšej dávke, hlavne u starších pacientov, pacientov so zníženou funkciou pečene alebo obličiek, s už existujúcim ochorením pľúc pred ožarovaním pľúc a u pacientov, ktorým sa podáva kyslík. V týchto prípadoch je prítomný rizikový faktor pľúcnej toxicity. U pacientov liečených bleomycínom sa nemajú používať funkčné vyšetrenia pľúc so 100 % kyslíkom. Odporúčajú sa funkčné vyšetrenia pľúc s 21 % kyslíkom.

Vzhľadom na účinky bleomycínu na pľúcne tkanivo sú pacienti, ktorým sa tento liek podal, vystavení zvýšenému riziku vzniku pľúcnej toxicity, keď sa im počas operácie podáva kyslík. Je známe, že dlhotrvajúca expozícia veľmi vysokým koncentráciám kyslíka spôsobuje poškodenie pľúc, ale po podaní bleomycínu môže dôjsť k poškodeniu pľúc pri nižších koncentráciách kyslíka než koncentrácie zvyčajne považované za bezpečné. Optimálna starostlivosť počas operácie si preto vyžaduje podanie najnižšej frakcie inšpirovaného kyslíka (FIO₂) zodpovedajúcej dostatočnej oxygenácii (pozri časť 4.5 a 4.8).

Bleomycín sa má používať s mimoriadnou opatrnosťou u pacientov s nádorovým ochorením pľúc, keďže u týchto pacientov sa zistil zvýšený výskyt pľúcnej toxicity.

Citlivosť na bleomycín sa zvyšuje u starších ľudí.

Pľúcna toxicita sa pozorovala aj v prípade mladých pacientov, ktorí dostávali nízke dávky.

Keďže 2/3 podanej dávky bleomycínu sa vylúči v nezmenenej forme močom, rýchlosť vylučovania je významne ovplyvnená funkciou obličiek.

Pri podávaní zvyčajných dávok pacientom s poruchou funkcie obličiek sa plazmatické koncentrácie výrazne zvýšia.

Tento liek sa nemá podávať gravidným pacientkam ani dojčiacim ženám. Štúdie na zvieratách preukázali, že tak ako väčšina cytostatík i bleomycín môže mať teratogénne a mutagénne vlastnosti. Preto majú muži aj ženy používať účinný spôsob antikoncepcie ešte šesť mesiacov po ukončení liečby (pozri časť 4.6).

Tak, ako iné cytotoxické liečivá, môže aj bleomycín spustiť syndróm z rozpadu nádoru u pacientov s rýchlorastúcimi nádormi. Vhodnou podpornou liečbou a farmakologickými opatreniami sa môže predísť takýmto komplikáciám alebo sa môžu tieto komplikácie zmierniť.

Akútna myeloidná leukémia a myelodysplastický syndróm boli hlásené u pacientov, ktorí boli súbežne liečení bleomycínom a inými antineoplastickými liekmi.

4.5 Liekové a iné interakcie

Digoxín

Hlásili sa prípady zníženého účinku digoxínu v dôsledku zníženej perorálnej biologickej dostupnosti, keď sa podával v kombinácii s bleomycínom.

Fenytoín a fosfofenytoín

Pri podávaní v kombinácii s bleomycínom sa hlásili prípady znížených hladín fenytoínu. Existuje riziko exacerbácie kŕčov následkom zníženej absorpcie fenytoínu v tráviacom trakte vyvolanej cytotoxickými liekmi alebo riziko zvýšenej toxicity alebo straty účinnosti cytotoxického lieku následkom zvýšeného hepatálneho metabolizmu vyvolaného fenytoínom.

Súbežné použitie sa preto neodporúča.

Alkaloidy z rodu Vinca

U pacientov s rakovinou semenníkov, ktorí boli liečení kombináciou bleomycínu a alkaloidov z rodu Vinca, sa zaznamenal syndróm pripomínajúci Raynaudov fenomén: ischemia periférnych častí tela, ktorá môže viesť k nekróze (prsty na rukách, prsty na nohách, nos).

Živé očkovacie látky

Očkovanie živými očkovacími látkami, napríklad očkovacou látkou proti žltej zimnici, spôsobilo závažné a fatálne infekcie, keď sa použilo v kombinácii s imunosupresívnymi chemoterapeutikami. Riziko je zvýšené u pacientov už postihnutých imunosupresiou spôsobenou ich ochorením. Pokiaľ je k dispozícii, treba použiť inaktivovanú očkovaciu látku (napríklad proti poliomyelitíde).

Táto kombinácia sa nesmie použiť.

Nefrotoxické látky, napr. cisplatina

Poškodenie obličiek vyvolané cisplatinou môže viesť k zníženiu klírensu bleomycínu. U pacientov, ktorí dostávali bleomycín a cisplatinu, bola hlásená zvýšená pľúcna toxicita, v niektorých prípadoch smrteľná.

Kyslík

Podávanie kyslíka počas anestézie môže spôsobiť pľúcnu fibrózu.

Pacienti liečení bleomycínom sú vystavení zvýšenému riziku pľúcnej toxicity, ak sa im počas operácie podáva čistý kyslík. Odporúča sa znížiť koncentráciu kyslíka počas operácie a v pooperačnom období (pozri časť 4.4 a 4.8).

Rádioterapia

Súbežná rádioterapia môže zvýšiť riziko výskytu pľúcnej a dermatologickej toxicity.

Predchádzajúca alebo sprievodná rádioterapia hrudníka je dôležitým faktorom, ktorý môže zvýšiť výskyt a závažnosť pľúcnej toxicity.

Zvýšené riziko pľúcnej toxicity sa zaznamenalo v prípade súbežného podávania iných liečiv vyvolávajúcich pľúcnu toxicitu, napr. karmustínu, mitomycínu C, cyklofosfamidu a metotrexátu.

Cyklosporín, takrolimus

Kombinácia s bleomycínom môže viesť k nadmernej imunosupresii s rizikom lymfoproliferácie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití bleomycínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Na základe výsledkov štúdií na zvieratách a farmakologického účinku lieku existuje potenciálne riziko embryonálnych a fetálnych abnormalít.

Bleomedac sa preto nemá používať počas gravidity, a to najmä počas prvého trimestra, pokiaľ klinický stav pacientky nevyžaduje liečbu bleomycínom.

Ak dôjde ku gravidite v priebehu liečby, pacientka musí byť informovaná o rizikách pre nenarodené dieťa a musí byť starostlivo sledovaná. Treba zvážiť prípadné genetické poradenstvo. Genetické poradenstvo sa odporúča aj pre pacientky, ktoré chcú otehotnieť po liečbe.

Antikoncepcia u mužov a žien

Muži a ženy by mali používať účinný spôsob antikoncepcie ešte šesť mesiacov po ukončení liečby.

Dojčenie

Nie je známe, či sa metabolity bleomycínu vylučujú do ľudského mlieka. Bleomedac je kontraindikovaný počas laktácie (pozri časť 4.3) vzhľadom na to, že sú možné veľmi škodlivé účinky na dojča.

Fertilita

Vzhľadom k možnosti vzniku ireverzibilnej neplodnosti v dôsledku liečby bleomycínom je vhodné pred zahájením liečby konzultovať možnosť konzervácie spermií.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Niektoré vedľajšie účinky, ako sú nauzea, vracanie a únava, môžu mať nepriamy vplyv na schopnosť viesť vozidlo a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Tak ako väčšina cytostatických liekov, aj bleomycín môže mať akútny aj oneskorený toxický účinok. Akútne príznaky: anorexia, únava, nevoľnosť a horúčka.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Frekvencie v tejto tabuľke sú definované pomocou nasledujúcej konvencie:

Veľmi časté ($\geq 1/10$)Časté (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$)Menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$),

Neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia a nežiaduci účinok
Infekcie a nákazy	<u>Neznáme</u> Infekcia, sepsa
Poruchy krvi a lymfatického systému	<u>Menej časté</u> Toxicita na kostnú dreň, leukopénia, neutropénia, trombocytopénia, krvácanie <u>Zriedkavé</u> Febrilná neutropénia <u>Neznáme</u> Pancytopenia, anémia
Poruchy imunitného systému	<u>Časté</u> Precitlivenosť, idiosynkratická lieková reakcia, anafylaktická reakcia
Poruchy metabolizmu a výživy	<u>Veľmi časté</u> Znížená chuť do jedla
Poruchy nervového systému	<u>Neznáme</u> Parestézia, hyperestézia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	<u>Zriedkavé</u> Srdcový infarkt, koronárna choroba srdca
Poruchy ciev	<u>Zriedkavé</u> Poškodenie ciev, poruchy prietoku krvi v mozgu, cerebrálna vaskulitída, hemolyticko-uremický syndróm, arteriálna trombóza <u>Neznáme</u> Hypotenzia, hlboká žilová trombóza, Raynaudov fenomén
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<u>Veľmi časté</u> Intersticiálna pneumónia, pľúcna fibróza <u>Časté</u> Syndróm akútnej respiračnej tiesne, pľúcna embólia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<u>Veľmi časté</u> Nevôľnosť, vracanie, zápal slizníc, stomatitída, ulcerácia slizníc <u>Menej časté</u> Hnačka
Poruchy pečene a žlčových ciest	<u>Zriedkavé</u> Porucha funkcie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<u>Veľmi časté</u> Polieková dermatitída (flagelácia), hyperpigmentácia, hypertrofia kože, hyperkeratóza, erytém, vyrážka, strie, pľuzgieri, choroba nechtov, alopecia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	<u>Neznáme</u> Myalgia, bolesť v končatine, sklerodermia
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	<u>Neznáme</u> Abnormálne spermatozoa
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<u>Veľmi časté</u> Lokálny opuch (končeky prstov a miesta citlivé na tlak) <u>Časté</u>

Trieda orgánových systémov	Frekvencia a nežiaduci účinok
	Pyrexia <u>Zriedkavé</u> Po intrakavitárnom podaní: hypotenzia, hyperpyrexia <u>Veľmi zriedkavé</u> Syndróm z rozpadu nádoru <u>Neznáme</u> Bolesť v mieste vpichu, tromboflebitída v mieste infúzie
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	<u>Veľmi časté</u> Zníženie telesnej hmotnosti

Popis vybraných nežiaducich reakcií*Poruchy krvi a lymfatického systému*

Bleomycín zrejme nemá žiadne významné vlastnosti tlmiace kostnú dreň. Môže sa objaviť mierna trombocytopenia, ktorá po ukončení liečby rýchlo odoznie. Tá je dôsledkom zvýšenej spotreby trombocytov a nemôže byť pripisovaná ich zníženej tvorbe.

Poruchy imunitného systému

Závažné hypersenzitívne/idiosynkratické reakcie podobné klinickému obrazu anafylaxie boli pozorované približne u 1 % pacientov, hlavne u pacientov s lymfómom.

Anafylaktické reakcie môžu byť okamžité alebo oneskorené o niekoľko hodín a obvykle sa objavujú po podaní prvej alebo druhej dávky. Príznaky zahŕňajú hypotenziu, duševnú zmätenosť, horúčku, zimnicu, sipot a môžu byť smrteľné. Liečba je symptomatická a zahŕňa volumexpanziu, lieky na zvýšenie tlaku, antihistaminiká a kortikosteroidy.

Poruchy ciev

U pacientov s Hodgkinovou chorobou, ktorí boli liečení vysokými počiatočnými dávkami, boli popísané epizódy hypotenzie. Môže sa objaviť arteriálna hypotenzia a žilová oklúzia.

Poškodenie krvných ciev (napr. infarkt myokardu, ischemická choroba srdca, poruchy prietoku krvi v mozgu, zápal krvných ciev v mozgu, hemolyticko-uremický syndróm, Raynaudov fenomén).

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Najzávažnejším nežiaducim účinkom je intersticiálna pneumónia, ktorá sa môže objaviť počas liečby alebo v zriedkavých prípadoch po ukončení liečby bleomycínom. Intersticiálna pneumónia sa vyskytuje približne u 10 % pacientov liečených bleomycínom. Pneumónia vyvolaná bleomycínom môže viesť v zriedkavých prípadoch k pľúcnej fibróze a spôsobila úmrtia u približne 1 % pacientov liečených bleomycínom. Riziko pľúcnej toxicity rastie s kumulatívnymi dávkami. Pľúcna toxicita sa môže objaviť už pri veľmi nízkych kumulatívnych dávkach u starších pacientov, pacientov po rádioterapii hrudníka alebo pacientov na kyslíku.

Zdá sa, že pacienti, ktorým bol bleomycín podaný predoperačne, majú vyššie riziko vzniku pľúcnej toxicity. Počas operácie a po nej sa odporúča znížiť koncentráciu podaného kyslíka, ak je použitý kyslík v koncentrácii vyššej ako 21 % (pozri časti 4.4 a 4.5).

V pľúcach dochádza k cievnyim zmenám, ktoré čiastočne ovplyvňujú pružnosť cievnej steny. Ak sa vyskytne nevysvetliteľný kašeľ, dýchavičnosť, bazálna krepitácia alebo, ak sa na röntgene hrudníka objaví difúzna retikulárna kresba, je ktorýkoľvek z týchto príznakov dôvodom pre prerušenie podávania bleomycínu, kým sa toxicita bleomycínu nevylučí ako príčina. Pre pľúcnu toxicitu súvisiacu s bleomycínom nie je k dispozícii špecifická liečba. V niektorých prípadoch bol popísaný priaznivý vplyv liečby kortikosteroidmi.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

U väčšiny pacientov (až 50 % pacientov), ktorí prekonali kompletnú liečbu bleomycínom, sa objavilo poškodenie slizníc alebo kože (pozri odsek **Poruchy kože a podkožného tkaniva** v časti 4.8).

Ulcerácia slizníc môže byť silnejšia, ak je bleomycín kombinovaný s rádioterapiou alebo s inými liekmi s toxickým pôsobením na sliznice.

Môžu sa vyskytnúť gastrointestinálne nežiaduce účinky, ako napr. nauzea, vracanie, strata chuti do jedla, úbytok telesnej hmotnosti a zápal slizníc (mukozitída, stomatitída), predovšetkým pri vysokých dávkach. Môžu byť užitočné antiemetiká. Stomatitída je zriedka závažná a zvyčajne ustúpi po ukončení liečby. Strata chuti do jedla a úbytok hmotnosti sú časté a môžu pretrvávajúť dlho po ukončení liečby.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

U väčšiny pacientov (až 50% pacientov), ktorí prekonalí kompletnú liečbu bleomycínom, sa objavilo poškodenie kože alebo slizníc (pozri odsek **Gastrointestinálneho traktu** v časti 4.8). Tieto nežiaduce účinky sa zvyčajne objavia v druhom alebo treťom týždni liečby a sú obvykle, aj keď nie vždy, reverzibilné.

Flagelácia je formou lokalizovanej kožnej hyperpigmentácie, ktorá sa objavuje u 8 až 38 % pacientov liečených bleomycínom. Lézie sú závislé od dávky a prejavujú sa ako lineárne svrbivé hyperpigmentácie. Zhrubnutie kože, hyperkeratóza, začervenanie, citlivosť a opuch brušiek prstov, erytém a exantém, predovšetkým na rukách a nohách, strie, pľuzgiere, zmeny nechťov, opuchy miest citlivých na tlak, ako sú napríklad lakty, a vypadávanie vlasov sú zriedka závažné a zvyčajne vymiznú po ukončení liečby.

U pacientov liečených bleomycínom bola tiež hlásená sklerodermia.

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Počas chemoterapie bleomycínom a bezprostredne po nej sa môžu objaviť aneuploidné spermatozoa.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Za 2 až 6 hodín po podaní prvej injekcie sa môže objaviť horúčka (pozri odsek **Poruchy imunitného systému** v časti 4.8). Ak horúčka pretrváva, môže byť potrebné podať antipyretiká. Výskyt horúčky sa znižuje podaním nasledujúcich injekcií.

Po intravenóznom podaní sa môže objaviť tromboflebitída v mieste infúzie, po intravenóznom alebo intrakavitárnom podaní sa môže objaviť bolesť v mieste vpichu injekcie alebo v oblasti nádoru.

Ak sa bleomycín podáva ako súčasť chemoterapeutického dávkovacieho režimu obsahujúceho viac liekov, toxicitu bleomycínu je nutné brať do úvahy pri výbere a dávkovaní ďalších cytostatických liekov s podobnou toxicitou.

Pri podávaní bleomycínu s ďalšími cytostatickými liekmi môžu byť potrebné zmeny dávkovacích schém a úpravy dávok.

Po intravenózných injekciách vyšších ako odporúčaných dávok boli hlásené akútne reakcie s hyperpyrexiou a kardiopulmonálnym kolapsom.

Po intrakavitárnom podaní bleomycínu bola zriedkavo hlásená hypotenzia, hyperpyrexia a prípady úmrtia súvisiaceho s liekom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nie je k dispozícii žiadne špecifické antidotum. Akútne reakcie po predávkovaní zahŕňajú hypotenziu, horúčku, zrýchlený pulz a celkové príznaky šoku. Liečba je symptomatická a spojená s dôkladným monitorovaním funkcie pľúc a hematologických parametrov.

V prípade dýchacích ťažkostí má byť pacient liečený kortikosteroidmi a širokospektrálnymi antibiotikami. Pľúcne reakcie na predávkovanie (fibróza) zvyčajne nie sú reverzibilné, pokiaľ nie sú diagnostikované v skoršej fáze. Bleomycín nie je dialyzovateľný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné cytostatické antibiotiká, ATC kód: L01DC01.

Bleomycín patrí medzi cytostatické antibiotiká: je to zmes štruktúralne príbuzných, zásaditých, vo vode rozpustných, glykopeptidových antibiotík s cytostatickým účinkom. Účinok bleomycínu spočíva v interkalácii do jednovláknovej a dvojláknovej DNA, čo má za následok jednovláknové a dvojláknové zlomy, ktoré inhibujú delenie a rast buniek a syntézu DNA v bunkách. Bleomycín v menšej miere ovplyvňuje aj syntézu RNA a bielkovín. Najcitlivejšie sú bunky vo fáze G2 a M bunkového cyklu. Najdôležitejší faktor v tkanivovej selektivite bleomycínu je rozdiel v intercelulárnej inaktivácii. Skvamózne bunky, v ktorých dochádza k veľmi malému stupňu hydrolyzy bleomycínu, vykazujú vysokú citlivosť na bleomycín. V citlivých tkanivách, ako aj v normálnych neoplastických tkanivách, často dochádza k chromozómovým abnormalitám, akými sú fragmentácia, chromatidové zlomy a translokácie.

Dobre diferencované nádory zvyčajne reagujú lepšie ako anaplastické nádory.

K enzymatickému rozkladu bleomycínu dochádza predovšetkým v plazme, pečeni a iných orgánoch a v menšej miere v koži a pľúcach.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Bleomycín sa podáva parenterálne. Po intrapleurálnom alebo intraperitoneálnom podaní sa bleomycín absorbuje systémovo. Po intrapleurálnom podaní sa približne 45 % absorbuje do krvného obehu.

U ľudí sa po podaní intramuskulárnej injekcie 15×10^3 IU dosiahla maximálna plazmatická koncentrácia 1 IU/ml do 30 minút po podaní. U ľudí sa po podaní intravenózne injekcie 15×10^3 IU/m² dosiahla maximálna plazmatická koncentrácia 1 – 10 IU/ml.

Po kontinuálnej infúzii 30×10^3 IU bleomycínu denne počas 4 až 5 dní sa dosiahla priemerná rovnovážna plazmatická koncentrácia 1 až 3 IU/ml.

Distribúcia

Bleomycín sa po parenterálnom podaní distribuuje predovšetkým do kože, pľúc, obličiek, peritonea a lymfy. V kostnej dreni sa nachádzajú iba nízke koncentrácie. V prípade neporušených meningov bleomycín nedokáže prejsť hematoencefalickou bariérou. Distribučný objem je približne 17,5 l/m². Bleomycín prechádza placentou.

Väzba bleomycínu na plazmatické bielkoviny je veľmi nízka.

Biotransformácia

Biotransformácia nie je úplne objasnená.

K inaktivácii bleomycínu dochádza prostredníctvom enzymatického rozkladu, a to pomocou hydrolyzy bleomycínu predovšetkým v plazme, pečeni a iných orgánoch a v menšej miere v koži a pľúcach.

Eliminácia

Po intravenóznom podaní bolusovej injekcie je klírens rýchly a dochádza k dvojfázovej eliminácii. Po krátkej počiatkovej fáze ($t_{1/2\alpha}$; 24 min) nasleduje dlhšia konečná fáza ($t_{1/2\beta}$; 2 – 4 hodiny). Po i.v. bolusovej injekcii 15×10^3 IU/m² je maximálna plazmatická koncentrácia 1 až 10 µg/ml. Po kontinuálnej i.v. infúzii sa môže eliminačný polčas predĺžiť približne na 9 hodín.

Približne 2/3 podaného množstva bleomycínu sa vylúčia v nezmenenej forme močom. Rýchlosť vylučovania je vo veľkej miere ovplyvnená funkciou obličiek.

Pri podávaní zvyčajných dávok pacientom s poruchou funkcie obličiek sa plazmatické koncentrácie výrazne zvyšujú.

Bleomycín nie je dobre dialyzovateľný.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Na základe svojich farmakologických vlastností má bleomycín mutagénne, karcinogénne a teratogénne účinky, ktoré bolo možné preukázať na príslušných experimentálnych systémoch.

Mutagénne účinky sa u ľudí očakávajú pri klinicky významných hladinách expozície.

Pokiaľ ide o reprodukčnú toxicitu, u myši a potkanov boli sledované rôzne toxické účinky. U králikov sa teratogenita nepozorovala. U myši boli samičie reprodukčné bunky citlivejšie na cytotoxické a mutagénne účinky bleomycínu ako samčie bunky.

V ľudských bunkách kostnej drene sa pozorovali chromozómové abnormality. Výsledný účinok pre embryonálny/fetálny vývoj u ľudí nie je známy.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Žiadne.

6.2 Inkompatibility

Roztoky Bleomedacu sa nemajú miešať s roztokmi, ktoré obsahujú esenciálne aminokyseliny, riboflavín, kyselinu askorbovú, dexametazón, aminofylín, furosemid, karindacilín, sodnú soľ cefalotínu, terbutalín, hydrokortizón, karbenicilín, nafcilín, benzylpenicilín, cefazolín, metotrexát a mitomycín, kvôli chemickým farmaceutickým alebo fyzikálnym inkompatibilitám.

Látky sulfhydrylového typu (napr. glutatión) eliminujú účinky bleomycínu.

Keďže bleomycín vytvára chelát s dvojmocnými a trojmocnými kationmi, nemá sa miešať s roztokmi, ktoré obsahujú takéto ióny (hlavne meď).

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Po rekonštitúcii

Chemická a fyzikálna stabilita po rozpustení v injekčnej liekovke bola preukázaná počas 24 hodín pri teplote 2 – 8 °C a 72 hodín pri teplote 25 °C.

Po nariadení

Chemická a fyzikálna stabilita bola po zriedení preukázaná počas 72 hodín pri teplote 25 °C v sklenených fľašiach a v polypropylénových injekčných striekačkách.

Z hľadiska mikrobiologickej bezpečnosti sa má liek ihneď použiť. Ak sa nepoužije okamžite, za čas uskladnenia a podmienky skladovania zodpovedá užívateľ a nemajú byť zvyčajne dlhšie ako 24 hodín pri 2 až 8 °C, pokiaľ sa rozpustenie / riedenie nevykonalo pri kontrolovaných a platných aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C až 8 °C).

Podmienky na uchovávanie rozpusteného a nariadeného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml injekčné liekovky z bezfarebného skla typu I uzavreté bromobutylovou gumovou zátkou, prekrytou viečkom z hliníka (vnútorný kryt) a polypropylénu (vonkajší kryt zelený).

Veľkosť balenia: 1 alebo 10 injekčných liekoviek. Nie všetky veľkosti balenia sa môžu uvádzať na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Iba na jedno použitie. Nepoužitú časť zničte.

Intravenózna injekcia

Obsah injekčnej liekovky rozpustite v 5 – 10 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Intravenózna infúzia

Obsah injekčnej liekovky rozpustite v 200 – 1000 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Intramuskulárna a subkutánná injekcia

Obsah bleomycínu 15000 IU injekčnej liekovky rozpustite v 1 – 5 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Ak sa v mieste vpichu vyskytne bolesť, do vhodného injekčného roztoku sa môže pridať lokálne anestetikum.

Intraarteriálne podanie

Používa sa pomalá infúzia s roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Intrapleurálne podanie

60 x 10³ IU bleomycínu sa rozpustí v 100 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Lokálne/intranádorové injekcie

Bleomycín sa rozpustí v roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby sa dosiahla koncentrácia 1 – 3 x 10³ IU/ml.

Bezpečné zaobchádzanie

Pri príprave a podávaní cytostatík sú potrebné zvyčajné preventívne opatrenia. Prečítajte si príslušné smernice o bezpečnom zaobchádzaní s antineoplastickými liekmi kvôli informáciám o bezpečnosti a likvidácii odpadu.

Prípravu musí vykonať školený odborný personál. Gravidné ženy sa musia upozorniť, aby sa vyhli zaobchádzaniu s cytostatikami. Príprava sa musí vykonať za aseptických podmienok vo vyhradenej miestnosti. V tejto miestnosti je zakázané fajčiť, jesť alebo piť. Medzi ochranné opatrenia patrí používanie rukavíc, masky, bezpečnostných ochranných okuliarov a ochranného odevu. Odporúča sa používanie digestora s laminárnym prúdením vzduchu (LAF). Pri podávaní sa majú používať rukavice. Postupy likvidácie musia prihliadať na cytotoxický charakter tejto látky. Musí sa vylúčiť priamy kontakt s pokožkou, očami a sliznicami. Pri priamom kontakte okamžite dôkladne umyte vodou. Na čistenie pokožky môže byť použité mydlo. Zvýšená opatrnosť je potrebná pri manipulácii s exkrétmi a zvratkami.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Nemecko
Tel.: +49 4103 8006-0
Fax: +49 4103 8006-100

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0165/11-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. marca 2011
Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. augusta 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2023